

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ГОРДЕЕВ СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
академик РАН, профессор, доктор медицинских наук
Стилиди Иван Сократович

Москва — 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эпидемиология редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала	13
1.2 Нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринный рак толстой кишки	15
1.3 Аноректальная меланома	26
1.4 Перстневидноклеточный рак толстой кишки.....	35
1.5 Плоскоклеточный рак анального канала	39
1.6 Плоскоклеточный рак прямой кишки	49
1.7 Неэпителиальные опухоли толстой кишки	53
1.8 Проблемы изучения редких злокачественных новообразований	59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И СБОР ДАННЫХ.....	62
ГЛАВА 3. МЕЛАНОМА ТОЛСТОЙ КИШКИ И АНАЛЬНОГО КАНАЛА.....	71
3.1 Введение.....	71
3.2 Материалы и методы.....	72
3.3 Меланома ободочной кишки.....	74
3.4 Характеристика группы пациентов с аноректальной меланомой.....	75
3.5 Результаты лечения нематастатической аноректальной меланомы	82
3.6 Анализ факторов общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с нематастатической аноректальной меланомой	102
3.7 Результаты лечения метастатической аноректальной меланомы	105
3.8 Анализ факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с метастатической аноректальной меланомой	113
3.9 Обсуждение.....	114
ГЛАВА 4. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ.....	121
4.1 Введение.....	121
4.2 Материалы и методы.....	122
4.3 Характеристика исследуемой группы.....	125

4.4 Результаты лечения нематастатических нейроэндокринных опухолей G2 и G3 и нейроэндокринного рака толстой кишки	131
4.5 Анализ факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с нематастатическими нейроэндокринными опухолями G2/G3 толстой кишки.....	147
4.6 Анализ факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с нематастатическим нейроэндокринным раком толстой кишки	149
4.7 Результаты лечения метастатических нейроэндокринных опухолей G2-G3..	153
4.8 Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость пациентов с метастатическими нейроэндокринными опухолями G2-G3	161
4.9 Результаты лечения метастатического нейроэндокринного рака.....	162
4.10 Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость пациентов с метастатическими НЭР.....	168
4.11 Обсуждение.....	170
ГЛАВА 5. ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ.....	176
5.1 Введение.....	176
5.2 Материалы и методы.....	176
5.3 Характеристика исследуемой группы.....	179
5.4 Результаты лечения нематастатического перстневидноклеточного рака толстой кишки	184
5.5 Анализ факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с нематастатическим перстневидноклеточным раком толстой кишки	197
5.6 Результаты лечения метастатического перстневидноклеточного рака толстой кишки.....	200
5.7 Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость пациентов с метастатическим перстневидноклеточным раком толстой кишки.....	206
5.8 Обсуждение.....	207
ГЛАВА 6. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛА.....	213
6.1 Введение.....	213

6.2 Трёхкомпонентный режим ХЛТ плоскоклеточного рака анального канала с использованием оксалиплатина.....	214
6.3 Пилотное исследование трёхкомпонентного режима ХЛТ плоскоклеточного рака анального канала с использованием паклитаксела	216
6.3.1 Методы	216
6.3.2 Результаты.....	220
6.4 Рандомизированное клиническое исследование 3 фазы по эффективности трёхкомпонентного режима ХЛТ плоскоклеточного рака анального канала с использованием паклитаксела	225
6.4.1 Методы исследования 3 фазы	225
6.4.2 Результаты исследования 3 фазы	228
6.5 Обсуждение.....	240
ГЛАВА 7. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПРЯМОЙ КИШКИ	244
7.1 Введение.....	244
7.2 Методы	244
7.3 Характеристика исследуемой группы.....	246
7.4 Результаты лечения плоскоклеточного рака прямой кишки	249
7.5 Исследование случай-контроль результатов лечения плоскоклеточного рака прямой кишки и плоскоклеточного рака анального канала	253
7.6 Обсуждение.....	256
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ.....	259
ВЫВОДЫ	262
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	264
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	265
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	267

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её 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 клинические 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.

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 исследования

Разработан и внедрён в практику многоцентровой реестр учёта результатов лечения пациентов с редкими ЗНО толстой кишки и анального канала. Разработана новая схема ХЛТ неметастатического 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.

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 (паклитаксел 45 мг/м² еженедельно, капецитабин 625 мг/м² 2 раза в сутки внутрь в дни ЛТ и митомицин С 10 мг/м² в/в в день 1) вместо 2-компонентной (капецитабин 825 мг/м² 2 раза в сутки внутрь в дни ЛТ и митомицин С 12 мг/м² в/в в день 1) на фоне стандартного лучевого лечения. При показателе α 0,05, мощности 80% и возможной потере данных 10% необходимо было включить по 157 пациентов в каждую группу.

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.

Положения, выносимые на защиту

1 Редкие ЗНО составляют 6% всех новообразований толстой кишки и анального канала в практике специализированной онкологической клиники в Российской Федерации. Необходим 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 может улучшить 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертационной работы лежат в основе 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.

Достоверность представленных в диссертации данных подкреплена современными методами статистического анализа. Для оценки отдалённых

результатов лечения медиана наблюдения в исследуемых группах составила более пяти лет.

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 (химиотерапевтического) № 1, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, патологоанатомического отделения НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиотерапии НИИ КЭР 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?».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала

Понятие «редкое злокачественное новообразование» (ЗНО) не имеет единого принятого определения. Специалисты европейского проекта по изучению редких форм рака «RARECARE» используют критерий встречаемости ниже 6 случаев на 100 тысяч населения, чтобы классифицировать заболевание как редкое [36, 69, 85]. В то время как вклад каждого отдельного такого ЗНО в общую структуру заболеваемости и смертности крайне мал, их суммарная доля может достигать 20%-24% среди всех впервые выявленных онкологических заболеваний [36]. Это больше, чем любой отдельно взятый вид рака. При этом до 14% всех редких ЗНО взрослых приходится на опухоли желудочно-кишечного тракта [163]. Учитывая высокую долю в структуре заболеваемости и отсутствие стандартизованного лечения, они значительно влияют и на общие показатели смертности от онкологических заболеваний [143, 149]. Данные об эпидемиологии редких ЗНО в России отсутствуют, т.к. официальная статистика представлена только с учётом разделения нозологий по МКБ-Х без учёта гистологического типа опухолей. В Европе констатируется ежегодный прирост доли редких ЗНО в структуре онкологической заболеваемости в 0,5%. [85]. При этом 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с редкими ЗНО достоверно ниже, чем у пациентов с более часто встречающимися ЗНО: 48,5% и 63,4%, соответственно.

В связи со сложностью диагностики и отсутствием единых принятых стандартов лечения, качественная медицинская помощь пациентам с редкими ЗНО возможна лишь в высокоспециализированных центрах и при условии концентрации соответствующего потока пациентов. Однако организационно это представляет сложную задачу и требует отлаженной работы цепи маршрутизации и постоянного внутреннего контроля. В связи с этими и другими проблемами пациенты с редкими ЗНО часто получают неоптимальную медицинскую помощь, онкологические результаты лечения остаются низкими во всём мире [212]. Несмотря на рекомендации по концентрации таких пациентов в

узкоспециализированных клиниках, в Европе онкологи констатируют децентрализацию медицинской помощи по данному направлению [85]. В России одним из путей решения этой задачи стало обязательное консультирование пациентов с рядом редких ЗНО в федеральных специализированных центрах с использованием телемедицины, согласно приказу Минздрава РФ №116н [1]. Однако список редких ЗНО, включённых в приказ, пока не является полным, а сам приказ не в полной мере исполняется всеми лечебными учреждениями. Для сравнения – в приказ включены 11 видов ЗНО по МКБ-0 против 198, выделенных группой RARECARE в Европе [85].

Даже в условиях высокоспециализированных медицинских учреждений лечение редких ЗНО представляет большую сложность. Эти заболевания представляют собой очень разнородную группу и оказываются в компетенции различных мультидисциплинарных команд. Нам видится, что в каждой из таких команд должен присутствовать специалист (или специалисты), чья сфера научных и клинических интересов лежит в области лечения редких заболеваний. Примером такой работы является настоящее диссертационное исследование, основанное на анализе более чем 20-летнего опыта работы мультидисциплинарной команды по лечению злокачественных новообразований ободочной, прямой кишки и анального канала.

Редкие ЗНО толстой кишки и анального канала составляют 3%-5% от всех ЗНО данной локализации по данным американского регистра SEER. При этом заболеваемость для всех отдельных гистологических форм, за исключением плоскоклеточного рака толстой кишки, имеет выраженную тенденцию к росту (на 3,1%-9,4%) [134]. К редким ЗНО толстой и анального канала относятся:

- нейроэндокринные опухоли (1,8% от всех ЗНО ободочной, прямой кишки и анального канала);
- первичные лимфомы толстой кишки (0,1%-1% от всех ЗНО ободочной, прямой кишки и анального канала);
- гастроинтестинальные стромальные опухоли и другие виды сарком (0,9% от всех ЗНО ободочной, прямой кишки и анального канала);

- меланомы толстой кишки и анального канала (0,5%-1% от всех ЗНО ободочной, прямой кишки и анального канала);

- плоскоклеточный рак толстой кишки (0,1% от всех ЗНО ободочной, прямой кишки и анального канала) [248].

- плоскоклеточный рак анального канала (наиболее частая гистологическая форма ЗНО анального канала, заболеваемость 1-2 человека на 100 тысяч населения) [58];

- перстневидноклеточный рак толстой кишки (менее 1% всех ЗНО толстой кишки, частота встречаемости 0,07-0,17 на 100 тысяч населения) [114, 137].

Мы подробнее остановимся на ключевых вопросах диагностики и лечения каждого из этих заболеваний в рамках обзора литературы.

1.2 Нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринный рак толстой кишки

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) толстой кишки – разнообразная группа заболеваний, как по частоте выявляемости, так и по прогнозу. При скрининговой колоноскопии НЭО выявляют у 0,17% пациентов [126]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского Общества по Изучению Нейроэндокринных Опухолей (ENETS), для определения тактики лечения важны 3 основные прогностические критерия: степень злокачественности (G), локализация и размер опухоли [221].

Степень злокачественности нейроэндокринных опухолей принято определять в зависимости от показателя индекса митотической активности Ki-67.[39, 77]. Опухоли с индексом Ki-67 меньше или равным 2% имеют низкую степень злокачественности (G1; в более ранней номенклатуре их было принято называть карциноидами), с индексом Ki-67 3%-20% - промежуточную степень злокачественности (G2), опухоли с индексом Ki-67 более 20% - высокую степень злокачественности (G3; в современной номенклатуре их принято называть нейроэндокринным раком). Feola T. с соавт. предложили дополнительно разделить группу нейроэндокринного рака (G3) на 2 подгруппы: с индексом Ki-67 менее 55% или более или равным 55% [77]. В проведенном ими систематическом

обзоре 8 публикаций они установили, что данный критерий достоверно коррелирует с прогнозом заболевания. Различия в медиане ОБ достигали 31 мес. и 9 мес. соответственно в работе Carlsen E. соавт.[45] , 4 мес. и 19,5 мес. в работе Hentic O. с соавт [105]. Тем не менее, популяции в данном обзоре не были стандартизованы в зависимости от локализации НЭР, что ограничивает применимость полученных результатов. Следует также отметить, что степень злокачественности не всегда коррелирует со степенью дифференцировки при НЭО. Так, AlSaffar A. с соавт. предложили отдельно рассматривать подгруппу пациентов с высокодифференцированным НЭР G3, что в последующем послужило причиной модификации существующей классификации и появления термина НЭО G3 [18]. Прогноз пациентов с такими формами заболеваний авторы оценивают как промежуточный между НЭО и НЭР [6]. Несмотря на большое количество прогностических подгрупп, которые потенциально можно выделить при НЭО на основании анализа степени дифференцировки и индекса пролиферативной активности Ki-67%, при определении тактики лечения наиболее принципиально различие между НЭО и НЭР. Но для начала остановимся на других двух важных прогностических критериях: локализации и размере опухоли.

Исходная локализация играет важную роль при определении прогноза НЭО, даже в пределах толстой кишки. Так, по данным Broecker J. с соавт., НЭО ободочной кишки чаще имеют признаки лимфоваскулярной инвазии (100% и 17%, $p=0,05$) и более выраженную глубину инвазии (80% и 8%, $p=0,01$) [41]. По данным анализа базы SEER медиана ОБ не отличается при НЭР правых и левых отделов толстой кишки (22,3 месяца и 22,6 месяцев соответственно), но достоверно отличается при НЭР толстой кишки с метастазами в печени: 15,4 месяца при правосторонней локализации и 9,6 месяцев при левосторонней ($p=0,035$) [43]. В клинических рекомендациях ENETS локальные методы удаления допускаются для НЭО размерами до 2 см при локализации в прямой кишке и при размерах не более 1 см при локализации в ободочной кишке [221].

Размер опухоли особенно важно учитывать при решении вопроса о возможности локального удаления НЭО. Так, риск метастатического поражения

регионарных лимфатических узлов при НЭО толстой кишки размерами до 1 см составляет 3%-4% [14, 90]. При этом более 60% НЭО размерами более 2 см метастазируют в регионарные лимфоузлы [272]. Доказательных данных для подгруппы пациентов с НЭО опухолями от 1 см до 2 см в диаметре не получено, в связи с чем группой ENETS были установлены дифференцированные показания к их лечению в зависимости от локализации. Локальное лечение допустимо для НЭО ободочной кишки при размерах не более 1 см, учитывая более высокую частоту лимфоваскулярной инвазии опухолей ободочной кишки и меньший риск и долгосрочные функциональные последствия резекций ободочной кишки. Для НЭО прямой кишки локальное удаление допустимо при размерах до 2 см, учитывая потенциально большее влияние резекций прямой кишки на качество жизни, а также доступность таких методик, как трансанальное эндоскопическое удаление опухоли, потенциально снижающих риск R1 резекций [37, 221]. Признаки инвазии мышечного слоя стенки кишки (по данным эндоскопического ультразвукового исследования) являются противопоказанием для локальных методов удаления опухоли, за исключением опухолей прямой кишки менее 1 см в диаметре [221].

Трансанальная эндоскопическая операция (ТЭО) является методом выбора лечения НЭО прямой кишки до 2 см в диаметре. В рамках ретроспективного исследования при сравнении 59 пациентов, которым была выполнена ТЭО с 226 пациентами, которым была выполнена эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое, частота R0 удаления была достоверно выше в пользу ТЭО (92,3% и 71,2%, $p=0,005$) [201]. Только у 2 из 285 пациентов в обеих группах было отмечено прогрессирование заболевания: рецидив у 1 пациента и развитие метастазов в печени у другого. Также 9,6% пациентов в каждой группе было выполнено радикальное хирургическое лечение в связи с выявленной после эндоскопического удаления лимфоваскулярной инвазией. В другом крупном ретроспективном исследовании выполнение ТЭО 144 пациентам позволило достичь R0 резекции у 98,6% больных [233]. Только у 2 пациентов в дальнейшем выявлены метастазы НЭО. Доступность ТЭО при локализации опухоли в прямой

кишке – дополнительный аргумент в пользу расширения показаний к локальным методам лечения при этой локализации.

Таким образом, НЭО G1-G2 – редкое заболевание с благоприятным прогнозом, лечение которого лежит преимущественно в сфере профессиональных интересов врачей-эндоскопистов (при локализации опухоли в ободочной кишке) или хирургов, специализирующихся на ТЭО (при локализации опухоли в прямой кишке). Риск прогрессирования после локального удаления не превышает 2%-3% [221]. При этом следует отметить, что лечение НЭО G1-G2, не подходящие под критерии локального удаления (размер более 1 см при локализации опухоли в ободочной кишке; размер более 2 см при локализации опухоли в прямой кишке; признаки инвазии мышечного слоя стенки кишки) нигде специально не рассматривается. Кроме того, ряд авторов ставит под сомнение оправданность объединения групп НЭО G1 и G2 при определении плана лечения. Так, Li Y. с соавт. на основании собственного опыта лечения 515 пациентов с НЭО G1 и 86 пациентов с НЭО G2 установили, что НЭО G2 достоверно чаще имеют глубину инвазии за пределы подслизистого слоя (92,6% и 42,8%, $p < 0,001$), признаки лимфоваскулярной инвазии (3,6% и 16,9%, $p < 0,001$), поражение регионарных лимфатических узлов (5,2% и 44,2%, $p < 0,001$), наличие отдалённых метастазов (2,1% и 31,4%, $p < 0,001$) [154]. Конечно, при наличии инвазии далее подслизистого слоя 92,6% пациентов из исследуемой группы не были кандидатами для проведения локальных методов удаления опухоли в соответствии с рекомендациями ENETS. Однако, если предположить, что исходная клиническая картина опухолей G2, представленная Li Y. с соавт. будет схожа с данными других клиник, то, возможно, стоит рассматривать радикальное хирургическое лечение как основное для всех НЭО G2. Объединение НЭО G1 и G2 в одну группу (ранее для её обозначения использовался термин «карциноид») основано на данных об их благоприятном прогнозе и низком риске прогрессирования. Однако 80%-90% этой группы всегда будут составлять НЭО G1, которые встречаются значительно чаще. Насколько адекватно оценено влияние НЭО G2 на отдалённые результаты лечения, учитывая, что информация о

деления G1-G2 отсутствует у 59,9% пациентов в национальных регистрах [292]? Нам видится высокоактуальным изучение клинических характеристик НЭО G2 и разработка для них отдельных алгоритмов лечения, без объединения их в группу заболеваний с условно-доброкачественным течением под общим названием НЭО или карциноиды.

Наиболее редким и сложным для лечения заболеванием остаётся нейроэндокринный рак (НЭР) толстой кишки. Гистологически его принято делить на крупноклеточный и мелкоклеточный НЭР [138]. Наиболее часто (в 75% случаев) встречается крупноклеточный НЭР, для него характерна локализация в правых отделах толстой кишки [44]. Для постановки диагноза необходимо проведение иммуногистохимического исследования (ИГХ), характерна экспрессия хромогранина А, синаптофизина и CD56. Мелкоклеточный рак чаще развивается в левых отделах толстой кишки, характерен инфильтративный рост со множественными некрозами. Характерны показатели Ki-67 выше 50%. Деление на крупноклеточный и мелкоклеточный рак толстой кишки, вероятно, не имеет клинического значения, в ряде исследований показано отсутствие влияния этого фактора на отдалённые результаты лечения [234, 243]. Медиана ОБ пациентов с впервые выявленным НЭР толстой кишки, по данным ретроспективных исследований, не превышает 9-11 месяцев [33, 78]. При этом, в отличие от аденокарциномы толстой кишки, отдалённые результаты никак не изменились за последние десятилетия, несмотря на развитие методов хирургического и комбинированного лечения [231]. Более того, популяционные данные позволяют предположить, что многие из используемых нами методов лечения не влияют на выживаемость пациентов с НЭР толстой кишки. Так, Wu Z. с соавт. на основании анализа результатов лечения 318 пациентов из регистра SEER установили, что на ОБ не влияют ни проведение адъювантной химиотерапии с использованием аналогов пиримидина ($p=0,898$ – по сравнению с отсутствием химиотерапии), ни проведение адъювантной химиотерапии этопозидом и цисплатином ($p=0,275$ – по сравнению с отсутствием химиотерапии) при нематастатических формах заболевания, ни хирургическое лечение при

метастатическом заболевании ($p=0,385$ – по сравнению с отсутствием хирургического лечения) [278].

Мы провели анализ всех сравнительных исследований, в которых изучалась роль хирургического лечения при неметастатическом НЭР. В таблицу 1 внесены только данные анализа подгрупп пациентов без отдалённых метастазов.

Таблица 1 — Отдалённые результаты лечения неметастатического НЭР толстой кишки в зависимости от проведения хирургического лечения

Автор, год	N пациентов	Хирургическое лечение, N(%)	Медиана ОВ с операцией, мес.	Медиана ОВ без операции, мес.	p
Smith J. с соавт., 2014 [240]	41	29(71%)	27,4	20,3	0,170
Fields A. с соавт., 2019 [78]	272	--	10,5	6,9	<0,001
Balasubramanyam с соавт., 2019 [27]	149	83(55,7%)	23,9	24,9	0,942
Conte B. с соавт., 2017 [59]	35	30 (85,7%)	15,4	17,4	>0,050
Shafqat H. с соавт., 2015 [231]	502	440 (88%)	21,0	10,0	<0,001
Modrek A. с соавт., 2015 [179]	68	40 (58,8%)	-	-	0,080

Хирургическое лечение является единственным методом, который может влиять на отдалённые результаты лечения пациентов с НЭР толстой кишки. Как следует из представленной таблицы, только в работе Fields A. с соавт. и Shafqat с соавт. продемонстрировано преимущество хирургического лечения. Хотя это и наиболее крупные из приведённых исследований, их результаты противоречат всем остальным работам. Fields A. с соавт. не исключают, что селекция пациентов могла повлиять на полученные ими результаты, учитывая, что в их работе также было продемонстрировано повышение выживаемости за счёт удаления первичной опухоли в группе диссеминированных пациентов [78]. В работе Shafqat H. с соавт. хирургическое лечение обеспечивало повышение ОВ только в подгруппе

пациентов с крупноклеточным НЭР (медиана ОВ 21 месяц и 6 месяцев соответственно, $p < 0,0001$), но не достигалось при мелкоклеточном НЭР (медиана ОВ 18 месяцев и 14 месяцев соответственно, $p = 0,95$) [231]. В исследовании Conte В. с соавт., хотя и не было продемонстрировано достоверных преимуществ хирургического лечения, была выражена тенденция к более высокой медиане ОВ между группами только хирургического лечения и хирургического лечения с периоперационной терапией (15,4 месяца и 20,4 месяца, $p = 0,08$) [59]. При этом медиана ОВ пациентов, которые получали только нехирургические методы лечения (химиолучевая (ХЛТ) у 4 пациентов и ХТ у 1 пациента) составила 17,4 месяца. Подобные данные позволяют предположить, что долгосрочной выживаемости возможно добиться только у пациентов, чувствительных к лучевой или химиотерапии, в то время как вклад хирургического компонента минимален или отсутствует.

Большой интерес представляет роль ЛТ в лечении НЭР прямой кишки. Данный метод является неотъемлемым компонентом лечения многих форм аденокарциномы прямой кишки. Проведение ЛТ до операции также может повлиять на размеры опухоли и вероятность достижения R0 резекции. В таблице 2 мы собрали имеющиеся в литературе данные о применении ЛТ при НЭР прямой кишки.

Таблица 2 - Результаты применения предоперационной ЛТ при неметастатическом НЭР прямой кишки

Автор, год	N пациентов, получавших ЛТ	Полный ответ на лечение, N(%)	Медиана ОВ с ЛТ*, мес.	Медиана ОВ без ЛТ, мес.	p
Smith J. с соавт., 2014 [240]	8	3 (37,5%)	15,1	15,6	0,660
Fields A. с соавт., 2019 [78]	-	-	-	-	0,300
Balasubramanyam с соавт., 2019 [27]	10	-	92,0	27,2	0,100

Conte B. с соавт., 2017 [59]	11	-	17,4	15,4	>0,050
Aytac E. с соавт., 2014 [24]	7	1(14,3%)	-	-	-
Voong R. с соавт., 2017 [266]	10	0	20,6	-	-
Wang Z. с соавт., 2019 [269]	5	1 (20%)	-	-	-
Modrek A. с соавт., 2015 [179]	43	-	28,0	8,0	0,009
Brieau V. с соавт., 2015 [40]	12	5(41,7%)	39,2	49,1	0,420

* *ОВ – общая выживаемость, ЛТ – лучевая терапия*

Режимы ЛТ были различны во всех исследованиях и даже внутри каждого из исследований, однако следовали определённым правилам: СОД составляла не менее 45 Гр, фракциями по 1,8-2,0 Гр, более чем у 90% пациентов ЛТ проводили на фоне ХТ аналогами пиримидина или комбинацией аналогов пиримидина и цисплатина. В исследовании Voong R. с соавт. ни у одного из 9 пациентов, получавших ХЛТ до операции, не был достигнут полный морфологический ответ на лечение, однако у 7 из 10 пациентов, получавших ЛТ до или после операции, достигнут стойкий локорегионарный контроль [266]. В исследовании Fields A. с соавт., 2019 [78] был проведён анализ ОВ в зависимости от использования ЛТ, однако в него были включены все пациенты, вне зависимости от наличия диссеминированных форм заболевания. Конкретные показатели выживаемости также не были приведены авторами. Влияние ЛТ на ОВ было продемонстрировано только при анализе регистра SEER, однако в исследуемых группах операция была выполнена только 32,6% пациентов в группе ЛТ и 50% пациентов в группе без ЛТ, данные об оценке эффекта ЛТ отсутствуют [179]. Ни в одной из приведённых работ не был выполнен анализ роли ЛТ с учётом других проведённых методов лечения. Следует заключить, что мы не можем судить о

влиянии ЛТ на отдалённые результаты лечения при НЭР, учитывая высокую гетерогенность и отсутствие объективного сравнения в опубликованных работах. Тем не менее, ряд клинических наблюдений полного клинического ответа и долгосрочной выживаемости после использования ЛТ при НЭР прямой кишки говорит об актуальности изучения этого метода лечения [66, 103]. Так, в клинике Мауо предоперационная ЛТ была применена у 11 из 15 пациентов с неметастатическим НЭР прямой кишки, получавших лечение с 2000 года [263].

Ещё одним важным вопросом в лечении НЭР толстой кишки является выбор оптимального режима первой линии ХТ. Данные о чувствительности НЭР толстой кишки к ХТ в основном экстраполированы на основании опыта лечения нейроэндокринных опухолей других локализаций, в первую очередь – мелкоклеточного рака лёгкого. Одним из основных используемых режимов является комбинация этопозида и цисплатина. Данные литературы о частоте ответа НЭР на различные режимы ХТ первой линии приведены в таблице 3. Учитывались только публикации, в которых были представлены результаты для группы НЭР толстой кишки отдельно от НЭР других локализаций.

Таблица 3 - Эффективность ХТ первой линии при НЭР толстой кишки

Автор, год	N	Схема лечения	Полный или частичный ответ на лечение, N(%)	Стабилизация, N(%)	Медиана ОБ с ХТ*, мес.	p
Smith J. с соавт., 2014 [240]	48	-	31 (64,6%)		10,0	-
Balasubramanyam с соавт., 2019 [27]	323	-	-	-	7,4	<0,001
Conte B. с соавт., 2017 [59]	78	-	42%	28%	-	-
Sorbye с соавт., 2013 [244]	64	-	16%-23%	28%-53%	8,0	-
Patta A. с соавт. [204]	8		5(62,5%)	-	9,5	

* ОБ – общая выживаемость, ХТ – химиотерапия

В исследовании Sorbye с соавт., 2013 [244] были включены пациенты с НЭР различных органов ЖКТ. Авторы сравнивали эффективность различных режимов ХТ по сравнению с симптоматической терапией, вне зависимости от локализации опухоли. Большинство пациентов получали лечение этопозидом и цисплатином (51%). При этом при сравнении эффективности режимов этопозид и цисплатин, карбоплатин и этопозид, а также карбоплатин, этопозид и винкристин достоверных различий не получено ни по частоте объективных ответов, ни по показателям ОВ. Стоит отметить, что частота ответа на лечение (стабилизация, частичный или полный ответ на лечение) была выше в группе НЭР прямой кишки по сравнению с ободочной (76% и 44% соответственно). Проведение ХТ достоверно увеличивало медиану ОВ с 1 месяца до 11 месяцев во всей исследуемой группе, но результаты в зависимости от локализации первичной опухоли недоступны. Медиана ОВ пациентов с НЭР ободочной кишки была достоверно ниже, чем пациентов НЭР поджелудочной железы (8 месяцев и 15 месяцев, соответственно). В исследовании Conte V. с соавт., 2017 [59] частота объективного ответа (частичный и полный ответ) была значительно выше (42%), при этом у 34 пациентов была использована комбинация препаратов платины с этопозидом и у 35 – с иринотеканом. При этом частота достижения объективного ответа не зависела от выбранного режима (40,4% и 43,8% соответственно, $p=0,48$). Схожие результаты были получены Zhang P. с соавт. в рамках рандомизированного исследования эффективности комбинации цисплатина с этопозидом или иринотеканом у 66 пациентов с НЭР органов ЖКТ (из них у 11 – НЭР толстой кишки). Частота объективного ответа на лечение была одинакова в обеих группах и составила 42,4%, а медиана ОВ 11,3 месяца и 10,2 месяцев соответственно ($p=0,37$) [290].

Balasubramanyam с соавт. [27] сравнили медиану ОВ пациентов, получавших ХТ или симптоматическую терапию. Хотя различия и были статистически достоверны (7,4 месяца и 1,5 месяца, $p<0,001$), авторы отмечают возможно значимое влияние фактора селекции пациентов на полученные результаты.

Таким образом, в литературе накоплено крайне небольшое количество данных об эффективности ХТ первой линии у пациентов с НЭР толстой кишки. Существующие рекомендации основаны преимущественно на исследованиях со смешанными группами пациентов с НЭР органов ЖКТ, при этом прогноз пациентов с НЭР ободочной кишки наиболее неблагоприятный, что ставит под сомнение релевантность получаемых результатов [172, 180]. Сравнительно высокая частота объективных ответов на ХТ первой линии нивелируется последующим быстрым прогрессированием опухолевого процесса, а медиана ОВ не превышает 7-11 месяцев. Наиболее распространёнными режимами являются комбинации цисплатина с этопозидом или иринотеканом, также упоминается использование комбинаций аналогов пиримидина с оксалиплатином или иринотеканом. Данные о преимуществе использования того или иного режима лечения не получены.

1.3 Аноректальная меланома

Аноректальная меланома – заболевание с крайне негативным прогнозом. В связи с его редкостью, единая валидированная классификация отсутствует. Наиболее часто используется стадирование по Stefanou A. с соавт., которое мы и будем использовать в нашей работе [249]. В соответствии с данной классификацией 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.

Первичные меланомы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наиболее часто встречаются в анальном канале (31,4%) и прямой кишке (22,2%, чаще в дистальных отделах), реже – в глотке (32,8%), пищеводе (5,9%), желудке (2,7%), тонкой кишке (2,3%), желчном пузыре (1,4%) [49]. Наиболее редкой локализацией первичной меланомы ЖКТ является ободочная кишка (0,9%).

Когда мы ведём речь о меланоме толстой кишки и анального канала, правильно различать 2 формы заболевания: меланому ободочной кишки и аноректальную меланому.

Первая встречается казуистически редко, в литературе опубликовано всего 20 случаев данного заболевания [84, 136, 174, 220, 223, 286]. Существует 2 основные теории патогенеза меланомы ободочной кишки. Согласно первой, меланома ободочной кишки представляет собой метастаз из спонтанно регрессировавшей меланомы кожи [175, 254]. Сторонники теории эктодермальной дифференцировки предполагают, что меланома ободочной кишки может развиваться в результате миграции клеток нейрального креста в толстую кишку через его каудальные бронхиальные ветви [117]. Уточнение природы данного заболевания может позволить оптимизировать и лечебную тактику.

Аноректальная меланома более распространена, в литературе описано несколько сотен случаев данного заболевания [284]. На молекулярном уровне меланомы слизистых имеют значительные отличия от меланом кожи и, вероятно, требуют отдельных подходов к лечению. Так, частота однонуклеотидных

генетических вариантов и мутационная нагрузка инсерций и делеций при меланоммах слизистых значительно ниже [192].

Учитывая, что все накопленные данные о меланоме прямой кишки и анального канала основаны на результатах анализа данных реестров, в которых практически всегда отсутствует информация о глубине инвазии опухоли в мм, данная классификация имеет очень ограниченную область применения. В реестрах RARECARE и SEER приводится только деление на «локализованные», «местно-распространённые» и «метастатические» формы меланомы, что соответствует I-IIВ, III и IV стадиям по классификации Stefanou A. соответственно. Учитывая асимптомность заболевания, выявить его на стадиях IA-IIA возможно только в рамках случайных находок при профилактическом обследовании, наиболее часто – после операций, выполненных по поводу геморроя или анальной трещины.

Согласно данным американского регистра SEER 3-летняя ОВ пациентов при I-II стадии заболевания составляет не более 33%, а при III стадии - всего 19% [47]. В литературе накоплено крайне мало информации о лечении данного заболевания. В качестве основного метода наиболее часто используют местное иссечение (но частота рецидивов достигает 90%), ЛТ использовали в ряде наблюдений, но не показали влияния на ОВ, не было продемонстрировано влияния ни одной из схем химио-, таргетной или иммунотерапии на ОВ [46, 62, 247].

Одним из наиболее важных вопросов в лечении данного заболевания нам представляется обоснованность выполнения расширенных операций. Учитывая, что наиболее частой локализацией меланомы прямой кишки и анального канала является анальный канал или нижеампулярный отдел прямой кишки, то единственным вариантом радикального удаления опухоли становится брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки [247]. Учитывая калечащий характер данной операции и крайне негативный прогноз заболевания, возникает вопрос об обоснованности её выполнения и степени влияния на отдалённые результаты и качество жизни (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение эффективности локального иссечения и радикального хирургического лечения при меланоме прямой кишки и анального канала

Автор, год	Дизайн исследования	Стадии, число пациентов	Различия в ОВ в зависимости от объёма операции
Jutten E. с соавт., 2021 [127]	Мета-анализ	I-III (N=1858)	ОШ 1,19 (p=0,35) для I-III стадии ОШ 1,30 (p=0,49) для I стадии ОШ 1,61 (p=0,33) для II стадии
Smith H. с соавт., 2020 [239]	Мета-анализ	I-IV (N=1301)	ОР 0,8 (p=0,13)
Matsuda A. с соавт., 2015 [164]	Систематический обзор	I-IV (N=1006)	ОШ 1,14 (p=0,54)
Lei X. с соавт., 2022 [151]	Анализ регистра	I-II (N=302) III (N=204) IV (N=217) Неизвестно (N=72)	p=0,238
Jutten E. с соавт., 2021 [128]	Анализ регистра	I-II (N=71) III (N=32)	I-II стадия: 5-летняя ОВ 21,7% и 13,7%, p=0,228 III стадия: 5-летняя ОВ 11,1% и 8,7%, p=0,741
Menon H. с соавт., 2020	Анализ регистра	I-III (N=116) IV (N=209)	I-III стадия: p=0,77
Taylor J. с соавт., 2019 [258]	Анализ регистра	I-IV (N=1331)	p>0,05

Bleicher J. с соавт., 2021 [35]	Мультицентровое ретроспективное исследование	I-II (N=12) III (N=8) IV (N=4)	ОР 1,4 (95%ДИ 0,3-6,8)
Ogata D. с соавт., 2022 [196]	Одноцентровое ретроспективное исследование	I-III (N=35)	ОР 1,85 (p=0,39)
Kottakota с соавт., 2021 [147]	Одноцентровое ретроспективное исследование	I-II (N=38)	Медиана ОВ 37 мес. и 16 мес., p=0,317
Chen H. с соавт., 2016 [47]	Анализ регистра	I-II (N=232) III (N=165)	I-II стадия: медиана ОВ 30 мес. и 35 мес., p=0,358 III стадия: медиана ОВ 23 мес. и 18 мес., p=0,583
Iddings D. с соавт., 2010 [115]	Анализ регистра	I-III (N=143)	Медиана ОВ 18 мес. и 16 мес., p=0,775
Kolosov A. с соавт., 2021 [142]	Одноцентровое ретроспективное исследование	I-IV (N=17)	p>0,05

В таблице 4 мы привели сводные результаты опубликованных систематических обзоров литературы и мета-анализов, посвящённых сравнению эффективности локального иссечения и радикального хирургического лечения при меланоме прямой кишки и анального канала. Также мы дополнили таблицу

рядом новых публикаций, данные которых не были включены в рассматриваемые мета-анализы.

Все исследования были ретроспективными с низким уровнем доказательности, однако ни в одном не было продемонстрировано достоверного влияния объёма операции на ОВ пациентов с аноректальной меланомой. В мета-анализе Smith H. с соавт. [239] даже не было получено данных о преимуществе радикального хирургического лечения в обеспечении локального контроля заболевания (ОР 0,71, 95%ДИ 0,44-1,14, $p=0,16$). В более раннем систематическом обзоре Matsuda A. с соавт. [164] демонстрировалось преимущество БПЭ в снижении риска рецидива меланомы (ОР 0,18, 95%ДИ 0,09-0,36, $p<0,00001$), но это не приводило к различия в ОВ ($p=0,54$). Наиболее доказательные данные получены в работе Lei X. с соавт. [151], в которой пациенты из реестра SEER в 2 группах (в зависимости от объёма хирургического лечения) были ретроспективно сопоставлены по основным клиническим параметрам. Однако различий в ОВ также получено не было ($p=0,238$). В исследовании Kottakota с соавт. [147] также не было получено достоверных различий в ОВ в группе пациентов с I-II стадией меланомы анального канала, при этом была выраженная тенденция к лучшим результатам лечения в группе местного иссечения. При анализе данных регистра Нидерландов Jutten E. с соавт. [128] также продемонстрировали тенденцию к более высокой выживаемости у пациентов после местного иссечения по сравнению с брюшно-промежностной экстирпацией. Парадоксально, авторы также продемонстрировали 5-летнюю ОВ у 11,1% с меланомой анального канала с поражением регионарных лимфатических узлов после локального иссечения опухоли без лимфодиссекции. Подобных данных не было в других исследованиях. Следует отметить, что в этом исследовании пациентам с III стадией заболевания достоверно чаще проводили БПЭ по сравнению с пациентами с I-II стадией заболевания, что могло повлиять на полученные результаты (72% и 32%, $p<0,00001$). Только в исследовании Chen H. с соавт. [47] была отмечена тенденция к более высокой выживаемости после БПЭ у пациентов

с III стадией аноректальной меланомы, однако эти показатели не достигли статистически достоверных значений.

Несмотря на отсутствие данных о преимуществе БПЭ в лечении пациентов с местно-распространённой аноректальной меланомой, в отдельных клинических наблюдениях использование агрессивного хирургического подхода позволило достичь отдалённых результатов лечения, которые были бы невозможны при оставлении неудалённых поражённых регионарных лимфатических узлов. Так, среди 4 пациентов, которым Falch С. с соавт. выполнили БПЭ по поводу аноректальной меланомы III стадии, 2 живы через 1,5 года и 8,5 лет после операции без признаков заболевания [75]. Nagaoka Т. с соавт. демонстрирует, что 1 из 4 пациентов с аналогичной формой заболевания жив без признаков заболевания через 3,6 лет после выполненной БПЭ [186]. В исследуемой группе Wanebo Н. с соавт. 1 из 6 пациентов с аноректальной меланомой с поражением регионарных лимфатических узлов жив через 5 лет после БПЭ [267]. Обосновано ли всем пациентам с распространёнными формами аноректальной меланомы отказывать в радикальном хирургическом лечении, если мы знаем, что оно потенциально может быть единственным, позволяющим достичь долгосрочной выживаемости?

Поражение паховых лимфатических узлов может быть одним из наиболее негативных прогностических факторов [115, 206]. Тем не менее, долгосрочная выживаемость возможна после выполнения паховой лимфодиссекции у пациентов с поражёнными лимфатическими узлами [206]. Ряд авторов предлагают дополнять широкое местное иссечение опухоли рутинным определением сторожевых лимфатических узлов и решать вопрос о выполнении расширенных операций только после этого исследования [115, 142, 162]. Таким образом, на основании анализа литературы, можно говорить о том, что проведение БПЭ по сравнению с местным иссечением достоверно не влияет на ОВ в общей популяции, но может быть единственным методом, обеспечивающим долгосрочную выживаемость у ряда пациентов. Определение подгруппы больных,

которым необходимо радикальное хирургическое лечение, является одной из задач данной диссертационной работы.

Вопрос о целесообразности проведения адъювантной химиотерапии после радикального хирургического лечения аноректальной меланомы остаётся нерешённым. Единственное исследование, посвящённое этому вопросу, было проведено в Китае [155]. Авторам удалось провести проспективное рандомизированное исследование с 3 сравнительными группами, в которое было включено 189 пациентов с меланомой слизистых, из них у 56 была аноректальная меланома. Авторы сравнивали результаты активного динамического наблюдения, адъювантной терапии интерфероном и адъювантной терапии комбинацией темозоламида и цисплатина. Медиана ОВ составила 21,2 месяца, 40,4 месяцев и 48,7 месяцев, соответственно. Различия в пользу группы пациентов, получавших терапию темозоламидом и цисплатином были статистически достоверны ($p < 0,01$) по сравнению с обеими другими группами. Однако эти данные, безусловно, должны быть валидированы в других центрах. Специалисты онкологического центра Ontario выпустили клинические рекомендации, в которых говорят о возможности применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в качестве адъювантной терапии у пациентов с высоким риском прогрессирования меланом слизистых [208]. Рекомендации основаны на экстраполяции данных, полученных для меланомы кожи, а также данных исследования CheckMate 238, в которое входила небольшая (до 3,2%) подгруппа пациентов с меланомами слизистых [20].

В отношении аноректальной меланомы отсутствуют данные и об эффективности системной терапии. Мы можем с уверенностью говорить только о том, что профиль её чувствительности к лекарственному лечению значительно отличается от такового при меланоме кожи [189, 284].

Shoushtari A. с соавт. проанализировали результаты проведения первой линии химиотерапии у 81 пациента с меланомой слизистых, из которых у 31 была меланома прямой кишки и анального канала [236]. Авторы сравнивали эффективность монокимиотерапии (дакарбазином или темозоламидом) и

полихимиотерапии (комбинацией темозоламида, цисплатина с возможным добавлением третьего препарата). Частота достижения ответа на лечение не различалась в обеих группах и составила 10% и 8% соответственно. Авторы также не нашли различий в отдалённых результатах лечения. В связи с низкой эффективностью химиотерапевтического лечения активно изучается возможность использования таргетной терапии. Известно, что при меланоммах слизистых у 25% пациентов отмечается экспрессия гена c-KIT и у 10% - BRAF [285]. У пациентов с мутацией в гене KIT возможно использование ингибиторов тирозинкиназ, таких как иматиниб, нилотиниб, сорафениб, дасатиниб. Частота ответа на лечение может достигать 23%-54%, однако этот ответ обычно нестойкий, и влияние данной терапии на ОВ остаётся недоказанным [101, 109, 131, 217].

В исследовании Ogata D. с соавт. [196] ОВ пациентов с метастатической меланомой прямой кишки и анального канала была достоверно выше при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа по сравнению с дакарбазином (2-летняя ОВ 61,4% и 0%, $p=0,048$). В другом ретроспективном исследовании сравнивали отдалённые результаты лечения пациентов в зависимости от назначения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, но без учёта других клинических факторов [12]. Всего было включено 47 пациентов, 29 получали иммунотерапию, из них 22 по поводу метастатического заболевания, 7 – в рамках адъювантной терапии. Авторы не отметили различий ни в ОВ, ни в БРВ при использовании иммунотерапии. Аналогичный анализ, учитывающий только факт проведения терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа без дополнительных параметров, был проведён на более крупном клиническом материале из национального канцер-регистра США [258]. Всего был включен 1331 пациент, 16,93% получали иммунотерапию. Авторы продемонстрировали небольшое, но достоверное повышение 2-летней ОВ (42,47% и 49,21%, $p<0,001$) при использовании иммунотерапии. В другом анализе, основанном на данных регистра, назначение химиотерапии не влияло на ОВ пациентов с аноректальной меланомой ($p=0,16$; данные по стадиям и детализация клинических ситуаций не представлены), но использование иммунотерапии

увеличивало ОВ пациентов с метастатическим заболеванием (медиана ОВ 1,33 года и 0,55 лет, $p=0,06$) [171]. Полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в рамках анализа данных крупных регистров группа пациентов, получавших иммунотерапию, всегда будет искусственно отобранной и несопоставимой с группой сравнения. Подобные данные можно учитывать только в отсутствие более доказательных. Таким образом, можно заключить, что достоверные данные об эффективной системной терапии метастатической аноректальной меланомы отсутствуют. Данные низкой степени доказательности говорят в пользу возможности использования иммунотерапии.

1.4 Перстневидноклеточный рак толстой кишки

Перстневидноклеточный КРР – редкий подтип КРР, встречающийся не более чем у 2,4% пациентов и характеризующийся наличием в структуре опухоли не менее 50% клеток с характерным строением [19]. Впервые данный вид заболевания был описан Laufman Н. с соавторами в 1951 году [150]. При гистологическом исследовании определяется большое количество внутриклеточной слизи, оттесняющей все органеллы к периферии, из-за чего образуются характерные структуры в виде «колец» или «перстней» [187].

Характер заболевания значительно отличается от аденокарциномы толстой кишки. Хотя в литературе доступны описания больших групп пациентов из популяционных регистров [281], наиболее наглядными являются сравнительные ретроспективные исследования из опыта отдельных клиник. В таблице 5 мы приводим сравнительный анализ групп пациентов с перстневидноклеточным раком и аденокарциномой толстой кишки по данным ряда исследований.

Korphaisarn К. с соавт. провели сравнительный анализ клинических характеристик 572 пациентов с метастатической аденокарциномой толстой кишки и 35 пациентов с перстневидноклеточным раком прямой кишки. Помимо указанных в таблице 5 параметров, авторы отметили, что при перстневидноклеточном раке достоверно реже встречаются метастазы в печени (6(17,1%) и 440(76,9%), $p<0,001$) и лёгких (6(17,1%) и 388(67,8%), $p<0,001$) и достоверно чаще – по брюшине (29(82,9%) и 189(33%), $p<0,001$) [146].

Таблица 5 – Сравнение групп пациентов с перстневидноклеточным раком и аденокарциномой толстой кишки

Автор, год	Встречаемость пРТК*, N(%)	Возраст, лет			РЭА* >5 нг/мл, %			Локализация в правых отделах, %			ЛВИ*, %			M1, %			III стадия, %		
		пРТК	АК*	p	пРТК	АК	p	пРТК	АК	p	пРТК	АК	p	пРТК	АК	p	пРТК	АК	p
Weng M. с соавт., 2022 [273]	18 (0,16%)	50,2	63	<0,001	68,3	17,7	0,004	38,9	31,9	0,59	77,8	44,4	0,01	50	13,9	0,002	88,9	38,9	<0,001
Korphaisarn K. с соавт., 2019 [146]	35 (5,3%)	-	-	0,1	-	-	-	62,9	33,3	0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wang L. с соавт., 2021 [268]	17 (0,5%)	62,1	67,1	0,29	43,8	36,7	0,56	-	-	-	87,5	42,4	<0,001	43,7	14,3	0,001	43,7	31,4	0,001
Psathakis D. с соавт., 1999 [215]	14 (0,88%)	67,5	-	-	-	-	-	42,9	25	-	-	-	-	57,1	25	<0,005	35,7	25	<0,005
Bittorf B. с соавт., 2004 [34]	34 (0,76%)	60	64	0,033	-	-	-	29	13	-	92	54	<0,001	44	21	0,002	35	30	-
Mizushima T. с соавт., 2010 [178]	19 (0,35%)	65,5	66,3	>0,05	-	-	-	36,8	19,3	-	-	-	-	36,8	14,5	-	73,7	-	-

* пРТК – перстневидноклеточный рак толстой кишки, АК – аденокарцинома, РЭА – раково-эмбриональный антиген, ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия

Yang L. с соавт. изучили клинические характеристики 3278 пациентов с пРПК из базы данных SEER за 2004-2015 годы. [281]. Локализация в правых отделах ободочной кишки была отмечена у 60,49%, исходная стадия IV у 44,2%, низкая степень дифференцировки у 76,69%. 5-летняя ОВ составила всего 29,32%.

Вопрос о прогнозе пРПК является неоднозначным. Многие авторы отмечают, что пРПК достоверно чаще диагностируют на запущенных (III-IV) стадиях (в 88,8% случаев по сравнению с 40,3% случаев при аденокарциноме по данным Weng M. с соавт., в 87,5% случаев по сравнению с 45,6% случаев для аденокарциномы по данным Wang L. с соавт.) [268, 273]. Тем не менее, при сопоставлении исследуемых групп по стадиям ОВ ($p=0,127$) и БРВ ($p=0,932$) не отличаются от таковых при аденокарциномах толстой кишки [268]. Это говорит в пользу того, что стандарты лечения КРР не должны отличаться при выявлении его перстневидноклеточного варианта. Нельзя исключить, что поздняя обращаемость может быть обусловлена более быстрым прогрессированием данного подтипа КРР, однако это не делает установленные методы лечения менее эффективными.

Значительный разброс значений распространённости пРПК в таблице 5 может быть связан не только с особенностями работы отдельных клиник (референсный центр или региональная клиника), но и с качеством патологоанатомического исследования. В частности, вопрос дифференциальной диагностики пРПК и слизистого КРР с перстневидноклеточным компонентом остаётся актуальным [213].

По данным мета-анализа Fadel M. с соавт., в который были включены данные 1087055 пациентов из 30 исследований, достоверными клинико-патологическими отличиями группы пациентов пРПК ($n=11510$) были только более молодой возраст ($p=0,014$) и более частая локализация опухоли в правых отделах толстой кишки ($p<0,001$) [74].

Учитывая отличительные клинико-морфологические особенности пРПК, необходимо изучение его чувствительности к ЛТ и ХТ, которая может отличаться

от таковой для аденокарциномы. Эффективность предоперационной ХЛТ при перстневидноклеточном РПК изучена только в отдельных клинических наблюдениях. Аденокарциномы со значительным слизистым компонентом, к которым относится и пРПК, некоторые авторы рассматривают как радиорезистентные на основании низкой частоты снижения стадии по критерию T после ХЛТ [287]. Однако данные МРТ не всегда коррелируют с данным послеоперационного гистологического исследования. Озера слизи, появляющиеся в результате полного патоморфоза слизистых аденокарцином и пРПК определяются по данным МРТ и будут стадироваться соответствующим уT критерием, однако могут не содержать клеточных элементов. На практике вероятность достижения полного морфологического ответа пРПК на ХЛТ может быть не только не ниже, но и выше, чем при аденокарциноме. Частота достижения полного морфологического ответа на лечение при аденокарциноме прямой кишки составляет 14,9%-29,9% в зависимости от выбранной схемы неoadьювантной терапии [135]. В серии клинических наблюдений Zhou Y. с соавт. полный морфологический ответ на лечение был достигнут у 4 из 7 (57,1%) пациентов с пРПК [295]. В серии клинических наблюдений Bratland A. с соавт. полный морфологический ответ на лечение был достигнут у 3 из 6 (50%) пациентов [38]. При этом ни у одного из пациентов с полным морфологическим ответом на ХЛТ не развилось прогрессирования заболевания в срок 23-52 месяца после операции, в то время как прогрессирование развилось у всех пациентов, не ответивших на ХЛТ: у 2 пациентов развились метастазы в забрюшинные лимфоузлы в срок до 3 месяцев после ХЛТ, у 1 пациента развился канцероматоз брюшины через 10 месяцев после операции. Таким образом, ответ на ХЛТ может быть ключевым прогностическим фактором при пРПК, однако оценивать его целесообразно по данным послеоперационного патологоанатомического исследования, но не на основании данных МРТ малого таза. Высокая вероятность ответа пРПК на ХЛТ подтверждается и более широкими данными. Так, гистологическое строение пРПК было достоверно связано с вероятностью достижения полного

морфологического ответа на лечение при многофакторном анализе в работах Jayanand S. соавт. ($p=0,001$) и Attia A. с соавт. ($p<0,0001$) [22, 122]. При этом в последней работе полный ответ на лечение был отмечен у 16 из 18 (88,9%) пациентов с пРПК.

Безусловно, полный ответ на ХЛТ (клинический или морфологический) является только суррогатным фактором для оценки эффективности лечения. Нельзя исключать, что чувствительность к ХЛТ – всего лишь одно из свойств прогностически более благоприятной подгруппы пациентов, для которых само проведение ХЛТ может быть необязательным. В пользу роли ХЛТ при пРПК говорят данные популяционных исследований. Так, на основании анализа данных реестра SEER Ling C. с соавт. отметили, что проведение ЛТ или ХЛТ достоверно повышало выживаемость пациентов с пРПК III стадии ($p<0,001$), но не II стадии ($p=0,095$) [157]. Схожие результаты были получены и другой группой исследователей [277].

Анализ 196757 пациентов из национального регистра Нидерландов показал, что адъювантная химиотерапия одинаково эффективна при аденокарциноме и пРТК, хотя общий прогноз при последнем более негативен [113]. Схожие данные были получены при анализе эффективности адъювантной ХТ при пРТК II-III стадии в реестре SEER: проведение ХТ достоверно увеличивало ОВ ($p<0,001$) [294]. При этом добавление оксалиплатина к адъювантной ХТ также эффективно при пРТК [252]. Это наиболее доказательные из доступных данных, учитывая невозможность проведения РКИ для столь малых выборок. Также в пользу эффективности стандартных режимов ХТ говорит и анализ результатов лечения метастатического пРТК из базы данных SEER [232]. Авторы отметили преимущество в ОВ при проведении системной ХТ, но не хирургического лечения.

Таким образом, накопленные в отношении пРТК данные не позволяют предложить принципов лечения, отличных от таковых при аденокарциноме прямой кишки. Высокое значение имеет ранняя диагностика заболевания.

1.5 Плоскоклеточный рак анального канала

Плоскоклеточный рак анального канала (ПРАК) встречается не так редко, как другие рассматриваемые нами в данном разделе заболевания. В России отсутствует официальная статистика, в США и Европе заболеваемость оценивается как 1-2 человека на 100 000 населения [26, 156]. Основным этиологическим фактором является наличие инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ), которая определяется у 87,5%-92% пациентов, при этом в подавляющем большинстве случаев – ВПЧ 16 типа [16, 198]. Также к факторам риска относят ВИЧ-инфекцию [211]. Это единственное редкое ЗНО прямой кишки и анального канала, тактика лечения которого обоснована данными рандомизированных исследований 3 фазы. Всего таких исследований было 6.

Впервые основная схема лечения нематастатического плоскоклеточного рака анального канала была предложена профессором Norman D. Nigro ещё в 1974 году [194]. N.D.Nigro предложил проводить курс лучевой терапии на фоне химиотерапии 5-фторурацилом и митомицином С и впервые продемонстрировал возможность отказа от рутинного выполнения хирургических вмешательств. Интересно отметить, что целью всех 6 опубликованных рандомизированных клинических исследований было совершенствование или разработка альтернативы данной схеме, и ни в одном не удалось продемонстрировать преимущества альтернативных подходов. В 2022 году проведение лучевой терапии на фоне химиотерапии фторпиримидинами и митомицином С остаётся стандартом лечения нематастатического плоскоклеточного рака анального канала [32].

В исследованиях АСТ I и EORTC 22861 авторы поставили под сомнение необходимость проведения ХТ в процессе ЛТ [10, 29]. Исследования имеют очень схожий дизайн. Следует отметить, что в исследуемых группах в обоих исследованиях схема лечения отличалась от предложенной N.Nigro только суммарной дозой лучевой терапии (понятие об оптимальной дозе лучевой терапии для лечения ЗНО эволюционировало со временем и некоторые изменения были

приняты без проведения проспективных клинических исследований). В обеих работах после достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 45 Гр проводили плановый перерыв в курсе ЛТ или ХЛТ длительностью 6 недель. Несмотря на одинаковые схемы лечения, результаты в двух этих работах значительно отличались: частота достижения полного клинического ответа на лечение в исследуемой и контрольной группах составила 30% и 54%, 39% и 80% соответственно. Однако это не отразилось на показателях ОВ и частоте рецидивов. Эти результаты можно объяснить различными подходами к определению сроков оценки эффекта ЛТ или ХЛТ, о чём мы поговорим позднее. Обзор доступных исследований представлен в таблице 6.

Таблица 6 - Рандомизированные клинические исследования по лечению плоскоклеточного рака анального канала

Исследование	N	Наблюдение, мес.	Исследуемые группы	Перерывы в курсе ЛТ, недели	Полный ответ на лечение, %	Рецидивы, %	ОВ*
ACT 1 [203]	58 5	42	-ЛТ 45 Гр -ЛТ 45 Гр+5ФУ+ММС, буст 15 Гр при полной резорбции *	6	-30 -39	-57 -32	-34% -41,5% (10л)
EORTC 22861 [28]	110	42	-ЛТ 45 Гр -ЛТ 45 Гр+5ФУ+ММС, буст 15 Гр при полной резорбции	6	-54 -80	-50 -32	-54% -58% (5л)

Продолжение таблицы 6

RTOG 87-04 [79]	29 1	36	-ЛТ45-50Гр+5ФУ, буст 9Гр+5ФУ +Цисплатин при остаточной опухоли -ЛТ45-50Гр+5ФУ+ ММС, буст 9 Гр+5ФУ+Цисплат ин при остаточной опухоли	4-6	-86 -92,2	-16 -16	-71% -78,1% (4л)
RTOG 98-11 [100]	64 4	30	-ЛТ55-59Гр +5ФУ+ММС -ЛТ55-59Гр +5ФУ+Цисплатин	<2	- -33	-25 -33	-78,3% -70,7% (5л)
ACCORD- 03 [205]	307	43	-ЛТ±НАХТ*+5ФУ +Цис+буст 15 Гр -ЛТ±НАХТ +5ФУ+Цис +буст 25 Гр	3	- -22	-16 -22	-79-88,5% -79-89% (5л)
ACT II [118]	940	36	-ЛТ 50 Гр+5ФУ+ММС -ЛТ 50 Гр +5ФУ+Цисплатин	0	-94,5 -95	-11 -13	-85% -84% (3л)

*ОВ – общая выживаемость, 5ФУ – 5-фторурацил, ЛТ – лучевая терапия, ММС – митомицин, Гр – грей, НАХТ – неоадъювантная химиотерапия

Таким образом, необходимость проведения ХТ на фоне ЛТ была доказана. Однако какова роль митомицина? Применение фторпиримидинов на фоне ЛТ прочно вошло в клиническую практику при целом ряде заболеваний, но митомицин использовали только при плоскоклеточном раке анального канала.

Данному вопросу было посвящено следующее рандомизированное исследование RTOG 87-04 [79]. Авторы оценили эффективность схемы лечения, аналогичной использованной в АСТ I и EORTC 22861, в зависимости от добавления митомицина С. И вновь схема N.Nigro выдержала проверку временем. Добавление митомицина С к схеме лечения обеспечивало повышение частоты достижения полных клинических ответов с 86% до 92,2%, 4-летней ОВ с 71% до 78,1%.

Если устоявшуюся схему лечения нельзя изменить – то можно ли её улучшить? Авторы исследования ACCORD-03 оценили эффективность добавления дополнительной буст-дозы ЛТ 10 Гр к схеме ХЛТ, аналогичной использованной в других работах [205]. Следует отметить, что продолжительность запланированного перерыва в курсе ХЛТ была сокращена с 6 до 3 недель, по сравнению с предыдущими работами. Авторы не получили достоверных различий в непосредственных и отдалённых результатах лечения, при этом повышение дозы ЛТ ожидаемо приводило к повышению риска развития побочных эффектов лечения. В рамках этого же исследования была оценена роль использования неоадьювантной ХТ, что также привело к повышению риска осложнений без влияния на отдалённые результаты лечения.

Последними из опубликованных рандомизированных клинических исследований 3 фазы, посвящённых лечению неметастатического плоскоклеточного рака анального канала, были европейское АСТ II и американское RTOG-9811 [99, 120]. Обе работы имели схожий дизайн 2x2, в рамках которого одновременно изучалась роль неоадьювантной химиотерапии 5-фторурацилом и цисплатином и возможность замены митомицина С на цисплатин в рамках ХЛТ (цисплатин на тот момент уже показал свою эффективность в схемах лучевой терапии плоскоклеточного рака других локализаций). Однако значимых находок получено не было: предложенная N.Nigro схема вновь продемонстрировала наилучшие результаты лечения среди всех исследуемых групп в обеих работах. В исследовании RTOG-9811 было продемонстрировано

достоверное повышение 5-летней ОВ с 70,7% до 78,3% при использовании митомицина С ($p=0,026$). На этом история попыток радикальных изменений предложенной N.Nigro схемы ХЛТ заканчивается, она остаётся основной во всех международных клинических рекомендациях [124]. Дальнейшая эволюция лечения неметастатического ПРАК ограничивалась совершенствованием технологий проведения ЛТ и адаптацией её доз [170].

Тем не менее, следует отметить ещё ряд существенных модификаций, которые оказались более важными для пациентов, чем замена используемых на фоне ЛТ химиопрепаратов. Большое значение для улучшения результатов лечения имело доказательство важности избегать перерывов в курсе ХЛТ. Парадигма лечения с начала 2000-х годов начала меняться: если раньше перерыв в 3-6 недель в курсе ХЛТ считали обязательным, то в последующем он стал доказанным негативным фактором прогноза, достоверно повышающим риск рецидива заболевания [167, 270]. Более того, было показано, что подведение буст-дозы ЛТ после перерыва более 6 недель уже неэффективно и не влияет на результаты лечения [93].

Однако даже при отказе от запланированных перерывов в курсе ХЛТ остаётся проблема вынужденного прерывания лечения, в связи с высокой частотой осложнений 3-4 степени. Так, в исследовании 3 фазы АСТП частота негематологических осложнений 3-4 степени составляла 62%, гематологических – 26% [119]. Однако вынужденный перерыв в курсе лечения из-за токсичности потребовался только 13% пациентов. Аналогичные показатели в схожем по дизайну исследовании RTOG98-11 были значительно выше и составили 46,6% и 61,8% соответственно, вынужденный перерыв в курсе ХЛТ потребовался 58,6% пациентов [100]. Столь выраженные различия в частоте незапланированных перерывов объясняются различными подходами к лечению осложнений. Знание важности обеспечения непрерывности ХЛТ привело к изменению тактики при развитии осложнений. Специалисты, проводящие ХЛТ, стараются максимально использовать возможности консервативного лечения до решения вопроса о

приостановке терапии, игнорируют ряд нежизнеугрожающих осложнений 3-4 степени (наиболее часто – кожная токсичность). Такой агрессивный подход к ведению пациентов с токсичностью 3-4 степени частично объясняет выраженные различия в частоте вынужденных перерывов ХЛТ в различных работах.

Прогресс в вопросе снижения токсичности схемы ХЛТ рака анального канала появился только с совершенствованием оборудования для проведения ЛТ. Ключевым аспектом было внедрение в практику модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT). В исследовании Mitchell MP с соавт., использование IMRT обеспечило снижение частоты развития диареи 3 степени до 9%, кожных реакций 3 степени – до 17% (по сравнению с 52,6% в исследовании Sebag-Montefiore D с соавт., где использовалась 3D конформная лучевая терапия (3D-CRT) [176, 177]. Chuong M с соавт. провели рандомизированное исследование по сравнению IMRT и 3D-CRT, всего было включено 89 пациентов, частота негематологической токсичности была достоверно ниже в группе IMRT (21,1% и 59,5%; $p < 0,0001$) [54]. В ретроспективном исследовании 107 пациентов использование IMRT достоверно повышало 3-летнюю ОВ с 47% до 91% ($p < 0,001$) по сравнению с 3D-CRT [60]. Закономерно предположить, что улучшение отдалённых результатов лечения в первую очередь обусловлено более высокой частотой соблюдения курса лечения. Использование новых технологий позволило снизить частоту незапланированных перерывов в курсе ХЛТ до 7,7% по данным Chuong с соавт. и до 9% по данным Mitchell с соавт. Тем не менее, этот показатель остаётся очень разнородным и достигает высоких значений у других авторов: 40% по данным Kachnic с соавт., [129], 45% по данным Nan с соавт. [104] и 51% в исследовании RTOG 0529 (51%) [130].

Ещё одним значимым для снижения числа побочных эффектов лечения изменением было доказательство равноэффективности однократного и двухкратного введения митомицина С в процессе ХЛТ [274]. Отказ от второго введения препарата потенциально может снизить число гематологических осложнений [275]. Также в ряде исследований была показана равноэффективность

капецитабина и 5-фторурацила (по аналогии со схемами ХЛТ при ЗНО других локализаций), что позволило упростить процесс терапии за счёт использования таблетированного препарата [92, 173, 261].

Несмотря на столь долгий эволюционный путь, почти у трети пациентов развивается прогрессирование опухолевого процесса после ХЛТ [99, 120]. Учитывая неэффективность индукционной и консолидирующей ХТ (что было показано в исследованиях АСТII и RTOG98-11), а также значительный риск тяжёлых местных реакций при повышении СОД ЛТ, одной из немногих остающихся альтернатив является интенсификация схемы химиотерапевтического лечения в процессе ЛТ. Первым исследованием, в котором был апробирован данный подход, была работа Sebag-Montefiore D с соавт [229]. Вместо замены митомицина С на цисплатин (что было сделано в исследованиях АСТII и RTOG98-11), авторы использовали сочетание всех 3 препаратов: фторурацил (1000 мг/м² дни 1-4, 29-32), митомицин С (10 мг/м² день 1), цисплатин (60 мг/м² дни 1,29). Разработанная схема лечения крайне плохо переносилась пациентами. Токсичность 3-4 степени отмечена у 17 из 19 пациентов, ещё 1 пациент погиб от побочных эффектов лечения (у пациента развилась фебрильная нейтропения). Однако отдалённые результаты лечения можно считать хорошими: 16 из 19 пациентов были живы без признаков заболевания при медиане наблюдения 79 месяцев. От диссеминации опухолевого процесса погибли 2 пациента, у 1 пациента развился рецидив заболевания, который потребовал выполнения БПЭ прямой кишки. Пациент после БПЭ был жив при наблюдении в течение 6 лет без признаков заболевания. Следует отметить, что в данном исследовании пациентам также проводили 3 курса консолидирующей химиотерапии (именно на этом этапе лечения наиболее часто отмечались тяжёлые проявления токсичности). Изучение аналогичной схемы без консолидирующей химиотерапии могло бы представлять большой интерес, однако набор пациентов был прекращён досрочно и авторы не возвращались к предложенной ими комбинации.

Нашей исследовательской группой также была предложена трёхкомпонентная схема химиотерапии на фоне ЛТ плоскоклеточного рака анального канала [97]. В отличие от Sebag-Montefiore D с соавт [229], мы использовали паклитаксел, а не цисплатин в качестве нового вводимого в схему препарата. Паклитаксел широко применяют в схемах ХЛТ плоскоклеточного рака других локализаций: головы и шеи [56, 81], [108, 182], пищевода [169, 265], шейки матки [106]. Также накоплены данные об эффективности паклитаксела при раке анального канала как в монотерапии [11, 15], так и в комбинации с другими препаратами [42]. Схожая природа и спектр чувствительности к лечебным методикам ВПЧ-ассоциированных ЗНО позволяют ожидать эффективности разработанной схемы, что мы рассмотрим подробнее в рамках данного диссертационного исследования.

Исследование АСТII позволило не только окончательно установить предложенную N.Nigro схему лечения как стандарт для ПРАК, но и сделать важное дополнение к существующим клиническим рекомендациям относительно оптимальных сроков оценки эффекта ХЛТ. Через 9 лет после завершения набора в исследование авторы провели анализ частоты регистрации полного клинического ответа на ХЛТ в зависимости от сроков оценки. Она составила 52% на 11-й неделе, 61% на 18-й и 78% на 26-й. Таким образом, если бы авторы рассматривали вопрос о проведении хирургического вмешательства на 11-й неделе, то 26% пациентов была бы выполнена калечащая операция, которой возможно было избежать [94]. Эти данные позволили изменить подходы к оценке эффекта комбинированного лечения во всём мире.

Ещё более сложным вопросом является выбор оптимальной схемы системной ХТ при метастатическом ПРАК. В современных исследованиях в мире эффективность ХЛТ ПРАК достигает 80-90% [64, 110]. Доля пациентов с прогрессированием редкого заболевания очень невелика, что долгое время не позволяло провести исследования с высоким уровнем доказательности. Международные клинические рекомендации долгое время опирались на данные

небольшого ретроспективного исследования, чтобы обосновать выбор комбинации 5-фторурацила и цисплатина в первой линии ХТ [191]. В России проблема лечения метастатического ПРАК может быть более актуальной из-за нерешённой проблемы систематического несоблюдения клинических рекомендаций и низкого качества ХЛТ [5]. Ранее нашей группой было показано, что ошибки в процессе лечения отмечаются у 84,6%, которые получают лечение по поводу ПРАК в региональных центрах [5].

Только с 2020 года после публикации рандомизированного клинического исследования 2 фазы InterAAST стандартом начала системной химиотерапии стала комбинация карбоплатина и паклитаксела [222]. Для того, чтобы набрать в исследуемую группу 91 пациента потребовалось участие 60 клиник. Авторы продемонстрировали достоверное увеличение медианы ОВ с 12,3 месяцев до 20 месяцев ($p=0,014$) при использовании комбинации карбоплатина и паклитаксела в еженедельном режиме введения по сравнению с 5-фторурацилом и цисплатином при меньшей токсичности. При этом частота объективных ответов не отличалась в исследуемых группах: 57% и 59%, соответственно. Это наиболее доказательные из полученных на сегодняшний день в сравнительных исследованиях данные об эффективности системной терапии при метастатическом ПРАК.

Тем не менее, в ряде работ активно изучается схема DCF в качестве альтернативы изученным комбинациям карбоплатина и паклитаксела, 5-фторурацила и цисплатина. Так, в рамках несравнительных исследований Eritopes-HPV01-02, проведённых в 25 клиниках Франции, частота объективных ответов на ХТ DCF и mDCF составила 87,7%, что значительно выше полученных для других схем данных [140]. Авторы продемонстрировали возможность достижения 5-летней ВВП 24,5% и 5-летней ОВ 44,4% при метастатическом или нерезектабельном ПРАК, благодаря чему схема mDCF стала одной из рекомендованных в 1-й линии терапии, даже в отсутствие данных сравнительных исследований.

Kim S. с соавт. изучили эффективность добавления атезолизумаба к схеме DCF в 1-й линии лечения метастатического ПРАК [139]. Частота объективных ответов не зависела

от добавления иммунотерапии, но была значительно выше, чем в исследовании InterAАСТ и составила 74,6% и 78,1%, соответственно. Однолетняя ВБП также не зависела от добавления иммунотерапии и составила 44,2% и 43,2%, соответственно.

Таким образом, в первой линии системной ХТ наилучшие данных получены для схем mDCF и комбинации карбоплатина и паклитаксела. Комбинация 5-фторурацила и цисплатина может быть рекомендована во второй линии терапии. Данные относительно эффективности других альтернативных схем лечения основаны на ретроспективных анализах серий клинических наблюдений и имеют низкую степень доказательности. В отдельных клинических наблюдениях описана эффективность комбинации иринотекана и ингибиторов эпидермального фактора роста [65, 209]. Однако данные, которые бы позволили хотя бы косвенно оценить сравнительную эффективность такого подхода, отсутствуют. В многоцентровом исследовании 2 фазы, в которое были включены 37 пациентов, оценивали эффективность ниволумаба во 2-й линии лечения метастатического ПРАК. Частота объективных ответов составила 24% [183]. В исследовании Ib фазы оценивали эффективность пембролизумаба у 25 пациентов с прогрессированием ПРАК и экспрессией PD-L1 1% и выше [197]. Частота объективных ответов составила 17%. Учитывая отсутствие альтернативных изученных схем во второй и последующих линиях терапии, эти данные позволяют рассматривать иммунотерапию как терапевтическую опцию у пациентов с экспрессией PD-L1.

1.6 Плоскоклеточный рак прямой кишки

Несмотря на отсутствие в прямой кишке плоского эпителия, описаны случаи развития плоскоклеточного рака данной локализации. Данное заболевание встречается значительно более редко, чем плоскоклеточный рак анального канала. Первый случай плоскоклеточного рака сигмовидной кишки был описан в 1919 году, а плоскоклеточного рака прямой кишки – в 1933 году [219, 226]. Патогенез данного заболевания до сих пор не изучен, однако существует несколько теорий.

Согласно одной из них, плоскоклеточная дифференцировка возникает в процессе мутаций аденом и аденокарцином прямой кишки [276]. В таком случае, плоскоклеточный рак прямой кишки следует считать вариантом

низкодифференцированного рака прямой кишки. Возможна роль ВПЧ-инфекции в плоскоклеточной метаплазии аденокарцином, т.к. в эксперименте на клеточных культурах такой механизм был продемонстрирован [141]. В литературе описаны клинические наблюдения плоскоклеточного рака нижеампулярного отдела прямой кишки с положительной реакцией на p16, что говорит в пользу связи этого заболевания с ВПЧ-инфекцией [160, 193]. Однако плоскоклеточный рак был описан и в верхнеампулярном отделе прямой кишки, а носительство ВПЧ в этой анатомической зоне маловероятно.

Взаимосвязь плоскоклеточного РПК с носительством ВПЧ ставится под сомнение некоторыми авторами. Так, в 3 сериях клинических наблюдений (были исследованы образцы тканей 6, 5 и 6 пациентов, соответственно) при исследовании методом *in situ* гибридизации не было выявлено ДНК ВПЧ онкогенных типов ни в одном из изученных образцов ткани [23, 83, 188]. Более того, на основании ИГХ анализа и экспрессии САМ 5.2 Nahas С. с соавт. предположили, что плоскоклеточный РПК по происхождению ближе к аденокарциноме прямой кишки [188]. Экспрессия САМ 5.2 при плоскоклеточном РПК была подтверждена и в более позднем клиническом наблюдении [116]. С другой стороны, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) является более объективным для выявления ВПЧ. Все авторы, которые использовали ПЦР, идентифицировали ДНК ВПЧ 16 типа в образцах опухоли (всего 7 наблюдений в 4 исследованиях) [121, 145, 165, 246]. Также для плоскоклеточного РПК характерна экспрессия p63, как и для ПРАК, но не СК20, характерного для РПК [21].

Неоднократно были описаны случаи развития плоскоклеточного рака прямой кишки на фоне неспецифического язвенного колита, что послужило основанием для гипотезы о взаимосвязи этих заболеваний [48, 210]. Однако это не объясняет избирательного поражения прямой кишки при этом заболевании. Кроме того, неспецифический язвенный колит является фактором риска развития и плоскоклеточного рака анального канала [148, 238].

В качестве этиологических факторов рассматривали предшествующую ЛТ [152]. Однако ЛТ проводили по поводу ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки, а риск развития метакронных ВПЧ-ассоциированных ЗНО у пациентов, уже прошедших лечения по поводу подобных заболеваний, хорошо известен [225].

Теоретически плоскоклеточная метаплазия может возникать на фоне любого хронического повреждения слизистой, как на фоне длительно существующего язвенного поражения, так и персистирующего воспаления вследствие перенесённой ЛТ [98]. Злокачественный рост на фоне предшествующей плоскоклеточной метаплазии может быть механизмом развития плоскоклеточного РПК.

Есть и другая возможная причина развития плоскоклеточного РПК, которая до сих пор не обсуждалась в литературе. Следует отметить, что в ряде наблюдений при клиническом осмотре первичная опухоль описывается как преимущественно внекишечное образование [116, 160]. Это позволяет предположить, что плоскоклеточный РПК может представлять собой метастаз в параректальную клетчатку из невыявленного первичного очага (потенциальным первичным очагом при этом будет анальный канал). В исследовании этого вопроса может помочь как наблюдение клинического течения этих заболеваний, так и изучение их ИГХ профиля.

Точное количество описанных в литературе случаев плоскоклеточного рака прямой кишки сложно установить. Так, по данным мета-анализа 2016 года было описано всего 142 случая данного заболевания, из них 43 отдельных описания клинических случаев и 20 серий клинических наблюдений [98]. В том же году был представлен анализ базы данных SEER с данными 999 таких пациентов всего за 13 лет [50]. В 2020 году был опубликован анализ базы данных национального противоракового центра США, в который вошли данные уже 3405 пациентов за 11 лет [144]. Мы, однако, позволим себе поставить под сомнение возможность наличия такого большого количества наблюдений этого редкого заболевания. Это не соотносится с опытом крупных референсных центров, в которых удаётся

идентифицировать лишь единичные наблюдения за большие промежутки времени [98]. Более вероятно, столь большое количество наблюдений в популяционных исследованиях связано с ошибками кодирования плоскоклеточного рака анального канала как плоскоклеточного рака прямой кишки в крупных реестрах. Данную проблему мы также подробнее обсудим в рамках нашей диссертационной работы.

Отсутствует единое мнение относительно корректной системы стадирования плоскоклеточного РПК. Goffredo P. с соавт. сравнил эффективность 2 систем стадирования (РПК и ПРАК) для 2881 пациента с плоскоклеточным РПК, идентифицированных в архиве SEER (объективность такой выборки мы уже обсуждали выше) [95]. Пятилетняя опухолевоспецифичная выживаемость составила для I, II и III стадии 80%, 61% и 62% при использовании системы стадирования РПК и 87%, 72% и 59% при использовании системы стадирования ПРАК, соответственно. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что система стадирования ПРАК больше подходит для плоскоклеточного РПК.

Лечение плоскоклеточного РПК должно следовать принципам лечения плоскоклеточного рака анального канала [21]. Данные рекомендации имеют слабую степень доказательности и основаны на данных отдельных клинических наблюдений и двух популяционных исследований с неутонченной системой отбора пациентов и отсутствием стандартизации методов лечения [50, 71]. В одном из этих исследований было показано отсутствие различий в ОВ при добавлении хирургического этапа лечения после ХЛТ ($p=0,909$) [71]. Наиболее крупная проспективно набранная группа пациентов из одного учреждения составила 23 пациента [158]. Всем проводили ХЛТ с использованием фторпиримидинов и митомицина С. Частота достижения полного клинического ответа составила 83%, 5-летняя ОВ 86%. Эти результаты сопоставимы с результатами лечения ПРАК, что служит дополнительным обоснованием схожих подходов к лечению этих заболеваний. Результаты наиболее крупных серий

клинических наблюдений неметастатического плоскоклеточного РПК суммированы в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты ХЛТ неметастатического плоскоклеточного РПК

Автор, год	Число пациентов	Схема лечения	Медиана наблюдения, мес.	БРВ*, %
Nahas С. с соавт., 2007 [188]	9	ХЛТ (5ФУ+митомицин С или 5ФУ+цисплатин)*	31,2	100
Clark J. с соавт., 2008 [55]	7	ХЛТ (5ФУ+митомицин С или 5ФУ+цисплатин)	18	100
Peron J. с соавт., 2015 [207]	10	ХЛТ (5ФУ+митомицин С или 5ФУ+цисплатин)	42	80
Musio D. с соавт., 2015 [184]	8	ХЛТ (5ФУ+митомицин С или ралитрексед+оксалиплатин)	41,8	87,5
Loganadane G. с соавт., 2016 [158]	23	ХЛТ (5ФУ+митомицин С или 5ФУ+цисплатин или капецитабин)	85	81
Sturgeon J. с соавт., 2017 [251]	14	ХЛТ (5ФУ+митомицин С или 5ФУ+цисплатин)	54	72

*БРВ – безрецидивная выживаемость, 5ФУ – 5-фторурацил, ХЛТ – химиолучевая терапия

Оценка эффективности радикальной ХЛТ при плоскоклеточном РПК в более крупных сериях наблюдений, а также решение вопроса о необходимости хирургического лечения, остаются актуальными задачами. Данные о

чувствительности метастатического плоскоклеточного РПК к системной ХТ в литературе отсутствуют.

Плоскоклеточный РПК связан с негативным прогнозом, как по сравнению с аденокарциномой прямой кишки, так и по сравнению с ПРАК. Так, 5-летняя ОВ для локализованных стадий составляет 73,7% при плоскоклеточном РПК, 91,8% при аденокарциноме прямой кишки, 82% при ПРАК. Аналогичные показатели при местно-распространённых стадиях составляют 31,3%, 65,8% и 65%, при диссеминированных – 8,8%, 20,8% и 32%, соответственно [21]. Таким образом, плоскоклеточный РПК связан с наиболее негативным прогнозом среди родственных заболеваний. Следует также отметить, что исследователи не отмечают различий в ОВ пациентов при II и III стадии заболевания ($p=0,119$), что может говорить в пользу теории о происхождении плоскоклеточного РПК как метастазов из невыявленного первичного очага [50]. Как для РПК, так и для ПРАК стадия является одним из ключевых доказанных прогностических факторов.

1.7 Неэпителиальные опухоли толстой кишки

К редким неэпителиальным опухолям толстой кишки также относятся саркомы (как их отдельный вид – ГИСО) и лимфомы.

От 10% до 34% неходжкинских лимфом исходно развиваются вне лимфатических узлов. Внеузловые ходжкинские лимфомы наиболее часто развиваются в органах ЖКТ. Однако толстая кишка – самая редкая локализация для лимфом ЖКТ и составляет около 10% случаев данной группы заболеваний [87]. В одноцентровых исследованиях первичные лимфомы кишки составляют от 5,1% [279] до 15% [291]. Наиболее часто они представлены диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой [200]. Мужчины заболевают чаще, чем женщины, обычно в возрасте 50-75 лет. Предполагается, что риск развития лимфом толстой кишки повышен у пациентов с иммуносупрессией различного генеза, воспалительными заболеваниями кишечника и другими аутоиммунными заболеваниями, однако, это отмечается не во всех наблюдениях [255]. Лимфома

толстой кишки может представлять сложность при постановке диагноза, в связи с преимущественно инфильтративным ростом и сложностью получения биопсийного материала. Дифференциальный диагноз следует проводить с другими неэпителиальными новообразованиями толстой кишки, а также перстневидноклеточным раком толстой кишки.

Основным методом лечения первичных лимфом толстой кишки является химиотерапия. Однако, учитывая особенности, связанные с локализацией опухолевого процесса, хирургическое лечение может быть необходимо для контроля осложнений, таких как кровотечение, перфорация и кишечная непроходимость. При анализе результатов лечения 2644 пациентов с первичной лимфомой толстой кишки из базы данных SEER Zhao F. с соавт. отметили, что хирургическое лечение является достоверным фактором благоприятного прогноза для ОВ (ОР 0,69, 95%ДИ 0,62-0,78, $p < 0,001$) [293]. Тем не менее, в той же базе данных отмечается снижение частоты проведения операций с 83,3% в 1973 году до 52,6% в 2014 году. При этом 5-летняя опухолевоспецифичная выживаемость за эти же годы увеличилась с 41,6% до 80,2% [153]. Данное наблюдение мы связываем в первую очередь с эволюцией лекарственной терапии. Вероятно, пациенты в более ранние годы исследования получали больше преимуществ от хирургического лечения при отсутствии эффективной химиотерапии. Доля пациентов, которые получали лечение в данный временной промежуток, была велика и повлияла на общие результаты. Таким образом, полученные данные не позволяют говорить о необходимости резекции толстой кишки при лимфоме. Наиболее масштабное из относительно современных исследований было выполнено специалистами из США на основании объединения опыта 4 крупных клиник. За период с 2000 по 2017 год в ретроспективный анализ было включено 52 пациента [237]. Медиана ОВ не отличалась при хирургическом лечении и химиотерапии (67 месяцев и 105 месяцев соответственно, $p = 0,62$). Тем не менее, у 3 из 20 пациентов, которым лечение начали с химиотерапии, случилась перфорация толстой кишки в зоне опухоли, потребовавшая экстренного

хирургического лечения. Таким образом, отказ от хирургического лечения лимфом толстой кишки возможен только при условии тщательной оценки риска развития связанных с опухолью осложнений.

Саркомы толстой кишки (ГИСО представляют собой один из видов сарком, однако из-за особенностей клинического течения их принято анализировать отдельно) представляют собой гетерогенную группу опухолей. Наиболее крупное исследование, не основанное на данных национального регистра, насчитывало всего 50 пациентов и датируется 1990 годом [168]. По данным анализа ракового регистра США NCDB за период 1998-2012 было идентифицировано всего 433 подобных пациента [260]. У 70,7% пациентов опухоль локализовалась в ободочной кишке, наиболее распространённая гистологическая форма (у 57,5% пациентов) - лейомиосаркома. При сравнении с группой больных аденокарциномой толстой кишки основные клинические характеристики были схожи, за исключением незначительно более молодого возраста манифестации заболевания (медиана 63 года), более крупных размеров первичной опухоли и более частой локализации в прямой кишке. Прогноз сарком толстой кишки достоверно хуже, чем аденокарцином: 5-летняя ОВ составила 43,8% и 52,3% соответственно ($p < 0,001$).

Как и в случае с лимфомами толстой кишки, получение гистологической верификации может представлять значительную сложность из-за внекишечного расположения опухоли. Может потребоваться чрезкожная пункция или диагностическая лапароскопия [13]. Характерные признаки, которые позволяют заподозрить саркому при рентгенологических методах обследования – крупный размер, наличие некрозов и кровоизлияний в центре опухоли. Регионарная лимфаденопатия нехарактерна для этой группы заболеваний [250]. Прогрессирование обычно развивается в виде отдалённых метастазов, наиболее частая локализация – печень и брюшина.

Хирургическое лечение является основным для сарком толстой кишки. Учитывая низкий риск поражения регионарных лимфатических узлов, некоторые

авторы считают, что резекция в объёме R0 является единственной целью хирургического лечения, без акцента на лимфодиссекцию [52]. Тем не менее, в литературе описаны клинические наблюдения изолированного рецидива сарком в регионарных лимфатических узлах [30]. Учитывая дефицит доказательных данных в отношении клинического течения сарком толстой кишки, даже информация из отдельных клинических наблюдений может служить достаточным основанием, чтобы рекомендовать не отступать от принципов лимфодиссекции вне зависимости от гистологической формы ЗНО. Также данные мета-анализа 51 пациента из 27 публикаций демонстрируют более низкий риск рецидива сарком толстой кишки после радикального хирургического лечения (20%) по сравнению с широким местным иссечением (30%) [190].

Данные об эффективном использовании неоадьювантной терапии, включая ХЛТ при саркомах прямой кишки, отсутствуют [241]. То же справедливо и в отношении адьювантной ХТ [260]. Luna-Perez P. с соавт. сравнили частоту рецидивов сарком прямой кишки в зависимости от проведения послеоперационной ЛТ. Рецидивы развились у 1 из 5 пациентов, которые получали ЛТ и у 3 из 3 пациентов, которые не получали такое лечение [159]. Однако в рамках ретроспективного анализа не были учтены критерии, которые служили поводом для назначения (или отсутствия назначения) адьювантной ЛТ, в том числе размеров опухоли, степени дифференцировки, отношения к мезоректальной фасции. В связи с этим полученные данные не позволяют судить об эффективности рассматриваемой методики. При анализе данных 315 пациентов неметастатической саркомой толстой кишки из базы SEER ни проведение ЛТ, ни проведение ХТ не было связано с показателями выживаемости [271]. Однако ЛТ при саркомах прямой кишки во всех рассмотренных наблюдениях проводилась после, а не до операции. Методика такого лечения не была стандартизована. Если принимать во внимание высокую эффективность неоадьювантной ЛТ при забрюшинных саркомах, то нельзя исключать её возможную роль и при саркомах прямой кишки.

Системная химиотерапия основана на использовании антрациклинов и комбинации доксорубицина с дакарбазином. Вероятность ответа на системное лечение считается относительно низкой [61]. Частота ответа сарком мягких тканей на первую линию ХТ составляет 14%, данные для подгруппы пациентов с саркомами толстой кишки отсутствуют [125].

ГИСО, в отличие от других видов сарком, развиваются из интерстициальных клеток Кахаля. Они экспрессируют CD34 и имеют установленный протоонкоген [107]. Локализация в толстой кишке также является редкой для ГИСО. Так, по данным Rosulesku A. с соавт., только 12(6%) из 203 ГИСО при анализе архива их клиники за 13 лет локализовались в ободочной или прямой кишке [224]. Схожий показатель (6%) был получен при систематическом обзоре популяционных исследований, в который было включено в общей сложности 13 550 пациентов с ГИСО [245].

У 70-80% пациентов с ГИСО присутствуют мутации гена c-Kit и около 10% пациентов, у которых нет мутации c-Kit, имеют мутацию PDGFRA [280]. Эти гены могут быть мишенью для ингибиторов тирозинкиназ, таких как иматиниб, при этом эффективность терапии зависит от вида мутации. Так, вероятность ответа на иматиниб является высокой при наиболее распространённой мутации c-Kit в 11 экзоне, и несколько ниже при второй по встречаемости мутации в 9 экзоне. В 2002 году иматиниб был одобрен для лечения нерезектабельных или метастатических ГИСО при наличии мутации c-KIT, а в дальнейшем в адьювантном назначении до 3 лет [68].

Основным методом лучевой диагностики является КТ с внутривенным контрастированием [132]. ПЭТ-КТ может быть использовано для оценки эффекта терапии иматинибом, однако следует учитывать, что в 20% случаев ГИСО не накапливают 5-фтордезоксиглюкозу [51].

Специалистами Национального Института Здоровья (NIH) была разработана прогностическая шкала для ГИСО, в которой представлено 4 градации (очень низкий риск, низкий риск, промежуточный риск и высокий риск)

в зависимости от размера опухоли и количества митозов в поле зрения [80]. Наиболее низкий риск у опухолей до 2 см в диаметре при наличии менее 5 митозов в 50 полях зрения, наиболее высокий – при наличии более 10 митозов в 50 полях зрения и/или размере более 10 см или при размере более 5 см и наличии более 5 митозов в 50 полях зрения. Это наиболее распространённая прогностическая шкала, данные которой должны учитываться при определении тактики лечения.

По своей природе ГИСО очень схожи с другими саркомами толстой кишки. Основным лечением является хирургическое, при этом задачей хирурга является удаление опухоли в объёме R0 без разрыва псевдокапсулы опухоли. Разрыв опухоли является фактором высокого риска местного рецидива. Считается, что прогноз ГИСО прямой кишки наиболее неблагоприятный [80]. Вероятно, это связано с более высокой технической сложностью операций. Так, риск разрыва опухоли в 4 раза выше при операции по поводу ГИСО прямой кишки [76]. Выделение ГИСО в отдельную нозологическую группу в первую очередь связано с выявлением активирующих мутаций c-Kit и высокой эффективностью терапии иматинибом. Это значительно меняет тактику лечения и прогноз заболевания. Уменьшение размеров опухоли на фоне неoadьювантной терапии иматинибом в ряде случаев может снизить риск разрыва псевдокапсулы опухоли и повысить вероятность R0 резекции, поэтому данная терапевтическая опция должна рассматриваться мультидисциплинарными командами перед началом лечения. В группе 100 пациентов с нематастатическими ГИСО прямой кишки из 11 госпиталей Китая до хирургического лечения был назначен иматиниб [282]. Частичный ответ был достигнут у 75%, стабилизация у 18% и прогрессирование – у 7%. Медиана размера опухоли уменьшилась с 5 см до 4 см в исследуемой группе ($p < 0,001$). У 40 из 86 пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, его удалось ограничить местным иссечением опухоли. Неoadьювантная терапия иматинибом повышала вероятность проведения сфинктеросохраняющего лечения ($p = 0,033$), но не влияла на безрецидивную выживаемость ($p = 0,623$). В

РКИ 3 фазы адьювантная терапия иматинибом достоверно повышала 1-летнюю БРВ с 83% до 98%, однако в исследование были включены пациенты с ГИСО различных локализаций (только у 10 из 359 пациентов опухоль локализовалась в прямой кишке) [67]. Рекомендованная длительность терапии иматинибом составила 12 месяцев. Частота ответа на неоадьювантную терапию была очень схожа в другом одноцентровом исследовании: среди 18 пациентов частичный ответ достигнут у 75%, стабилизация у 18,7%, прогрессирование у 6,3% [289]. Медиана продолжительности терапии иматинибом составила 15 месяцев.

Экономные резекции считаются оптимальными для лечения ГИСО. При этом некоторые авторы даже говорят о допустимости R1 резекций [166]. Локальные методы иссечения предпочтительны при ГИСО прямой кишки, при условии высокой вероятности R0 резекции и могут включать трансанальное иссечение, трансанальное эндоскопическое удаление и даже удаление из заднего доступа по Краске [53].

Для ГИСО толстой кишки, как и для сарком, характерно прогрессирование в виде поражения печени и брюшины, при этом относительно часто встречаются случаи позднего прогрессирования (более 10 лет после радикального лечения) [259]. Основой терапии первой линии также является иматиниб.

1.8 Проблемы изучения редких злокачественных новообразований

С развитием доказательной медицины наше представление о форме подачи информации и тех данных, на основании которых можно или нельзя строить свои клинические решения, кардинально поменялось. Ключевым фактором выбора метода лечения стало наличие данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые представляют нам наиболее воспроизводимые результаты использования тех или иных методик. Однако в случае редких ЗНО включение необходимого числа пациентов потребовало бы участия десятков центров из нескольких стран и неизбежно закончилось бы неудачей из-за технических, финансовых и этических проблем [227]. Принципы доказательной медицины применимы абсолютно ко всем её разделам, в том числе к редким ЗНО.

Но стоит ли так безоговорочно принимать её иерархию? В рамках РКИ искусственно создаются идеализированные условия диагностики и лечения, которые хорошо подходят для заболеваний, течение которых хорошо изучено и предсказуемо. Однако при выходе лечебных и диагностических методик в рутинную практику неизбежно возникают проблемы, такие как несоблюдение сроков обследования и лечения, как со стороны медицинских организаций, так и самих пациентов. Это может искажать результаты исследований и делать их невозпроизводимыми. Для редких ЗНО доступны только наблюдательные работы, находящиеся значительно ниже в иерархии доказательной медицины. Как правило, редкие заболевания гораздо более гетерогенны по своей природе, их течение менее предсказуемо, возможно, за счёт неизученных важных прогностических факторов. Преимуществом наблюдательных популяционных исследований является то, что такие гетерогенности уравниваются с набором исследуемой группы. На больших выборках наблюдательные исследования могут лучше отражать результаты реальной клинической практики, чем РКИ с идеализированными условиями лечения [163]. Развитие многоцентровых реестров редких заболеваний неизбежно приведёт к укреплению профессиональных связей между отдельными лечебными учреждениями, участвующими в работе данных реестров. Потенциально это создаст условия для проведения проспективных исследований с использованием адаптивных дизайнов, переходных исследований II/III фазы, адаптивной рандомизации Байеса, которые позволят получить данные более высокой степени доказательности с использованием относительно небольших групп пациентов [199].

Таким образом, невозможность проведения РКИ для редких ЗНО не означает невозможность получения качественной информации об их лечении. Но информативность наблюдательных исследований напрямую зависит от объёма и качества выборки. Данных архива даже самых крупных клинических центров редко бывает достаточно для формирования репрезентативной исследуемой группы редких ЗНО. Наиболее эффективный путь решения данной проблемы –

создание реестров редких заболеваний. В Европе для изучения редких ЗНО был организован мета-реестр RARECARE, в котором аккумулируются данные из 89 национальных и региональных онкологических реестров различных стран континента [86].

Проблемой мультицентровых реестров может быть качество собираемой информации. Анкеты заполняются отдельными врачами и не сопоставляются с данными национальных и госпитальных медицинских информационных систем. Так при аудите канадского реестра редких заболеваний авторы обнаружили, что чувствительность в отношении корректного указания диагноза составила всего 64,6% и сделали вывод о необходимости регулярного аудита записей и сопоставлении данных с данными других национальных и госпитальных регистров [161]. При проведении внутреннего аудита наиболее крупной базы данных RARECARE 11% записей с неуточнённой локализацией опухоли были изменены на более конкретную, в 9% случаев были изменён гистологический тип опухоли (при этом в 8% случаев заболевания более не могли расцениваться как редкие) [262]. По мере накопления информацией «ручная» проверка данных отдельными аудиторами не может быть столь же эффективной, как автоматизированная проверка с использованием национальных регистров и реестров страховых компаний [63]. Такая работа накладывает дополнительные технические требования и требует слаженного сотрудничества ряда независимых организаций, но абсолютно необходима для получения качественной клинической информации.

Подобные задачи ранее не ставились перед медицинскими информационными системами, реестрами и регистрами, функционирующими в России. В рамках нашей работы мы представим первый опыт решения данной проблемы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И СБОР ДАННЫХ

Диссертационная работа основана на анализе данных архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за 2000-2020 гг., а также многоцентрового реестра редких заболеваний Российского Общества Специалистов по Колоректальному Раку (РОСКР).

В архив отделения патологической анатомии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина был отправлен запрос для представления всех записей пациентов по кодам МКБ-Х С18-С21 и топографическим кодам 1531, 1532, 1533, 1534, 1536, 1539, 1541, 1542, 1543 (с учётом использовавшихся в различные периоды времени в клинике систем кодирования). В дальнейшем выполнен поиск историй болезни со следующими кодами МКБ-0 (с учётом особенностей кодирования и формирования записей в клинике в различные годы):

- 8249/3, 82401, 8240/1, 8240/3.1, 8240/3, 82403, 82443, 8045/3.2, 8013/3, 80123, 85103, 8510/3, 8041/3.3, 80413, 8041/3, 8246/3, 8240/3.2 (для нейроэндокринных опухолей толстой кишки),
- 8490/3, 8490/3.1, 84903 (для перстневидноклеточного рака толстой кишки),
- 8720/3, 8720/3.1, 87203, 8721/3, 8730/3 (для меланом толстой кишки и анального канала),
- 8070/3, 80703, 8071/3, 80713, 8072/3, 8072/3.1, 80723, 80903, 80923, 81203, 81233, 8560/3, 85603 (для плоскоклеточного рака прямой кишки и анального канала),
- 9590/3.1, 96003, 96133, 96203, 96563, 9673/3, 9673/3.2, 9680/3, 9680/3.2, 9687/3, 9699/3.1, 9714/3.2, 97503 (для лимфом толстой кишки),
- 8800/3, 88003, 8801/3, 88013, 8802/3.1, 88303, 8850/3, 88503, 88513, 8890/3, 88903, 89003, 89103, 8930/3, 89513, 89803, 9040/3, 90703, 90713, 91203, 91403, 91501, 91503, 92203, 9260/3, 9364/3, 9364/3.1, 9560/3.1, 95600, 95603, 95903, 96103, 96133, 96203, 96953, 9758/3 (для сарком толстой кишки),
- 8936/3.1, 8936/1.2, 8936/3, 8936/1 (для ГИСО толстой кишки).

Использование архива отделения патологической анатомии, но не архива стационарных историй болезни, позволило идентифицировать пациентов, получавших только амбулаторное лечение, а также пациентов, получавших консультации в процессе лечения в других клиниках.

После идентификации пациентов в архиве, 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.

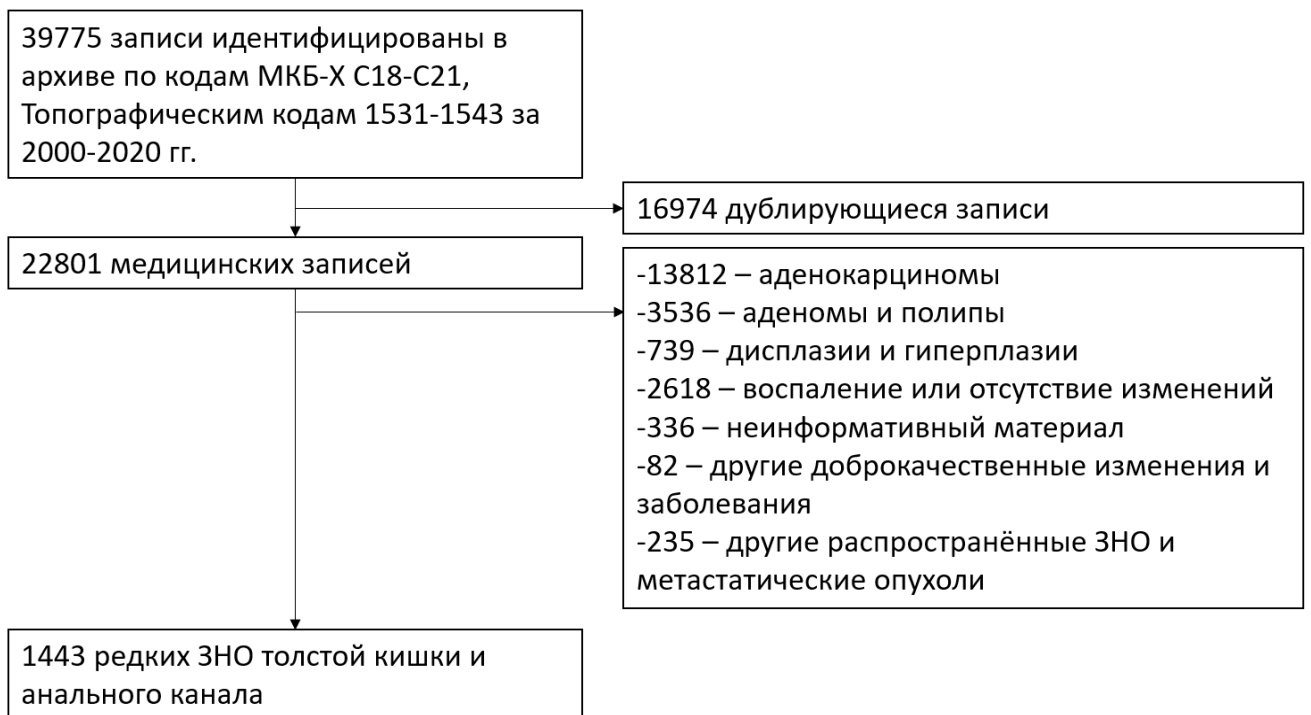


Рисунок 1 — Схема поиска редких ЗНО толстой кишки и анального канала в архиве клиники

Всего в архиве отделения патологической анатомии 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%) – коды МКБ-0 81403, 84413, 8210/3, 8220/3, 8261/3, 8210/3.4, 8263/3, 8210/3.1, 8144/3, 8574/3, 84203, 84803, 8210/2.4, 8210/2.3, 8263/2, 8210/2.1, 8140/2, 8140/3, 8140/6, 81413, 80722, 80102, 80103, 81443, 8480/3, 80702, 8441/3.1, 8442/1.1, 84603, 84613, 8441/3.2, 84816, 8480/3.8, 8480/3.9, 8211/3, 83803, 8380/3.1, 83703, 84703, 8480/3.1, 8481/3, 84813, 8461/0.1, 8050/3, 82603, 8210/3.5, 84103, 8210/2.5, 8010/2, 82003,

- различные виды аденом (n=3284, 14,4%) – коды МКБ-0 81500, 82630, 8263/0, 82600, 82610, 82110, 8140/0, 81400, 8220/0.2, 82200, 76050, 8210/0, 8220/0, 83700, 82100, 8261/1, 8213/0, 8640/1.1, 8211/0, 8263/0.1, 81460, 8260/0

- дисплазии различной степени (n=399, 1,8%) – коды МКБ-0 74000, 74006, 74007, 74008,

- воспалительные процессы (n=384, 1,7%), код МКБ-0 40000,

- гиперплазии и гиперпластические полипы (n=340, 1,5%), коды МКБ-0 72000, 72040,

- другие виды полипов (n=252, 1,1%), коды МКБ-0 76800, 75630, 8213/0.1, 75640, 76830, 76880, 76810,

- отсутствие опухолевых изменений (n=2234, 9,8%), код МКБ-0 99920,

- неинформативный материал (n=336, 1,5%), код МКБ-0 99930, 99940, 80001, 8000/1, 8001/1, 80011, 99911, 99916, 99913, 99910,

- другие различные доброкачественные новообразования и изменения (n=82, 0,4%), код МКБ-0 88940, 8825/1.1, 76820, 94900, 91200, 91310, 91501, 95903, 26080, 8711/0, 8620/1.1, 90603, 84000, 99900, 72760, 44000, 8890/0, 72200, 88500, 8850/0, 9364/3.1, 95033, 80000, 80010, 8001/1.1, 8001/0, 8000/1.2, 76720, 55100, 80500, 80520, 9346/3, 49780, 76500,

- другие виды рака, без уточнения гистологического типа, либо метастатические опухоли (n=235, 1%), код МКБ-0 8005/3, 85203, 8500/3, 8520/3, 99901, 99903, 8480/3.2, 8472/1, 80203, 8020/3, 8000/3.4, 80003, 80006, 8000/3, 80013, 8000/3.1, 81203, 8312/3, 8000/3.3, 83123, 8010/3, 8010/6, 8310/3.2, 83103, 9420, 89603,

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).

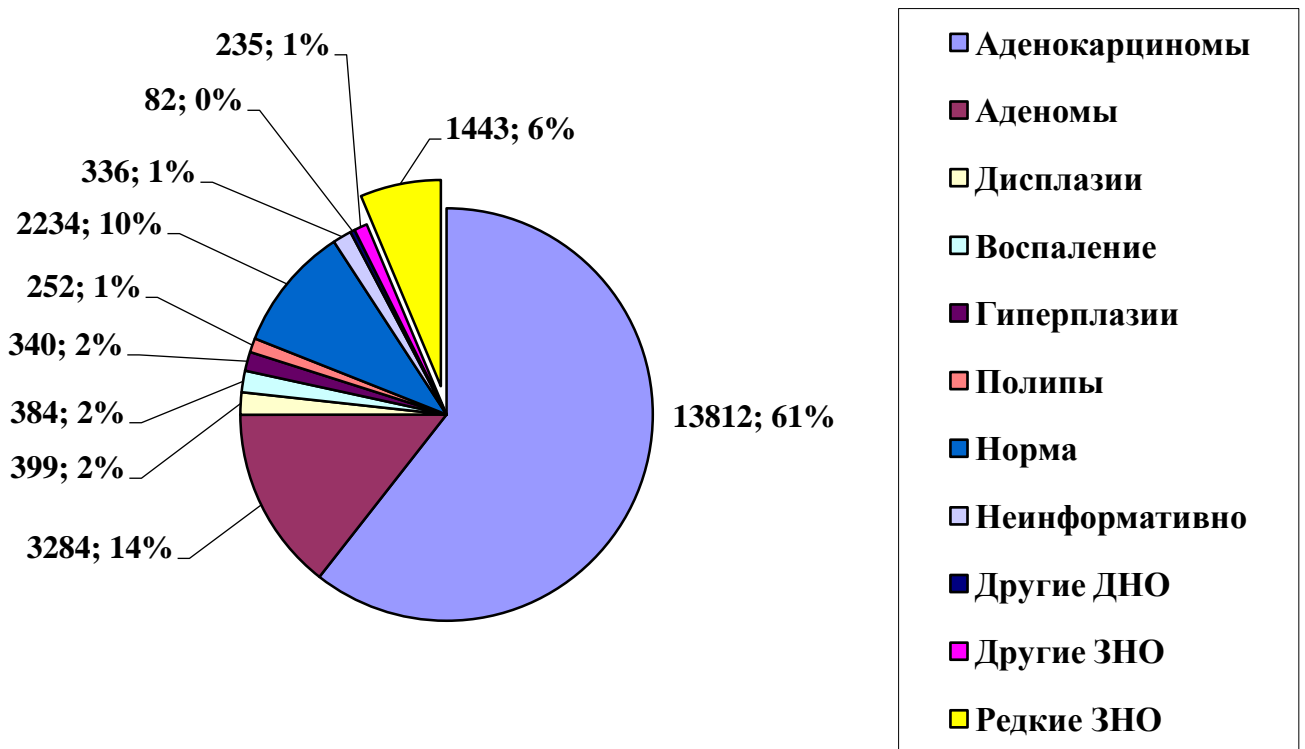


Рисунок 2 — Структура гистологических заключений пациентов с новообразованиями толстой кишки и анального канала

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; подробнее данные о поиске случаев плоскоклеточного рака прямой кишки представлены в соответствующей главе) — у 649 (45%) пациентов, наиболее редко — ГИСО толстой кишки — у 22 (1,5%) пациентов (Рисунок 3).

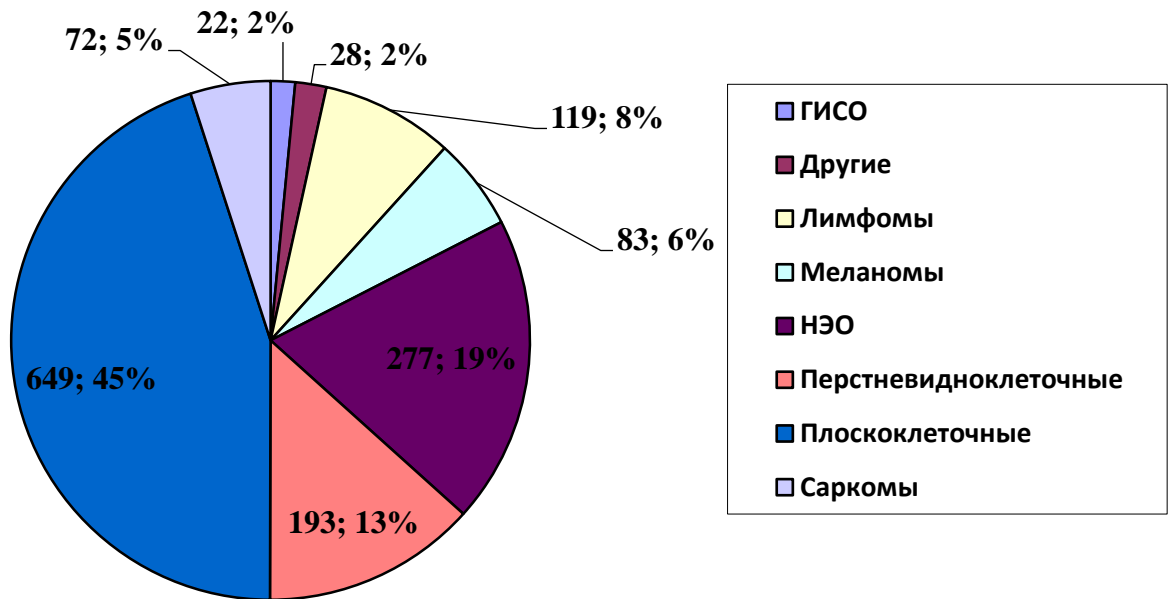


Рисунок 3 — Структура распространённости редких ЗНО толстой кишки и анального канала

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.

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. В таблице 8 представлены выявленные виды лимфом толстой кишки (в соответствии с кодировкой, использованной в архиве отделения патологической анатомии).

Таблица 8 — Морфологические виды лимфом толстой кишки

Вид лимфомы	Количество пациентов N=119	Процент 100%
Анапластическая крупноклеточная лимфома	1	0,8
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	2	1,7
Лимфома	43	36,1
Лимфогранулематоз с нодулярным склерозом	1	0,8
Лимфома Беркитта	3	2,5
Лимфома из клеток мантии	2	1,7
Лимфосаркома	67	56,3

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 толстой кишки. Также, мы планировали в рамках нашей работы сфокусировать внимание на редких солидных опухолях толстой кишки и анального канала, но не на гемобластозах.

Аналогичная ситуация отмечалась и для сарком толстой кишки (Таблица 9). Помимо того, что в данную группу заболеваний входили ЗНО со значительно различными принципами диагностики лечения, невозможность проведения дополнительных ИГХ и молекулярно-генетических исследований в рамках

ретроспективного исследования, основанного на данных реестра, ограничивало возможности изучения данной группы больных.

Таблица 9 — Морфологические виды сарком толстой кишки

Вид саркомы	Количество больных N=94	Процент 100%
ГИСО*	22	23,4
Ангиосаркома	1	1,1
Веретеночлеточная саркома	6	6,4
Карциносаркома	4	4,4
Лейомиосаркома	38	40,4
Липосаркома	6	6,4
Недифференцированная саркома	2	2,1
Плеоморфноклеточная саркома	1	1,1
Рабдомиосаркома	3	3,2
Саркома из фолликулярных дендритических клеток	1	1,1
Саркома Капоши	3	3,2
Саркома Юинга	1	1,1
Саркома, БДУ	2	2,1
Синовиальная саркома	1	1,1
Хондросаркома	1	1,1
Эндометриоидная стромальная саркома	2	2,1

* ГИСО – гастроинтестинальные стромальные опухоли

Как следует из представленной таблицы, наиболее распространённым видом сарком толстой кишки были лейомиосаркомы – у 38 (40,4%) пациентов. Гетерогенность данной группы также не позволила отобрать её для более подробного анализа в рамках диссертационной работы.

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 вращение 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.

ГЛАВА 3. МЕЛАНОМА ТОЛСТОЙ КИШКИ И АНАЛЬНОГО КАНАЛА

3.1 Введение

При изучении меланомы толстой кишки и анального канала мы старались сконцентрироваться на некоторых ключевых вопросах, которые помогли бы нам оптимизировать лечение пациентов данной группы. Известно, что меланома ободочной кишки встречается значительно реже, чем аноректальная меланома и что одним из предполагаемых механизмов её развития является спонтанная регрессия метастазировавших меланом кожи [175]. Клинические данные о сравнительной распространённости первичных меланом толстой кишки и метастазов меланом кожи в толстую кишку отсутствуют, хотя могли бы помочь в определении природы данной группы заболеваний.

С наиболее сложными клиническими решениями онколог сталкивается при определении тактики лечения аноректальной меланомы. Заболевание характеризуется негативным прогнозом, а медиана общей выживаемости составляет всего 8-19 месяцев с момента постановки диагноза [218]. При этом основной объём хирургического лечения – БПЭ прямой кишки – резко негативно сказывается на качестве жизни пациентов. Обосновано ли выполнение калечащих операций, если они не приносят излечения? И, с другой стороны, не лишаем ли мы часть пациентов единственного шанса на выздоровление при выполнении органосохраняющих операций? В отсутствие данных высокой степени доказательности эти вопросы остаются спорными, опыт отдельных крупных специализированных центров всё ещё имеет большую роль.

Вопрос об эффективности и выборе предпочтительного режима системного лекарственного лечения также не изучен. В рамках сравнительных исследований показано только преимущество иммунотерапии над монотерапией дакарбазином [196]. Однако последний нельзя считать оптимальным препаратом 1-й линии терапии для всех пациентов. Нашей задачей была оценка эффективности системной терапии на основании опыта применения различных препаратов в российской популяции пациентов.

3.2 Материалы и методы

Данный раздел диссертационной работы представляет собой ретроспективное исследование, основанное на анализе архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за 2000-2020 гг. и данных реестра РОСКР. Процесс отбора пациентов подробнее был описан во 2 главе.

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.

Мы поставили несколько основных целей для различных подразделов анализа: провести сравнительную оценку распространённости первичных и метастатических меланом толстой кишки, провести сравнительный анализ ОВ и БРВ аноректальных меланом после широкого местного иссечения и БПЭ прямой кишки при различных стадиях заболевания, изучить частоту ответа на ХТ и иммунотерапию при метастатических аноректальных меланомах. Также мы анализировали клинические характеристики группы пациентов с аноректальной меланомой: состав по полу, возрасту, частоте ПМЗНО, частоте выявления при разных степенях распространённости. Мы также проводили одно- и многофакторный анализ критериев, которые могли влиять на частоту развития рецидивов, метастазов, ОВ и БРВ пациентов. Для оценки распространённости меланомы ободочной кишки мы учитывали только данные архива НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина, т.к. в реестре редких заболеваний РОСКР не было разработано подобной анкеты.

Диагностические подходы менялись за рассматриваемый временной период, как за счёт совершенствования оборудования, так и принципов обследования пациентов. Тем не менее, мы считаем необходимым выделить некоторые общие принципы, чтобы обосновать достоверность стадирования заболеваний и обеспечить воспроизводимость полученных нами результатов.

Колоноскопию и биопсию выполняли всем пациентам. При патологоанатомическом исследовании биопсийного материала выполняли ИГХ исследование для окончательного подтверждения диагноза.

Для исключения метастатического поражения пациентам выполняли КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ головного мозга и ЭГДС.

Локальное стадирование аноректальной меланомы до 2010 года выполняли на основании данных КТ малого таза с внутривенным контрастированием, после 2010 года – на основании данных МРТ малого таза.

Мы использовали ряд распространённых шкал и классификаций для систематизации информации:

- 1) Оценку функционального статуса пациентов проводили с использованием шкалы ECOG по данным истории болезни во время первой госпитализации [25];
- 2) стадирование меланомы анального канала проводили в соответствии с классификацией Stefanou A. с соавт. [249];
- 3) оценку ответа на ХТ, ЛТ или ХЛТ проводили в соответствии с критериями RECIST версии 1.1 [228];
- 4) побочные эффекты ЛТ, ХЛТ и ХТ оценивали по классификации NCI-CTCAE версия 5.0 (если на момент оформления истории болезни использовалась другая версия шкалы, данные корректировали с учётом описанных клинических характеристик развившегося осложнения) [82];
- 5) для оценки тяжести послеоперационных осложнений использовали классификацию Clavien-Dindo (осложнения оценивали в соответствии с указанной классификацией, даже если сама классификация не использовалась при заполнении первичной медицинской документации) [57].

Методика проведения хирургического лечения в объёме местного иссечения не была стандартизована. Во всех случаях удаление проводили трансанально с использованием ретрактора. Всегда выполняли только экстралеваторную

брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки, леваторы пересекали у основания.

У ряда пациентов выполняли молекулярно-генетические анализы на наличие мутаций в генах BRAF, NRAS и c-Kit. Молекулярно-генетические анализы выполняли не во всех центрах и не во все временные периоды, в связи с чем данная информация доступна не у всех пациентов.

Для статистического анализа накопленного материала мы использовали программу SPSS (IBM SPSS Statistics версия 26). Качественные критерии сравнивали с использованием χ -квадрат теста с поправкой Йетса на непрерывность. При наличии малых выборок использовали только точный тест Фишера. Использовали таблицы 2x2. Всегда использовали двухсторонний р. Непараметрические критерии сравнивали с использованием теста Манна-Уитни. Выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier. Медиану наблюдения рассчитывали методом обратного Kaplan-Meier. Датой отсчёта ОВ и БРВ была дата начала лечения пациента. Датой завершения наблюдения для ОВ была дата смерти пациента, для БРВ дата прогрессирования заболевания или дата смерти пациента. ОВ у пациентов с метастатическими формами заболеваний рассчитывали от даты начала лечения метастатического заболевания. Тест log rank был использован для сравнения различий по выживаемости между группами. Одно- и многофакторный анализ прогностических факторов для биномиальных критериев проводили с использованием логистической регрессии, для параметров выживаемости – с использованием Cox-регрессии. Возраст, размеры опухоли, число зон метастазирования, год проведения лечения включали в Cox-регрессию как непрерывные параметры. Категориальные переменные включали в Cox-регрессию с использованием повторяющегося кодировщика.

3.3 Меланома ободочной кишки

В архиве НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина было идентифицировано 83 записи пациентов с меланомой толстой кишки и анального канала, из них 18 (21,7%) – с меланомой ободочной кишки, 36 (43,4%) – с меланомой прямой

кишки и 29 (34,9%) – с меланомой анального канала. После детального анализа данных архива установлено, что в 17 из 18 случаев (94,4%) при локализации меланомы в толстой кишке она была метастазом меланомы кожи. И только у 1 (5,6%) пациента меланома кожи была исключена. Среди 17 пациентов с метастазами меланомы кожи в ободочную кишку было 9 женщин и 8 мужчин, медиана возраста составила 58 лет (от 29 до 92 лет). Пациент с первичной меланомой ободочной кишки был мужчиной в возрасте 68 лет. Отдалённые результаты лечения данного пациента неизвестны, что не позволило нам оценить, сопоставимы ли его результаты лечения с таковыми для метастатической меланомы кожи. Таким образом, нам удалось оценить сравнительную распространённость первичной и метастатической меланомы ободочной кишки, однако из-за редкости данного заболевания анализ на этом был завершён. Остальную часть главы мы посвятим анализу результатов лечения аноректальной меланомы.

3.4. Характеристика группы пациентов с аноректальной меланомой

Исходно в исследование были включены 65 пациентов с аноректальной меланомой из архива НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина и 45 пациентов из других учреждений из реестра РОСКР (Рисунок 4).

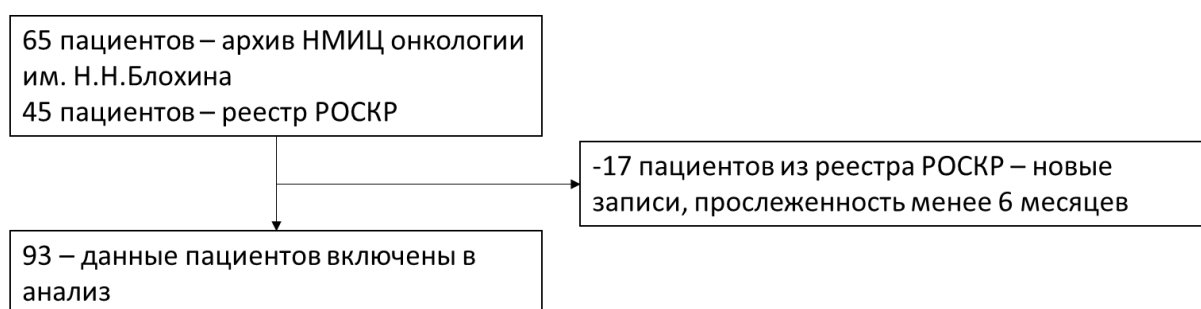


Рисунок 4 - Включение пациентов в исследуемую группу

После исключения 17 пациентов, данные которых были внесены за последний год и период наблюдения которых недостаточен для оценки отдалённых результатов, в исследуемой группе осталось 93 пациента: 65 (69,9%)

из НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина и 28 (30,1%) из реестра РОСКР. Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 10.

Таблица 10 — 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
ЕСОГ		
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 метакронным 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. В таблице 11 представлены общие характеристики аноректальных меланом в исследуемой группе.

Таблица 11 — Характеристика опухолевого процесса у пациентов с аноректальной 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 край	5	5,4
Анальный канал	73	78,5
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.

У ряда пациентов были определены мутации генов BRAF, NRAS, с-KIT. Мы проанализировали их частоту в исследуемой группе (Таблица 12).

Таблица 12 — Молекулярно-генетические характеристики аноректальных меланом

Характеристика	Количество пациентов N=93	Процент 100%
BRAF		
Дикий тип	26	28
Мутация	1	1,1
Не определялась	66	71
NRAS		
Дикий тип	13	14
Мутация	0	0
Не определялась	80	86
с-KIT		
Дикий тип	12	12,9
Мутация	2	2,2
Не определялась	79	84,9

Как следует из таблицы 12, мутации в генах BRAF и с-KIT редко встречались у пациентов с аноректальной меланомой: мутация BRAF выявлена у 1 из 27 (3,7%) обследованных пациентов, с-KIT у 2 из 14 (14,3%) обследованных пациентов.

Мы проанализировали, связано ли наличие пигментации с другими клиническими параметрами аноректальной меланомы (Таблица 13).

Таблица 13 — Клинические характеристики пациентов с аноректальной меланомой в зависимости от наличия пигментации опухоли

Характеристика	Беспигментная (n=37), N(%)	Пигментная (n=56), N(%)	p
Пол			
Мужской	11 (29,7%)	15 (26,8%)	0,816
Женский	26 (70,3%)	41 (73,2%)	
ПМЗНО			
Да	1 (2,7%)	9 (16,1%)	0,047
Нет	36 (97,3%)	47 (83,9%)	
Стадия			
IA-IIA	5 (13,5%)	11 (19,6%)	0,193
IIB	11 (29,7%)	13 (23,2%)	
III	8 (21,6%)	21 (37,5%)	
IV	13 (35,1%)	11 (19,6%)	
Локализация			
Анальный канал	29 (78,4%)	49 (87,5%)	0,263
Прямая кишка	8 (21,6%)	7 (12,5%)	
Размеры			
До 2 см	9 (24,3%)	18 (32,1%)	0,375
2-4 см	20 (54,1%)	22 (39,3%)	
>4 см	8 (21,6%)	16 (28,6%)	
Молекулярно-генетические мутации			
BRAF	1/10 (10%)	0/16	0,407
c-KIT	0/5	2/9 (22,2%)	0,505

МЗНО достоверно чаще отмечались у пациентов с пигментной аноректальной меланомой (p=0,047). Мутация BRAF была выявлена только у

пациента с беспигментной меланомой, мутации с-KIT – только у пациентов с пигментными меланомами. Наличие мутации не было связано со стадией на момент диагностики заболевания, была тенденция к более частому выявлению исходно диссеминированных форм заболевания у пациентов с беспигментными меланомами.

Отдельный интерес представляет подгруппа пациентов с III стадией заболевания. Мезоректальные, тазовые и паховые лимфатические узлы относятся к регионарным для аноректальной меланомы. Частота поражения различных групп лимфатических узлов при аноректальной меланоме III стадии представлена в таблице 14.

Таблица 14 — Частота поражения различных групп лимфоузлов при аноректальной меланоме III стадии

Группа лимфатических узлов	Количество пациентов N=29	Процент 100%
Только мезоректальные	17	58,6
Только паховые	3	10,3
Мезоректальные и паховые	6	20,7
Паховые и тазовые	1	3,4
Мезоректальные и тазовые	1	3,4
Мезоректальные, паховые и тазовые	1	3,4

Как следует из таблицы 14, у большинства (58,6%) пациентов были поражены только мезоректальные лимфатические узлы. Сразу 2 группы лимфатических узлов были поражены у 8 (27,6%) пациентов, все 3 группы лимфатических узлов при отсутствии отдалённых метастазов были поражены у 1 (3,4%) пациента. Тазовые лимфатические узлы были поражены только у 3 (10,3%) пациентов и никогда не были единственной зоной метастазирования.

Также мы проанализировали характер распространённости опухолевого процесса у пациентов с метастатическими аноректальными меланомами (Таблица 15).

Таблица 15 — Характер метастазирования у пациентов с диссеминированными аноректальными меланомами

Зоны метастазирования	Количество пациентов N=24	Процент 100%
Регионарные лимфоузлы		
Нет	13	54,1
Только мезоректальные	6	25
Только паховые	3	12,5
Паховые и тазовые	1	4,2
Мезоректальные, паховые и тазовые	1	4,2
Метастазы		
Только печень	7	29,2
Только лёгкие	3	12,5
Только кости	1	4,2
Только яичники	1	4,2
Только мягкие ткани	1	4,2
Печень и другие органы	9	37,5
Лёгкие и кости	1	4,2
Метастазы по брюшине, в лимфатических узлах брыжейки тонкой кишки	1	4,2

Как следует из таблицы 15, наиболее часто метастазы аноректальной меланомы отмечались в печени (29,2%) или в печени и других органах (37,5%). При этом другими органами могли быть лёгкие (n=4), кости (n=2), слизистая желудка (n=2), селезёнка (n=1), поджелудочная железа (n=1). Ни у одного

пациента исходно не было метастазов в головном мозге, хотя МРТ головного мозга входило в список обязательных обследований. У 11 (45,8%) пациентов одновременно отмечалось наличие регионарных и отдалённых метастазов. У 12 (50%) пациентов исходно была только 1 зона метастазирования, у 9 (37,5%) – 2 зоны, у 3 (12,5%) – 3 и более зон метастазирования.

3.5 Результаты лечения неметастатической аноректальной меланомы

В исследуемой группе всего было 69 пациентов с неметастатической аноректальной меланомой.

Характеристика проведённого лечения представлена в таблице 16.

Таблица 16 — 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. Ни у одного пациента не отмечено признаков лечебного патоморфоза после проведённой предоперационной ЛТ, однако также не отмечено и случаев локального рецидива заболевания. Послеоперационной летальности не отмечено. ЛТ без последующего хирургического лечения была проведена у пациента с исходно некорректным гистологическим диагнозом (заболевание расценено как плоскоклеточный рак анального канала). Через 6 месяцев после проведённой ЛТ отмечен рецидив и диссеминация опухолевого процесса. При повторном взятии биопсии и пересмотре исходных гистологических препаратов установлен диагноз аноректальной меланомы. Пациенту назначено лекарственное лечение, однако через 18 месяцев с момента начала ЛТ он погиб от прогрессирования опухолевого процесса. ХТ или иммунотерапия как основной метод лечения назначены 4 пациентам с III стадией заболевания и 1 пациенту со IIВ стадией, который отказался от хирургического лечения. Специфическое лечение не проводилось 1 пациенту, у которого был синхронный диссеминированный рак ободочной кишки и 1 пациенту с III стадией заболевания, который отказался от любых видов лечения. Следует отметить, что этот пациент прожил 17,8 месяцев и умер от прогрессирования опухолевого процесса. Для того, чтобы сделать возможным последующий анализ, мы

объединили в 1 группу пациентов, которым была выполнена БПЭ прямой кишки с или без предшествующей ЛТ, а также всех пациентов, которые получали нехирургические методы лечения или не получали лечения.

Мы проанализировали вид проведённого лечения в зависимости от исходной стадии заболевания (Таблица 17).

Таблица 17 — 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 17, пациентам с глубиной инвазии опухоли до 4 мм не выполняли БПЭ прямой кишки. Также БПЭ прямой кишки редко выполняли и при более глубокой степени инвазии опухоли. Среди 2 пациентов с III стадией заболевания, у которых операция была ограничена местным иссечением, одной пациентке её выполнили в сочетании с паховой лимфодиссекцией (поражение пахового лимфатического узла было единственным проявлением заболевания вне анального канала). Данная пациентка жива без проявлений болезни более 20 лет с момента данной операции. Вторая пациентка исходно отказалась от предложенной операции в объёме БПЭ прямой кишки. Было выполнено широкое местное иссечение. Пациентка обратилась повторно через 10 месяцев с рецидивом меланомы с врастанием в заднюю стенку влагалища. За 10 месяцев не наступило диссеминации опухолевого процесса, по данным МРТ малого таза, как и исходно, определялось только поражение мезоректальных лимфоузлов и паховых лимфатических узлов с 1 стороны. Была выполнена БПЭ прямой кишки с

резекцией задней стенки влагалища, паховой лимфодиссекцией на стороне поражения. Пациентка погибла через 2 года на фоне прогрессирования опухолевого процесса.

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 ($p=0,005$).

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.

Двухлетняя ОВ составила 61,8%, 5-летняя ОВ – 34,7%, медиана ОВ – 35,5 месяцев (Рисунок 5).

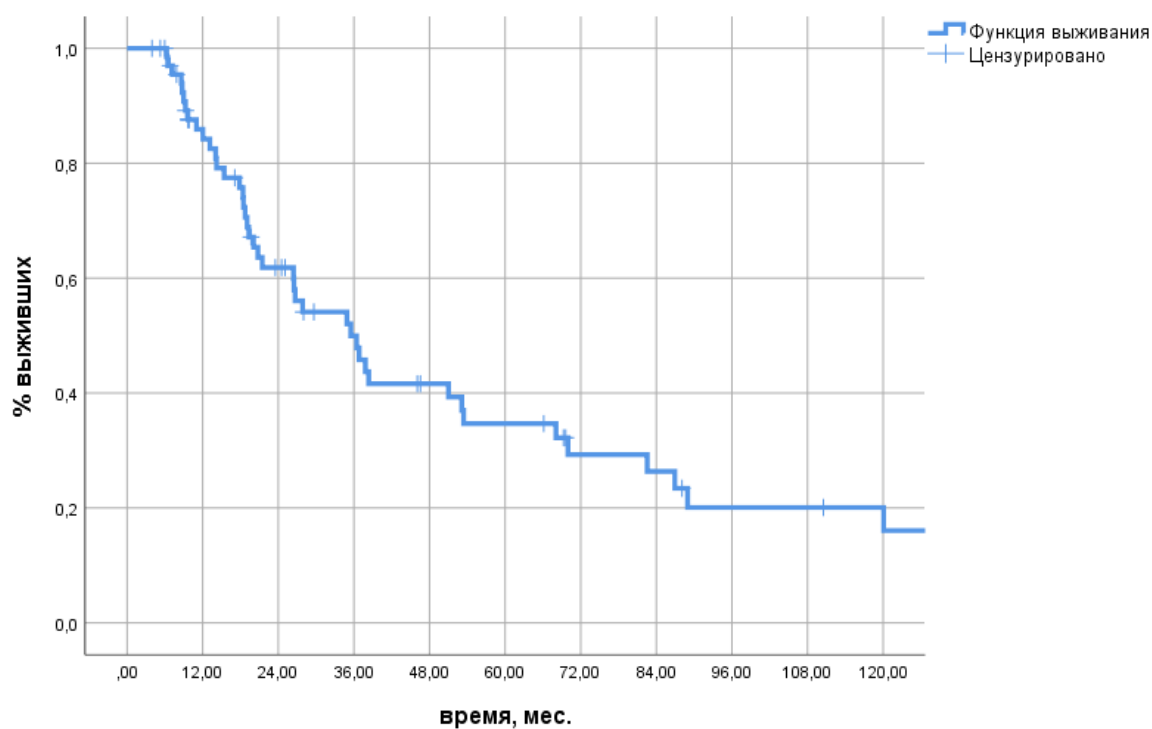


Рисунок 5 — ОВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой

Также мы оценили БРВ в группе пациентов с неметастатической аноректальной меланомой (Рисунок 6).

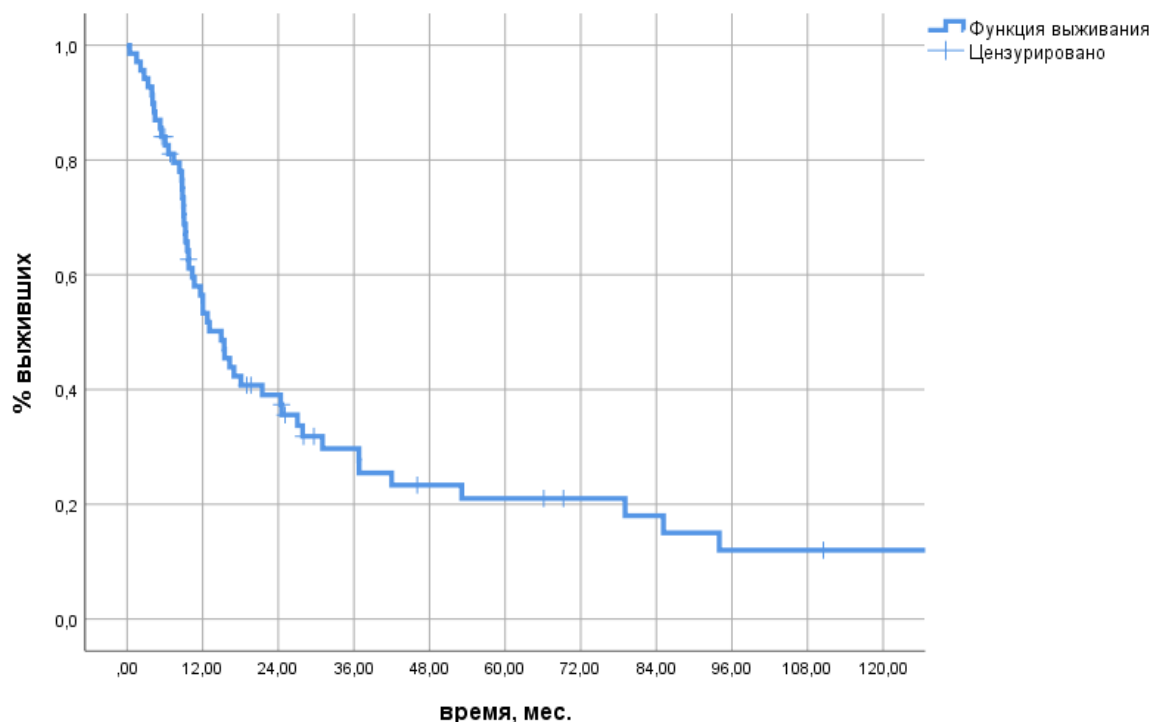


Рисунок 6 — БРВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой

Двухлетняя БРВ составила 39,1%, 5-летняя БРВ – 21%, медиана БРВ – 15 месяцев. Мы проанализировали частоту рецидивов и метастазов в зависимости от исходной стадии заболевания (Таблица 18).

Таблица 18 — Частота рецидивов и метастазов в зависимости от стадии заболевания.

Вид прогрессирования	Стадия, n (%)		
	IA-IIA (n=16)	IIB (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 IIB стадии и 75,9% при III стадии. В связи с этим мы проанализировали частоту развития рецидивов в зависимости от выполнения БПЭ прямой кишки на I 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 ($p=0,331$).

Мы проанализировали локализацию рецидивов в зависимости от вида выполненной операции (Таблица 19).

Таблица 19 — Локализация рецидивов в зависимости от вида операции

Локализация рецидива	Местное иссечение N (%) (n=32)	БПЭ прямой кишки N (%) (n=29)
Нет	10 (31,3%)	20 (69%)
В анальном канале	10 (31,3%)	-
Боковая стенка таза	-	5 (17,2%)
На перианальной коже	4 (12,5%)	1 (3,4%)
В параректальной клетчатке	4 (12,5%)	-
Паховые лимфоузлы	4 (12,5%)	3 (10,5%)

Несмотря на то, что у всех пациентов операция была выполнена в объёме R0, частота рецидивов была высокой. Рецидивы в анальном канале и на перианальной коже у 14 (43,8%) пациентов напрямую могут быть связаны с недостаточной радикальностью местного иссечения. Рецидивы в параректальной клетчатке и паховых лимфатических узлах у 8 (25%) пациентов – с наличием невыявленных исходно метастазов. После БПЭ прямой кишки рецидивы в зоне операции отмечены у 6 (20,6%) пациентов, что также является высоким показателем. Также мы изучили характер рецидивов после местного иссечения в зависимости от стадии заболевания (Таблица 20).

Таблица 20 — Локализация рецидивов после местного иссечения аноректальной меланомы

Локализация рецидива	Стадия		
	I-IIA N (%) (n=15)	IIB N (%) (n=15)	III N (%) (n=2)
Нет	5 (33,3%)	4 (26,7%)	1 (50,0%)
В анальном канале	3 (20,0%)	6 (40,0%)	1 (50,0%)
На перианальной коже	2 (13,3%)	2 (13,3%)	-
В параректальной клетчатке	2 (13,3%)	2 (13,3%)	-
Паховые лимфоузлы	3 (20,0%)	1 (6,7%)	-

Частота рецидивов в зоне резекции (в анальном канале и на перианальной коже) была высокой как при I-IIA (33,3% пациентов), при и при IIB (53,3% пациентов) стадиях заболевания.

График ОВ пациентов в зависимости от исходной стадии аноректальной меланомы представлен на рисунке 7.

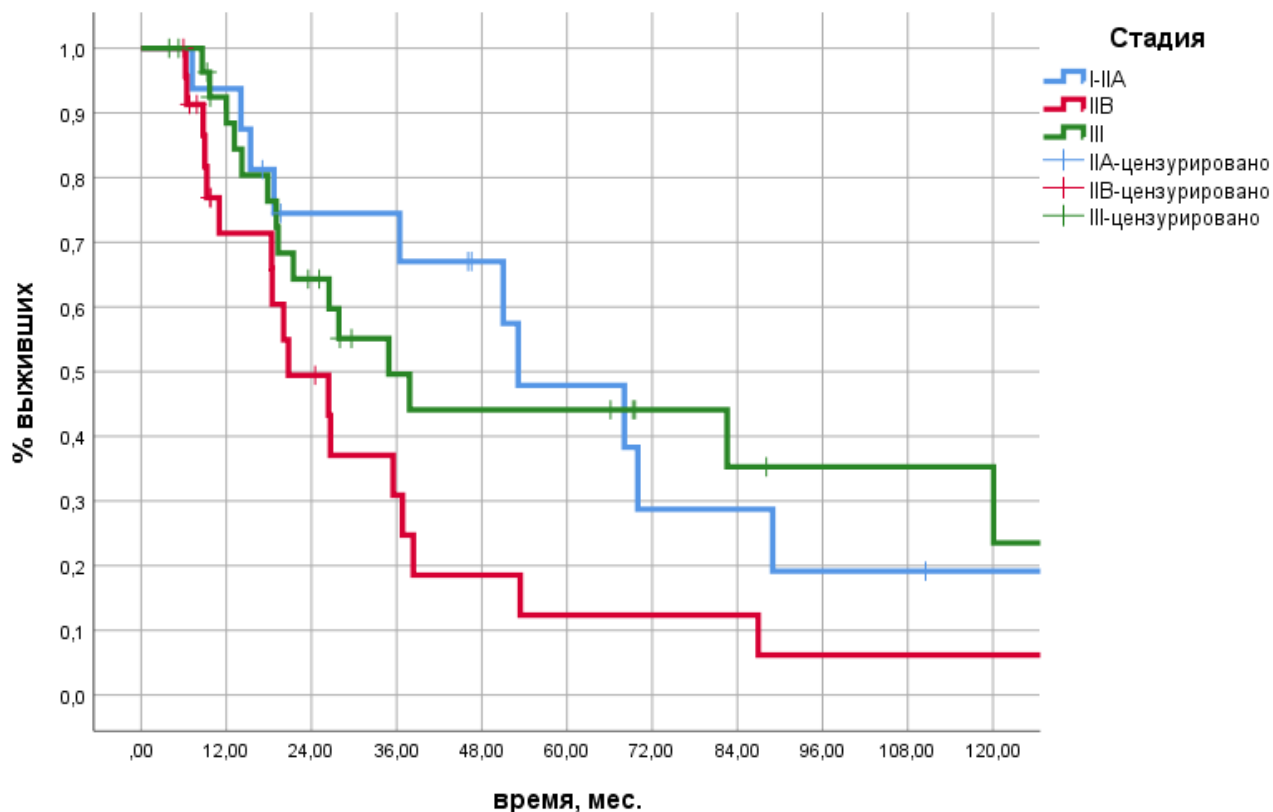


Рисунок 7 — ОВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от стадии

Показатели ОВ для аноректальной меланомы I-IIA стадии, IIB 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 IIB стадии (ОР 2,04, 95%ДИ 1,02-4,11, $p=0,04$), а также между группами IIB 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 IIB. 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 8).

Показатели БРВ для аноректальной меланомы I-IIA стадии, IIB 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 IIB

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.

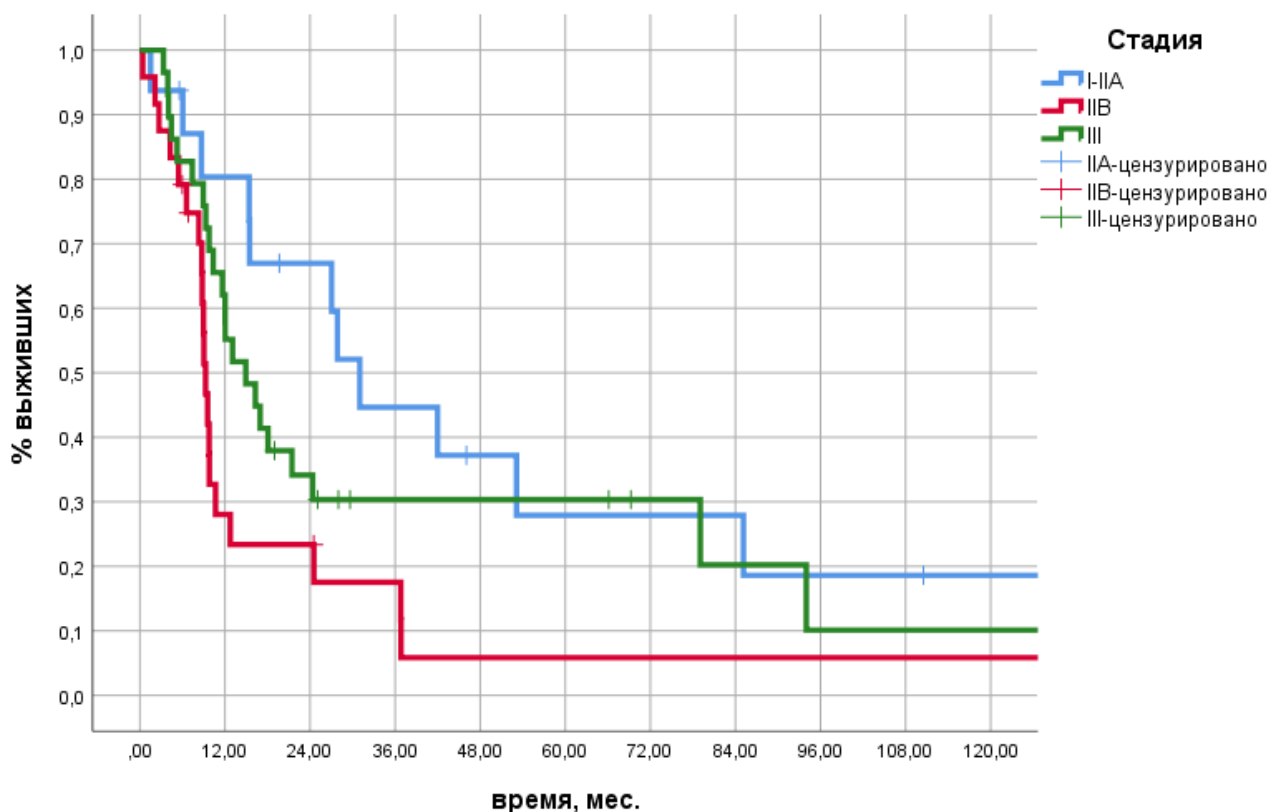


Рисунок 8 — БРВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от стадии

Мы также проанализировали ОВ пациентов с делением на I-II, III и IV стадии для облегчения сравнения полученных результатов с данными литературы (Рисунок 9).

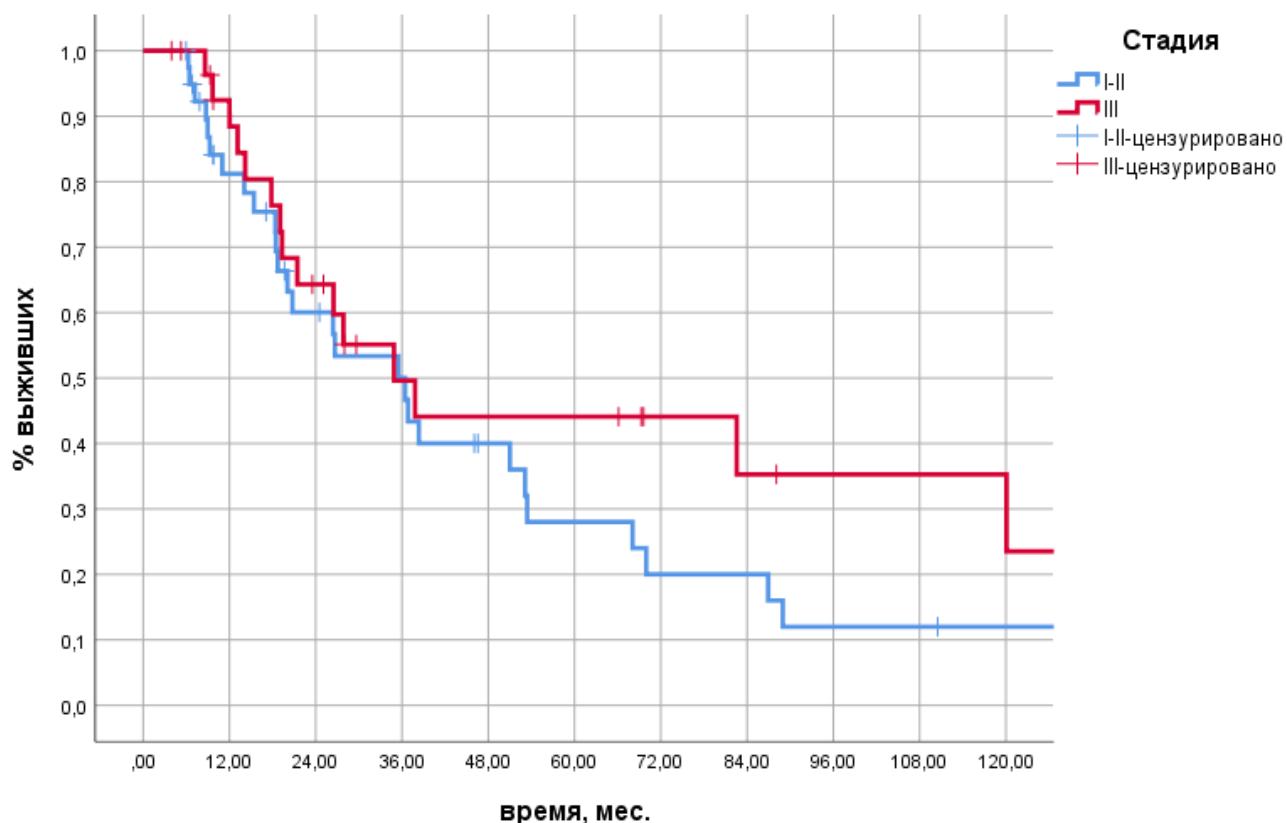


Рисунок 9 — ОВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой с учётом обобщённых стадий заболевания

Показатели ОВ для аноректальной меланомы I-II стадии и III стадии составили: 2-летняя ОВ – 60% и 64,3%, соответственно, 3-летняя ОВ – 50% и 49,6%, 5-летняя ОВ – 28% и 44,1% соответственно, медиана ОВ – 36,4 мес. и 34,9 мес. Различия не были статистически достоверны (ОР 1,43, 95%ДИ 0,68-2,03, $p=0,266$). Также мы проанализировали БРВ при обобщении стадий (Рисунок 10).

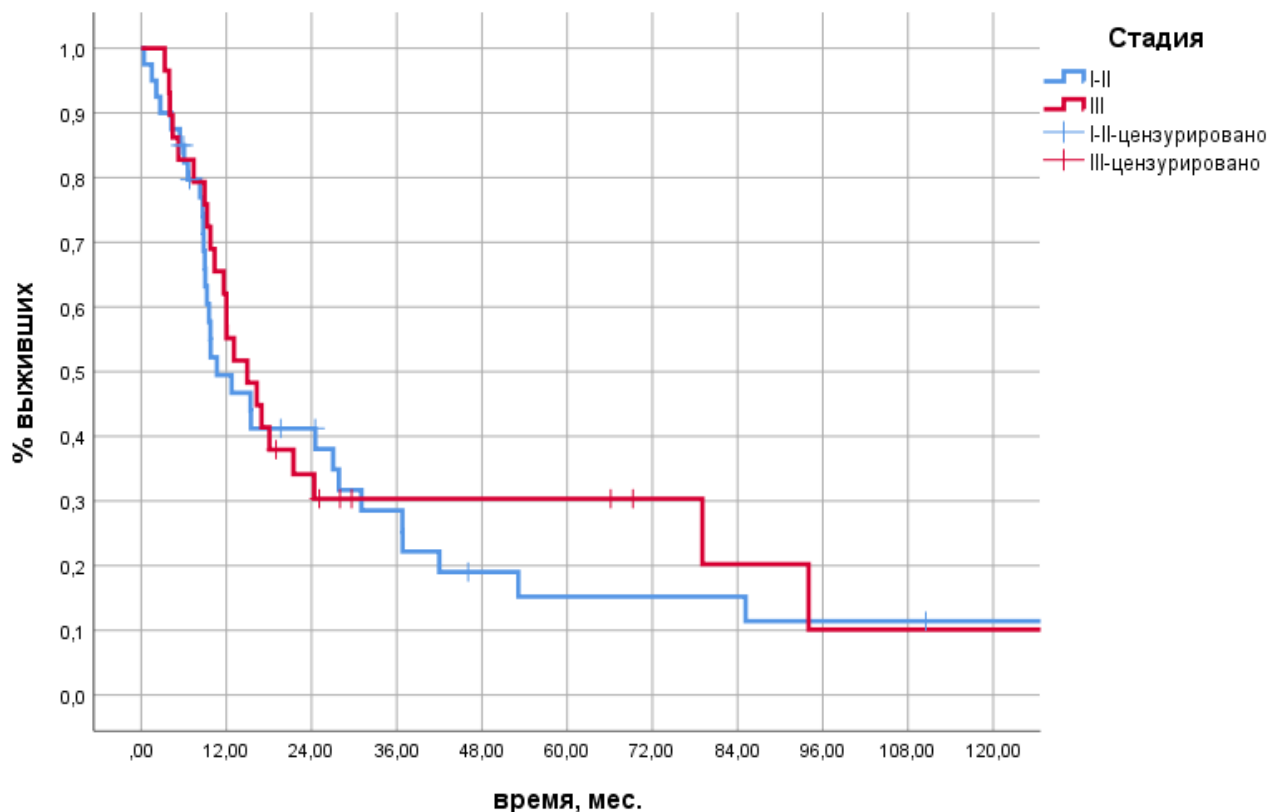


Рисунок 10 — БРВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой с учётом обобщённых стадий заболевания

Показатели БРВ для аноректальной меланомы I-II стадии и III стадии составили: 2-летняя БРВ – 41,2% и 34,1%, соответственно, 5-летняя БРВ – 15,2% и 30,3% соответственно, медиана БРВ – 10,7 мес. и 15,0 мес. Различия не были статистически достоверны (ОР 1,17, 95%ДИ 0,68-2,03, $p=0,563$).

Таким образом, при отсутствии выделения пациентов со IIВ стадией различия в отдалённых результатах лечения между группами исчезли. Неожиданно более высокие результаты лечения пациентов с III стадией аноректальной меланомы по сравнению с IIВ стадией могут быть объяснены только особенностями проведения лечения. Мы более подробно остановимся на этом вопросе.

График ОВ в зависимости от проведённого лечения представлен на рисунке 11.

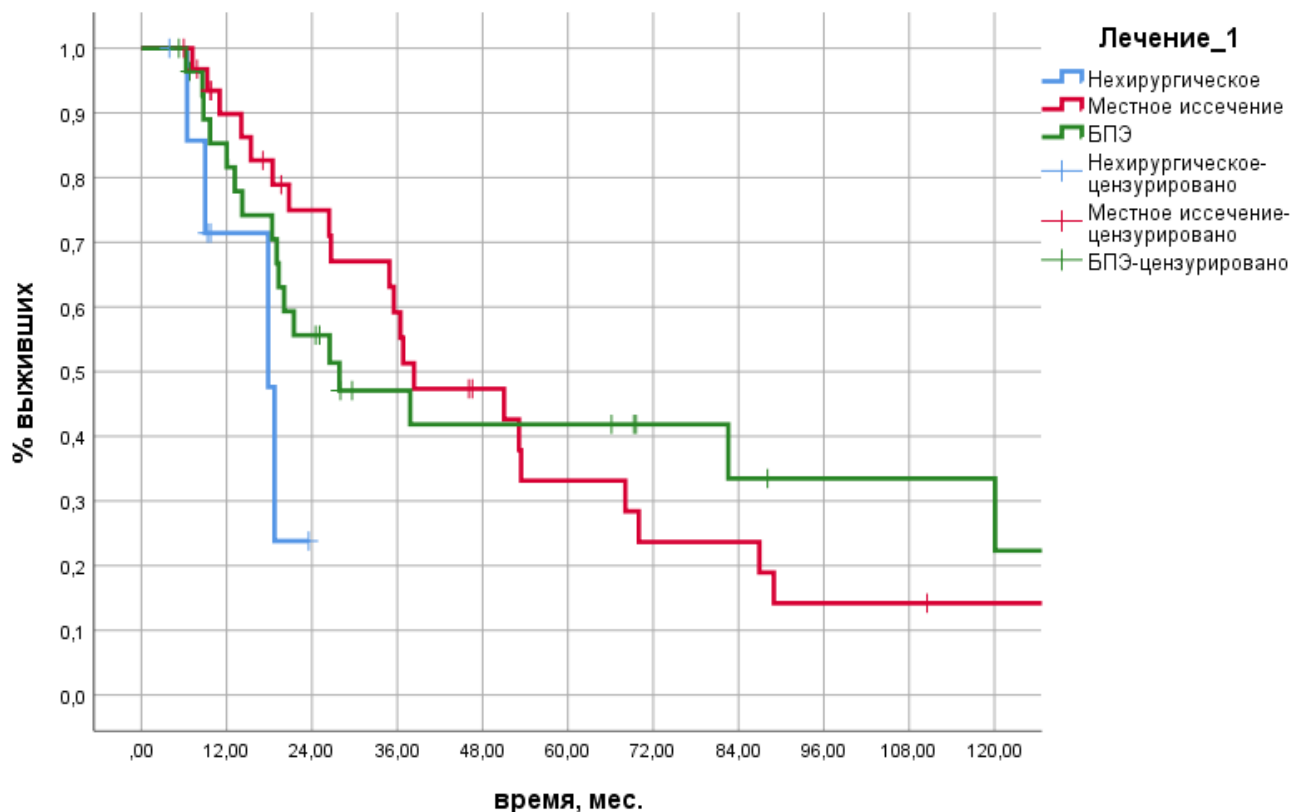


Рисунок 11 — ОВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от варианта лечения

Пятилетняя ОВ пациентов, которым проводилось нехирургическое или паллиативное лечение, составила 23,8%. Небольшое число пациентов в этой подгруппе позволило оценить только актуариальные показатели. Пятилетняя ОВ после трансанального иссечения составила 33,1%, а после БПЭ прямой кишки — 41,8% (ОР 0,89, 95%ДИ 0,47-1,67, $p=0,886$). Статистически достоверными были только различия между группами нехирургического лечения и местного иссечения (ОР 3,39, 95%ДИ 1,07-10,76, $p=0,013$). Медиана ОВ составила 17,8 месяцев, 38,3 месяца и 27,9 месяцев для нехирургического лечения, трансанального иссечения и БПЭ прямой кишки, соответственно.

График БРВ в зависимости от проведённого лечения представлен на рисунке 12.

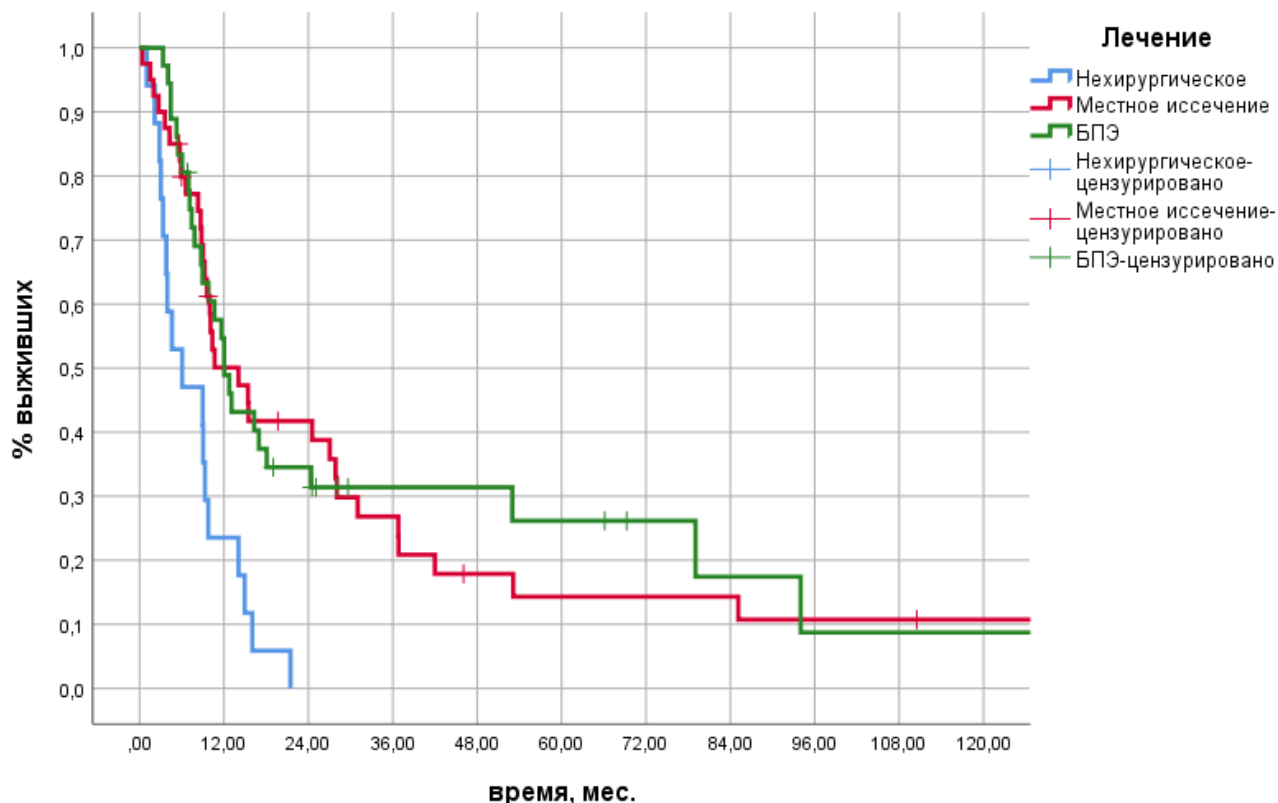


Рисунок 12 — БРВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от варианта лечения

Пятилетняя БРВ была достоверно выше после хирургических по сравнению с нехирургическими методами лечения: как после трансанального иссечения (14,3% и 0%, ОР 1,82, 95%ДИ 1,10-3,03, $p=0,001$), так и после БПЭ прямой кишки (26,2% и 0%, ОР 3,34, 95%ДИ 1,40-7,92, $p=0,001$). Статистически достоверных различий в зависимости от вида хирургического лечения не отмечено (ОР 0,77, 95%ДИ -,42-1,40, $p=0,847$). Медиана БРВ составила 6 месяцев, 14,1 месяц и 12 месяцев для нехирургического лечения, трансанального иссечения и БПЭ прямой кишки, соответственно.

При аноректальной меланоме IIВ стадии выполняли как местное иссечение, так и БПЭ прямой кишки. Несмотря на относительную малочисленность исследуемой группы, мы провели сравнительный анализ отдалённых результатов лечения в зависимости от вида хирургического лечения (Рисунок 13).

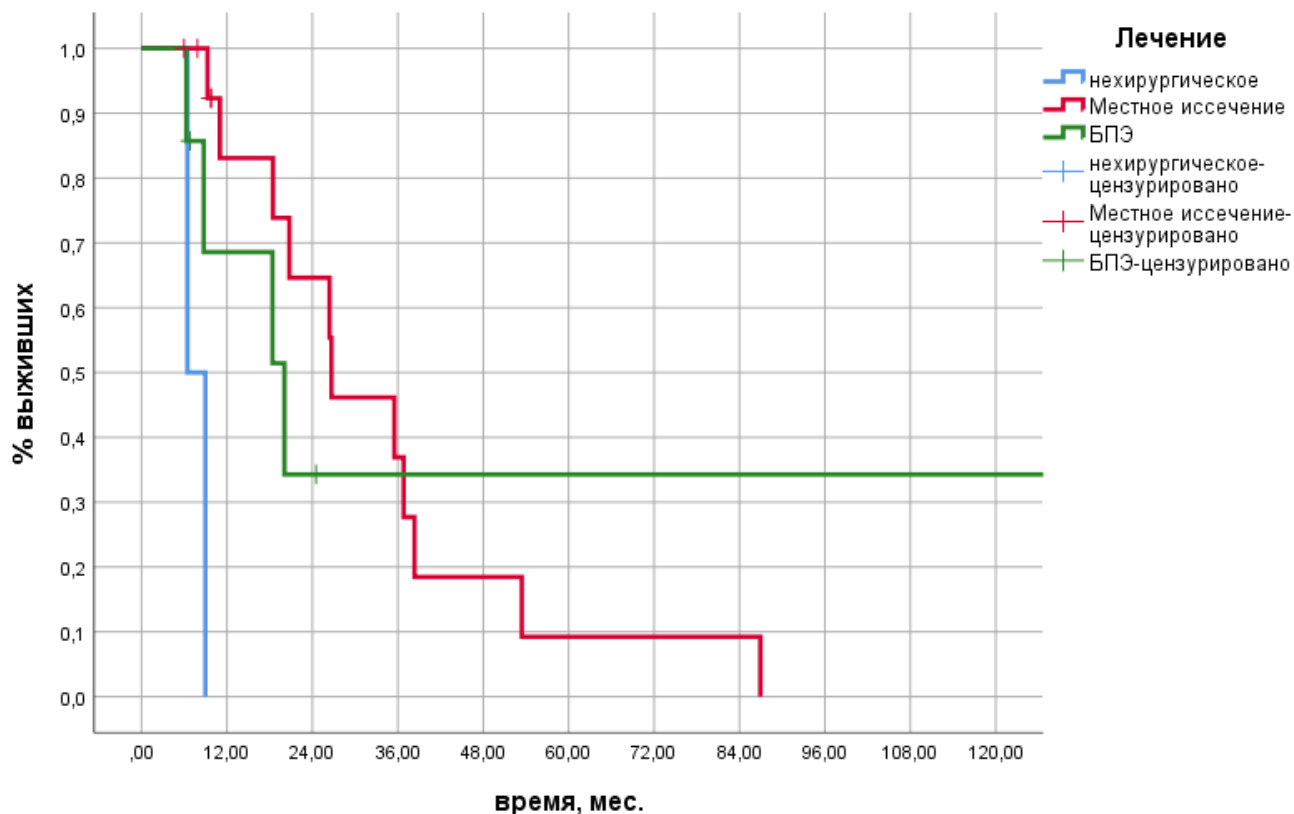


Рисунок 13 — ОВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой ПВ в зависимости от варианта лечения

Группа нехирургического лечения была слишком малочисленной для корректной оценки результатов. Пятилетняя ОВ составила 9,2% в группе местного иссечения и 34,3% в группе БПЭ прямой кишки, медианы ОВ составили 26,7 месяцев и 20,1 месяц, соответственно (ОР 1,66, 95%ДИ -,51-5,42, $p=0,943$). График БРВ представлен на рисунке 14.

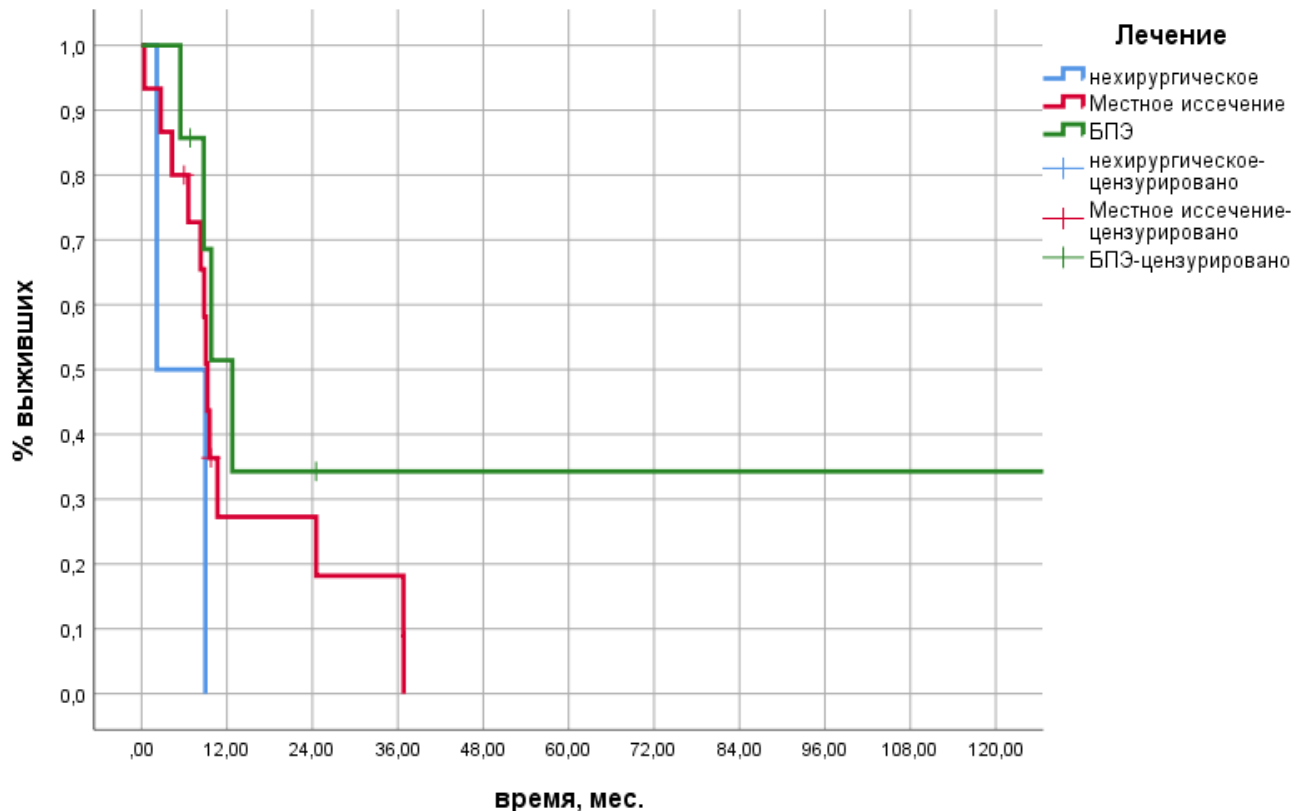


Рисунок 14 — БРВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой ПВ в зависимости от варианта лечения

Следует отметить, что 5-летняя БРВ была достигнута только у пациента, которому была выполнена БПЭ прямой кишки. Медиана БРВ составила 2,1 месяц, 9,3 месяцев и 12,7 месяцев. Различия в зависимости от варианта хирургического лечения не достигли статистической достоверности (ОР 1,32, 95%ДИ 0,51-3,42, $p=0,238$). Однако следует отметить, что в рамках ретроспективного исследования нам не удалось определить причины, по которым пациентам со ПВ стадией аноректальной меланомы выбирали тот или иной объём операции. Вполне вероятно, что БПЭ прямой кишки выполняли при более распространённом опухолевом поражении. Кроме того, группа БПЭ прямой кишки при ПВ стадии насчитывает всего 7 пациентов, что не позволяет провести объективного сравнения отдалённых результатов лечения.

Всего 61 пациент получали хирургическое лечение. Из них 13 (21,3%) получали адъювантную терапию: 8 (13,1%) – интерфероном и 5 (8,2%) – адъювантную иммунотерапию анти-PDL1 препаратами. Частота назначения

адьювантной терапии при различных стадиях заболевания представлена в таблице 21.

Таблица 21 — Распределение пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от стадии заболевания и вида адьювантной терапии

Вид лечения	Стадия, n (%)		
	IA-IIA (n=16)	IIIB (n=24)	III (n=29)
Нет	14 (93,3%)	16 (72,7%)	18 (75,0%)
Интерферон	1 (6,7%)	4 (18,2%)	3 (12,5%)
Анти-PDL1	0	2 (9,1%)	3 (12,5%)

Как следует из представленной таблицы, адьювантная терапия применялась редко, была назначена только 1 пациенту с ПА стадией заболевания и с одинаковой частотой назначалась при ПА и IIIB стадиях аноректальной меланомы. Выбор препарата диктовался в первую очередь годом проведения лечения. Все пациенты, которым назначали адьювантную терапию после появления анти-PDL1 препаратов, получали именно такое лечение. График ОВ в зависимости от назначения адьювантной терапии, представлен на рисунке 15.

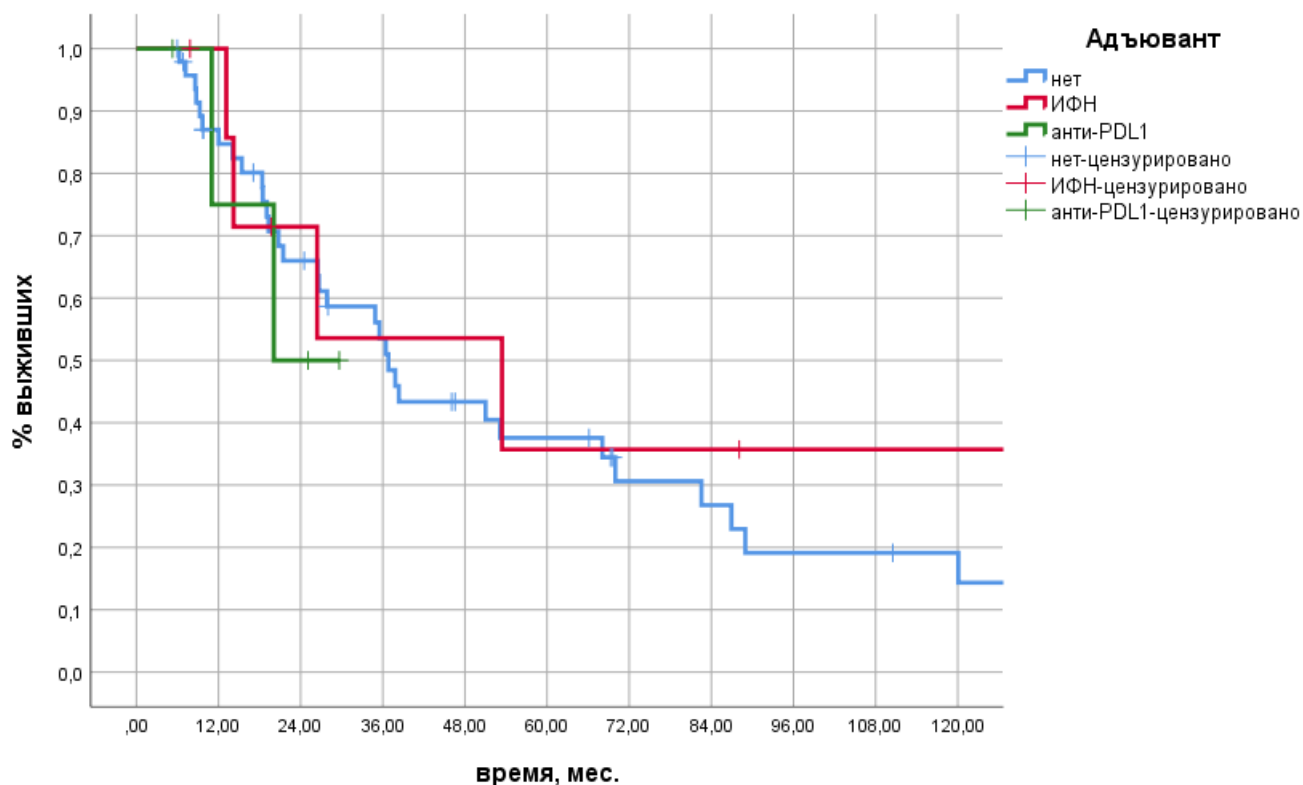


Рисунок 15 — ОВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от вида адъювантной терапии

Исследуемые группы были недостаточно велики для объективного сравнения, однако не было отмечено тенденций к влиянию адъювантной терапии на ОВ пациентов. Медиана ОВ составила 36,8 месяцев (95%ДИ 32,7-40,9 месяцев), 53,4 месяца (95%ДИ 10,8-96,1 месяц) и 20,1 месяц (95%ДИ 0-28,8 месяцев) у пациентов, не получавших адъювантную терапию, получавших терапию интерфероном и анти-PDL1, соответственно.

График БРВ в зависимости от проведения адъювантной терапии представлен на рисунке 16.

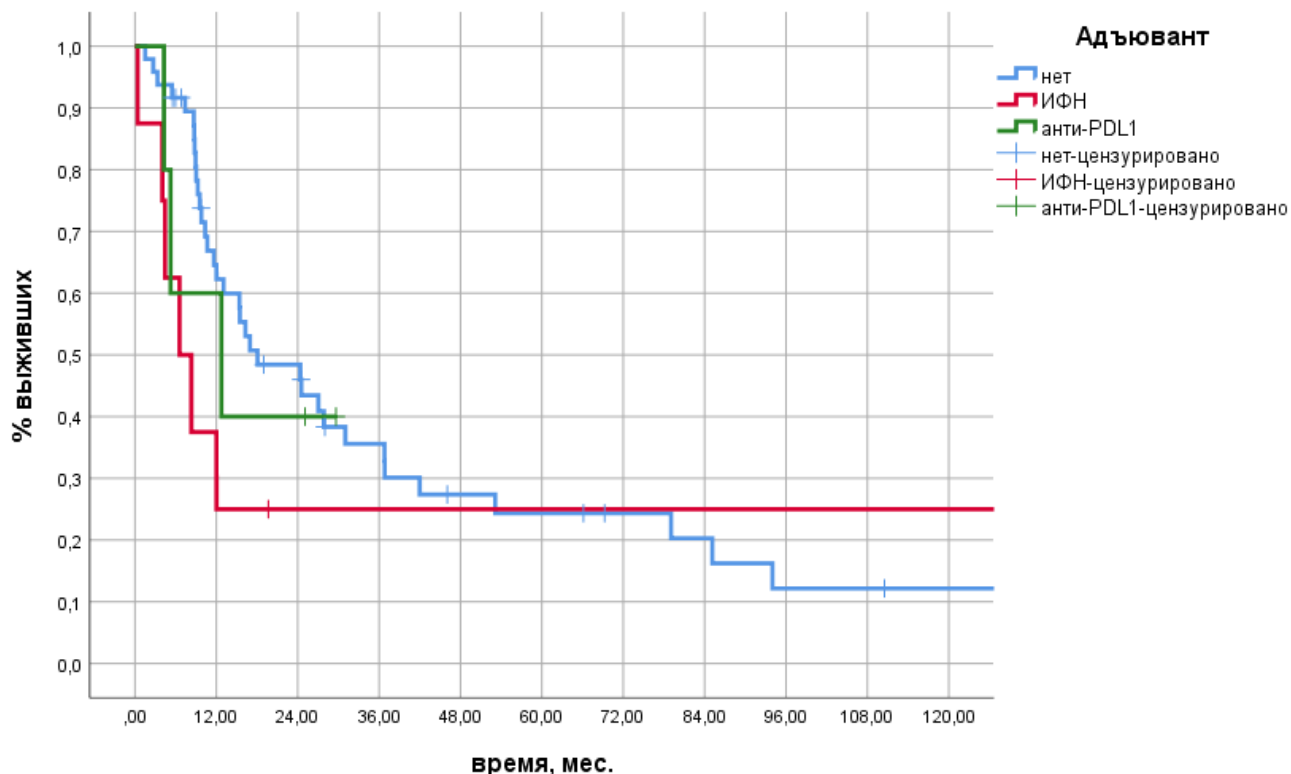


Рисунок 16 — БРВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой в зависимости от вида адъювантной терапии

Как видно на рисунке 16, назначение адъювантной терапии также не влияло на БРВ. Медианы БРВ составили 16,9 месяцев (95%ДИ 5,3-28,6 месяцев), 6,6 месяцев (1,2-11,9 месяцев) и 12,7 месяцев (95%ДИ 0-28,8 месяцев) у пациентов, которые не получали адъювантную терапию, получали адъювантную терапию интерфероном и анти-PDL1 антителами соответственно. Различия не были статистически достоверны.

Группа пациентов с аноректальной меланомой III стадии представляется очень разнородной для объективного анализа отдалённых результатов лечения. Мы разделили её в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов: у 17 (58,6%) пациентов были поражены только мезоректальные лимфатические узлы, у 3 (10,3%) – только паховые и у 9 (31%) – было поражено 2 и более группы регионарных лимфатических узлов. График ОВ в зависимости от распространённости поражения регионарных лимфатических узлов представлен на рисунке 17.

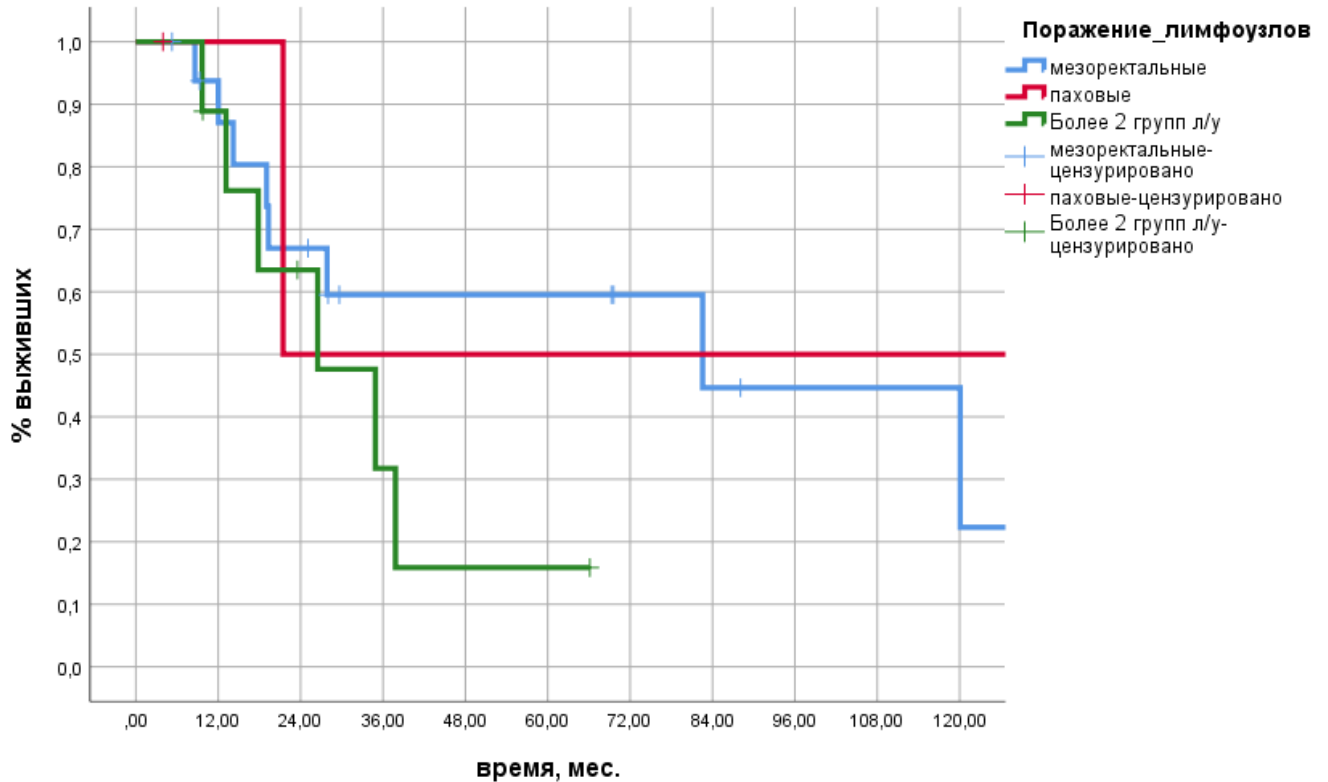


Рисунок 17 — ОВ пациентов с аноректальной меланомой III стадии в зависимости от распространённости поражения регионарных лимфатических узлов

Среди 3 пациентов с поражением паховых лимфатических узлов 1 назначена иммунотерапия, через 4 месяца отмечено прогрессирование в виде диссеминации опухолевого процесса, далее пациент был потерян для наблюдения, 1 пациенту была выполнена одномоментно БПЭ прямой кишки и паховая лимфодиссекция с 2-х сторон. Через 18 месяцев у пациента отмечена диссеминация опухолевого процесса, через 21 месяц он погиб от прогрессирования основного заболевания. Ещё 1 пациенту последовательно выполнено местное иссечение меланомы анального канала и паховая лимфодиссекция. Данный пациент жив через 251 месяц после выполненной операции.

Среди 9 пациентов с поражением 2 и более групп регионарных лимфатических узлов 3 (33,3%) проводили только паллиативную химиотерапию. 6(66,6%) пациентам проведена попытка радикального хирургического лечения.

Только у 1 пациента после хирургического лечения не отмечено прогрессирования заболевания – при наблюдении в течение 66 месяцев. У 2 из 6 пациентов отмечены рецидивы аноректальной меланомы (у обоих – в паховых лимфатических узлах). У остальных отмечено системное прогрессирование заболевания.

5 из 17 (29,4%) пациентов с исходным поражением мезоректальных лимфатических узлов живы без признаков заболевания через 29,6 мес., 25 мес., 69,3 мес., 69,6 мес., 28 мес. после постановки диагноза. У 1 из них через 19 мес. после первой операции развился рецидив в области раны промежности. Рецидив был радикально удалён при повторной операции, пациент наблюдается в течение 69,6 мес. после постановки диагноза без признаков заболевания. 2-летняя ОВ составила 67%, 50% и 63,5% у пациентов с поражением только мезоректальных, только паховых и 2 и более групп лимфоузлов соответственно. Аналогичные показатели 5-летней ОВ составили 59,5%, 50% и 15,9%. Медиана ОВ составила 82,6 месяцев (95%ДИ 38,3-108,5 месяцев), 21,5 месяцев (95%ДИ 12,4-295,6 месяцев) и 26,5 месяцев (95%ДИ 6,8-46,2 месяца) соответственно. Различия между группами не были статистически достоверны.

График БРВ пациентов в зависимости от распространённости поражения регионарных лимфатических узлов представлен на рисунке 18.

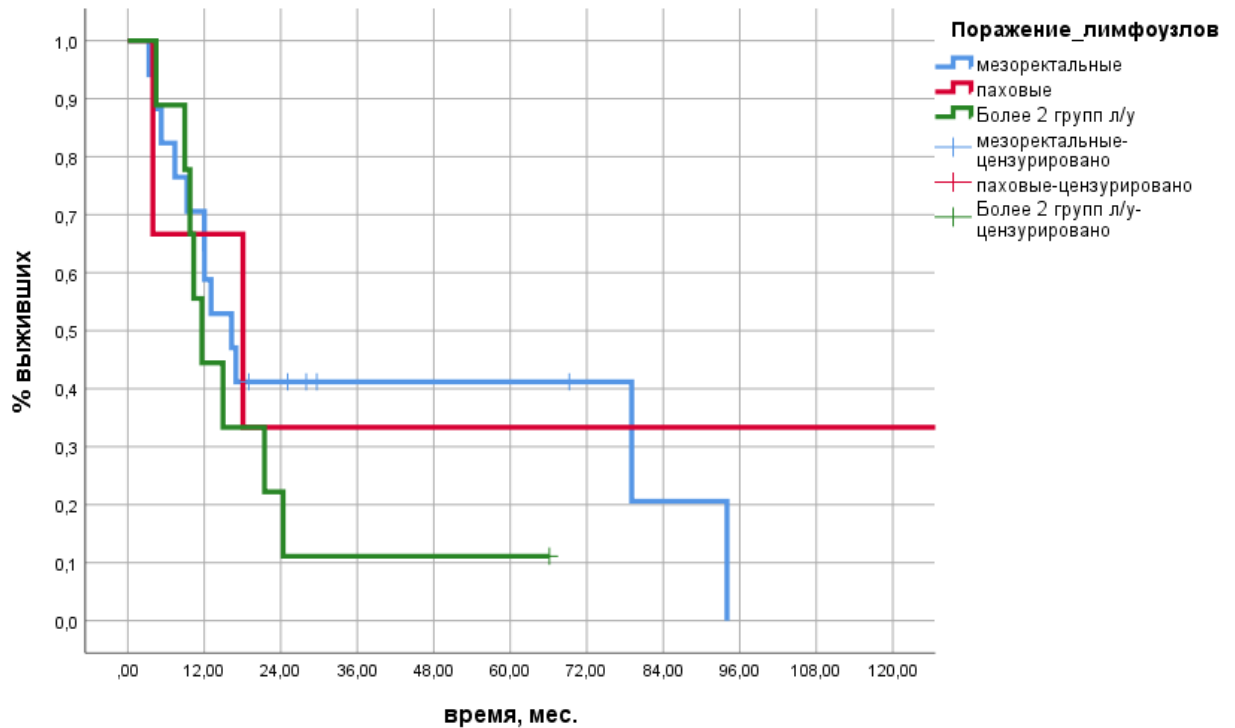


Рисунок 18 — БРВ пациентов с аноректальной меланомой III стадии в зависимости от распространённости поражения регионарных лимфатических узлов

Двухлетняя БРВ составила 41,2%, 33,3% и 22,2% у пациентов с поражением только мезоректальных, только паховых и 2 и более групп лимфоузлов, соответственно. Аналогичные показатели 5-летней БРВ составили 41,2%, 33,3% и 11,1%. Медиана БРВ составила 16,3 месяца (95%ДИ 9,7-22,9 месяцев), 18 месяцев (95%ДИ 0,0-40,7 месяцев) и 11,6 месяцев (7,9-15,4 месяца), соответственно. Различия между всеми группами не были статистически достоверны.

3.6 Анализ факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с неметастатической аноректальной меланомой.

Помимо стадии заболевания и метода лечения, подробно рассмотренных в предыдущем разделе, мы провели однофакторный анализ влияния основных клинических критериев на ОВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой (Таблица 22).

Таблица 22 — Однофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Возраст	1,421	0,917-2,200	0,116
Женский пол	0,768	0,379-1,557	0,464
ECOG>1	1,338	0,880-2,035	0,174
Наличие ПМЗНО*	0,913	0,358-2,329	0,848
Наличие пигментации	0,926	0,497-1,727	0,810
Локализация опухоли в прямой кишке	0,519	0,160-1,682	0,274
Размеры опухоли	1,300	0,864-1,956	0,207
Стадия II опухоли	2,038	1,017-4,109	0,039
Стадия III опухоли	0,458	0,209-1,016	0,051
Поражение мезоректальных лимфоузлов	0,820	0,437-1,538	0,536
Поражение паховых лимфоузлов	1,028	0,452-2,336	0,948
Поражение тазовых лимфоузлов	1,140	0,153-8,489	0,898
Выполнение БПЭ* прямой кишки	0,979	0,537-1,784	0,945
До БПЭ прямой кишки было местное иссечение меланомы	1,245	0,414-3,743	0,697
Проведение ЛТ	0,602	0,172-2,108	0,428
Проведение адъювантной терапии	0,800	0,337-1,903	0,614
Год проведения лечения	1,027	0,985-1,070	0,218

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПМЗНО – первично-множественные злокачественные новообразования, БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки

Таким образом, нам не удалось выявить критерии, которые бы достоверно влияли на ОВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой. Мы предприняли аналогичный анализ в отношении БРВ (Таблица 23).

Таблица 23 — Однофакторный анализ параметров, влияющих на БРВ пациентов с неметастатической аноректальной меланомой

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Возраст	1,096	0,798-1,506	0,571
Женский пол	0,825	0,443-1,535	0,544
ЕСОG>1	1,094	0,750-1,596	0,642
Наличие ПМЗНО*	0,895	0,401-1,998	0,787
Наличие пигментации	1,014	0,578-1,780	0,961
Локализация опухоли в прямой кишке	0,648	0,277-1,518	0,318
Размеры опухоли	1,206	0,834-1,744	0,319
Стадия IIВ опухоли	0,407	0,188-0,837	0,010
Стадия III опухоли	1,819	0,978-3,368	0,069
Поражение мезоректальных лимфоузлов	0,961	0,549-1,683	0,891
Поражение паховых лимфоузлов	0,950	0,462-1,956	0,890
Поражение тазовых лимфоузлов	1,411	0,435-4,580	0,566
Выполнение БПЭ* прямой кишки	1,019	0,593-1,752	0,944
До БПЭ прямой кишки было местное иссечение меланомы	2,837	1,110-7,252	0,029
Проведение ЛТ*	0,573	0,161-2,039	0,390
Проведение адъювантной терапии	1,248	0,608-2,565	0,546
Год проведения лечения	1,030	0,992-1,070	0,125

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПМЗНО – первично-множественные злокачественные новообразования, БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, ЛТ – лучевая терапия

На БРВ достоверно влияло только выполнение местного иссечения до принятия решения о БПЭ прямой кишки и наличие IIВ стадии аноректальной меланомы. Наблюдение относительно негативной роли местного иссечения

закономерно, т.к. наиболее часто именно рецидив меланомы служил поводом для принятия такого решения. Негативное влияние ПВ стадии заболевания мы связываем с завышением показаний к проведению трансанального иссечения. Отсутствие других достоверных факторов, влияющих на ОВ и БРВ ожидаемо, учитывая относительно небольшую выборку пациентов. Это также может говорить в пользу того, что прогноз меланомы и оптимальный метод лечения определяются в первую очередь биологией заболевания, но не степенью его распространения.

3.7 Результаты лечения метастатической аноректальной меланомы.

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 метакронными 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. График ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой представлен на рисунке 19.

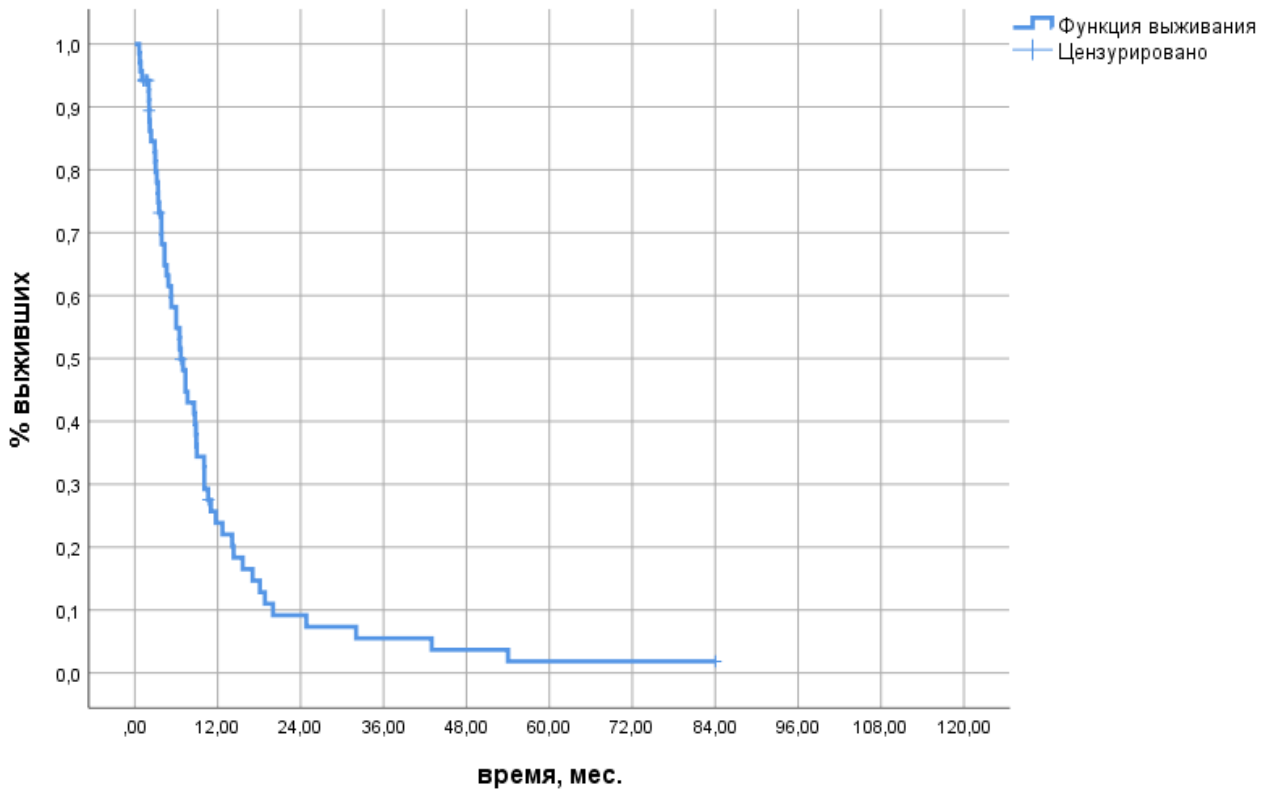


Рисунок 19 — ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой

1-летняя ОВ пациентов с диссеминированной аноректальной меланомой составила 25,3%, 2-летняя ОВ – 9,7%, медиана ОВ – 6,9 месяцев.

В таблице 24 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.

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.

Таблица 24 — 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

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 20).

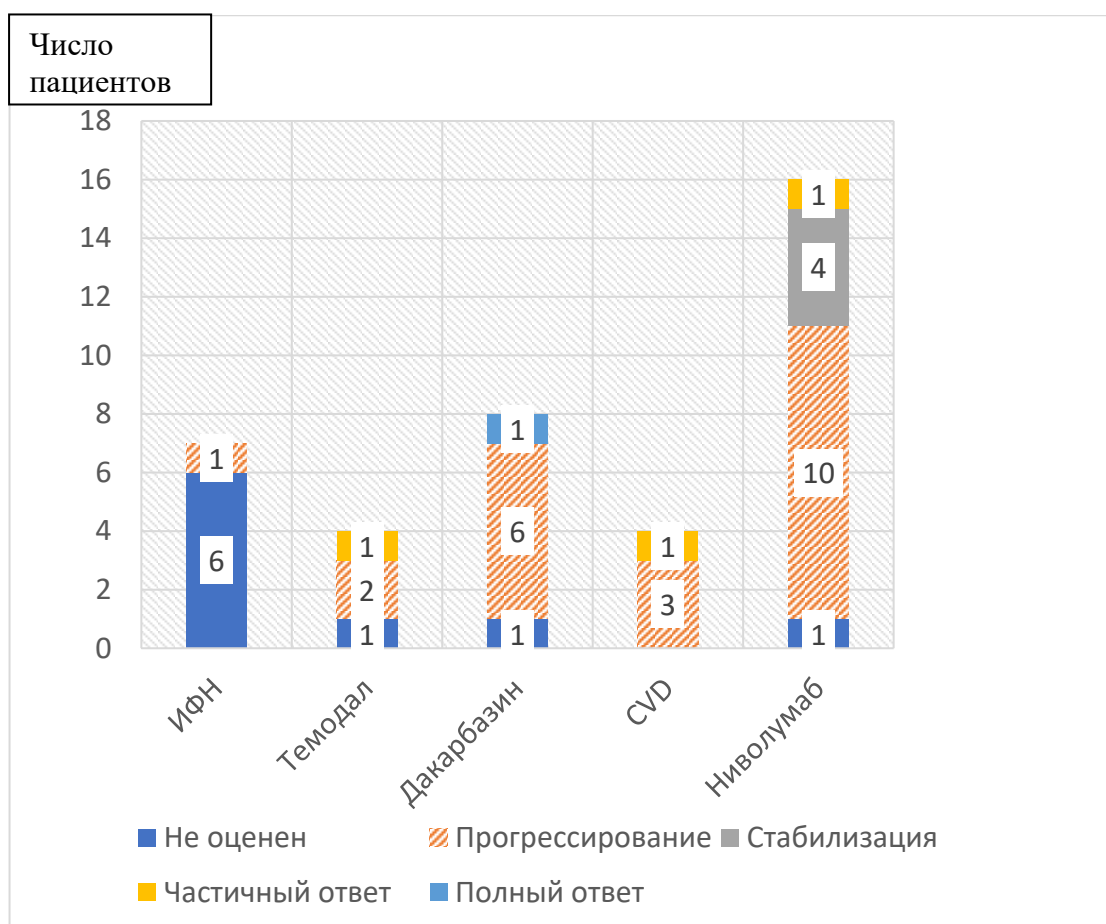


Рисунок 20 — Частота ответа метастатической аноректальной меланомы на 1 линию лекарственной терапии

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 дакарбазин. 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).

Вторую линию лекарственной терапии получили только 7 из 39 (17,9%) пациентов. Всего 3 пациента проходили лечение дакарбазином, по 1 пациенту получали лечение по схеме DCF, CVD, паклитаксел и карбоплатин, темозоламид, ИФН. Эффект лечения был оценен только у 2 пациентов: 1 прогрессирование на фоне терапии дакарбазином и 1 частичный ответ на терапию по схеме CVD.

Мы проанализировали ОВ пациентов с синхронными и метасинхронными метастазами аноректальной меланомы (Рисунок 21).

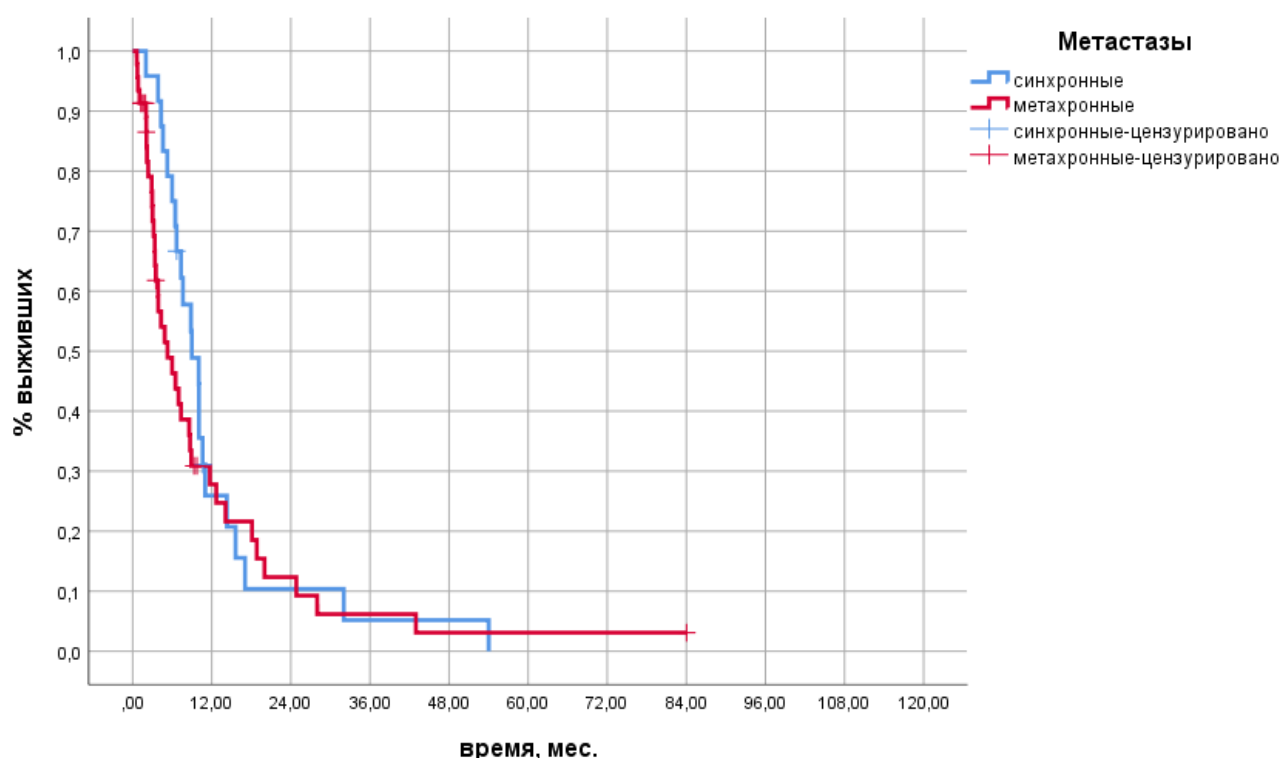


Рисунок 21 — ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой в зависимости от наличия синхронных или метасинхронных метастазов

Медиана ОВ составила 9,0 мес. и 5,3 мес. у пациентов с синхронными и метасинхронными метастазами соответственно (ОР 1,283, 95%ДИ 0,753-2,186, $p=0,357$). Мы также проанализировали ОВ в зависимости от длительности безрецидивного интервала (Рисунок 22).

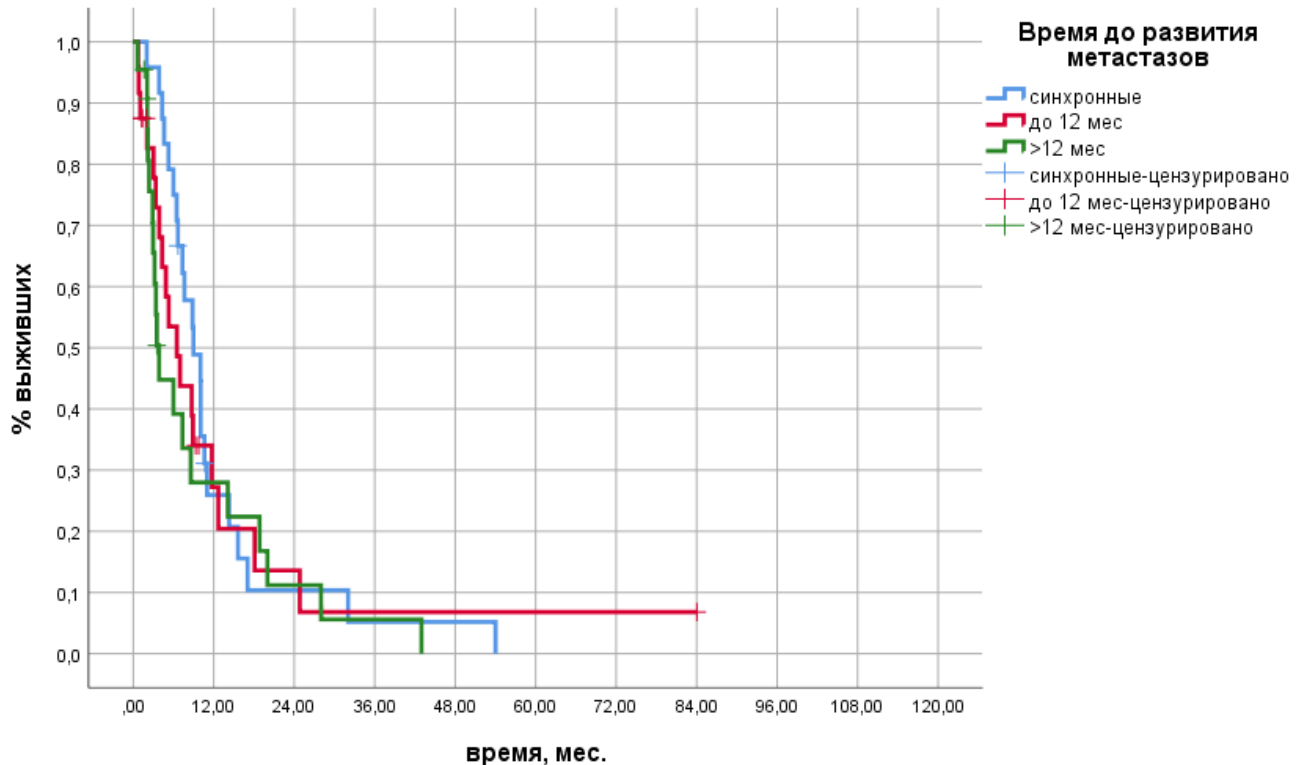


Рисунок 22 — ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой в зависимости от длительности безрецидивного интервала

Медиана ОВ также не различалась в зависимости от длительности безрецидивного интервала и составила 9,0 мес. для синхронных метастазов, 6,5 мес. для метастазов, развившихся в течение года после первичного радикального лечения и 3,8 мес. для метастазов, развившихся более чем через год после первичного радикального лечения. Тенденция к более низкой выживаемости пациентов, у которых был более длительный безрецидивный период, вероятно, объясняется поздней диагностикой диссеминации заболевания. Различия между всеми группами не были статистически достоверны.

Мы проанализировали ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой в зависимости от выполнения БПЭ прямой кишки (Рисунок 23).

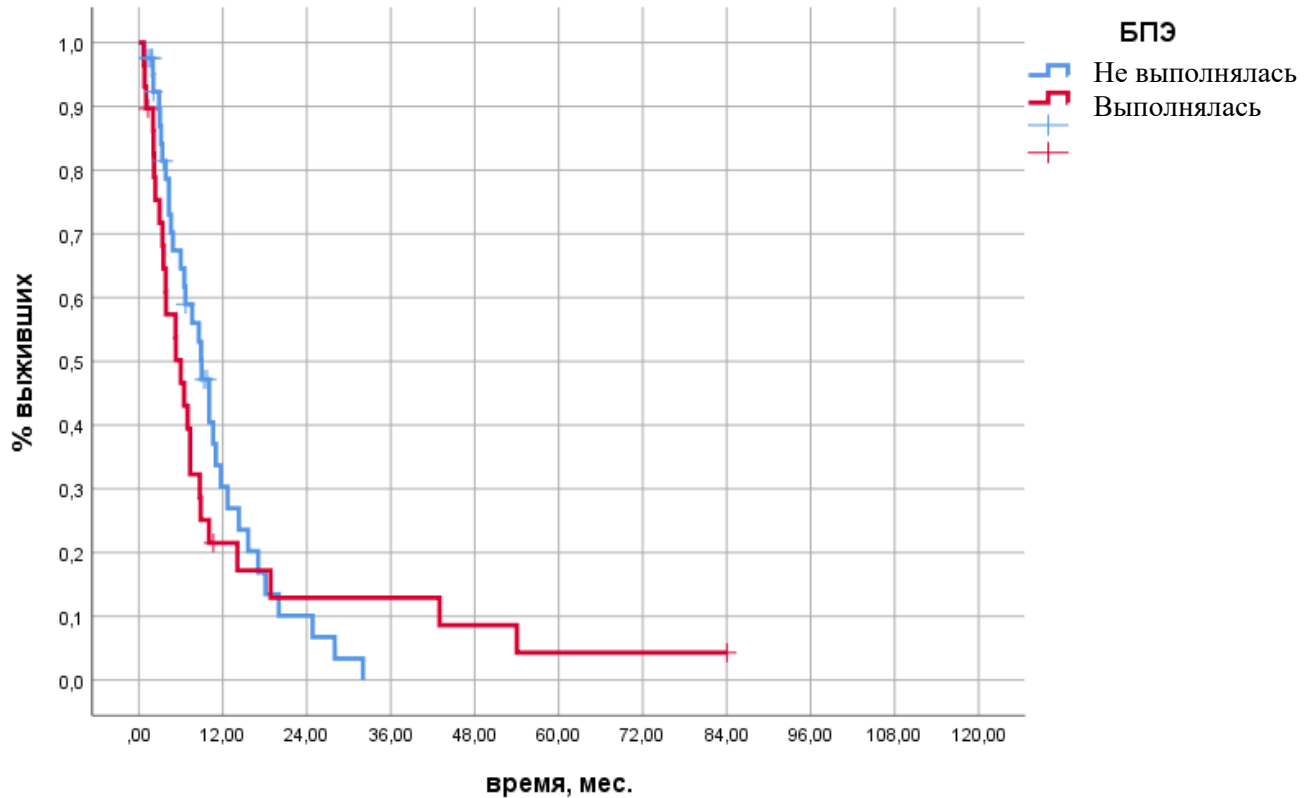


Рисунок 23 — ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой в зависимости от выполнения БПЭ прямой кишки

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 24).

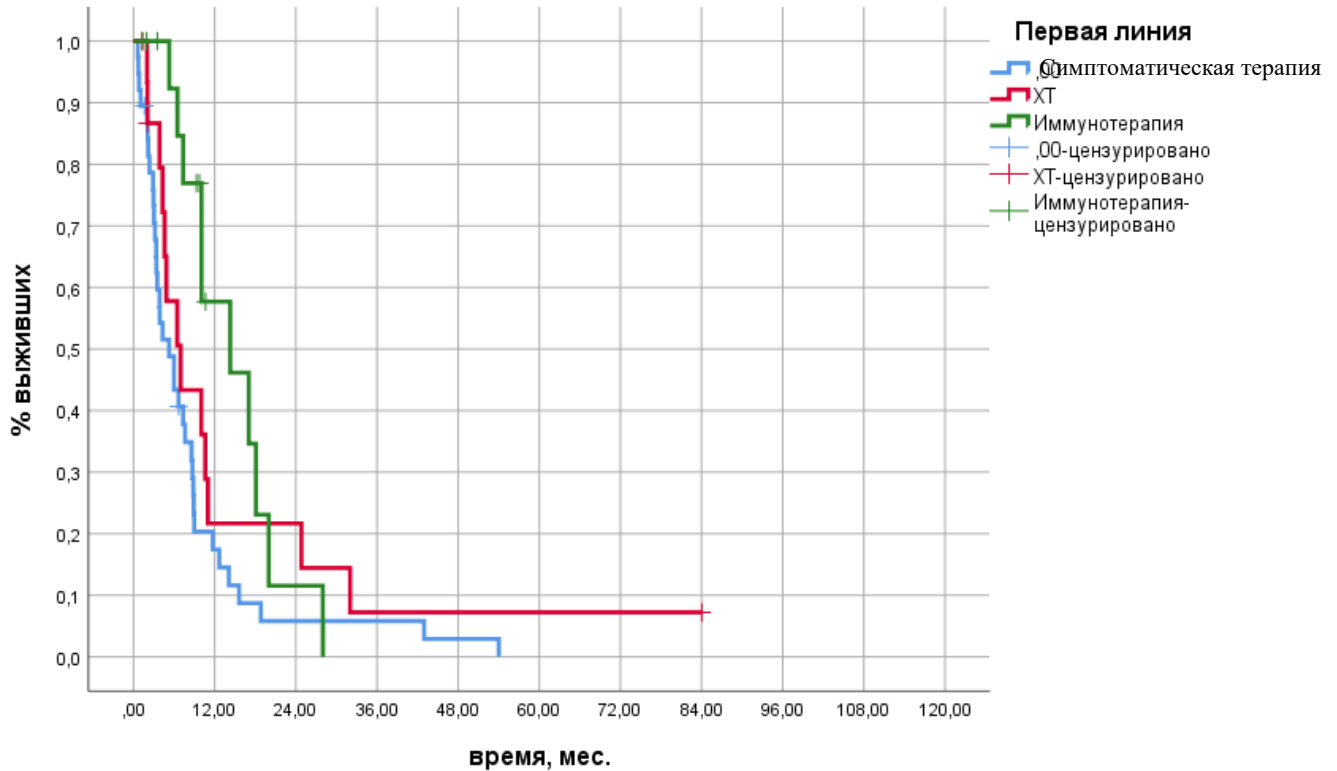


Рисунок 24 — ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой в зависимости от вида лекарственной терапии

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, $p=0,212$).

Также мы проанализировали влияние проведения 2 линии лекарственного лечения на ОВ пациентов (Рисунок 25).

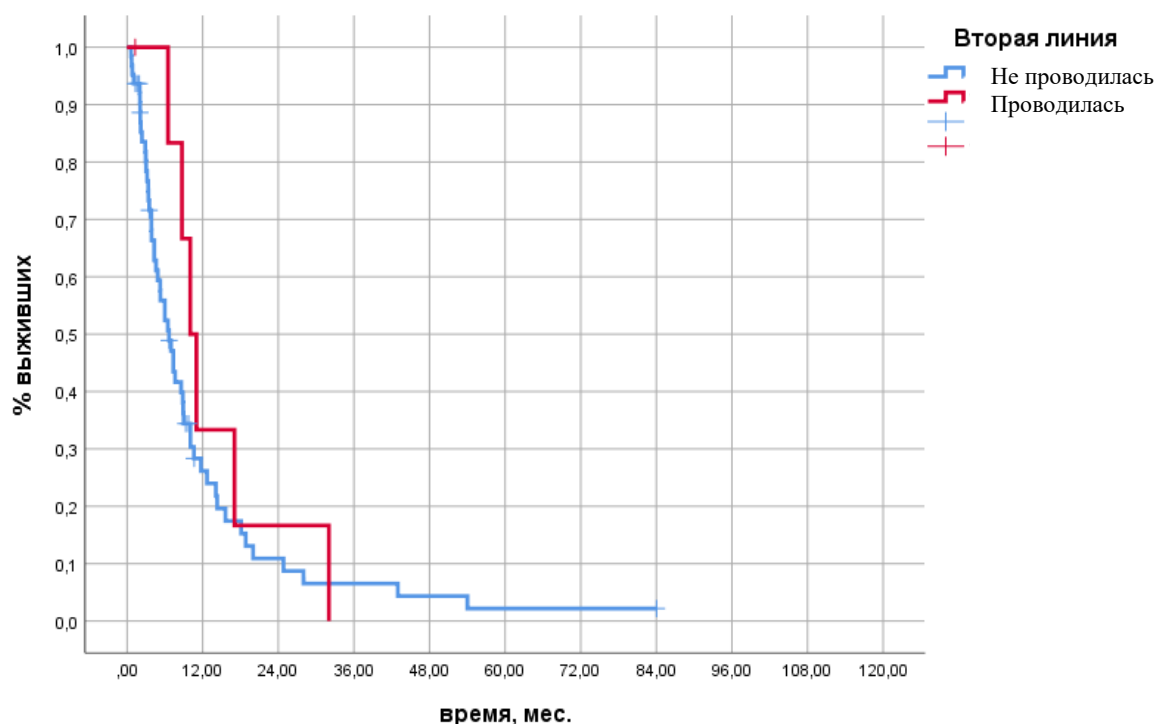


Рисунок 25 — ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой в зависимости от проведения 2 линии лекарственной терапии

Как можно видеть на рисунке 25, проведение 2 линии лекарственного лечения не оказывало достоверного влияния на ОВ пациентов. Медиана ОВ составила 6,7 мес. и 10,0 мес. при отсутствии и наличии у пациентов второй линии терапии (ОР 0,698, 95%ДИ 0,299-1,632, $p=0,403$).

3.8 Анализ факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с метастатической аноректальной меланомой.

Мы провели однофакторный анализ различных критериев и изучили их влияние на ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой (Таблица 25).

Таблица 25 — Однофакторный анализ параметров ОВ пациентов с метастатической аноректальной меланомой

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Возраст	0,982	0,721-1,337	0,907
Женский пол	0,976	0,559-1,704	0,931
ECOG>1	1,010	0,707-1,444	0,956

Наличие ПМЗНО*	1,401	0,593-3,309	0,442
Наличие пигментации	0,926	0,550-1,558	0,772
Локализация опухоли в прямой кишке	0,880	0,397-1,954	0,754
Поражение регионарных лимфоузлов	1,089	0,760-1,559	0,643
Число зон метастазирования	0,907	0,677-1,214	0,511
Метахронные метастазы	1,283	0,753-2,186	0,359
Длительность безрецидивного интервала	1,192	0,871-1,631	0,272
Выполнение БПЭ* прямой кишки	1,169	0,687-1,989	0,565
Удаление первичной опухоли	0,944	0,493-1,807	0,862
Год лечения	0,981	0,942-1,022	0,352
Проведение терапии анти-PDL1 антителами	0,480	0,241-0,954	0,036
Проведение 2 линии лекарственной	0,698	0,299-1,632	0,407

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПМЗНО – первично-множественные злокачественные новообразования, БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки

Как следует из таблицы 25, на ОВ пациентов метастатической аноректальной меланомой положительно влияло только проведение терапии анти-PDL1 антителами и вид лекарственной терапии 1 линии. Ни один из других изученных параметров достоверно не влиял на продолжительность жизни пациентов.

3.9 Обсуждение.

Изучение аноректальной меланомы и меланомы ободочной кишки в рамках анализа нашего реестра позволило сделать целый ряд важных наблюдений, которые позволяют дополнить уже накопленную в литературе информацию.

Так, использованная нами методология поиска позволила идентифицировать в архиве не только записи пациентов с первичной, но и с

метастатической меланомой ободочной кишки. Такой «побочный продукт» процесса поиска неожиданно привёл нас к важным заключениям. Так, во всех ранее опубликованных работах авторы рассматривали только изолированную группу пациентов с, предположительно, первичной меланомой ободочной кишки [84, 136, 174, 220, 223, 286]. Ни в одной из этих работ не проводили сравнительную оценку распространённости первичного и метастатического заболевания. Наши наблюдения говорят, что в 94,4% случаев меланома ободочной кишки является метастазом меланомы кожи. Эти данные могут косвенно говорить в пользу той теории, что и в оставшихся 5,6% случаев она имеет метастатическую природу, но при спонтанной регрессии первичного очага, как и предполагали другие авторы [175, 254]. Соответственно, тактику лечения следует строить исходя из принципов лечения метастатической меланомы кожи.

Значительная часть нашего анализа посвящена вопросу обоснованности выполнения БПЭ прямой кишки у пациентов с аноректальной меланомой. Особенно остро этот вопрос стоит при неметастатических формах заболевания. Здесь в ряде пунктов наши наблюдения кардинально различаются с данными литературы. С одной стороны, мы видим сопоставимые показатели для локализованных форм заболевания: 3-летняя ОВ 50% по сравнению с 32% по данным SEER и 32,3% по данным регистра Нидерландов (различия можно объяснить сравнением данных специализированной клиники и национального регистра, а также высокой гетерогенностью групп пациентов в ретроспективных исследованиях) [47, 128]. В нашем исследовании, как и в этих работах, не отмечено различий в ОВ и БРВ в зависимости от объёма хирургического лечения. Значительно сложнее интерпретировать различия в ОВ пациентов с местно-распространённой аноректальной меланомой (с поражением регионарных лимфатических узлов) в нашем исследовании и по данным литературы. Местное иссечение у таких пациентов можно рассматривать только как паллиативную процедуру для контроля симптомов заболевания. В большинстве исследований результаты лечения представляют совместно для пациентов с I-III стадиями

заболевания [115, 171, 196]. Также, как и в этих работах, мы не отметили различий в ОВ в зависимости от варианта хирургического лечения в общей группе пациентов с неметастатическим заболеванием ($p=0,847$). В анализе регистра SEER не указано число пациентов с III стадией аноректальной меланомы, которым был выполнен тот или иной объём хирургического лечения [47]. А в анализ регистра Нидерландов включено только 9 пациентов с III стадией аноректальной меланомы, которым было выполнено локальное иссечение и 23, которым была выполнена БПЭ прямой кишки [128]. Безусловно, объективный сравнительный анализ невозможен между столь малыми группами, особенно если принять во внимание невозможность установления причин выбора того или иного объёма операции в рамках анализа регистра. Мы также не претендуем на возможность сравнения результатов разных видов операции при III стадии аноректальной меланомы в нашей исследуемой группе. Только 2 из 22 пациентов было выполнено локальное иссечение. Однако медиана ОВ при III стадии заболевания составила 34,9 мес., что было достоверно выше, чем 20,8 мес. при IIВ стадии ($p=0,05$). Единственное, чем мы можем объяснить более благоприятный прогноз при более распространённой форме заболевания – различиями в лечебных подходах: только 29,2% пациентов при IIВ стадии выполняли БПЭ прямой кишки по сравнению с 75,9% при III стадии ($p=0,001$). Следует также учитывать, что до 26% пациентов с клинически непоражёнными лимфатическими узлами могут иметь заниженную стадию заболевания из-за ограничений возможностей клинического стадирования [128]. Пятилетняя ОВ при III стадии аноректальной меланомы в нашей группе составила 44,1%, в то время как по данным SEER этот показатель – 19%, по данным регистра Нидерландов – 11,1% [47, 128]. В то время как нельзя отрицать негативный прогноз аноректальной меланомы и отсутствия преимуществ расширенных калечащих операций у значительного числа пациентов, наши данные говорят о том, что существует подгруппа больных, для которых такой объём операции может быть шансом на выздоровление. На момент анализа 7 из 22 пациентов с III стадией аноректальной

меланомы в нашей исследуемой группе живы без проявлений заболевания, у всех срок наблюдения превышает 2 года, у 1 из них было поражение паховых лимфатических узлов, ещё у 1 – поражение 2 групп регионарных лимфатических узлов. Учитывая отсутствие изученных клинических и молекулярных характеристик, которые помогли бы нам выделить этих пациентов на дооперационном этапе, мы должны заключить, что хирургическое лечение в объёме БПЭ прямой кишки должно рассматриваться как основное у большинства пациентов с III стадией аноректальной меланомы и у значительной части пациентов со IIВ стадией данного заболевания. Местное иссечение следует оставить методом выбора для пациентов с аноректальной меланомой I-IIА стадий, однако необходима стандартизация хирургических подходов к её выполнению, чтобы снизить риск локальных рецидивов. У 66,6% пациентов с I-IIА стадией аноректальной меланомы развились рецидивы после локального иссечения в нашей исследуемой группе, однако у 33,3% они развились на слизистой анального канала в зоне иссечения, и, вероятно, могли быть предотвращены при условии более радикального иссечения. Ещё у 33,3% рецидивы были в паховых и параректальных лимфатических узлах. Предотвращение данных рецидивов требует более тщательной предоперационной диагностики, потенциально – расширению показаний к использованию ПЭТ-КТ при аноректальной меланоме. Следует отметить, что именно использование системы стадирования по Stefanou А. с соавт.[249], в отличие от других авторов, позволило нам выделить данную категорию пациентов и обосновать необходимость отдельного лечебного подхода. Однако мы не можем рекомендовать применение классификации в её исходном виде. Даже при сочетанном анализе данных архива НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина за 20 лет в сочетании с реестром РОСКР, нам удалось идентифицировать только 1 пациента с IA стадией, 6 пациентов со стадией IB и 9 пациентов со стадией IIA. Выбор оптимального метода лечения и анализ прогноза в столь малых группах технически невозможен. Исходя из практических аспектов применения, мы предлагаем объединить I-IIА стадии аноректальной меланомы

(что и было сделано в рамках нашей работы) и использовать классификацию Stefanou A. с соавт.[249] в модифицированном таким образом виде при принятии клинических решений. С целью накопления данных в реестре следует оставить оригинальный вариант классификации, что, по мере набора данных, потенциально позволит в дальнейшем использовать более персонализированные подходы.

Несмотря на выполнение R0 резекции у всех пациентов в нашей исследуемой группе, отмечен высокий уровень рецидивов. Это может быть связано с изменением подходов к проведению патологоанатомического исследования в различные временные периоды. В первую очередь – внедрение оценки циркулярной границы резекции после БПЭ прямой кишки на основании окрашенных срезов, а также оценка свежезафиксированных препаратов после местного иссечения, растянутых и ориентированных на плоском держателе. Данные методики не использовались до 2015 года, а также не представлялось возможным оценить их использование у пациентов из реестра РОСКР. Это могло повлиять на недооценку частоты R1 резекций. Крайне высокая частота рецидивов в зоне операции отмечена после местных иссечений – у 43,8% пациентов. Мы связываем это с отсутствием стандартизации выполнения данной операции. Возможной причиной может быть недооценка частоты мультицентрического роста аноректальной меланомы. Данный параметр специально ранее не изучался в литературе. Мы выявили данную характеристику опухолевого роста у 16% пациентов, при этом не у всех были доступны данные, позволяющие оценить данный критерий. Наше наблюдение требует включения данного критерия в реестр и последующей валидации в проспективно набираемой группе.

С высокой вероятностью это может быть причиной высокой частоты местных рецидивов, в связи с чем мы предлагаем рассматривать широкое местное иссечение с тотальной демукозацией анального канала как оптимальное при аноректальной меланоме. Мы проводим дивульсию ануса и устанавливаем ретрактор таким образом, чтобы обеспечить эквивалентную тракцию по всем направлениям (необходимо не менее 6 точек фиксации крючков ретрактора).

Далее мы проводим разрез после адекватного отступа от дистальной границы опухоли и продолжаем его вдоль анодермальной линии. Мобилизацию продолжаем в проксимальном направлении: в зоне врастания опухоли по адекватной границе резекции, в зоне визуально здоровой слизистой следуя подслизистому слою и забирая его в препарат. Геморроидальные узлы удаляем единым блоком в процессе мобилизации, при этом лигируем их основания с целью снижения кровопотери. Мобилизацию заканчиваем на уровне адекватного отступа по проксимальной границе опухоли, на этом же уровне завершаем резекцию слизистой. Препарат удаляем единым блоком (при оптимальном удалении он имеет вид кольца). Далее оставшуюся часть слизистой прямой кишки подшивают к зоне бывшей анокутанной линии отдельными атравматичными швами. Подвижность слизистой прямой кишки позволяет формировать данное соединение без дополнительной мобилизации.

Это позволит стандартизовать объём операции без значительного повышения её травматичности. Вопрос профилактики рецидивов при выполнении экстралеваторной БПЭ прямой кишки является более сложным. Накопленные данные позволяют только акцентировать внимание на контроле качества хирургического лечения и рекомендовать проведение подобных операций бригадами хирургов с большим опытом данных вмешательств.

Всего 13 пациентов в нашей исследуемой группе получали адьювантную терапию после радикального хирургического лечения. Безусловно, мы не можем достоверно судить об эффективности лечения в столь малой группе. Тем не менее, мы не отметили тенденции к повышению ОВ, которая была описана в исследованиях со смешанными группами пациентов с различными видами меланом слизистых [155, 208]. Отличительные особенности клинического течения аноректальной меланомы говорят о необходимости изучения данного заболевания отдельно от других меланом слизистых оболочек.

Ответ на системную химиотерапию в нашей исследуемой группе отмечался крайне редко (по 1 случаю ответа на терапию темозоламидом, дакарбазином и

режимом CVD). Только в 1 случае эффект был стойким. Аналогичные данные представляли и другие авторы – частота ответа составляла 8-10%, убедительных данных о преимуществе моно- или полихимиотерапии нет [236].

Мутация BRAF была выявлена только у 1 из 27 (3,7%) обследованных пациентов в нашей группе по сравнению с 10% по данным литературы и у 2 из 14 (14,3%) – мутация c-Kit по сравнению с 25% по данным литературы [285]. К сожалению, ни у одного из 3 пациентов с выявленными мутациями не удалось назначить специфическую таргетную терапию из-за бурного прогрессирования заболевания.

Исследуемые подгруппы пациентов с метастатической аноректальной меланомой были слишком малы, чтобы достоверно оценить преимущество того или иного метода лечения. Почти половине пациентов (44,3%) даже не удалось начать первую линию терапии. Тем не менее, тенденция к лучшим результатам была у тех пациентов, которые получали терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Несмотря на отсутствие достоверных различий, медиана ОВ составила 14,3 мес. по сравнению с 7,0 мес. в группе химиотерапии, а частота ответа на лечение была наиболее высокой: 31,3%. Однако данные цифры значительно ниже, чем в единственном сопоставимом исследовании Ogata D. Двухлетняя ОВ при проведении иммунотерапии составила 61,4%, что значительно выше, чем в нашей работе [196]. Учитывая отсутствие более доказательных данных или схем лечения, у которых была бы показана более высокая эффективность, назначение иммунотерапии следует считать приоритетным при лечении метастатической аноректальной меланомы.

ГЛАВА 4. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

4.1 Введение

В рамках данной главы мы анализируем результаты лечения двух разных заболеваний – НЭО G2-G3 и НЭР толстой кишки. Мы сознательно исключили НЭО G1, несмотря на то, что в литературе нередки случаи объединённого анализа групп G1-G2. Это связано как с техническими аспектами формирования выборки пациентов с редкими заболеваниями (такие пациенты чаще получали только амбулаторное лечение в объёме полипэктомии и крайне редко повторно обращались за медицинской помощью; при отсутствии национального регистра опухолевых заболеваний практически невозможно достоверно узнать отдалённые результаты лечения), так и с отсутствием актуальных целей, которые можно было бы поставить при изучении результатов лечения неметастатического заболевания. Кроме того, информативный анализ можно проводить только на полноценной выборке без искусственной селекции. Лечение НЭО G1 стандартизовано и имеет высокую эффективность. Факт обращения в федеральный научный центр по поводу заболевания, для которого оптимальным объёмом лечения может быть эндоскопическая полипэктомия – уже пример искусственной селекции.

Это отчасти справедливо и в отношении НЭО G2, однако дефицит публикаций, в которых бы рассматривалась данная подгруппа пациентов, а также накапливающиеся данные о высокой прогностической значимости G2 дифференцировки позволяют нам думать, что такой анализ будет актуален [154]. Не менее актуален и анализ выделенной в современной классификации группы пациентов с высокодифференцированными НЭО с индексом Ki-67 выше 20% - НЭО G3 [216]. Продолжается обсуждение об отсутствии оптимальной стратификации групп риска НЭО G2 и G3, и поиск актуальных прогностических факторов в российской популяции является одной из важных задач нашей работы [195].

Нерешённым остаётся вопрос об оптимальной тактике лечения НЭР. Сомнению подвергаются не только эффективность комбинированных методов лечения, таких как лучевая и химиотерапия, но и необходимость удаления первичной опухоли [27, 78]. Нашей задачей было разработать наиболее эффективные подходы на основании анализа результатов лечения в российской популяции пациентов.

4.2 Материалы и методы

Данный раздел диссертационной работы представляет собой ретроспективное исследование, основанное на анализе данных архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за 2000-2020 гг. и данных реестра РОСКР.

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.

Группа пациентов с НЭО прямой кишки была ожидаемо сложна для анализа из-за высокой гетерогенности по степени дифференцировки, стадиям и проводимому в разные годы лечению. Мы планировали оценить частоту достижения лечебного патоморфоза (по Dworak) у пациентов, которые получали ХЛТ до хирургического лечения, сравнить эффективность различных методов лечения при метастатических НЭО G2 и G3 и НЭР. Также мы планировали оценить частоту ответа на 1 линию химиотерапии (по шкале RECIST) и оценить оптимальную тактику лечения метастатических НЭО G2 и G3 и НЭР. Оцениваемые параметры также включали ОВ и БРВ, частоту рецидивов и метастазов при различных стадиях заболевания. Мы поставили несколько основных целей: выделить прогностические критерии ОВ и БРВ при НЭО G2 и

G3 и НЭР толстой кишки, провести анализ эффективности хирургического, лучевого и лекарственного лечения при НЭО G2 и G3 и НЭР толстой кишки, оценить роль каждого из этих методов при данных заболеваниях, оценить эффективность химиотерапии 1-й линии при метастатическом НЭР.

Опухоли с индексом Ki-67 меньше или равным 2% классифицировали как НЭО G1; с индексом Ki-67 3%-20% - как НЭО G2, опухоли с индексом Ki-67% более 20% и высокой степени дифференцировки - как НЭО G3, низкой степени дифференцировки – как НЭР [39, 77]. По локализации использовали условное деление на правые отделы ободочной кишки, левые отделы ободочной кишки и прямую кишку. При локализации опухоли в прямой кишке мы использовали следующее дополнительное разделение: 0-5 см от анокутанной линии – нижеампулярный отдел, 5-10 см – среднеампулярный отдел, 10-15 см – вышеампулярный отдел.

В случае проведения ХЛТ пациентам НЭО или НЭР прямой кишки использовали 3D-CRT или IMRT технологии, курс лучения РОД 2 Гр до СОД 50-52 Гр на фоне химиотерапии капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки внутрь в дни облучения с допустимым интервалом до хирургического лечения 8-14 недель.

С целью постановки диагноза всем пациентам выполняли колоноскопию, биопсию и ИГХ исследование. С целью локального стадирования НЭО и НЭР прямой кишки дополнительно выполняли МРТ малого таза (после 2010 года) или КТ малого таза с внутривенным контрастированием (до 2010 года). С целью исключения метастатического поражения выполняли КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Среди прогностических критериев мы использовали оценку функционального статуса пациентов с использованием шкалы ECOG [25], стадию заболевания по системе UICC TNM (7-ая редакция; в случае, если в истории болезни была использована другая редакция данной классификации, стадирование проводили в процессе анализа истории болезни на основании приведённых в ней диагностических данных) [123].

Ответ на ЛТ и ХТ оценивали соответствии с критериями RECIST версии 1.1 [228]. Лечебный патоморфоз после проведённой ХЛТ оценивали в соответствии с классификацией Dworak [72]. Побочные эффекты комбинированных методов лечения оценивали по классификации NCI-CTCAE версия 5.0 (если на момент оформления истории болезни использовалась другая версия шкалы, данные корректировали с учётом описанных клинических характеристик развившегося осложнения) [82].

Качественные критерии сравнивали с использованием χ -квадрат теста с поправкой Йетса на непрерывность. При наличии малых выборок использовали только точный тест Фишера. Использовали таблицы 2x2. Всегда использовали двухсторонний p . Непараметрические критерии сравнивали с использованием теста Манна-Уитни.

Для статистического анализа накопленного материала мы использовали программу SPSS (IBM SPSS Statistics версия 26). Для сравнения качественных критериев использовали таблицы 2x2, χ -квадрат тест, для малых выборок – точный тест Фишера, двухсторонний p . Для сравнения непараметрических критериев, таких как возраст пациентов, использовали тест Манна-Уитни.

Выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier, при этом датой отсчёта ОБ и БРВ при неметастатическом заболевании была дата начала лечения НЭР или НЭО толстой кишки, датой отсчёта ОБ при метастатическом заболевании – дата начала лечения метастатического НЭР или НЭО. Контрольным событием для ОБ была смерть пациента, для БРВ – смерть или прогрессирование опухолевого процесса. Для сравнения выживаемости между группами использовали тест log rank. Медиану наблюдения оценивали обратным методом Kaplan-Meier. Анализ факторов, влияющих на ОБ и БРВ, проводили с использованием Cox-регрессии. Возраст, размеры опухоли, индекс Ki-67, год проведения лечения включали в Cox-регрессию как непрерывные параметры. Категориальные переменные включали в Cox-регрессию с использованием повторяющегося кодировщика.

4.3 Характеристика исследуемой группы

Процесс набора пациентов в исследуемую группу схематически представлен на рисунке 26.

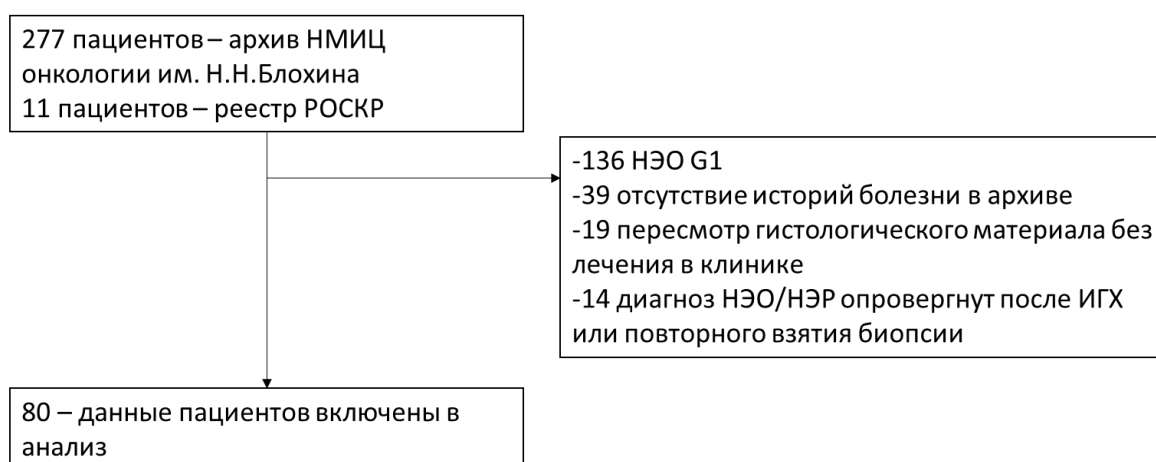


Рисунок 26 — Процесс набора пациентов с нейроэндокринными новообразованиями толстой кишки в исследуемую группу

Исходно мы включили 288 пациентов из архива НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина и реестра РОСКР. Значительно меньшее количество пациентов в реестре РОСКР объясняется тем, что в него исходно не вносили пациентов с НЭО G1. В архиве НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина НЭО G1 составляли 49,1% (136 из 277) всех найденных историй болезни. Данные 39 пациентов не удалось найти в архиве. После исключения указанных записей, в окончательный анализ вошли данные 80 пациентов. Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 26.

Таблица 26 — 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 метастазами по отношению к другим ЗНО. Характеристика опухолевого процесса представлена в таблице 27.

Таблица 27 — 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	5 (14,7%)	1 (12,5%)	14 (36,8%)
Прямая кишка – среднеампулярный	9 (26,5%)	1 (12,5%)	4 (10,5%)
Прямая кишка – вышеампулярный	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%)
cN			
0	17 (50,0%)	2 (25,0%)	10 (26,3%)
1	17 (50,0%)	6 (75,0%)	28 (63,7%)
cM			
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%)	-
IIА	4 (11,8%)	-	2 (5,3%)
IIВ	-	-	4 (10,4%)
IIIА	-	-	2 (5,3%)
IIIВ	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 (Таблица 28).

При сравнительном анализе клинических характеристик НЭО и НЭР мы отметили несколько значимых различий. У пациентов с НЭР достоверно реже отмечалась локализация опухоли в правых отделах толстой кишки и достоверно чаще – более крупные размеры первичной опухоли.

Таблица 28 — Сравнительная характеристика групп пациентов с НЭО G2 и G3 и НЭР толстой кишки

Характеристика	НЭО* N=42 (100%)	НЭР* N=38 (100%)	p
Пол			
Мужской	15(37,5%)	20(52,6%)	0,176
Женский	27(64,3%)	18(47,4%)	
Возраст			
<30 лет	1(2,4%)	1(2,6%)	0,755
30-49 лет	9(21,4%)	12(31,6%)	
50-70 лет	29(69,0%)	22(57,9%)	
>70 лет	3(7,1%)	3(7,9%)	
ECOG			
0-1	39(92,9%)	33(86,8%)	0,467
2-3	3(7,1%)	5(13,2%)	
ПМЗНО*			
Да	7(16,7%)	5(13,2%)	0,760
Нет	35(83,3%)	33(86,8%)	
Стадия			
IA-IIA	12(28,6%)	6(15,8%)	0,072
IIIA-IIIB	9(21,4%)	17(44,7%)	
IV	21(50,0%)	15(39,5%)	
Локализация опухоли			
Прямая кишка	19(45,2%)	23(60,5%)	0,030
Левые отделы ободочной кишки	2 (4,8%)	6(15,8%)	
Правые отделы ободочной кишки	21(50,0%)	9(23,7%)	

Размеры опухоли			
>2 см	11(26,2%)	1(2,6%)	0,007
2-5 см	17(40,5%)	15(39,5%)	
>5 см	14(33,3%)	22(57,9%)	
cT			
1-2	16(38,1%)	10(26,3%)	0,341
3-4	26(61,9%)	28(73,7%)	
cN			
0	19(45,2%)	10(26,3%)	0,104
1	23(54,8%)	28(73,7%)	
M			
0			
1			

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

Следует отметить, что при НЭО у 50,0% пациентов были исходно диссеминированные формы заболевания, у 54,8% отмечалось поражение регионарных лимфатических узлов, у 33,3% - размеры первичной опухоли более 5 см. Безусловно, можно предположить, что за стационарным лечением обращались пациенты с более тяжёлым течением опухолевого процесса, т.е. имела место искусственная селекция. Тем не менее, тенденция к высокой доле запущенных заболеваний в группе НЭО была выраженной. Также мы проанализировали характер метастазирования при НЭО и НЭР толстой кишки (Таблица 29).

Как следует из таблицы 29, характер метастазирования значимо не отличался при НЭО и НЭР толстой кишки. Наиболее часто отмечалось изолированное метастатическое поражение печени.

Таблица 29 — Характер метастазирования у пациентов с НЭО и НЭР толстой кишки IV стадии

Зоны метастазирования	НЭО* N=21 (100%)	НЭР* N=15 (100%)
Только печень	16(76,2%)	9(60,0%)
Печень и яичники	3(14,3%)	-
Печень и забрюшинные лимфоузлы	1(4,8%)	2(13,3%)
Печень и кости	1(4,8%)	1(6,7%)
Только лёгкие	-	1(6,7%)
Только забрюшинные лимфоузлы	-	1(6,7%)
Кости и забрюшинные лимфоузлы	-	1(6,7%)

* НЭО – нейроэндокринная опухоль, НЭР – нейроэндокринный рак

4.4 Результаты лечения неметастатических НЭО G2-G3 и НЭР толстой кишки

В исследуемой группе всего было 18 пациентов с неметастатическими НЭО G2, 3 пациента с неметастатическими НЭО G3 и 23 пациента с неметастатическим НЭР толстой кишки. Мы проанализировали виды основного лечения у пациентов с неметастатическими НЭО G2-G3 и НЭР толстой кишки в таблице 30.

Таблица 30 — Виды проведённого лечения у пациентов с неметастатическими НЭО G2-G3 и НЭР толстой кишки

Вид лечения	НЭО* G2-G3 N=21 (100%)	НЭР* N=23 (100%)
Местное иссечение	9(42,9%)	0
Резекция толстой кишки	12(57,1%)	15(65,3%)
Только ХЛТ*	-	5(21,7%)
Только ХТ*	-	2(8,7%)
Только сопроводительная терапия	-	1(4,3%)

* НЭО – нейроэндокринная опухоль, НЭР – нейроэндокринный рак, ХЛТ – химиолучевая терапия, ХТ – химиотерапия

Все пациенты с НЭО G2-G3 были прооперированы в различном объеме. У 5 пациентов с НЭР основным методом локального лечения была ХЛТ: у 2 – по причине развития полного клинического ответа, у 2 – по причине диссеминации опухолевого процесса после завершения ХЛТ и отказа от оперативного вмешательства в пользу системной ПХТ, также 1 пациент отказался от операции. Двум пациентам проведено только химиотерапевтическое лечение: 1 лечение начато с ХТ в связи с наличием негативных факторов прогноза (индекс Ki-67 98%). На фоне 1-й линии ХТ отмечена диссеминация опухолевого процесса. Ещё у 1 пациента опухоль исходно расценена как нерезектабельная. Лечение начато со вскрытия связанного с НЭР прямой кишки парапроктита, назначена 1 линия ХТ, на фоне которой отмечена диссеминация опухолевого процесса. Индекс Ki-67 составлял 80%. Одному пациенту в связи с исходно низким функциональным статусом лечение ограничили симптоматической терапией.

Пациенты с НЭО G3 представляют наиболее редкую клиническую группу. Мы отдельно проанализировали результаты их лечения (Таблица 31).

Таблица 31 — Характеристики пациентов с неметастатическими НЭО G3 толстой кишки

Пациент	Стадия	Локализация	Ki-67	Метод лечения	Срок до прогрессирования (мес.)	Срок наблюдения (мес.)	Статус
НЭО* G3 – 1	ШВ	Правые отделы	70	резекция кишки+аХТ* (EP*+ аналоги соматостатина)	-	66,23	жив без прогрессирования
НЭО G3 – 2	I	Прямая кишка	60	местное иссечение (2-кратно)+1 линия ХТ* (EP+ аналоги соматостатина - частичный ответ)	7,16	45,01	жив с прогрессированием

НЭО G3 – 3	ШВ	Левые отделы	80	резекция кишки+аХТ)+1 линия ХТ (ЕР- прогрессирование)+2л иния ХТ (Иринотекан+Карбопл атин+Бевацизумаб+ аналоги соматостатина – стабилизация)	5,88	37,62	умер
---------------	----	-----------------	----	---	------	-------	------

* НЭО – нейроэндокринная опухоль, аХТ – адьювантная химиотерапия, ЕР – этопозид и цисплатин, ХТ – химиотерапия

Все пациенты с нематастатическими НЭО G3 прожили более 3 лет с момента постановки диагноза. Это говорит в пользу объективности их объединения в общую группу НЭО.

Медиана наблюдения составила 52,8 месяца (95%ДИ 13,2-92,4 месяцев). На момент анализа в исследуемой группе 21 (47,7%) пациент умер, 9 (20,5%) живы с признаками прогрессирования заболевания, 14 (31,8%) живы без признаков прогрессирования заболевания. Рецидивы развились у 1 (4,8%) пациента с НЭО G3 и у 3 (13,0%) пациентов с НЭР (p=0,609), метастазы – у 10 (47,6%) пациентов с НЭО G2-G3 и у 10 (43,5%) пациентов с НЭР (p=1).

Внутрикишечный рецидив развился у 1 пациента с НЭО G3 I стадии после местного иссечения опухоли. Выполнено повторное полнослойное иссечение, в дальнейшем у пациента выявлено метастатическое поражение лёгких, затем головного мозга. Проведён паллиативный курс ЛТ на малый таз, стереотаксическая ЛТ на метастаз в головном мозге, 2 линии ХТ. Пациент жив с признаками прогрессирования заболевания через 38 месяцев после развития рецидива.

Двухлетняя ОВ составила 94,4% при НЭО G2, 100% при НЭО G3 и 51,1% при НЭР, прогнозируемая 5-летняя ОВ – 85,9%, 66,7% и 30,6% соответственно. Медиана ОВ – 168,0 месяцев при НЭО G2 и 25,0 месяцев при НЭР (ОР=6,214, 95%ДИ 1,993-19,373, $p=0,002$) (Рисунок 27).

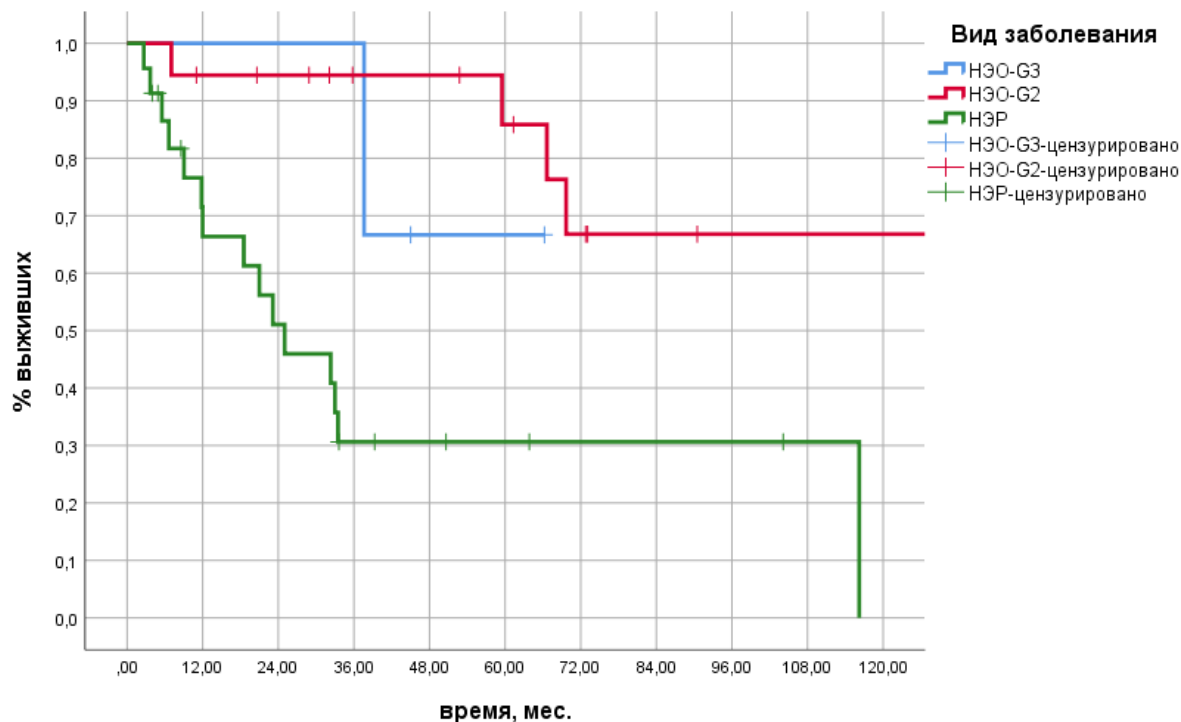


Рисунок 27 — ОВ пациентов с НЭО G2-G3 и НЭР толстой кишки

Также мы оценили БРВ в группе пациентов с НЭО G2-G3 и НЭР толстой кишки (Рисунок 28).

Двухлетняя БРВ составила 83,3% при НЭО G2, 33,3% при НЭО G3 и 18,3% при НЭР, прогнозируемая 5-летняя ОВ – 69,2%, 33,3% и 13,7% соответственно, медиана БРВ – 114,9 месяцев, 7,2 месяца и 13,5 месяцев соответственно. Различия между группами НЭО G2 и НЭР были достоверны: ОР=4,965, 95%ДИ 1,913-12,891, $p=0,001$. Группа НЭО G3 была слишком малочисленной для проведения сравнительного анализа.

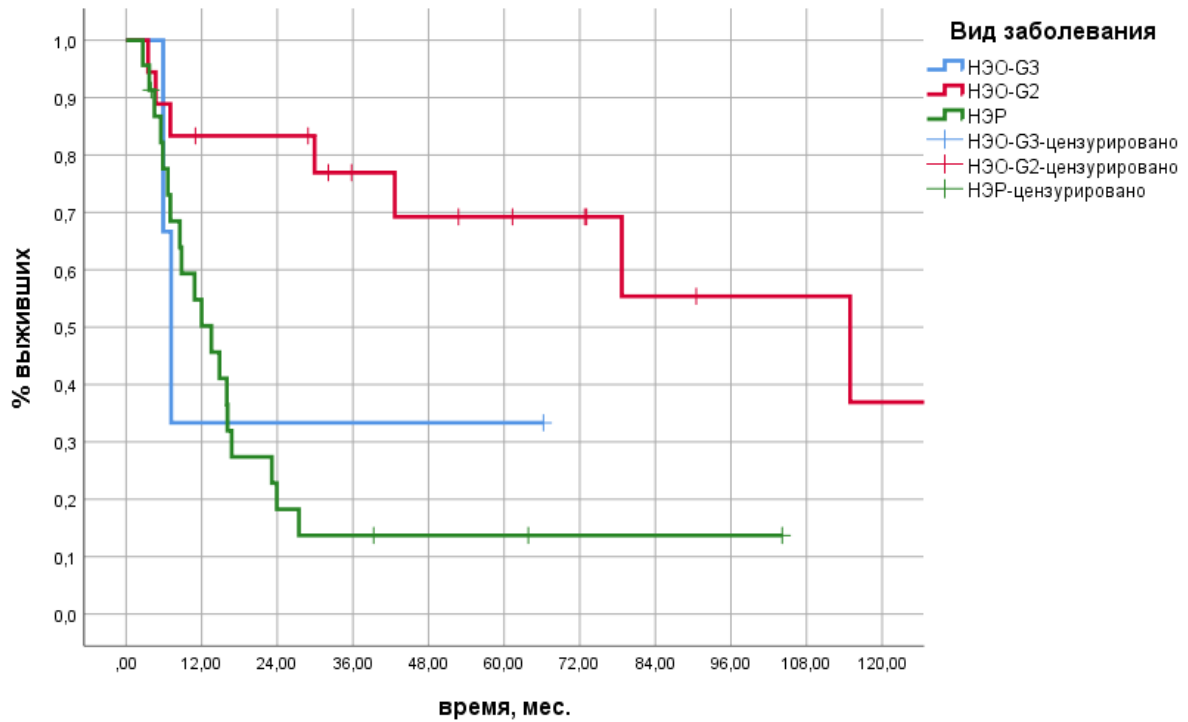


Рисунок 28 — БРВ пациентов с НЭО G2/G3 и НЭР толстой кишки

Мы проанализировали частоту рецидивов и метастазов в зависимости от исходной стадии заболевания в группе НЭР (Таблица 32).

Таблица 32 — Частота рецидивов и метастазов в зависимости от стадии НЭР

Вид прогрессирования	Стадия, n (%)		p
	I-IIIВ (n=7)	IIIА-IIIВ (n=19)	
Рецидивы	0	3(17,6%)	0,539
Метастазы	3(42,9%)	7(41,2%)	1,000

Мы также не отметили значимых различий в частоте развития рецидивов и метастазов при различных стадиях НЭР, хотя по численности исследуемые подгруппы были недостаточно репрезентативны.

Среди 3 пациентов с IIIА-IIIВ стадиями НЭР у 1 рецидив развился через 13 месяцев после достижения полного клинического ответа на ХЛТ одновременно с диссеминацией опухолевого процесса. Пациентка погибла через 20 месяцев после прогрессирования. Ещё у 2 пациентов рецидив развился после радикального

хирургического лечения, через 14 и 16 месяцев, в обоих случаях внекишечный. Один пациент жив без признаков прогрессирования после повторного хирургического лечения в течение 17 месяцев. У другой пациентки рецидив развился через 12 месяцев после радикальной операции. Достигнут полный клинический ответ на фоне химиотерапии, потом проведён курс ЛТ на рецидивную опухоль. В дальнейшем отмечалось олигометастатическое поражение головного мозга и костей. Заболевание длительно контролировалось на фоне эффективной стереотаксической ЛТ на очаги поражения. Пациентка прожила 8 лет с момента развития рецидивной опухоли. Хирургическое лечение по поводу рецидива и метастазов не проводили.

Мы проанализировали ОВ пациентов с НЭО G2-G3 в зависимости от стадии заболевания (Рисунок 29).

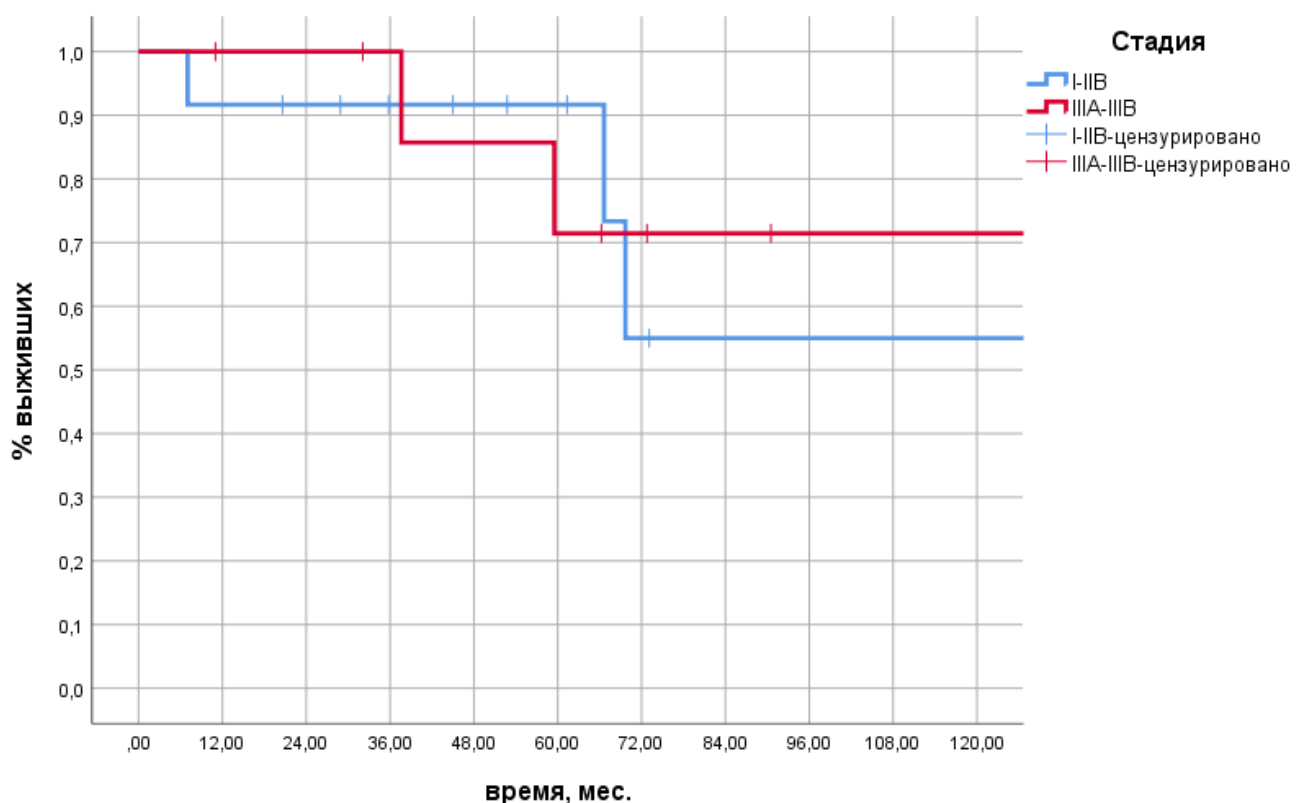


Рисунок 29 — ОВ пациентов с НЭО G2/G3 в зависимости от стадии заболевания

Небольшой размер исследуемых групп позволил нам получить только общее представление о незначительном влиянии стадии на ОВ пациентов НЭО G2-G3. Двухлетняя ОВ составила 91,7% и 100% при I-IIВ и IIIА-IIIВ стадиях (ОР=1,248, 95%ДИ 0,249-6,253, $p=0,787$).

Данные о БРВ представлены на рисунке 30.

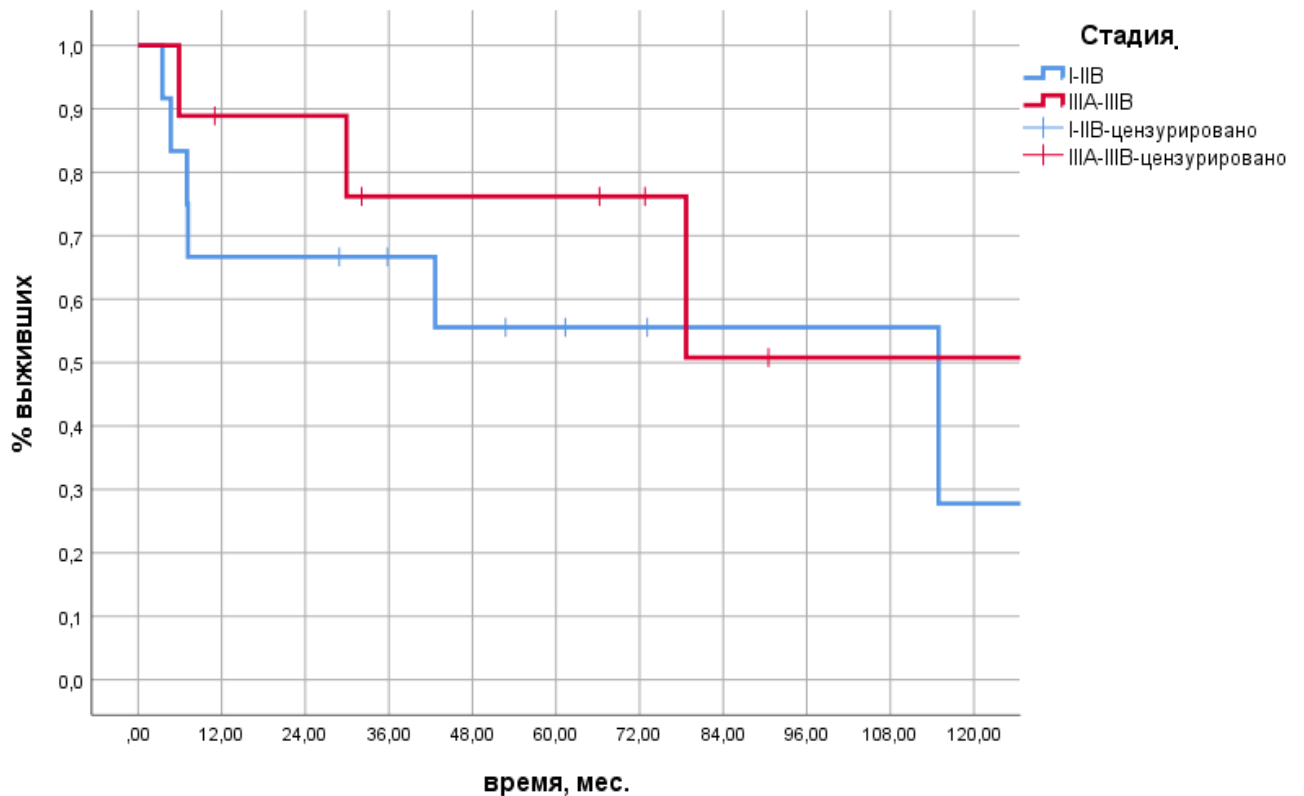


Рисунок 30 — БРВ пациентов с НЭО G2-G3 в зависимости от стадии заболевания

Двухлетняя БРВ составила 66,7% и 88,9% при I-IIВ и IIIА-IIIВ стадиях, медиана БРВ составила 114,9 мес. и 131,7 месяцев (ОР 0,762, 95%ДИ 0,213-2,728, $p=0,675$). Следует отметить, что частота метастазирования не зависела от исходной стадии заболевания в группе НЭО G2-G3: 6(50,0%) при I-IIВ стадиях и 4(44,4%) при IIIА-IIIВ стадиях ($p=1$). Таким образом, прогностическое значение принятой системы стадирования является спорным, стадия не была связана с отдалёнными результатами лечения НЭО в нашей исследуемой группе.

НЭР толстой кишки связан со значительно более негативным прогнозом и преимущественно выявляется на запущенных стадиях заболевания. Тем не менее,

мы также проанализировали ОВ в зависимости от стадии НЭР толстой кишки (Рисунок 31).

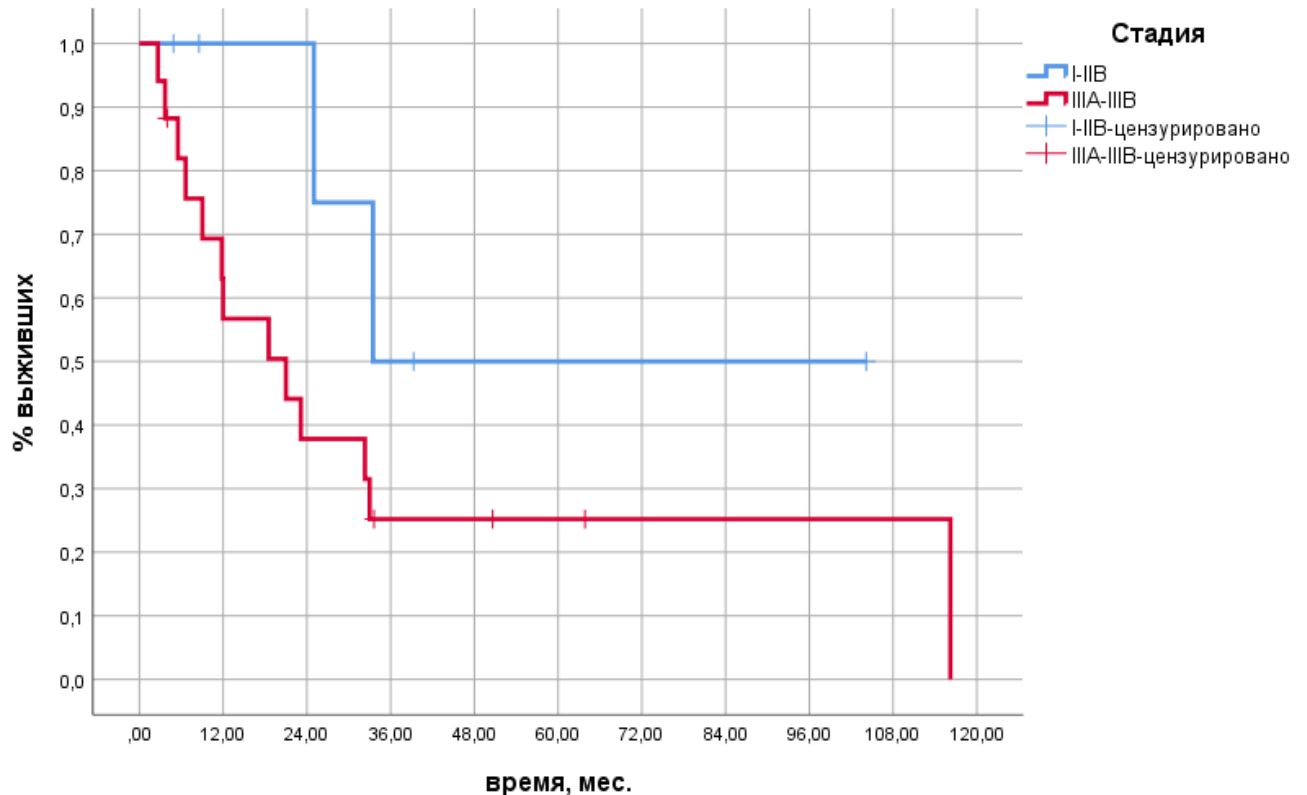


Рисунок 31 — ОВ пациентов с НЭР в зависимости от стадии заболевания

При НЭР отмечалась более значительная корреляция между исходной стадией заболевания и отдалёнными результатами лечения. Различия, однако, не достигли статистической значимости, вероятно, в связи с малочисленностью подгруппы НЭР I-II стадий. Двухлетняя ОВ составила 100% и 37,8% при I-II и IIIA-IIIb стадиях, медиана ОВ 33,5 и 21,0 месяц (ОР=2,800, 95%ДИ 0,623-12,589, $p=0,161$).

Также мы проанализировали БРВ в зависимости от стадии НЭР толстой кишки (Рисунок 32).

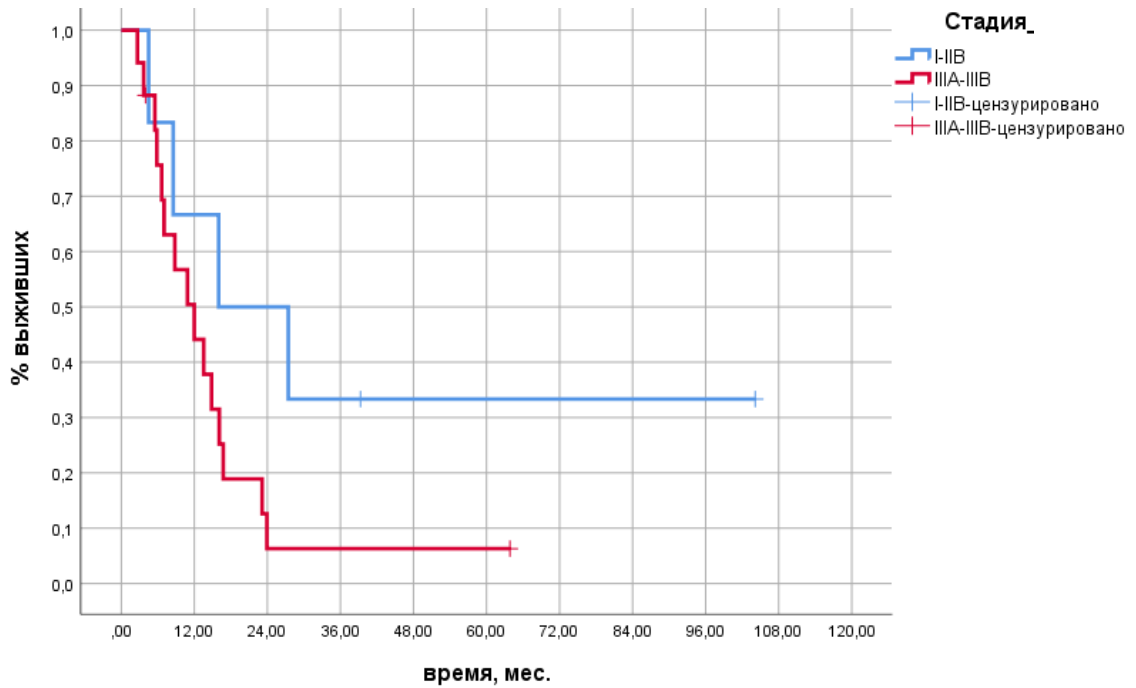


Рисунок 32 — БРВ пациентов с НЭР в зависимости от стадии заболевания
 Двухлетняя БРВ составила 50,0% и 6,3% при I-II B и IIIA-III B стадиях,
 медиана БРВ 16,0 мес. и 12,0 мес. (ОР 2,372, 95%ДИ 0,758-7,422, $p=0,128$).

Мы проанализировали ОВ пациентов НЭО G2-G3 в зависимости от выполнения местного иссечения опухоли или резекции толстой кишки (Рисунок 33).

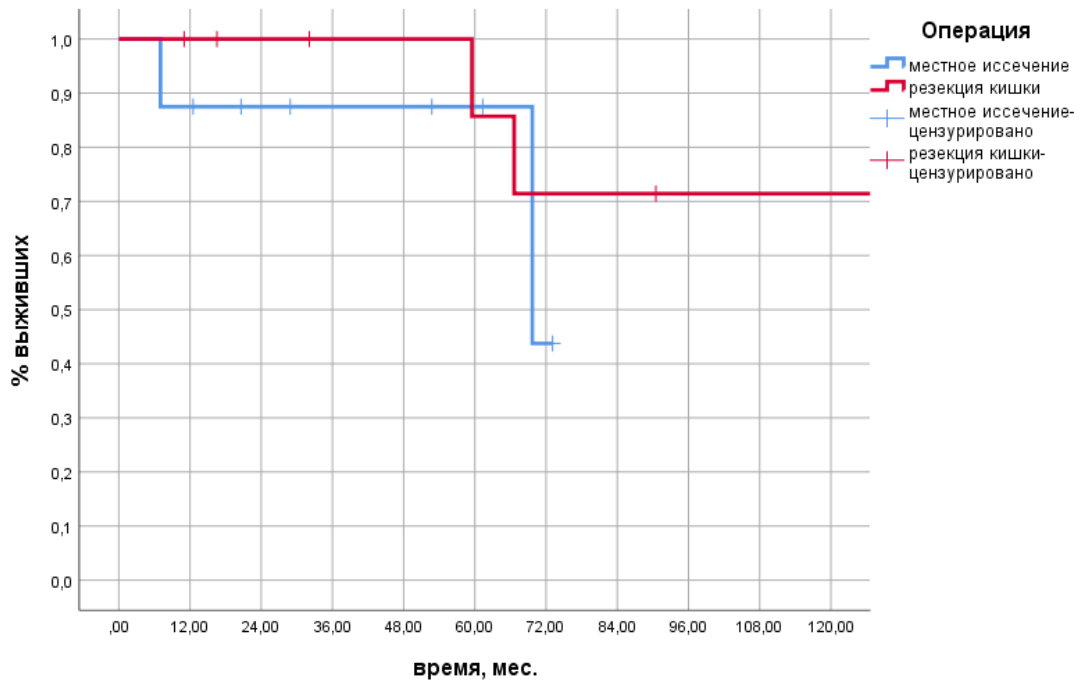


Рисунок 33 — ОВ пациентов с НЭО G2/G3 в зависимости от варианта хирургического лечения

Небольшой размер исследуемых групп позволил нам получить только общее представление о влиянии варианта хирургического лечения на ОВ пациентов НЭО G2-G3. Двухлетняя ОВ составила 87,5% и 100% при местном иссечении и резекции толстой кишки (ОР 0,625, 95%ДИ 0,102-3,842, $p=0,435$). Данные о БРВ представлены на рисунке 34.

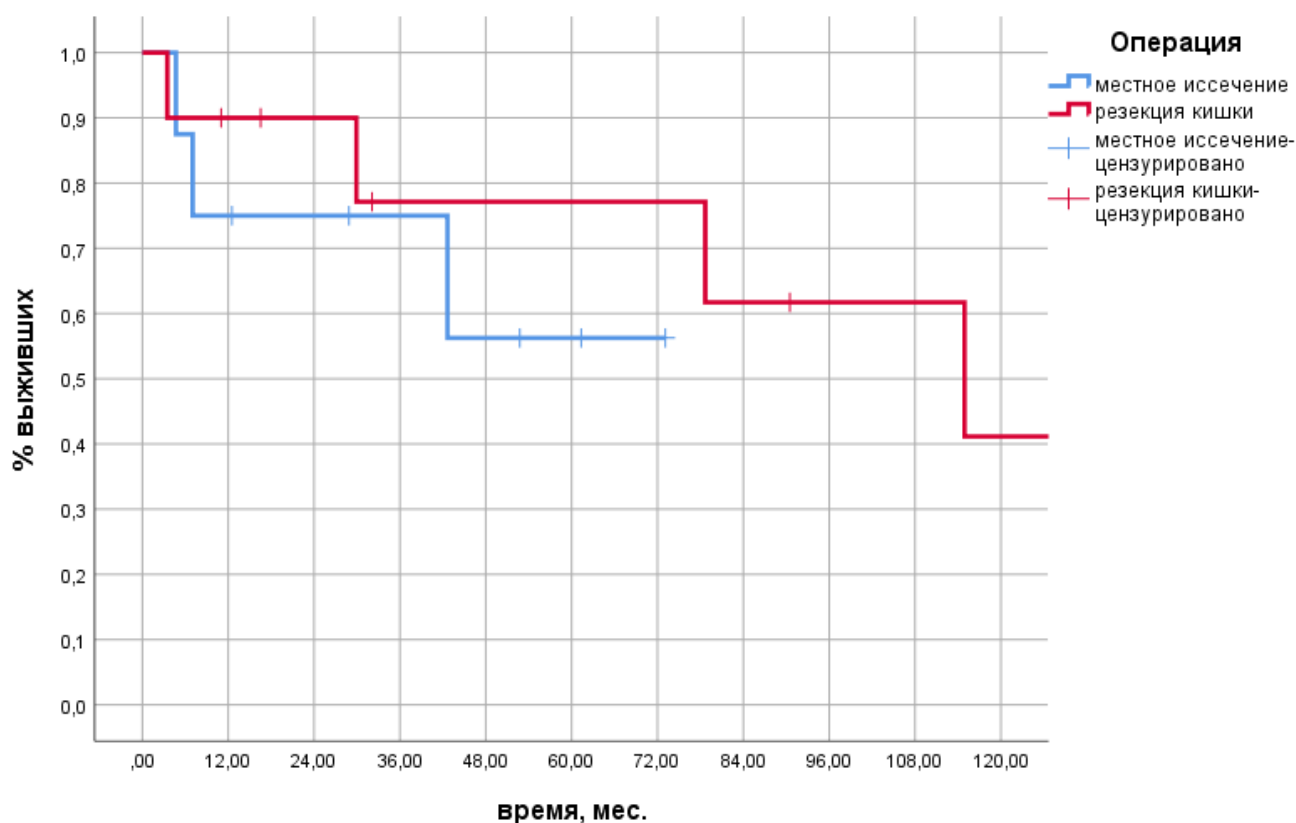


Рисунок 34 — БРВ пациентов с НЭО G2/G3 в зависимости от варианта хирургического лечения

Отмечалась тенденция к лучшим результатам после радикального хирургического лечения, однако она не достигла статистической достоверности. Двухлетняя БРВ составила 75% и 90% при местном иссечении и резекции толстой кишки (ОР 0,522, 95%ДИ 0,116-2,339, $p=0,447$).

В группе НЭР мы проанализировали влияние выполнения резекции толстой кишки на ОВ (Рисунок 35).

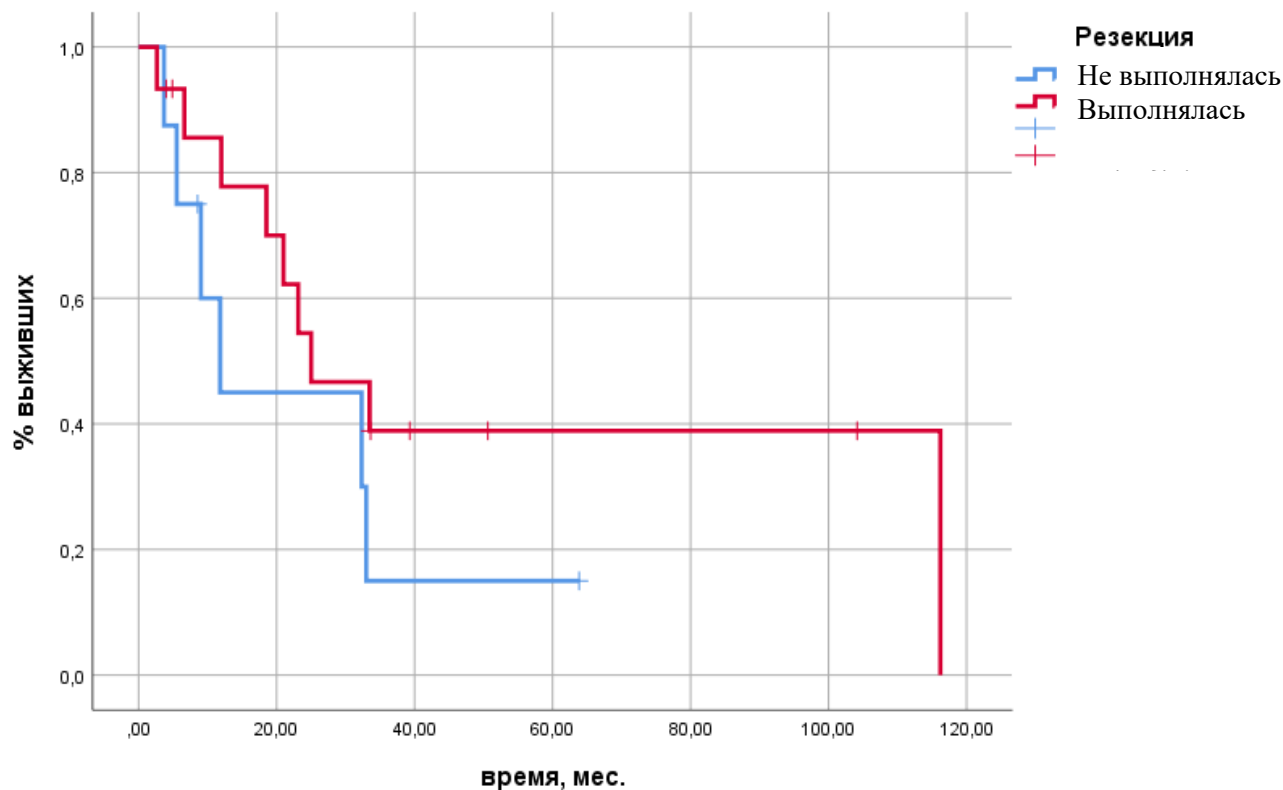


Рисунок 35 — ОВ пациентов с НЭР в зависимости от выполнения резекции толстой кишки

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 36).

Показатели ВБП также были идентичны. Двухлетняя ВБП 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 ВБП составила 8,5 месяцев и 16,0 месяцев, соответственно.

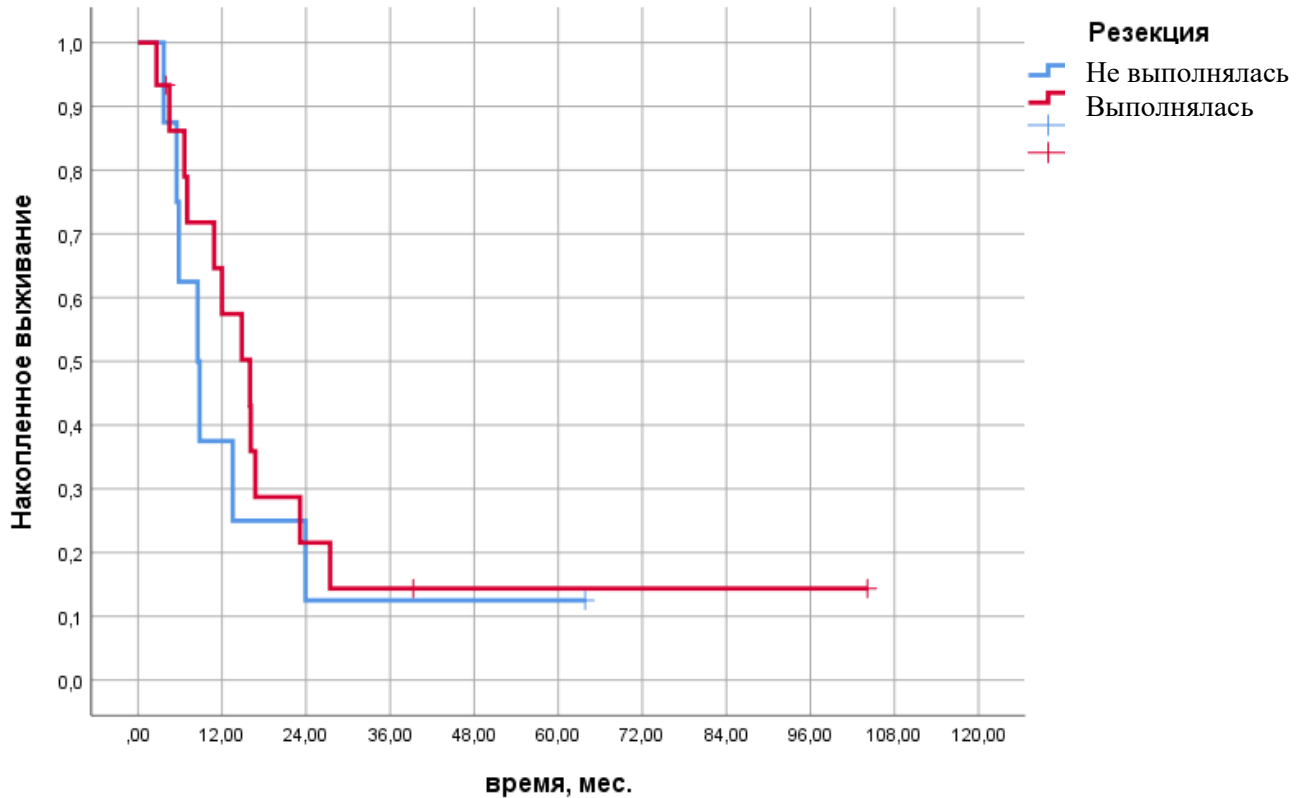


Рисунок 36 — ВБП пациентов с НЭР в зависимости от выполнения резекции толстой кишки

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 33 мы суммировали данные об эффективности данного метода лечения в исследуемой группе. Только 3 пациента, 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.

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.

Таблица 33 — 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

Мы сравнили результаты лечения пациентов, которые получали и не получали ХЛТ по поводу НЭР прямой кишки. Рецидивы развились у 2 (18,2%) пациентов, которые не получали ЛТ и у 1 (16,7%) пациента, который получал ЛТ ($p=0,728$). Частота метастазирования составила 5 (45,5%) и 3 (50,0%) при отсутствии и проведении ЛТ соответственно. Различия не были достоверны ($p=1$). Медиана ОВ составила 23,1 месяца у пациентов, не получавших ЛТ и 32,3 месяца

у тех, кому проводили ЛТ (ОР=0,900, 95%ДИ 0,250-3,233, $p=0,871$). График ОВ в зависимости от проведения ЛТ представлен на рисунке 37.

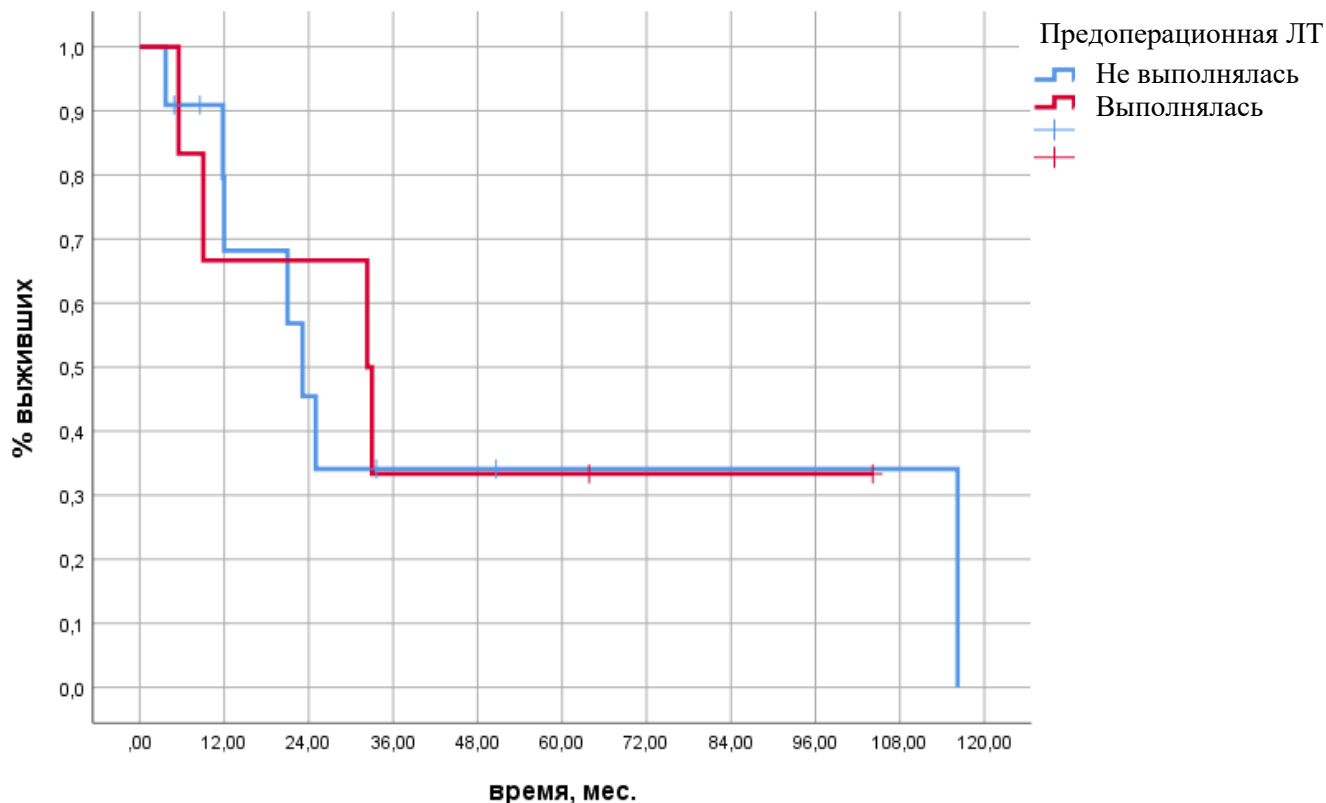


Рисунок 37 — ОВ пациентов с НЭР прямой кишки в зависимости от проведения ХЛТ

Следует отметить, что только в группе ХЛТ были пациенты, которые прожили более 2 лет без признаков заболевания. График БРВ представлен на рисунке 38.

Медиана БРВ составила 13,5 месяцев у пациентов, получавших ЛТ и 12,0 месяцев у пациентов, не получавших данное лечение. Отмечена выраженная тенденция к увеличению БРВ в группе пациентов, получавших ЛТ (ОР 0,344, 95%ДИ 0,092-1,277, $p=0,09$).

Десять пациентов в исследуемой группе получали адъювантную ХТ после хирургического лечения: 3 при НЭО G2, 2 при НЭО G3 и 5 при НЭР. Результаты данного лечения суммированы в таблице 34.

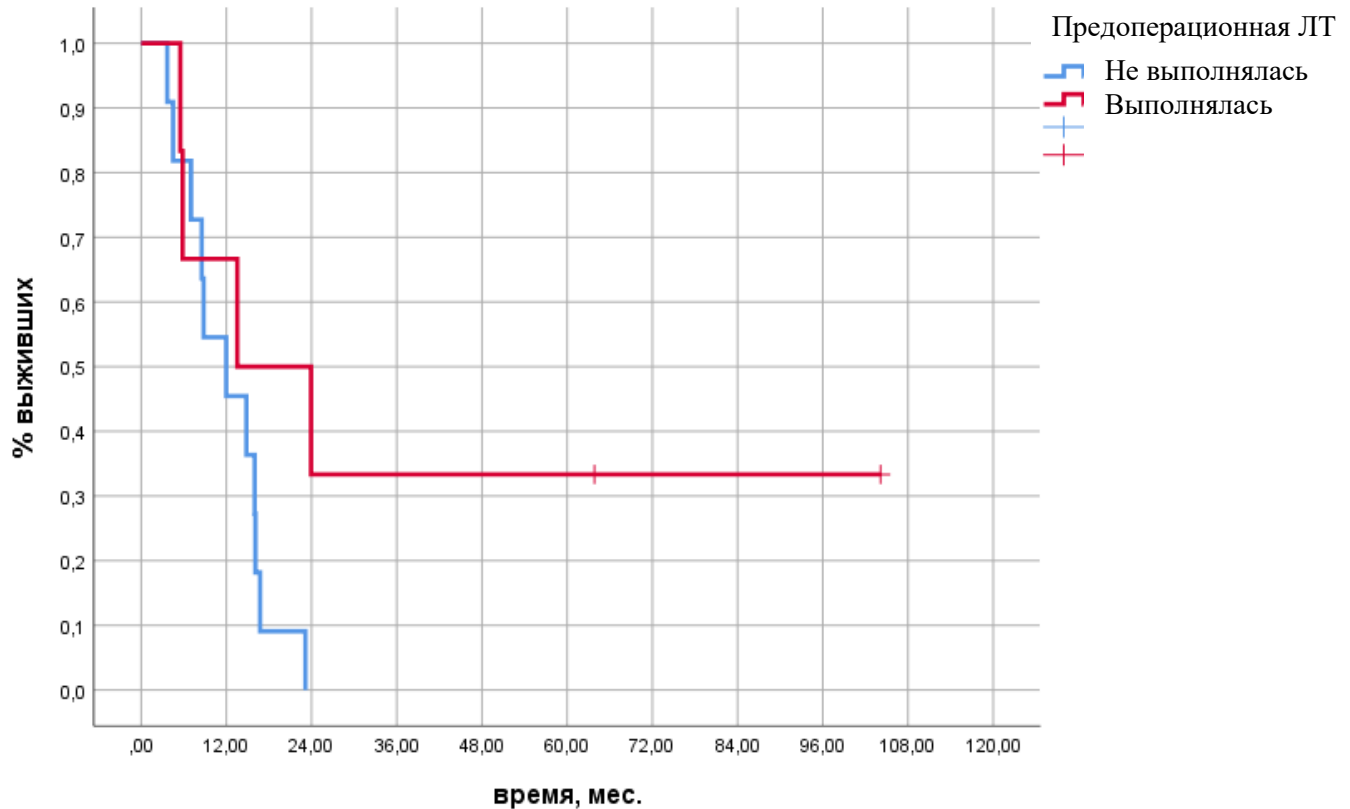


Рисунок 38 — БРВ пациентов с НЭР прямой кишки в зависимости от проведения ХЛТ

У всех пациентов показанием для проведения адъювантной ХТ было наличие поражения регионарных лимфатических узлов. Всем пациентам адъювантную химиотерапию проводили по схеме EP или XELOX, при этом у пациентов НЭО G2 использовали только схему XELOX. У 4 из 5 пациентов с НЭР развилось прогрессирование заболевания, несмотря на проведение адъювантной ХТ (при этом 5-й пациент умер в течение года после начала лечения от причин, непосредственно не связанных с НЭР толстой кишки).

Таблица 34 — Результаты лечения с проведением адъювантной ХТ у пациентов НЭО G2 и НЭР прямой кишки

Пациент	Ki-67	Схема ХТ*	Рецидив	Метастазы	Срок до прогрессирования (мес.)	Срок наблюдения (мес.)	Статус
НЭО* G2 - 1	5	XELOX	Нет	Нет	-	32,10	жив

НЭО G2 - 2	12	XELOX	Нет	Да	29,93	59,50	умер
НЭО G2 - 3	8	XELOX	Нет	Да	42,64	69,68	умер
НЭО G3 - 1	70	EP	Нет	Нет	-	66,23	жив
НЭО G3 - 2	80	XELOX	Нет	Да	5,88	37,62	умер
НЭР*– 1	65	XELOX	Нет	Да	16,76	20,99	умер
НЭР – 2	80	EP	Нет	Нет	-	11,99	умер
НЭР – 3	80	EP	Нет	Да	10,87	18,53	умер
НЭР - 4	80	EP	Да	Да	16,10	116,21	умер
НЭР - 5	85	EP	Да	Нет	14,82	33,61	жив

* НЭО – нейроэндокринная опухоль, НЭР – нейроэндокринный рак, ХТ – химиотерапия

Нам не удалось подобрать группу сравнения, в которой у пациентов были бы сопоставимые клинические параметры для оценки эффективности адъювантной ХТ. Также следует отметить отсутствие единого подхода к выбору схемы адъювантного химиотерапевтического лечения.

4.5 Анализ факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с метастатическими НЭО G2-G3 толстой кишки

Помимо критериев, подробно рассмотренных в предыдущем разделе, мы провели однофакторный анализ влияния других параметров на ОВ пациентов с метастатическими НЭО G2-G3 (Таблица 35).

Таблица 35 — Однофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с неметастатическими НЭО G2-G3

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Возраст	1,911	0,222-16,435	0,555
Мужской пол	9,912	1,104-88,954	0,040
ЕСОG>1	9,368	0,935-93,841	0,057
Наличие ПМЗНО*	2,635	0,414-16,789	0,305
Локализация опухоли в прямой кишке	4,232	0,464-38,597	0,201
Локализация опухоли в левых отделах толстой кишки	16,733	1,035-270,488	0,047
Локализация опухоли в правых отделах толстой кишки	0,015	0,000-21,848	0,257
Размеры опухоли	0,628	0,269-1,463	0,281
T3-4	2,127	0,815-5,555	0,123
N1	1,914	0,769-4,764	0,163
Ki-67	1,349	1,011-1,801	0,042
Проведение адьювантной ХТ*	5,384	0,750-38,633	0,094
Проведение резекции толстой кишки	0,461	0,063-3,361	0,445
Год лечения	1,016	0,920-1,121	0,759

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование, ХТ- химиотерапия

Мы включили в многофакторный анализ все параметры с $p < 0,07$: пол, ЕСОG, Ki-67, локализацию опухоли в левых отделах толстой кишки (Таблица 36).

Таблица 36 — Многофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с неметастатическими НЭО G2-G3

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Ki-67	1,268	0,936-1,717	0,125
Мужской пол	1,199	0,055-26,298	0,908

ECOG>1	9,422	0,243-365,218	0,229
Локализация опухоли в левых отделах толстой кишки	7,906	0,001-59787,034	0,650

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

При многофакторном анализе не удалось установить прогностических критериев ОВ в нашей исследуемой группе. Мы предприняли аналогичный анализ в отношении БРВ (Таблица 37).

Таблица 37 — Однофакторный анализ параметров, влияющих на БРВ пациентов с неметастатическими НЭО G2/G3

Фактор	ОР*	95% ДИ*	p
Возраст	4,437	0,579-34,006	0,152
Мужской пол	2,389	0,583-9,796	0,266
ECOG>1	3,575	0,925-13,818	0,065
Наличие ПМЗНО*	2,085	0,483-9,002	0,325
Локализация опухоли в прямой кишке	2,931	0,549-15,660	0,208
Локализация опухоли в левых отделах толстой кишки	9,488	0,860-104,691	0,066
Локализация опухоли в правых отделах толстой кишки	0,144	0,016-1,276	0,082
Размеры опухоли	0,961	0,681-1,357	0,822
T3-4	0,810	0,428-1,534	0,518
N1	0,782	0,183-3,339	0,740
Ki-67	1,284	1,029-1,604	0,027
Проведение адъювантной ХТ*	3,058	0,498-18,782	0,227
Проведение резекции толстой кишки	0,505	0,084-3,040	0,456
Год лечения	1,177	0,973-1,424	0,093

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование, ХТ- химиотерапия

На БРВ достоверно влиял только индекс Ki-67.

4.6 Анализ факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с неметастатическим НЭР толстой кишки

Мы провели однофакторный анализ параметров ОВ пациентов с неметастатическим НЭР (Таблица 38).

Таблица 38 — Однофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с неметастатическим НЭР

Фактор	ОР*	95%ДИ**	p
Возраст	1,009	0,972-1,046	0,648
Мужской пол	1,545	0,546-4,372	0,412
ECOG>1	1,323	0,698-2,509	0,390
Наличие ПМЗНО*	1,165	0,328-4,138	0,813
Локализация опухоли в прямой кишке	0,698	0,218-2,233	0,544
Локализация опухоли в левых отделах толстой кишки	2,271	0,278-18,547	0,444
Локализация опухоли в правых отделах толстой кишки	1,207	0,334-4,368	0,744
Размеры опухоли	1,021	0,839-1,243	0,838
T3-4	1,385	0,778-2,468	0,269
N1	1,237	0,393-3,891	0,716
Ki-67	1,007	0,970-1,045	0,724
Проведение адъювантной ХТ*	0,651	0,206-2,058	0,465
Проведение резекции толстой кишки	1,277	0,570-2,863	0,552
Год лечения	1,016	0,920-1,121	0,759

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование, ХТ- химиотерапия

При однофакторном анализе не удалось установить прогностических критериев ОВ. В таблице 39 представлен аналогичный анализ в отношении БРВ.

Таблица 39 — Однофакторный анализ параметров, влияющих на БРВ пациентов с неметастатическим НЭР

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Возраст	1,008	0,980-1,038	0,582
Мужской пол	0,662	0,267-1,641	0,373
ECOG>1	1,226	0,687-2,188	0,491
Наличие ПМЗНО*	2,773	0,934-8,233	0,066
Локализация опухоли в прямой кишке	1,252	0,408-3,841	0,695
Локализация опухоли в левых отделах толстой кишки	1,796	0,227-14,224	0,579
Локализация опухоли в правых отделах толстой кишки	0,658	0,186-2,326	0,516
Размеры опухоли	0,987	0,793-1,228	0,907
T3-4	0,796	0,497-1,275	0,342
N1	0,914	0,368-2,272	0,846
Ki-67	1,013	0,983-1,044	0,392
Проведение адъювантной ХТ*	0,785	0,302-2,044	0,621
Проведение резекции толстой кишки	0,798	0,383-1,660	0,546
Год лечения	1,041	0,953-1,138	0,369

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование, ХТ- химиотерапия

Также в нашей исследуемой группе не удалось установить прогностических критериев БРВ, в том числе не продемонстрировали влияние стадия заболевания и индекс Ki-67.

Таким образом, НЭР – заболевание с крайне негативным прогнозом, и нам не удалось установить ни одного клинического фактора, который бы достоверно влиял на отдалённые результаты лечения, включая удаление первичной опухоли. Тем не менее, 5 пациентов с НЭР в исследуемой группе прожили 3 и более лет

после постановки диагноза. Мы проанализировали основные данные этих пациентов (Таблица 40).

Таблица 40 — Характеристики пациентов с долгосрочной выживаемостью после лечения НЭР

Паци- ент	Ста- дия	Лока- лизация	Кi- 67	Метод лечения	Срок до прогрес- сирова- ния (мес.)	Срок наблю- -дения (мес.)	Ста- тус
НЭР* - 1	ШВ	Прямая кишка	80	резекция кишки+аХТ*. 1 линия ХТ* (иринотекан+цисплатин), ХЛТ по поводу рецидива- полный клинический ответ; повторный рецидив – стереотаксическая ЛТ* – полный ответ, ЛТ по поводу метастаза в головной мозг – полный ответ, циклофосфан+доксоруби- цин по поводу прогрессирования)	16,10	116,21	умер
НЭР - 2	ШВ	Прямая кишка	35	ХЛТ*(стабилизация)+резек- ция кишки	104,15	104,15	жив без прогре- ссирова- ния
НЭР – 3	ШВ	Прямая кишка	80	ХЛТ (полный клинический ответ)	63,84	63,84	жив без прогре- ссирова- ния

НЭР - 4	ШВ	Прямая кишка	80	резекция кишки+1 линия ХТ (СарОх-полная регрессия метастазов в забрюшинных лимфоузлах)	7,03	50,63	жив без прогрессирования
НЭР - 5	ШВ	Правые отделы	85	резекция кишки	39,29	39,29	жив без прогрессирования

* НЭР – нейроэндокринный рак, ХЛТ – химиолучевая терапия, аХТ – адъювантная химиотерапия, ЛТ – лучевая терапия, ХТ – химиотерапия

У 4 из 5 пациентов с долгосрочной выживаемостью после лечения НЭР опухоль локализовалась в прямой кишке. У 3 из 5 пациентов была использована ЛТ. При этом у 1 пациента ЛТ неоднократно использовалась: сначала для лечения рецидива НЭР прямой кишки после хирургического лечения, затем неоднократно стереотаксическая ЛТ использовалась для лечения олигометастатического заболевания. У 1 пациента после радикального хирургического лечения НЭР прямой кишки через 7 месяцев были выявлены метастазы в забрюшинных лимфатических узлах. Диагноз был выставлен рентгенологически, морфологической верификации не проводили. Достигнут полный клинический ответ на фоне ХТ по схеме СарОх, с тех пор пациент жив более 3 лет без признаков прогрессирования. Мы не можем исключить некорректной трактовки изменений в лимфатических узлах, данные рентгенологических исследований недоступны для пересмотра. Только 1 из 12 пациентов, у которых неметастатический НЭР локализовался в правых отделах толстой кишки, жив более 3 лет после хирургического лечения. Ни один из 8 пациентов с НЭР левых отделов ободочной кишки не прожил более 3 лет.

4.7 Результаты лечения метастатических НЭО G2-G3

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 41 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 41 — 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 частоту ответа на лечение в зависимости от первой линии терапии (Таблица 42).

Таблица 42 — Ответ на лечение в зависимости от схемы первой линии терапии у пациентов с метастатическими НЭО G2-G3

Схема лечения	Ответ на лечение (N)		
	ЧО*	Стабилизация	Прогрессирование
Только аналоги соматостатина	-	4	1
Араноза+ аналоги соматостатина	1	2	1

Капецитабин+оксалиплатин	-	2	4
Этопозид+цисплатин	1	1	3
Эверолимус+ аналоги соматостатина	-	2	2
Капецитабин	-	1	-
Интерферон	-	1	-
FOLFIRI	-	-	1

* ЧО – частичный ответ

Случаев полного ответа на лечение не было. Частичный ответ достигнут у 1 пациента, получавшего ХТ по схеме EP и у 1 пациента, получавшего лечение аналогами соматостатина и аранозой. Наиболее часто эффект от лечения проявлялся в виде длительной стабилизации опухолевого процесса. Стабилизации или ЧО удалось достигнуть у 15 пациентов, из них 9 (60,0%) получали аналоги соматостатина. У 3 из 5 пациентов, получавших лечение по схеме EP и у 4 из 6 пациентов, получавших лечение по схеме CapOx, отмечено прогрессирование опухолевого процесса. Среди 7 пациентов в исследуемой группе с НЭО G3 3 получали химиотерапию по схеме EP (было по 1 случаю частичного ответа, стабилизации и прогрессирования на фоне лечения), 2 – комбинацию капецитабина и оксалиплатина (был 1 случай стабилизации и 1 случай прогрессирования), по 1 пациенту получали терапию эверолимусом с аналогами соматостатина и химиотерапию по схеме FOLFIRI (в обоих случаях отмечено прогрессирование на фоне лечения).

Медиана наблюдения пациентов с метастатическими НЭО G2-G3 составила 91,7 месяцев (95%ДИ 41,3-142,1 месяцев). График ОБ пациентов с метастатическими НЭО G2-G3 представлен на рисунке 39.

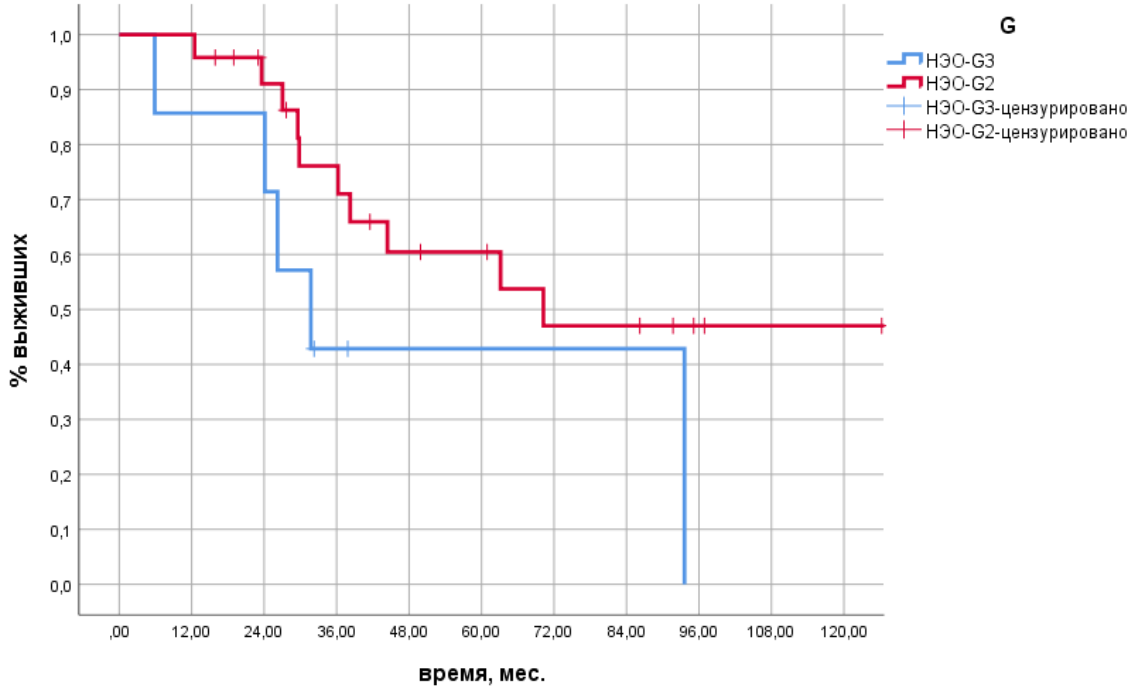


Рисунок 39 — ОВ пациентов с метастатическими НЭО G2-G3

Двухлетняя ОВ пациентов с метастатическими НЭО G2- составила 91,0%, НЭО G3 – 85,7%, 5-летняя ОВ – 60,5% и 42,9%, медиана ОВ – 70,2 месяца и 31,7 месяцев (ОР 0,392, 95%ДИ 0,131-1,173, $p=0,083$).

Пациенты с НЭО G3 представляют наиболее редкую клиническую группу. Мы отдельно проанализировали результаты их лечения (Таблица 43).

Таблица 43 — Результаты лечения пациентов с метастатическими НЭО G3 толстой кишки

Паци- ент	Локали- зация	Ki- 67	Метод лечения	Срок до прогрес- сирова- ния (мес.)	Срок наблюде- ния (мес.)	Статус
НЭО* G3 – 1	Левые отделы	60	Резекция кишки+1 линия ХТ*(EP+ аналоги соматостатина) - стабилизация	93,60	93,60	умер

НЭО G3 - 2	Правые отделы	24	Резекция кишки+1 линия(FOLFOX+ аналоги соматостатина - стабилизация)+ТАХЭ*	27,79	60,06	жив с прогрес- сирова- нием
НЭО G3 - 3	Правые отделы	25	Первичная опухоль не удалена. 1 линия CapOx – прогрессирование, далее 2 и 3 линии ХТ с добавлением аналогов соматостатина, химиоэмболизация по поводу метастазов в печени	24,10	24,10	умер
НЭО G3 - 4	Прямая кишка	85	FOLFIRI – прогрессирование – БПЭ прямой кишки с резекцией печени – стереотаксическая ЛТ на очаги в печени и рецидив	5,88	21,88	умер
НЭО G3 - 5	Прямая кишка	21	Первичная опухоль не удалена – 1 линия Эверолимус – прогрессирование, 2 линия с аналогами соматостатина, стабилизация	26,22	26,22	умер
НЭО G3 - 6	Левые отделы	80	Левосторонняя гемиколэктомия – прогрессирование – 1 линия EP – прогрессирование, 2 линия с аналогами соматостатина, стабилизация	5,88	37,62	Умер
НЭО G3 - 7	Прямая кишка	60	Трансанальное иссечение опухоли – повторное трансанальное иссечение по поводу рецидива, 1 линии ХТ капецитабин+оксалиплатин (частичный ответ) по поводу повторного рецидива и метастазов в лёгких, всего 3 линии ХТ	7,16	45,01	Жив с прогресс ировани ем

* НЭО – нейроэндокринная опухоль, ХТ – химиотерапия, ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

У пациентов с НЭО G3 отмечалась длительная стабилизация на фоне терапии аналогами соматостатина.

Мы проанализировали ОВ пациентов с синхронными и метакронными метастазами НЭО G2-G3 (Рисунок 40).

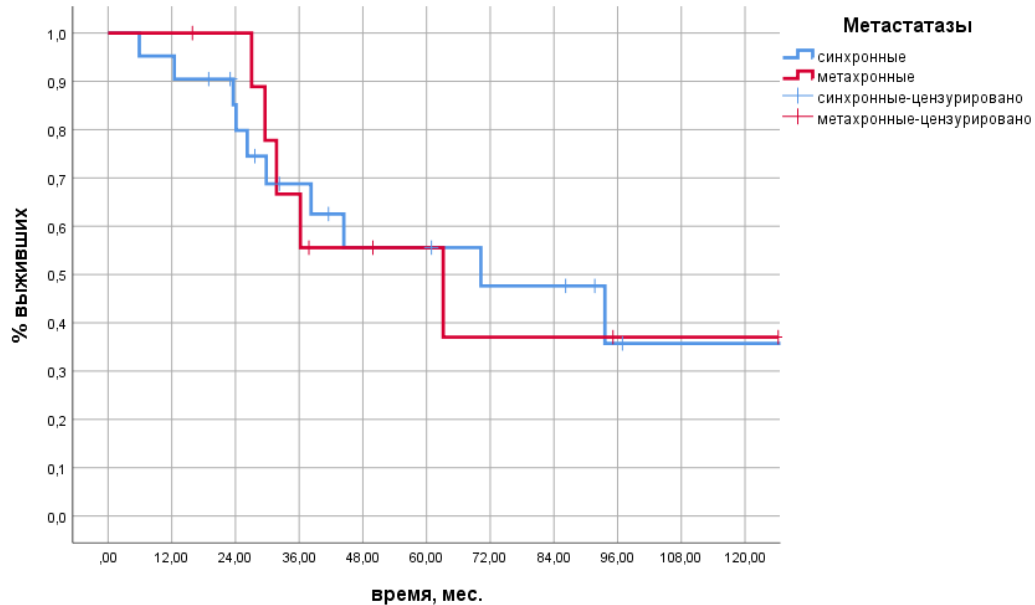


Рисунок 40 — ОВ пациентов НЭО G2/G3 в зависимости от наличия синхронных или метакронных метастазов

Медиана ОВ составила 70,2 месяца у пациентов с синхронными и 63,1 месяц у пациентов с метакронными метастазами. Двухлетняя ОВ составила 85,2% и 100%, 5-летняя ОВ составила 55,6% и 55,6% соответственно (ОР 0,997, 95%ДИ 0,339-2,930, $p=0,995$).

Мы проанализировали ОВ пациентов с метастатическими НЭО G2-G3 в зависимости от удаления первичной опухоли (Рисунок 41).

Медиана ОВ составила 29,8 месяцев у пациентов с неудалённой и 70,2 месяца у пациентов с удалённой первичной опухолью, 2-летняя ОВ – 78,8% и 95,2%, 5-летняя ОВ 42,2% и 60,8% соответственно (ОР 0,641, 95%ДИ 0,216-1,899, $p=0,422$).

Также мы проанализировали ОВ пациентов в зависимости от использования аналогов соматостатина в процессе лечения (Рисунок 42).

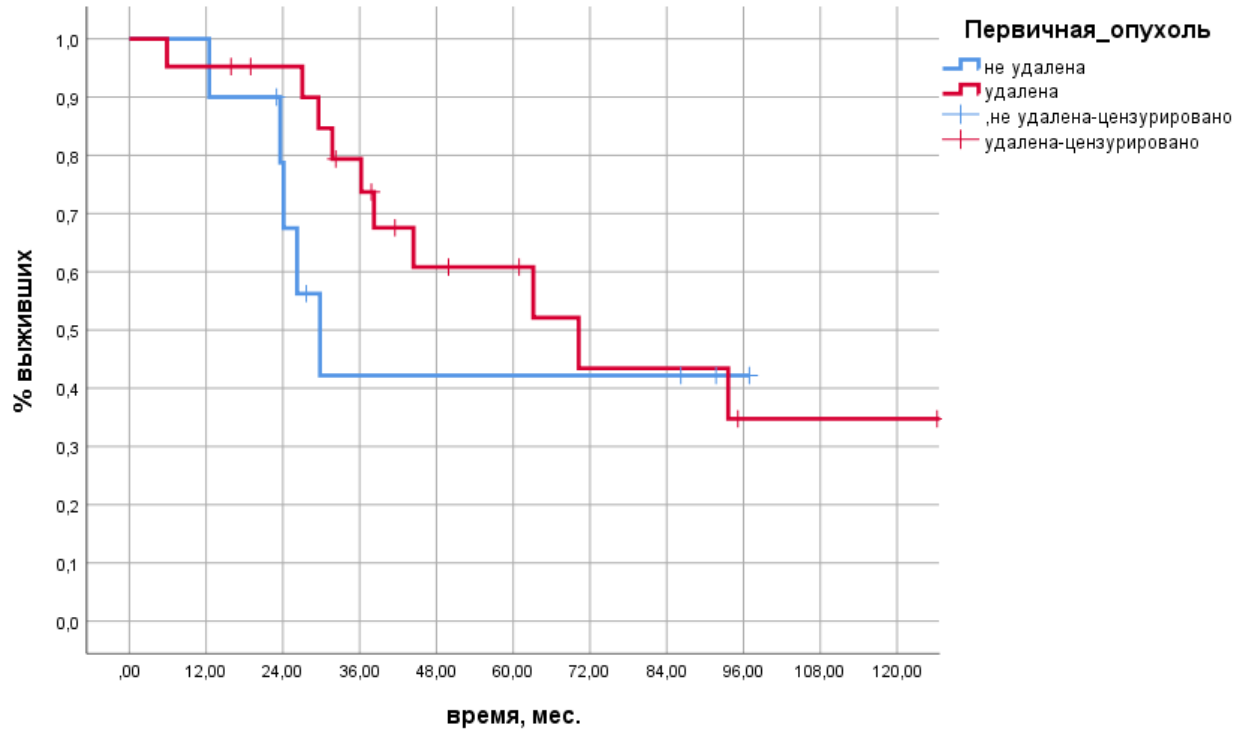


Рисунок 41 — ОВ пациентов с метастатическими НЭО G2-G3 в зависимости от удаления первичной опухоли

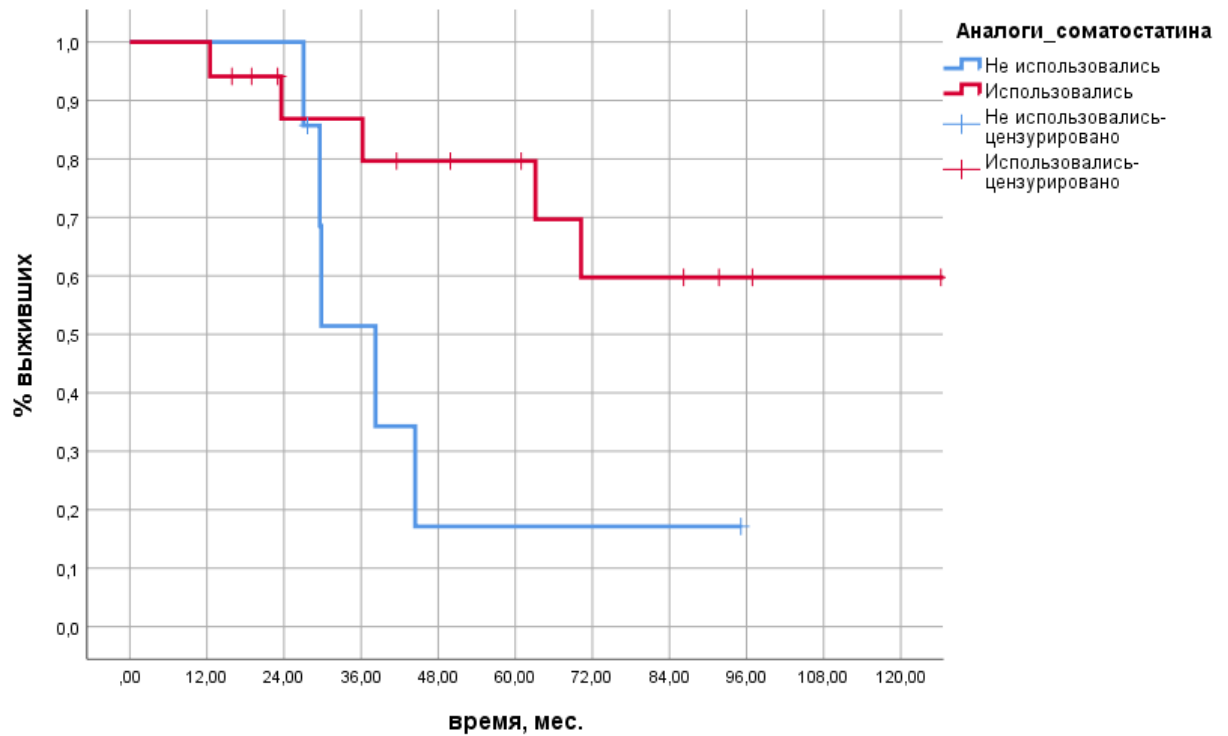


Рисунок 42 — ОВ пациентов с метастатическими НЭО G2-G3 в зависимости от использования аналогов соматостатина

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, $p=0,046$).

Также мы проанализировали влияние проведения 2 линии лекарственного лечения на ОВ пациентов (Рисунок 43).

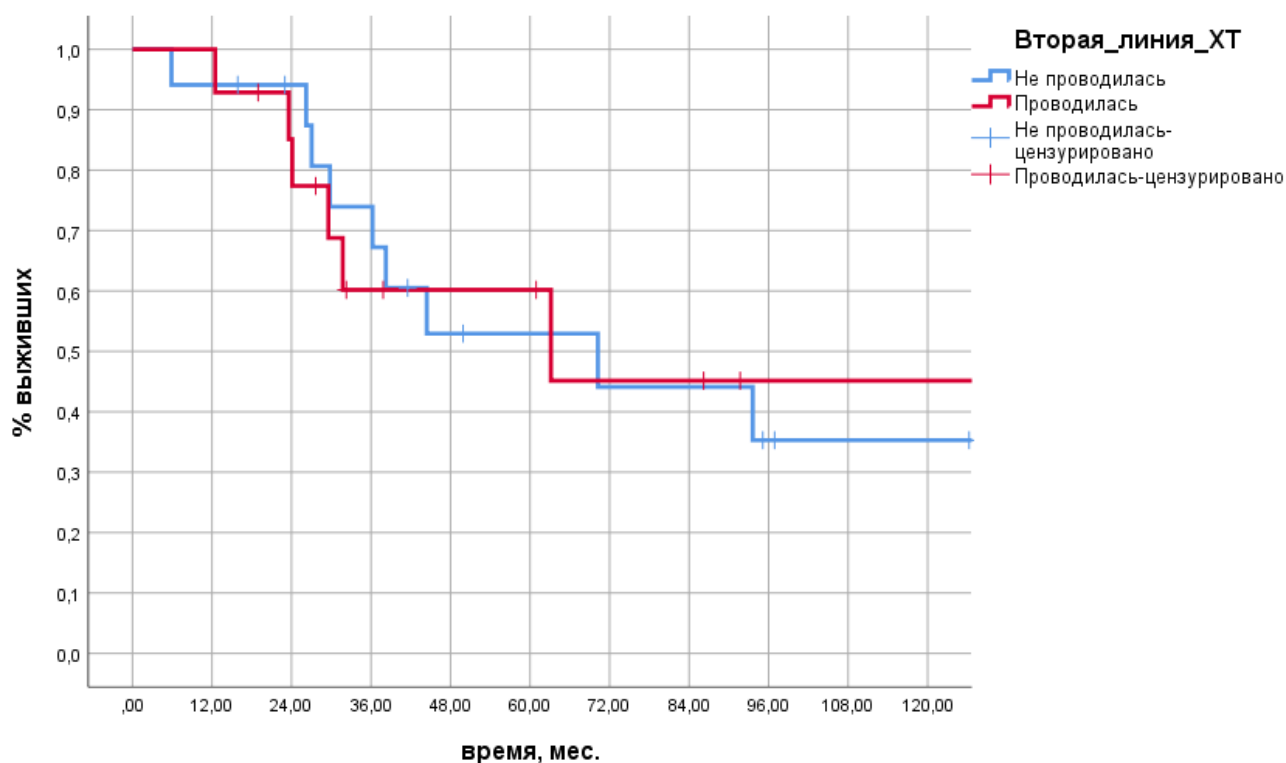


Рисунок 43 — ОВ пациентов с метастатическими НЭО G2-G3 в зависимости от проведения 2 линии лекарственной терапии

Как можно видеть на рисунке 43, проведение 2 линии лекарственного лечения не оказывало достоверного влияния на ОВ пациентов. Медиана ОВ составила 70,2 месяца у пациентов, не получивших 2 линию ХТ и 63,1 месяц у пациентов, получивших данное лечение, 2-летняя ОВ 94,1% и 85,1%, 5-летняя ОВ – 52,9% и 60,2%, соответственно (ОР=1,031, 95%ДИ 0,363-2,932, $p=0,954$).

4.8 Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость пациентов с метастатическими НЭО G2-G3

Мы провели однофакторный анализ различных критериев и изучили их влияние на ОВ пациентов с метастатическими НЭО G2-G3 (Таблица 44).

Таблица 44 — Однофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с метастатическими НЭО G2-G3

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Возраст	1,018	0,939-1,104	0,663
Мужской пол	2,385	0,671-8,484	0,179
ЕСОG>1	3,069	0,753-12,513	0,118
Наличие ПМЗНО*	1,379	0,354-5,376	0,643
Локализация опухоли в прямой кишке	2,018	0,693-5,879	0,198
Локализация опухоли в левых отделах толстой кишки	1,576	0,353-7,045	0,551
Локализация опухоли в правых отделах толстой кишки	0,451	0,161-1,261	0,129
T3-4	0,963	0,420-2,210	0,929
N1	4,275	0,893-20,457	0,069
НЭО* G2	0,392	0,131-1,173	0,083
Ki-67	1,089	0,982-1,208	0,105
Удаление первичной опухоли	0,641	0,216-1,899	0,422
Метахронные метастазы	0,997	0,339-2,930	0,995
Ответ на 1 линию химиотерапии	2,260	0,525-9,735	0,274
Использование аналогов соматостатина	0,292	0,081-1,047	0,046
Проведение 2 линии терапии	1,031	0,363-2,932	0,954
Год лечения	1,032	0,939-1,134	0,510

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование, НЭО – нейроэндокринная опухоль

В нашей исследуемой группе только использование аналогов соматостатина оказывало достоверное влияние на ОВ пациентов.

4.9 Результаты лечения метастатического НЭР

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 (Таблица 45). 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.

Таблица 45 — 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. Восьми (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.

Мы проанализировали частоту ответа на лечение в зависимости от первой линии терапии (Таблица 46).

Таблица 46 — Ответ на лечение в зависимости от схемы первой линии терапии у пациентов с метастатическим НЭР

Схема лечения	Ответ на лечение (N,%)			
	Полный ответ	ЧО	Стабилизация	Прогрессирование
Этопозид+ цисплатин	-	4(40,0%)	2(20,0%)	4(40,0%)
Капецитабин+ оксалиплатин	1(25,0%)	-	-	3(75,0%)
FOLFIRI	-	-	-	2(100%)
Иринотекан+ цисплатин	1(50%)	-	-	1(50%)
Другие				4(100%)

Полный ответ на лечение был отмечен у 2 пациентов: 1 получал лечение по схеме CapOx (отмечена полная регрессия метастатически поражённых забрюшинных лимфатических узлов, однако исходно они не были гистологически верифицированы, пациент жив более 43 месяцев без признаков заболевания), ещё 1 – по схеме иринотекан и цисплатин (сразу после завершения ХТ была проведена

ЛТ на зону рецидивной опухоли, данные об оценке эффекта есть только после завершения ЛТ, вклад ХТ оценить затруднительно). Пациент, получавший терапию иринотеканом и цисплатином и ЛТ прожил 100 месяцев после выявления метастатического заболевания, неоднократно в дальнейшем получал курсы стереотаксической ЛТ по поводу повторного рецидива опухоли в малом тазу и солитарных метастазов в головной мозг. Наиболее часто пациенты отвечали на схему EP (60,0%).

Медиана наблюдения в группе пациентов с метастатическим НЭР составила 43,6 месяцев (95%ДИ 7,9-79,3 месяца). График ОВ пациентов с метастатическими НЭР представлен на рисунке 44.

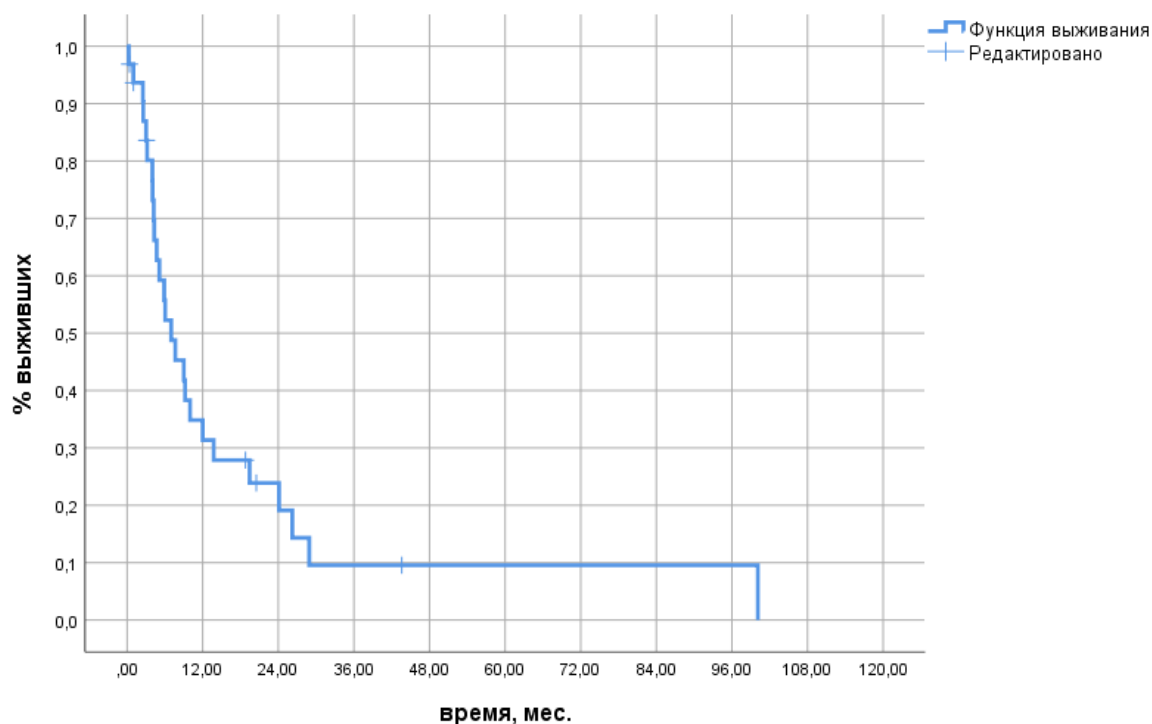


Рисунок 44 — ОВ пациентов с метастатическим НЭР

Двухлетняя ОВ пациентов с метастатическим НЭР составила 23,9%, 5-летняя ОВ – 9,6%, медиана ОВ – 7,0 месяцев (95%ДИ 3,4-10,6 месяцев).

Мы проанализировали ОВ пациентов с синхронными и метакронными метастазами НЭР (Рисунок 45). Медиана ОВ составила 5,9 месяцев у пациентов с синхронными метастазами и 9,0 месяцев у пациентов с метакронными

метастазами (OR=0,643, 95%ДИ 0,273-1,512, p=0,311). 2-летняя ОВ составила 23,8% и 22,4%, соответственно.

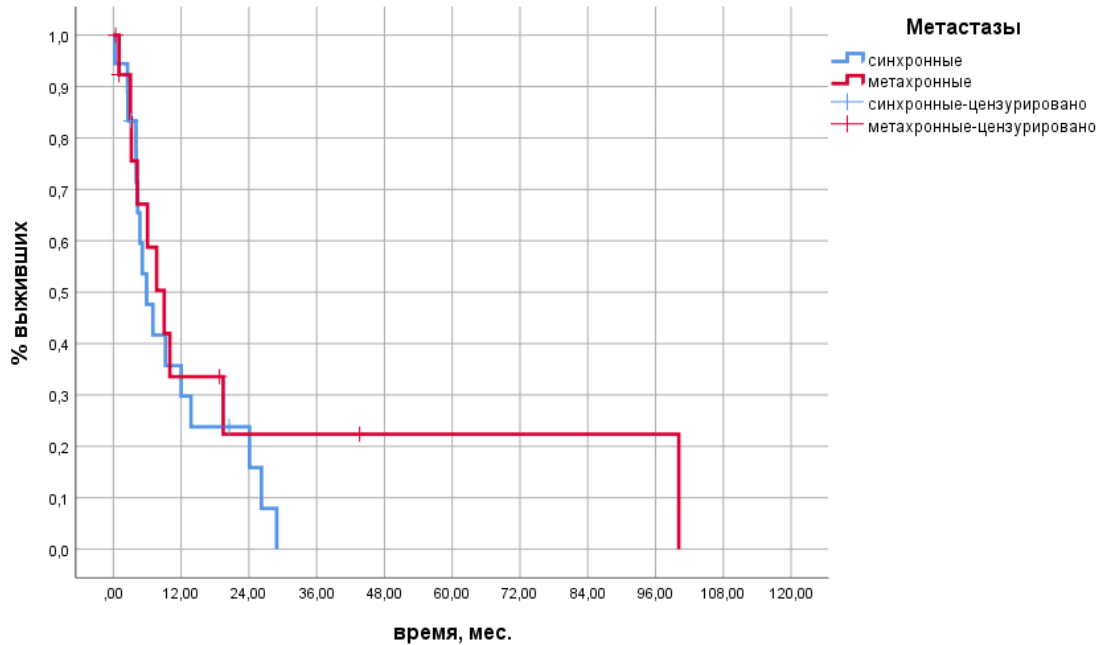


Рисунок 45 — ОВ пациентов НЭР в зависимости от наличия синхронных или метакронных метастазов

Мы проанализировали ОВ пациентов с метастатическим НЭР в зависимости от удаления первичной опухоли (Рисунок 46).

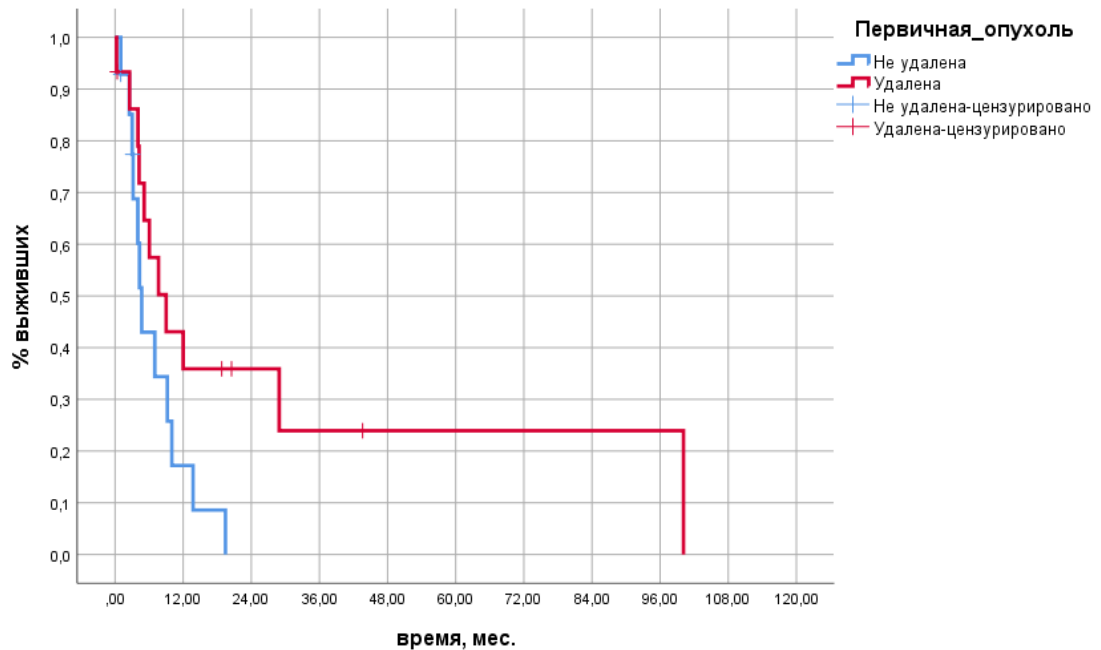


Рисунок 46 — ОВ пациентов с метастатическим НЭР в зависимости от удаления первичной опухоли

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

Также мы проанализировали ОВ пациентов в зависимости от выполнения резекции печени по поводу метастазов (Рисунок 47).

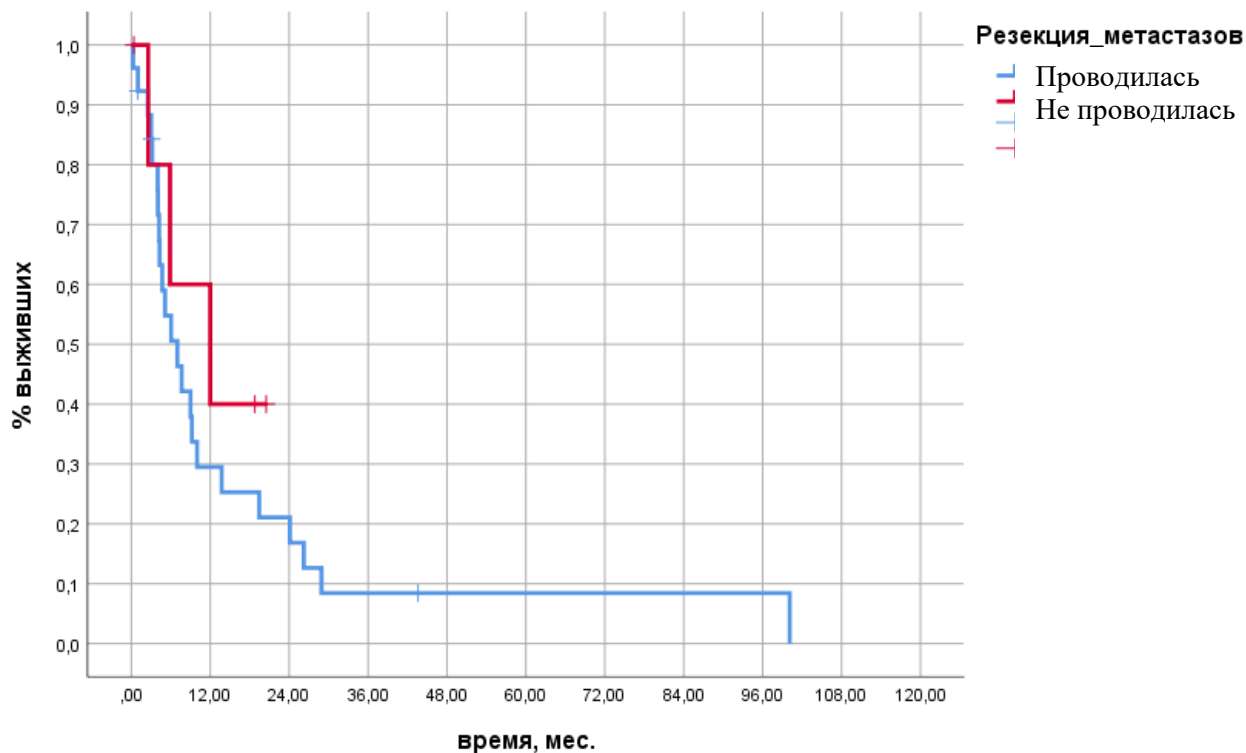


Рисунок 47 — ОВ пациентов с метастатическими НЭР в зависимости от хирургического лечения метастазов

Безусловно, подгруппа пациентов с хирургическим лечением метастазов недостаточно велика для корректного проведения сравнительного анализа. Тем не менее, имеющиеся данные говорят об отсутствии тенденций к улучшению результатов лечения в данной подгруппе. Медиана ОВ составила 7,0 мес. и 12,0 мес. при отсутствии и наличии данного этапа лечения соответственно (ОР=0,387, 95%ДИ 0,089-1,680, $p=0,205$). Только у 1 пациента не развилось прогрессирование заболевания после резекции печени, он наблюдается в течение 20,5 месяцев после выявления метастатического заболевания. 2 пациента погибли в сроки 2,6 месяца до 12,0 месяцев после резекции печени. 2 пациента получают лечение по поводу прогрессирования через 1,2 месяца и 18,8 месяцев после резекции печени.

Также мы проанализировали влияние проведения 2 линии лекарственного лечения на ОВ пациентов (Рисунок 48).

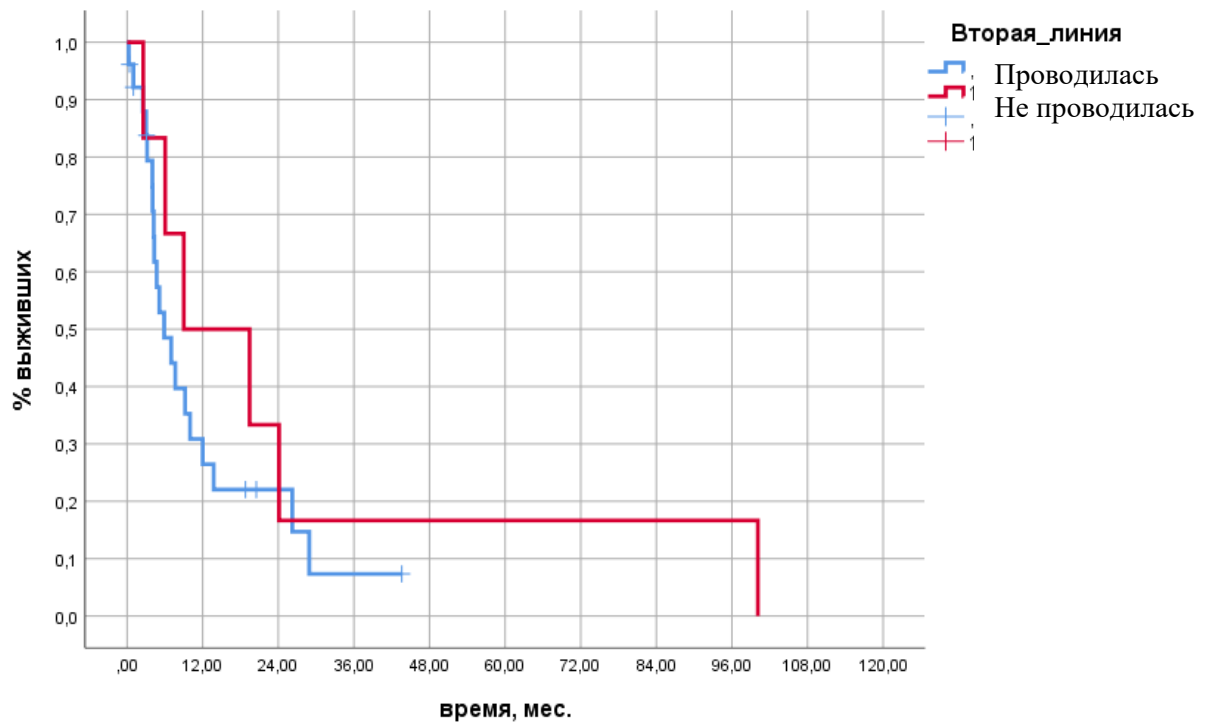


Рисунок 48 — ОВ пациентов с метастатическим НЭР в зависимости от проведения 2 линии лекарственной терапии

Как можно видеть на рисунке 48, ОВ достоверно не отличалась у пациентов, которым удалось провести 2 линию ХТ. Медиана ОВ составила 5,9 и 9,0 месяцев при отсутствии и наличии у пациентов второй линии терапии (OR=0,706, 95%ДИ 0,237-2,102, p=0,532), 2-летняя ОВ – 22,0% и 33,3% соответственно.

4.10 Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость пациентов с метастатическими НЭР

Мы провели однофакторный анализ различных критериев и изучили их влияние на ОВ пациентов с метастатическими НЭР (Таблица 47).

При однофакторном анализе достоверное влияние на ОВ пациентов с метастатическим НЭР имели пол (отмечалась достоверно более высокая ОВ у женщин), ответ на 1 линию ХТ и локализация опухоли в прямой кишки (также отмечалась тенденция к более низкой выживаемости пациентов с локализацией опухоли в правых отделах ободочной кишки).

Таблица 47 — Однофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с метастатическими НЭР

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Возраст	0,996	0,995-1,040	0,871
Мужской пол	2,329	1,070-5,068	0,033
ЕСОG>1	1,156	0,754-1,773	0,506
Наличие ПМЗНО*	0,682	0,204-2,281	0,535
Локализация опухоли в прямой кишке	0,313	0,122-0,800	0,015
Локализация опухоли в левых отделах толстой кишки	2,027	0,762-5,392	0,157
Локализация опухоли в правых отделах толстой кишки	2,582	0,902-7,394	0,077
T3-4	1,610	0,979-2,646	0,061
N1	1,277	0,479-3,399	0,625
Ki-67	1,017	0,997-1,038	0,096
Удаление первичной опухоли	0,455	0,189-1,092	0,080
Метахронные метастазы	0,679	0,310-1,490	0,334
Хирургическое лечение метастазов	0,387	0,089-1,680	0,205
Ответ на 1 линию ХТ	2,890	1,418-5,887	0,003
Проведение 2 линии терапии	0,706	0,237-2,102	0,532
Год лечения			

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование, ХТ – химиотерапия

В многофакторный анализ мы также включили критерий с выраженной тенденцией к влиянию на ОВ ($p < 0,08$): T3-4 (Таблица 48).

Таблица 48 — Многофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с метастатическими НЭР

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Мужской пол	1,451	0,520-4,048	0,477
T3-4	0,834	0,418-1,663	0,606
Ответ на 1 линию ХТ*	3,116	1,306-7,432	0,010
Локализация опухоли в прямой кишке	0,539	0,155-1,875	0,331

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ХТ – химиотерапия

При проведении многофакторного анализа мы установили, что только ответ на 1 линию ХТ оказывал достоверное влияние на ОВ пациентов с метастатическим НЭР.

4.11 Обсуждение

В рамках данной главы мы рассмотрели лечение 2 достаточно разных заболеваний: НЭО G2-G3 и НЭР. В то время как прогноз НЭО G2-G3 значительно лучше, мы специально акцентировали внимание на данной подгруппе пациентов, с целью продемонстрировать высокий риск прогрессирования опухолевого процесса и необходимость сложного многоэтапного лечения. Выживаемость при неметастатических НЭО G2-G3 схожа с таковой при аденокарциномах толстой кишки [181]. Обоснованность использования термина «опухоль» вместо «рак» в этой группе пациентов представляется спорной. Так, мы отметили, что метастазирование развивается с одинаковой частотой при НЭО G2-G3 и НЭР толстой кишки (44,4% и 46,2%, $p=1$). Однако выживаемость у пациентов с метастатическим заболеванием отличается значительно: 2-летняя ОВ составляет 95,2% у пациентов НЭО G2-G3 и 51,1% у пациентов НЭР. Неожиданным наблюдением в нашей исследуемой группе было то, что ОВ пациентов НЭО G2-G3 не отличалась при неметастатических и метастатических формах заболевания: 95,2% и 92,4% соответственно. Безусловно, роль мог сыграть фактор селекции:

подавляющее большинство проходили лечение в федеральном центре. Но, даже учитывая возможность отбора пациентов с более запущенными формами нематастатических заболеваний, данное наблюдение остаётся интересным. Более того, прогностическая ценность существующей системы стадирования также является спорной: мы не отметили различий ни в ОВ ($p=0,787$), ни в БРВ ($p=0,675$) пациентов с I-II и III стадиями НЭО G2-G3. При аналогичных стадиях НЭР была тенденция к различиям в отдалённых результатах лечения, которая не достигла статистической достоверности (возможно, из-за небольшого размера исследуемой группы).

Принципиальным недостатком большинства опубликованных ранее работ является объединение групп НЭО G1 и G2. Так, авторы пишут о риске прогрессирования НЭО после локального удаления всего 2%-3% [221]. В то же время в нашей исследуемой группе 2-летняя БРВ НЭО G2-G3 после локального удаления составила только 87,5%. У 53,8% пациентов с нематастатическими НЭО G2-G3 в нашей исследуемой группе были исходно поражены регионарные лимфатические узлы, что коррелирует с ранее опубликованными данными Li Y. с соавт. (44,2%) [154].

Безусловно, единственным важным вопросом для клинициста является необходимость изменения лечебной тактики при НЭО G2-G3 по сравнению с НЭО G1. Мы установили, что прогноз более негативный, но как это повлияет на тактику онколога? К сожалению, этот вопрос останется неотвеченным и после нашей работы. Ни у одного пациента в нашей исследуемой группе не отмечено рецидива НЭО G2, в том числе в регионарных лимфатических узлах. Таким образом, с точки зрения локального контроля расширение объёма операции до резекции толстой кишки при технической выполнимости локального иссечения выглядит неоправданным. БРВ достоверно не отличалась при расширении объёма до резекции толстой кишки (даже учитывая то, что, вероятно, резекцию выполняли пациентам с более распространёнными формами заболевания). При многофакторном анализе мы не установили ни одного критерия, который бы

достоверно влиял на ОВ или БРВ. При однофакторном анализе значение имели только некорректируемые характеристики, такие как пол, статус ECOG и индекс Ki-67. В отличие от Broecker J. с соавт., мы не отметили влияния локализации НЭО на результаты лечения [41]. Отсутствие достоверных различий в ОВ и БРВ пациентов с НЭО G2-G3 в зависимости от объёма операции, клинических характеристик и даже стадии опухолевого процесса позволяет предположить, что течение данного заболевания определяется в первую очередь его биологической природой. Единственный фактор, влияющий на результаты лечения, который нам удалось установить в процессе анализа, было назначение терапии аналогами соматостатина при метастатических формах заболевания. Возможно, при проведении дальнейших исследований, использование данной группы препаратов может найти место и при лечении неметастатических НЭО G2-G3 в качестве адъювантной терапии.

Наиболее сложной проблемой, рассматриваемой в данной главе, является лечение НЭР. В нашей исследуемой группе резекция кишки была выполнена только 65,2% пациентов с НЭР толстой кишки. Это связано с тем, что исходно, по решению мультидисциплинарного консилиума, лечение у части пациентов было начато с ХТ или ХЛТ. Если у пациентов на фоне неoadъювантного лечения развивалось прогрессирование – от запланированной операции отказывались в пользу паллиативной ХТ. В итоге медиана ОВ пациентов с НЭР толстой кишки не различалась в зависимости от удаления первичной опухоли: 11,8 месяцев и 25,0 месяцев ($p=0,229$). Однако не следует забывать, что сравниваемые группы неравнозначны: среди тех, кому не проводили хирургическое лечение, были отобраны пациенты с исходным прогрессированием на фоне ХТ или ХЛТ. Наши результаты коррелируют с данными литературы: другие авторы докладывают о медиане ОВ от 15,4 месяцев до 27,4 месяцев, также вне зависимости от проведения операции [27, 59, 240].

Интересным представляются результаты анализа серии клинических наблюдений 6 пациентов, которые получали ХЛТ. У 2 из 6 пациентов удалось

добиться полного клинического ответа на лечение, 4 из 6 ответили на лечение. Для нас важно, что у 2 пациентов удалось добиться стойкого излечения заболевания, в обоих случаях срок наблюдения более 5 лет. Это высокие результаты для заболевания со столь негативным прогнозом. Группа слишком мала, для того, чтобы делать какие-либо выводы, однако в литературе также отсутствуют более доказательные данные. За исключением исследования Modrek A. с соавт., в которое было включено 43 пациента [179], исследуемые группы в других работах насчитывают не более 12 пациентов [40]. Медиана ОВ пациентов, получавших ХЛТ, составила 32,3 месяца, что несколько выше результатов, представленных Modrek A. с соавт. (28 месяцев) [179] и ниже результатов в группе Brieau V. с соавт. (49,1 месяц) [40]. Также следует отметить, что рецидив после ХЛТ развился только у 1 пациентки, которой не была выполнена операция в связи с наличием полного клинического ответа на лечение. Эффективность ХЛТ в обеспечении локорегионарного контроля при НЭР прямой кишки соответствует данным других авторов [266].

Нам не удалось установить ни одного фактора, который бы достоверно влиял на ОВ или БРВ пациентов с неметастатическим НЭР. Это говорит о необходимости поиска и разработки дополнительных прогностических критериев для селекции пациентов для более или менее агрессивных вариантов лечения.

Медиана ОВ пациентов с метастатическим НЭР толстой кишки в нашем исследовании составила 7,0 месяцев, что соответствует данным литературы (от 7,4 месяцев до 10 месяцев) [27, 240]. В нашем исследовании только 10 (31,3%) пациентов в качестве 1-й линии терапии получали рекомендованную комбинацию цисплатина с этопозидом или иринотеканом. Мы это связываем со значительными различиями в подходах к лечению в разные временные периоды (глубина поиска в архиве более 20 лет), а также с отсутствием стандартизации лечения редких заболеваний. Частота ответа на лечение по схеме EP была несколько ниже, чем по данным литературы (частичный ответ или стабилизация у 60% пациентов по сравнению с 70% по данным Conte V. с соавт. [59], 76% по

данным Sorbye с соавт. [244]). Следует отметить, что ответы на лечение часто были нестойкими. В рамках ретроспективного анализа часть информации об обследованиях могла быть не найдена. Так, у пациентов с ЧО после 2 курсов ХТ и прогрессированием после 4 курсов ХТ информация о промежуточной оценке эффекта могла быть утеряна. Тем не менее, это не повлияло на окончательные результаты анализа. Как и другие авторы, мы пришли к выводу о том, что схема EP должна оставаться предпочтительной в 1-й линии терапии.

В нашем исследовании есть подгруппа пациентов, которым выполнялись резекции печени по поводу метастазов НЭР. Данный анализ уникален, т.к. в связи с крайне негативным прогнозом заболевания подобные подходы используют казуистически редко. Данные нашего анализа не позволяют говорить об обоснованности такого лечения: показатели выживаемости идентичны таковым в группе системной ХТ. Тем не менее, у 1 пациента в данной подгруппе не отмечено повторного прогрессирования после резекции печени, он наблюдается в течение 33 месяцев без признаков заболевания. Это говорит о допустимости обсуждения агрессивной хирургической тактики у пациентов с метастазами НЭР толстой кишки в рамках мультидисциплинарных консилиумов. У этого пациента был относительно низкий индекс Ki-67 – 35%, что можно считать благоприятным прогностическим фактором. Вероятно, что данный критерий должен учитываться при принятии решения об агрессивном хирургическом лечении, однако объём нашей исследуемой группы был недостаточен для ответа на этот вопрос.

Однако для подавляющего большинства пациентов с метастатическим НЭР даже удаление первичной опухоли является необоснованным. Медиана ОВ не отличается ($p=0,158$) в зависимости от выполнения операции. Наличие в нашей исследуемой группе 2 пациентов, которые не смогли начать ХТ в связи с ухудшением функционального статуса после проведённой на 1 этапе операции говорит о необходимости крайне селективного подхода к проведению хирургического лечения. Единственным фактором, который влиял на ОВ у пациентов с метастатическим НЭР был ответ на 1 линию ХТ. Недостаточное

количество доказательных данных определяет присутствие субъективного компонента, когда мы говорим об определении оптимального алгоритма лечения. Тем не менее, на основании накопленных данных мы можем предложить ряд рекомендаций.

При неметастатическом НЭР ободочной кишки перспективно изучение неоадьювантной химиотерапии у пациентов с негативными факторами прогноза (низкий функциональный статус, высокий уровень Ki-67, поражение регионарных лимфатических узлов). В нашей исследуемой группе пациенты подобное лечение не получали. Однако высокая частота быстрой диссеминации опухолевого процесса, отсутствие достоверных различий в ОВ и БРВ при удалении первичной опухоли говорят в пользу более селективного подхода при определении показаний к хирургическому лечению.

При НЭР прямой кишки у подавляющего большинства пациентов следует рассматривать проведение ХЛТ на 1 этапе. Операции по поводу НЭР прямой кишки могут быть связаны со значительным снижением качества жизни и необходимостью формирования временных или постоянных кишечных стом. Проведение таких операций выглядит необоснованным, учитывая отсутствие данных об их влиянии на ОВ. В нашей исследуемой группе были случаи прогрессирования заболевания на фоне ХЛТ, однако во всех случаях – параллельно с диссеминацией опухолевого процесса. В подобных ситуациях ХЛТ можно рассматривать как «проверку временем», позволяющую отказаться от необоснованного калечащего хирургического лечения в пользу последующей системной ХТ. Наилучшие результаты в нашей исследуемой группе отмечены у пациентов, ответивших на ХЛТ. Обоснованность отказа от хирургического лечения у пациентов с полным клиническим ответом НЭР прямой кишки представляется сомнительной. В нашей исследуемой группе всего 2 подобных наблюдения с различными исходами. Учитывая крайне негативный прогноз НЭР, в рутинной практике рекомендуется проводить хирургическое лечение даже у пациентов с полным ответом на ХЛТ.

При метастатическом НЭР рекомендуется не проводить удаление первичной опухоли при отсутствии связанных с ней клинически значимых симптомов. Учитывая крайне низкую медиану ОВ (7 месяцев), следует отдавать предпочтение раннему началу системной ХТ (которая является единственным фактором, влияющим на ОВ). При угрозе развития кишечной непроходимости следует отдавать предпочтение наименее инвазивным методам, таким как стентирование зоны опухолевого стеноза, формирование кишечных стом. Агрессивные хирургические подходы следует рассматривать только в индивидуальных случаях в высокоспециализированных центрах после проведения мультидисциплинарных консилиумов. Показанием к такому лечению может быть наличие у пациента ряда положительных прогностических факторов, таких как низкий уровень Ki-67.

ГЛАВА 5. ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

5.1 Введение

Существует множество противоречивых мнений относительно прогноза и тактики лечения перстневидноклеточного рака толстой кишки (пРТК). Некоторые авторы считают, что негативный прогноз связан с исходно агрессивным течением заболевания [273], другие – только с тем, что при данной гистологической форме заболевание чаще выявляют на запущенных стадиях [268]. С точки зрения клинициста (для определения оптимальной тактики лечения) важно понимание прогноза относительно исходной стадии пРТК. Одной из целей нашего анализа было установить особенности течения при различных стадиях пРТК.

Также неизвестна чувствительность перстневидноклеточного РПК к предоперационной ХЛТ. Ряд авторов считают данное заболевание относительно радиорезистентным [287], в то время как другие говорят о возможности достижения более высокой частоты полного лечебного патоморфоза, чем при аденокарциноме [38, 295]. Все эти данные основаны только на анализе серий клинических наблюдений, в связи с чем актуальным остаётся изучение собственного опыта и агрегация информации в более крупных специализированных реестрах, что и было сделано в рамках нашей работы. Чувствительность пРТК к ХТ не должна отличаться от таковой при аденокарциноме толстой кишки [232], что мы также планируем проверить в рамках нашего анализа.

5.2 Материалы и методы

Данный раздел диссертационной работы представляет собой ретроспективное исследование, основанное на анализе архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за 2000-2020 гг. и данных реестра РОСКР. Процесс отбора пациентов подробнее был описан во 2 главе.

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.

При негативном или малоинформативном результате биопсии выполняли повторную многократную ступенчатую биопсию до получения гистологической верификации. При невозможности получения информативной биопсии выполняли трепанобиопсию под контролем УЗИ.

Мы поставили несколько целей исследования: оценить ОВ и БРВ при различных стадиях пРТК и сравнить их с данными литературы для аденокарциномы толстой кишки, оценить эффективность ХЛТ при пРТК по критериям RECIST и частоте достижения лечебного патоморфоза 3-4 степени (Dworak), оценить эффективность химиотерапии 1-й линии при метастатическом пРТК.

Клиническая значимость перстневидноклеточного варианта рака прямой кишки до конца не изучена. Мы планировали изучить частоту достижения лечебного патоморфоза III-IV степени (по шкале Dworak), частоту ответа на 1 линию ХТ (по шкале RECIST), ОВ, ВВП и БРВ при перстневидноклеточном раке толстой кишки. Нашей целью было установить, обусловлен ли негативный прогноз перстневидноклеточного рака агрессивным характером течения заболевания или только его поздним выявлением.

Пациентам перстневидноклеточным РПК ХЛТ проводили с использованием 3D-CRT или IMRT технологий. Использовали ежедневный режим облучения (с понедельника по пятницу) РОД 2 Гр, СОД 50-52 Гр. 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 по поводу перстневидноклеточного РПК проводили с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии, лимфодиссекцию всегда проводили от основания нижней брыжеечной артерии. Тазовую лимфодиссекцию рутинно не выполняли. Вопрос о выполнении сфинктеросохраняющих операций и выборе хирургического доступа был на усмотрение оперирующего хирурга. Хирургическое лечение пациентам с перстневидноклеточным раком ободочной кишки проводили с выполнением лимфодиссекции не ниже уровня D2.

Всем пациентам выполняли стандартное обследование с целью стадирования, в соответствии с действующими на момент начала лечения клиническими рекомендациями. Стадирование проводили в соответствии с правилами 7-й редакции UICC TNM (в случае, если в истории болезни была использована другая редакция данной классификации, стадирование проводили в процессе анализа истории болезни на основании приведённых в ней диагностических данных) [123]. Метастатическое поражение исключали на основании данных КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием. Для исключения рака желудка всем пациентам выполняли гастроскопию. Локальное стадирование РПК проводили с использованием КТ малого таза с внутривенным контрастированием до 2010 года и с использованием МРТ малого таза после 2010 года.

Оценку ответа на ХТ, ЛТ или ХЛТ проводили в соответствии с критериями RECIST версии 1.1 [228], осложнения данных видов лечения – по классификации NCI-CTCAE версия 5.0 (если на момент оформления истории болезни использовалась другая версия шкалы, данные корректировали с учётом описанных клинических характеристик развившегося осложнения) [82]. Лечебный патоморфоз у пациентов, получавших предоперационное лечение, оценивали в соответствии с классификацией Dworak [72]. Функциональный статус

пациентов оценивали по шкале ECOG на момент начала лечения [25]. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien-Dindo (осложнения оценивали в соответствии с указанной классификацией, даже если сама классификация не использовалась при заполнении первичной медицинской документации) [57].

Для статистического анализа накопленного материала мы использовали программу SPSS (IBM SPSS Statistics версия 26). Качественные критерии сравнивали с использованием χ -квадрат теста с поправкой Йетса на непрерывность при двухстороннем р с использованием таблиц 2x2. Для сравнения медиан использовали тест Манна-Уитни.

Выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier. Медиану наблюдения определяли с использованием обратного метода Kaplan-Meier. При неметастатическом заболевании датой отсчёта ОВ была дата начала лечения пРТК, при метастатическом пРТК – дата начала лечения метастатического пРТК. Контрольным событием для ОВ была смерть пациента. Датой отсчёта БРВ также была дата начала лечения пациента, датой завершения наблюдения для БРВ была дата прогрессирования заболевания или дата смерти пациента. Для оценки различий в показателях выживаемости всегда использовали тест log rank. Одно- и многофакторный анализ критериев ОВ и БРВ проводили с использованием Сох-регрессии. Возраст, год лечения, размер опухоли вносили в модель регрессии в качестве непрерывных параметров. Для категориальных параметров, имеющих более 2 возможных значений, использовали повторяющуюся кодировку.

5.3 Характеристика исследуемой группы

Процесс набора пациентов в исследуемую группу схематически представлен на рисунке 49.

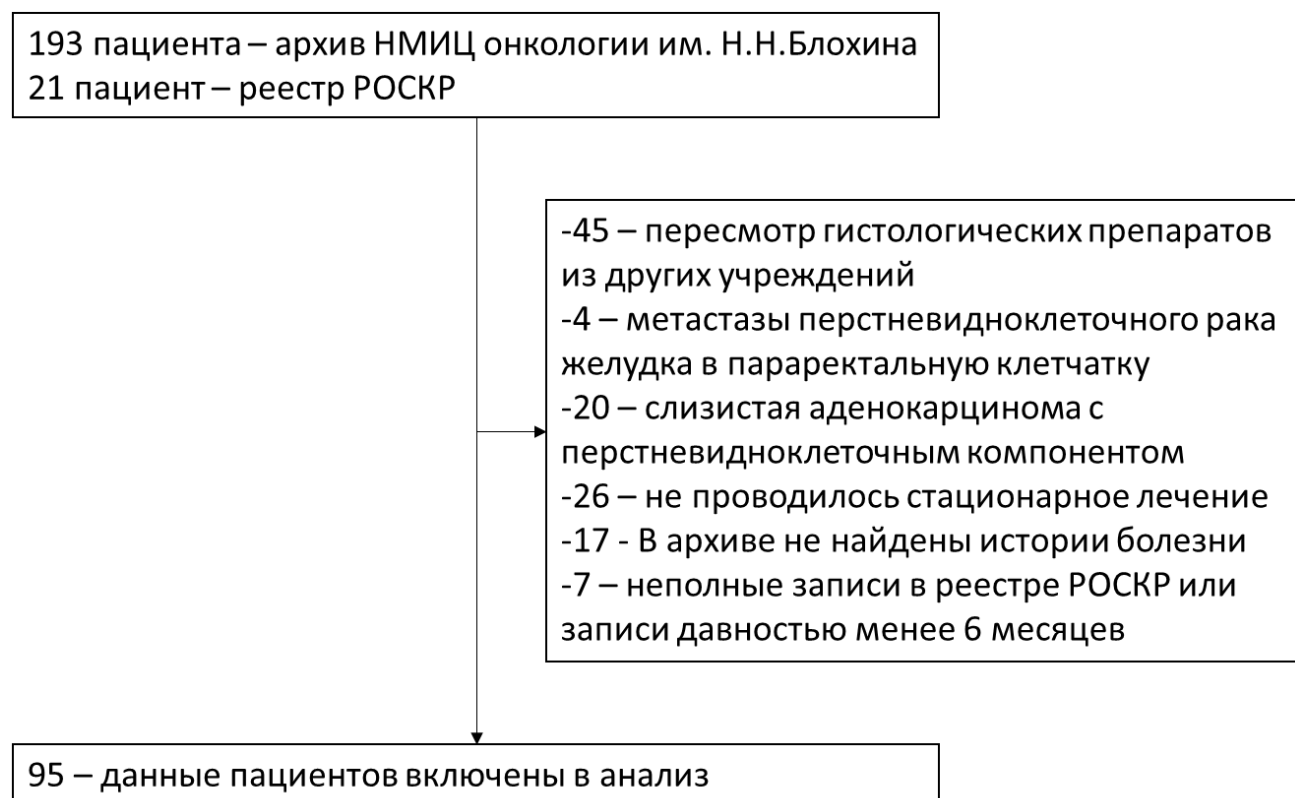


Рисунок 49 — Процесс набора пациентов с перстневидноклеточным раком толстой кишки в исследуемую группу

Исходно мы идентифицировали 214 пациентов из архива НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина и реестра РОСКР. Реестр РОСКР для пРТК был создан только в 2021 году, на момент анализа из различных учреждений была внесена 21 запись, из них 14 содержали полную информацию и данные о сроках наблюдения более 6 месяцев. 112 записей, идентифицированных в архиве НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина по кодам МКБ-0 8490/3, 8490/3.1, 84903 были исключены по причинам, указанным на рисунке 1. Наиболее частой причиной было отсутствие амбулаторных и стационарных карт в связи с пересмотром гистологических препаратов или разовой консультацией пациентов из других учреждений. В окончательный анализ вошли данные 95 пациентов.

Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 49. Медиана возраста постановки диагноза составила 54 года (от 21 года до 87 лет).

Таблица 49 — 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 метахронным 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 50.

Таблица 50 — 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
Т		
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

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. Также мы проанализировали характер метастазирования при пРТК (Таблица 51).

Таблица 51 — Характер метастазирования у пациентов с пРТК IV стадии

Зоны метастазирования	Количество пациентов N=31	Процент 100%
Число зон метастазирования		
1	16	51,6
2	3	9,7
3	12	38,7
Частота поражения отдельных органов		
Брюшина	24	77,4
Забрюшинные лимфоузлы	9	29
Яичники	6	19,4
Частота различных вариантов метастазирования		
Только печень	1	1,1
Только брюшина	11	11,6
Брюшина и большой сальник	2	2,1
Брюшина, большой сальник, брыжейка тонкой кишки	2	2,1
Брюшина, большой сальник, забрюшинные лимфоузлы	4	4,2
Брюшина, большой сальник, печень	1	1,1
Брюшина, большой сальник, яичники	2	2,1
Брюшина, яичники	1	1,1

Продолжение таблицы 51

Брюшина, яичники, забрюшинные лимфатические узлы	1	1,1
Печень, яичники, лёгкое	1	1,1
Только паховые лимфатические узлы	1	1,1
Забрюшинные лимфоузлы, яичники, кости	1	1,1
Только забрюшинные лимфатические узлы	3	3,2

Наиболее часто отмечалось поражение брюшины – у 77,4% пациентов с IV стадией заболевания. Следует отметить, что метастазы в печени отмечены только у 2(2,2%) пациентов. Также характерно было исходное наличие более 1 зоны метастазирования – у 15(48,4%) пациентов. У 1 пациента отмечалось нехарактерное распространение заболевания – изолированное поражение паховых лимфатических узлов.

5.4 Результаты лечения неметастатического пРТК

В исследуемой группе всего было 64 пациента с неметастатическим пРТК.

Мы проанализировали виды основного лечения у пациентов с неметастатическими пРТК в таблице 52.

Трёх 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. Восемью 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.

Таблица 52 — 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

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 CapOx. 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 53).

Таблица 53 — Стадии пРТК у пациентов, получавших неоадьювантную ХЛТ

Стадия	Неоадьювантная ХЛТ*	
	Не проводилась N(%), (n=11)	Проводилась N(%), (n=29)
I-IIA	5(45,5%)	4(13,8%)

IIВ	2(18,2%)	4(13,8%)
IIIА	0	6(20,7%)
IIIВ	4(36,4%)	15(51,7%)

* ХЛТ – химиолучевая терапия

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 ($p=0,114$).

Медиана наблюдения составила 95,4 месяца (95%ДИ 44,9-134,9 месяцев). На момент анализа в исследуемой группе 47(73,4%) пациентов умерли, 2(3,1%) живы с признаками прогрессирования заболевания, 15(23,4%) живы без признаков прогрессирования заболевания. Рецидивы развились у 13(20,3%) пациентов, метастазы – у 41(64,1%) пациентов.

Двухлетняя ОВ составила 51,4%, 5-летняя ОВ – 26,5%, медиана ОВ – 24,1 месяца (Рисунок 50).

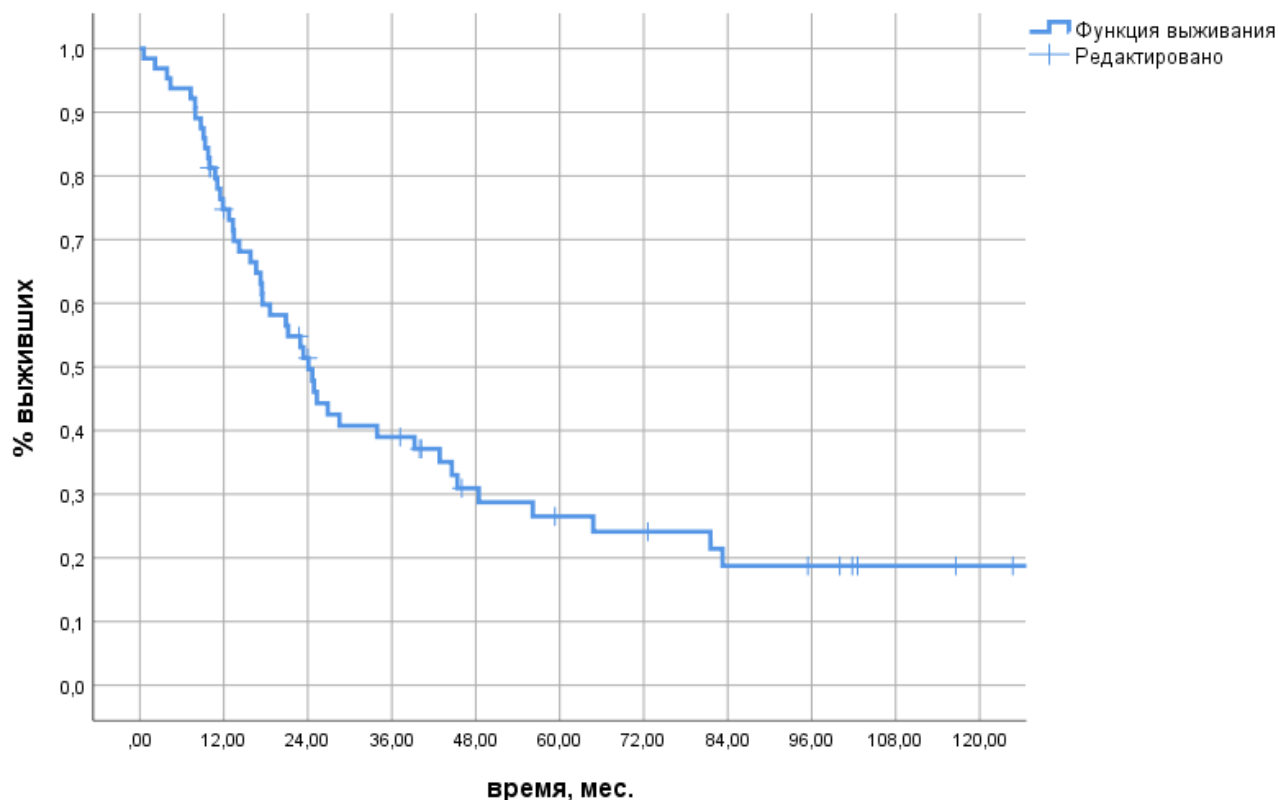


Рисунок 50 — ОВ пациентов с пРТК

Также мы оценили БРВ в группе пациентов с пРТК (Рисунок 51).

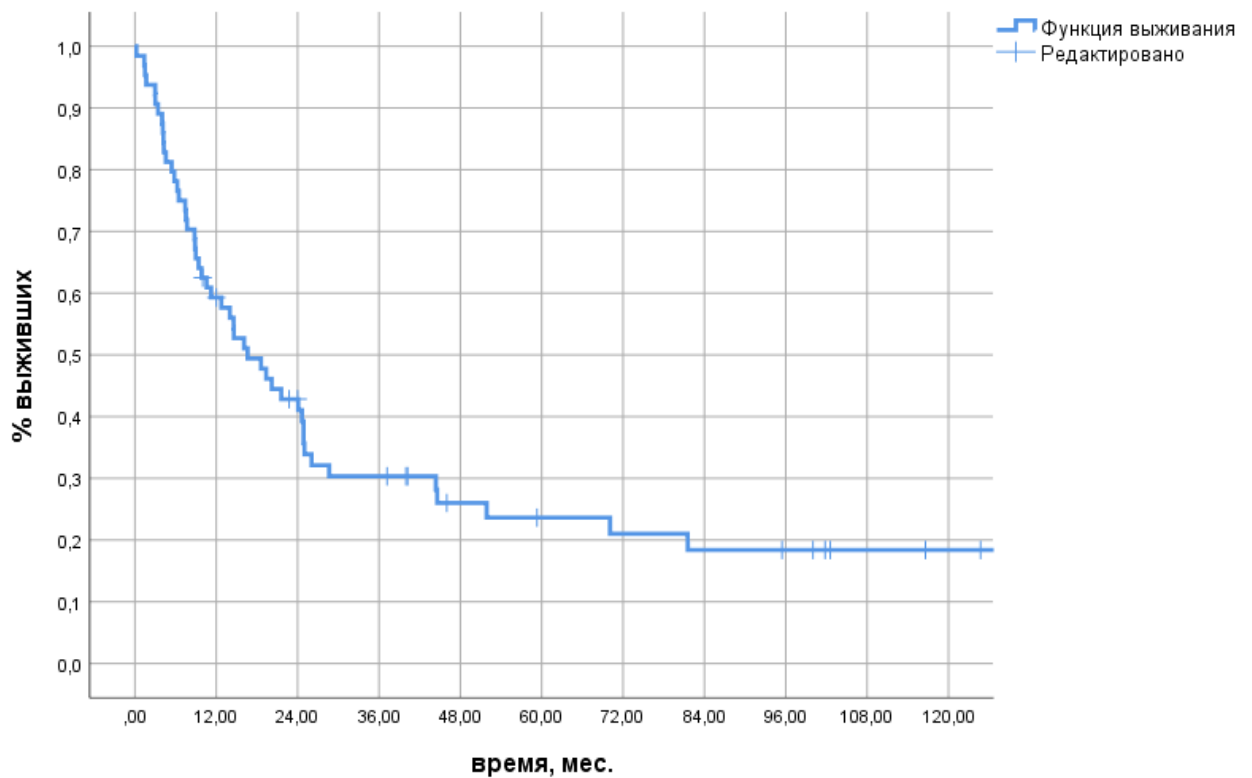


Рисунок 51 — БРВ пациентов с пРТК

Двухлетняя БРВ составила 42,8%, 5-летняя БРВ – 23,6%, медиана БРВ – 16,6 месяцев.

Мы проанализировали частоту рецидивов и метастазов в зависимости от исходной стадии заболевания (Таблица 54).

Таблица 54 — Частота рецидивов и метастазов в зависимости от стадии пРТК

Вид прогрессирования	Стадия, n (%)			
	I-IIA (n=13)	IIВ (n=10)	IIIA (n=10)	IIIV (n=31)
Рецидивы	1(7,7%)	2(20%)	1(10%)	6(19,4%)
Метастазы	6(46,2%)	8(80%)	8(80%)	18(58,1%)

Не отмечено взаимосвязи между частотой развития рецидивов и стадией пРТК. Отмечена тенденция к более низкой частоте развития метастазов при пРТК I-IIA стадии. У 6 из 10 пациентов с рецидивом он локализовался в области

межкишечного анастомоза, у 2 – в тазовых лимфатических узлах и у 2 – внекишечно в полости малого таза. Наиболее часто у пациентов развивались метастазы по брюшине – у 29 из 40 (72,5%) пациентов с прогрессированием опухолевого процесса. У 5 из 40 (12,5%) пациентов развились метастазы в забрюшинные лимфатические узлы. Более детально характер прогрессирования заболевания представлен в таблице 55.

Таблица 55 — Характер прогрессирования у пациентов с пРТК

Зоны метастазирования	Количество пациентов N=40	Процент 100%
Число зон метастазирования		
1	34	53,1
2	5	7,8
3	1	1,6
Частота поражения отдельных органов		
Брюшина	29	72,5
Забрюшинные лимфоузлы	5	12,5
Яичники	5	12,5
Частота различных вариантов метастазирования		
Только кости	1	1,6
Только брюшина	26	40,6
Брюшина и брыжейка тонкой кишки	1	1,6
Брюшина, яичники	1	1,6
Брыжейка тонкой кишки, кости	1	1,6
Брюшина, головной мозг	1	1,6
Только забрюшинные лимфоузлы	1	1,6
Забрюшинные лимфоузлы, кости	1	1,6

Продолжение таблицы 55

Забрюшинные лимфоузлы, послеоперационный рубец	1	1,6
Только кости	2	3,1
Только паратрахеальные лимфоузлы	1	1,6
Только паховые лимфоузлы	2	3,1
Только послеоперационный рубец	1	1,6

В исследуемой группе встречались редкие формы прогрессирования заболевания, такие как изолированное поражение паратрахеальных, паховых лимфатических узлов.

Мы проанализировали ОВ пациентов с пРТК в зависимости от стадии заболевания (Рисунок 52).

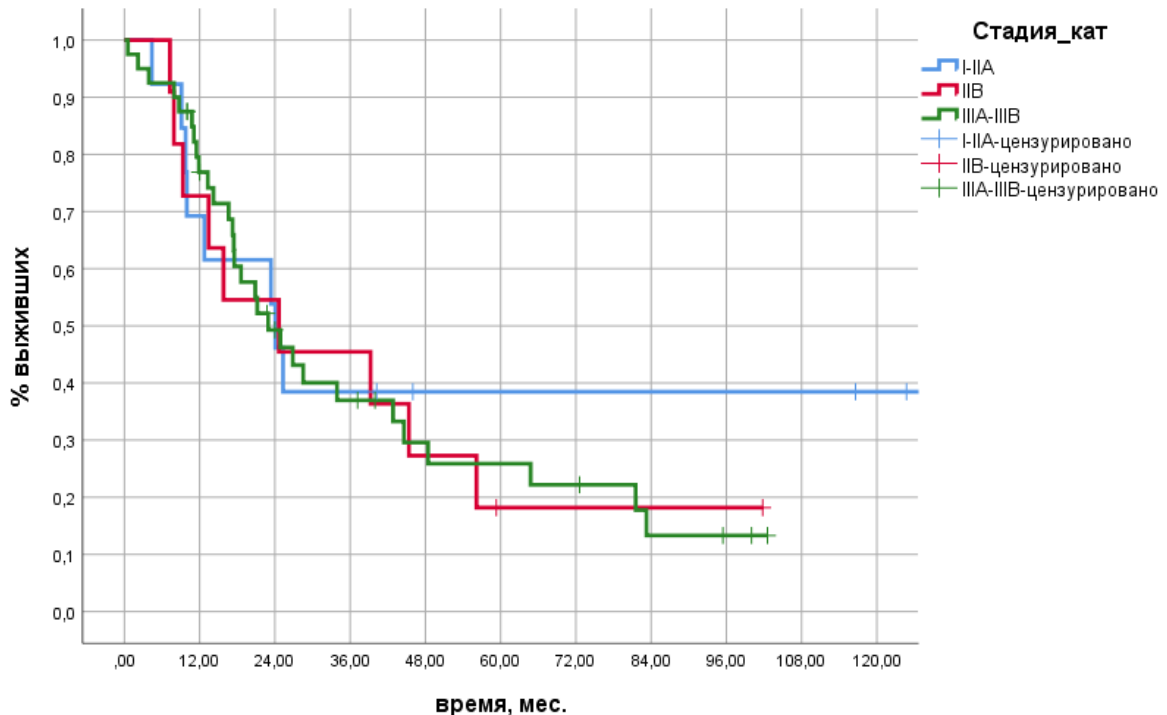


Рисунок 52 — ОВ пациентов с пРТК в зависимости от стадии заболевания

Двухлетняя ОВ составила 53,8% при I-IIA стадии, 54,5% при IIIB стадии и 49,3% при IIIA-IIIВ стадиях. Аналогичные показатели 5-летней ОВ составили

38,5%, 18,2% и 25,9% соответственно, медиана ОВ – 24,1 месяц, 24,6 месяцев, 22,9 месяцев соответственно. При попарном сравнении все различия были недостоверны. Мы выделили подгруппу пациентов со IIВ стадией, т.к. считали важным наличие критерия Т4 для опухоли, которая преимущественно метастазирует по брюшине. Тем не менее, мы не отметили корреляции между стадией заболевания и ОВ. Данные о БРВ представлены на рисунке 53.

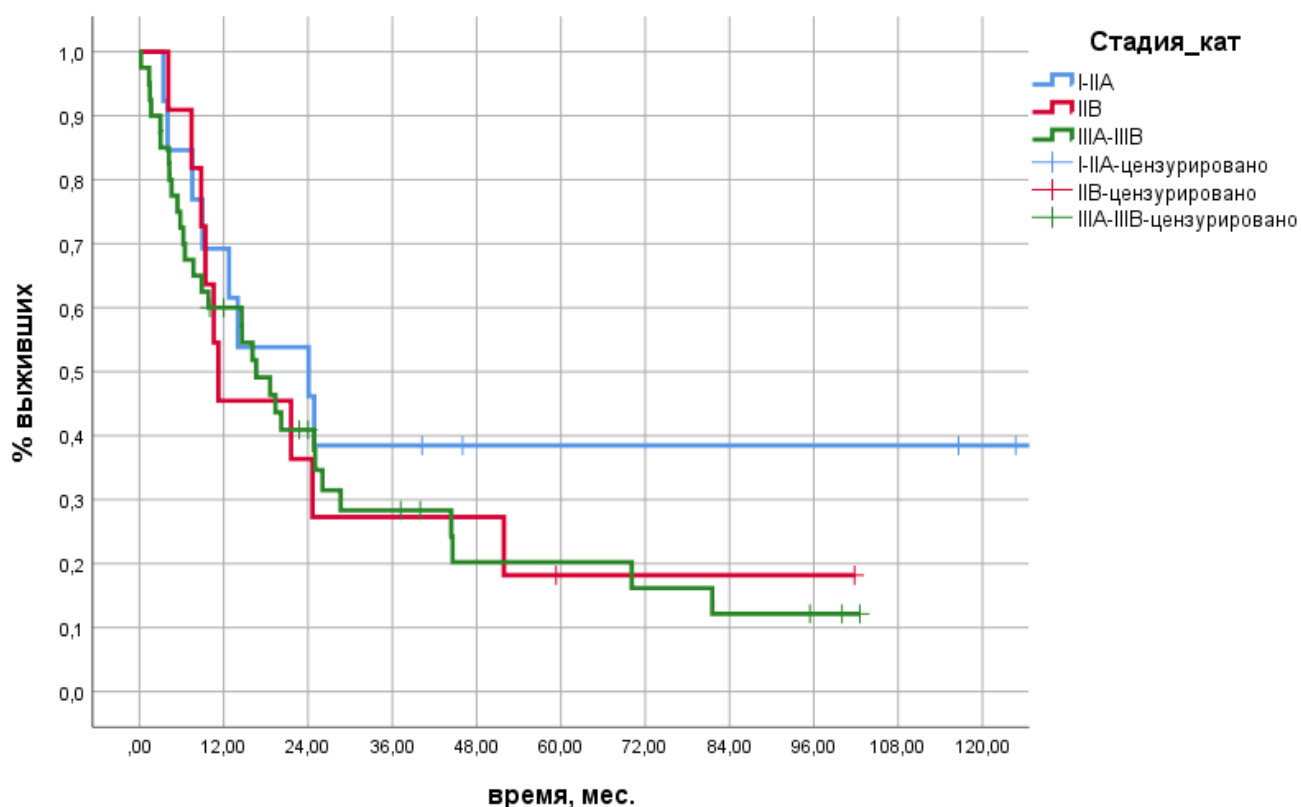


Рисунок 53 — БРВ пациентов с пРТК в зависимости от стадии заболевания

Двухлетняя БРВ составила 53,8% при I-IIА стадии, 36,4% при IIВ стадии и 40,9% при IIIА-IIIВ стадиях. Аналогичные показатели 5-летней ОВ составили 38,5%, 18,2% и 20,2% соответственно, медиана ОВ – 24,1 месяц, 11,2 месяца, 16,6 месяцев соответственно. При попарном сравнении все различия были недостоверны.

Также мы оценили ОВ в зависимости от исходной локализации опухоли (Рисунок 54).

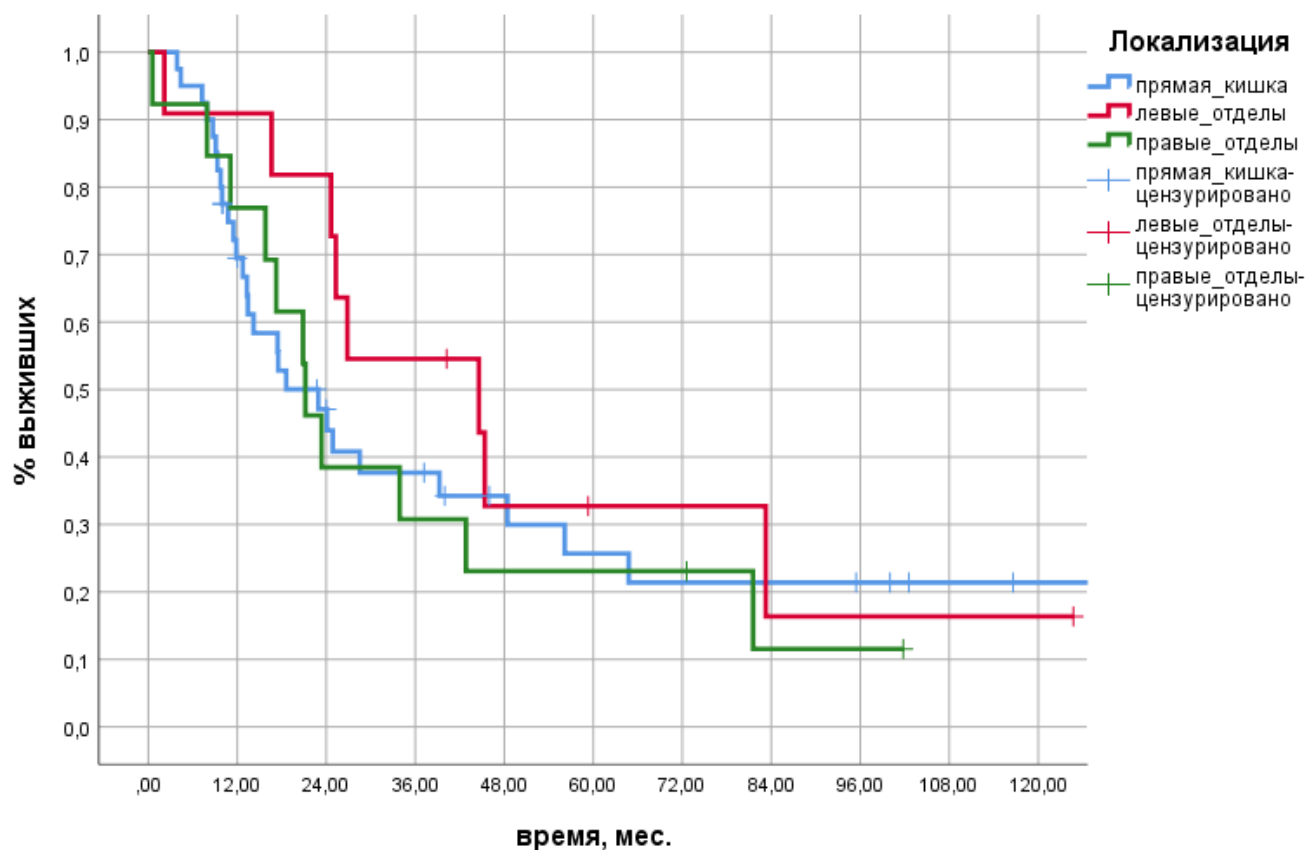


Рисунок 54 — ОВ пациентов с пРТК в зависимости от локализации опухоли

Двухлетняя ОВ при локализации опухоли в прямой кишке составила 47,1%, в левых отделах ободочной кишки – 81,8%, в правых отделах – 38,5%, 5-летняя ОВ – 25,7%, 32,7% и 23,1%, медиана ОВ – 22,9 месяцев, 44,6 месяцев и 21,2 месяца соответственно. Тенденция к более высокой ОВ при локализации опухоли в левых отделах ободочной кишки не была достоверна при сравнении с локализацией опухоли в прямой кишке ($p=0,437$) и правых отделах ободочной кишки ($p=0,267$). Аналогичный анализ БРВ представлен на рисунке 55.

2-летняя БРВ при локализации опухоли в прямой кишке составила 41,1%, в левых отделах ободочной кишки – 54,5%, в правых отделах – 38,5%, 5-летняя БРВ – 23,0%, 24,2% и 23,1%, медиана БРВ – 16,1 месяцев, 24,6 месяцев и 14,6 месяца соответственно.

Мы сравнили ОВ в зависимости от проведения ХЛТ при перстневидноклеточном РПК (Рисунок 56).

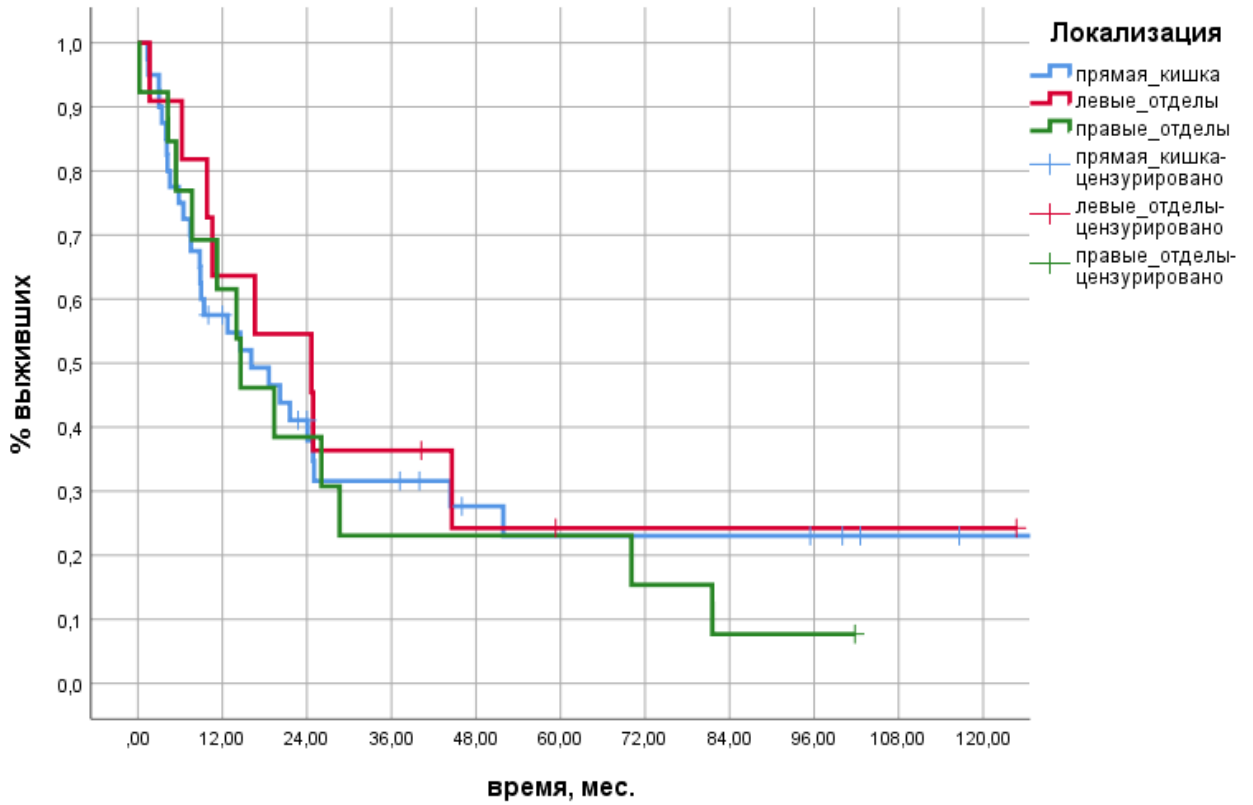


Рисунок 55 — БРВ пациентов с пРТК в зависимости от локализации опухоли

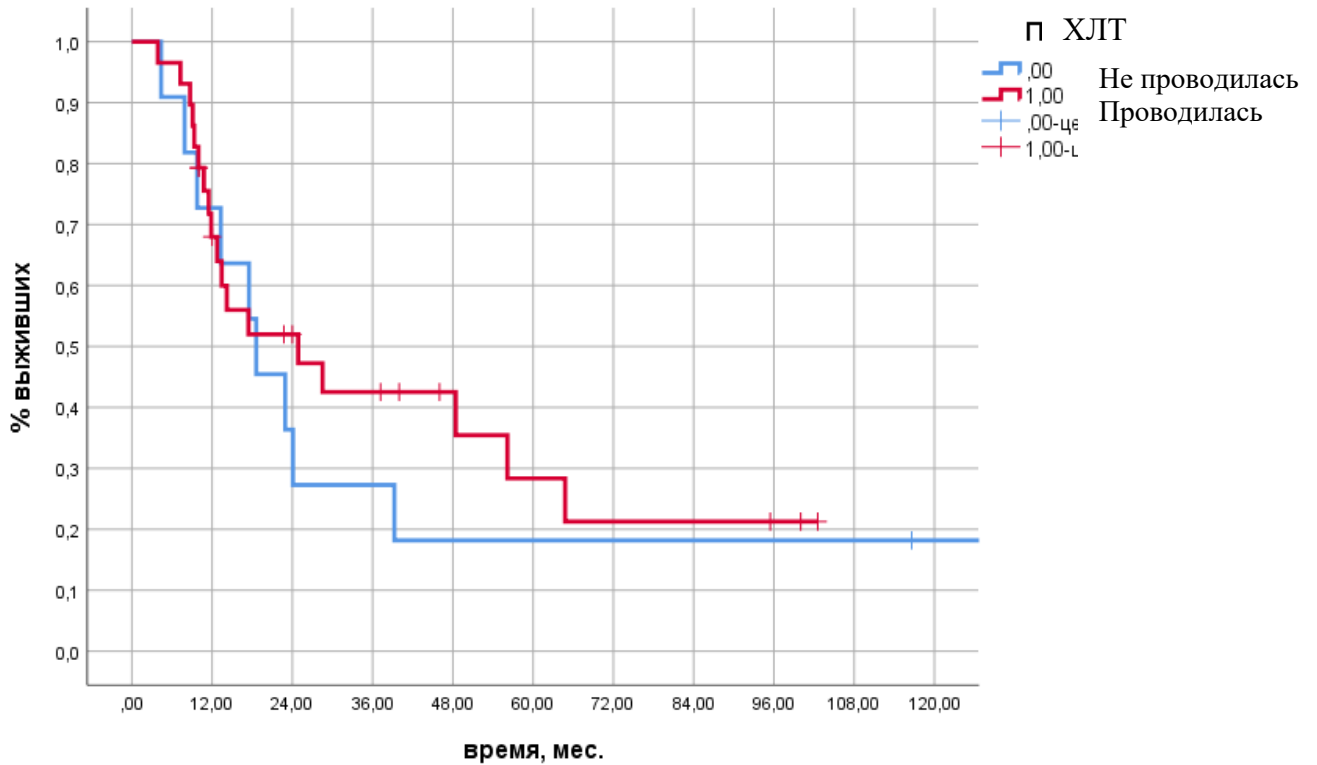


Рисунок 56 — ОВ пациентов с перстневидноклеточным РПК в зависимости от проведения ХЛТ

Двухлетняя ОВ составила 36,4% в группе без ХЛТ и 52% в группе с ХЛТ, 5-летняя ОВ – 18,2% и 28,4%, медиана ОВ – 18,6 месяцев и 24,9 месяцев соответственно (ОР 0,792, 95%ДИ 0,355-1,767, $p=0,568$). Несмотря на отсутствие достоверных различий (следует учитывать небольшой размер сравниваемых групп), тенденция была к лучшим результатам в группе ХЛТ. Следует также учитывать, что ХЛТ чаще назначали пациентам с более запущенным опухолевым процессом и прогностически менее благоприятными дистальными локализациями опухоли. Однако детально данные критерии невоспроизводимы в рамках ретроспективного исследования, учитывая большую глубину поиска и набор материала в нескольких центрах. БРВ в зависимости от проведения ХЛТ представлена на рисунке 57.

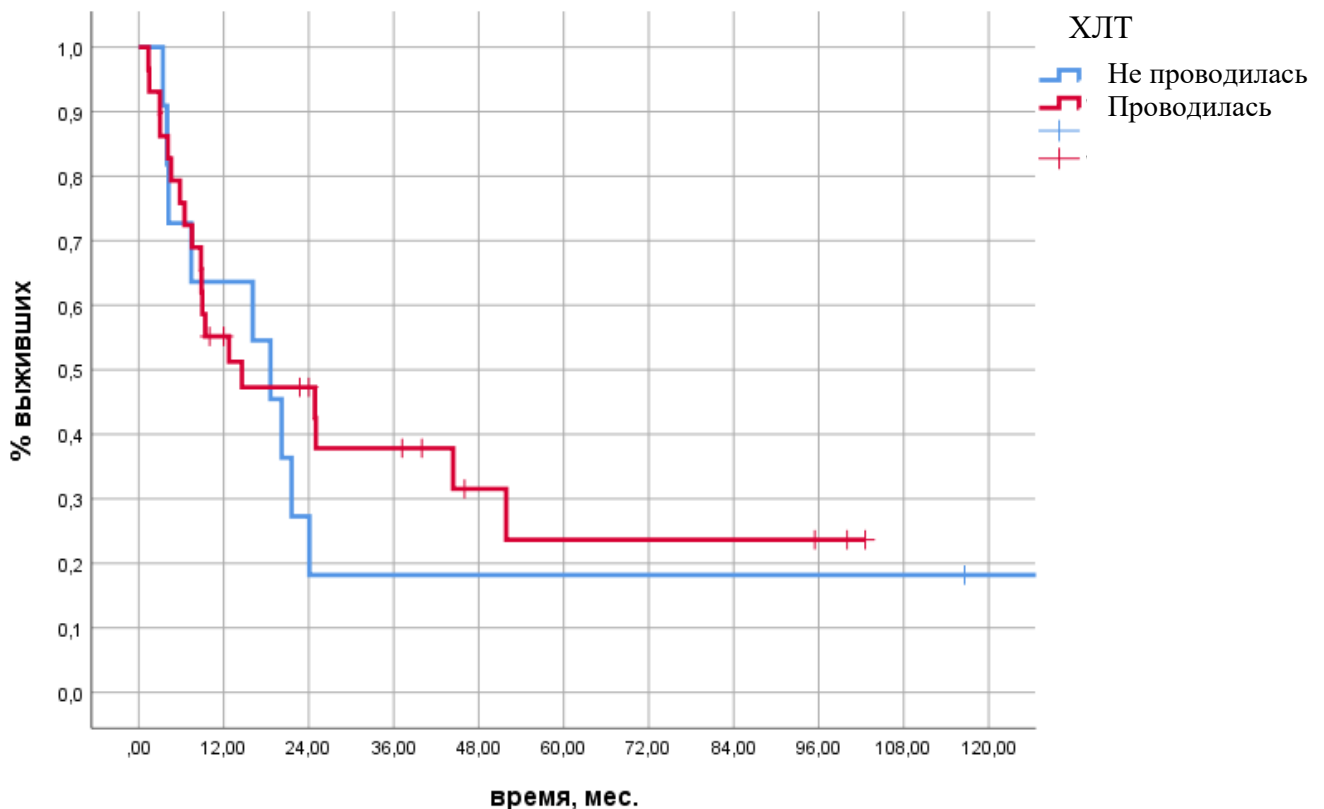


Рисунок 57 — БРВ пациентов с пРПК в зависимости от проведения ХЛТ

Двухлетняя БРВ составила 27,3% в группе без ХЛТ и 47,3% в группе с ХЛТ, 5-летняя БРВ – 18,2% и 23,6%, медиана БРВ – 18,6 месяцев и 14,5 месяцев соответственно (ОР 0,808, 95%ДИ 0,364-1,794, $p=0,600$).

У 8 пациентов на фоне или непосредственно после проведения ХЛТ была выявлена диссеминация опухолевого процесса. С высокой вероятностью это могло быть следствием неоптимального клинического стадирования. В связи с этим мы проанализировали влияние ХЛТ на ОВ в подгруппе пациентов, которые получили полный цикл лечения (ХЛТ и удаление первичной опухоли). Чтобы сделать сравнение объективным, мы также исключили из хирургической группы пациентов, у которых было выявлено прогрессирование в срок менее 4 месяцев от операции. График ОВ представлен на рисунке 58.

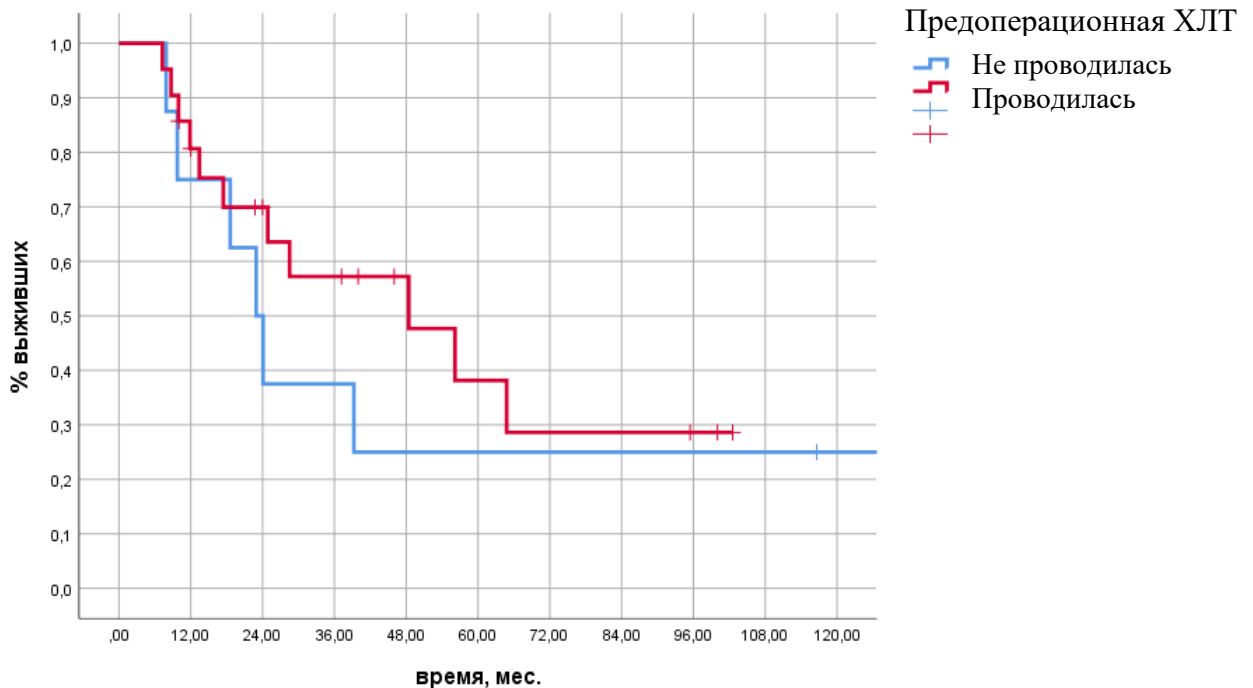


Рисунок 58 — ОВ пациентов с перстневидноклеточным РПК в зависимости от проведения ХЛТ в дополнение к хирургическому лечению

Сравниваемые подгруппы были слишком малы, чтобы получить достоверные результаты, однако тенденция к повышению медианы ОВ была выше: 22,9 месяцев в группе без ХЛТ и 48,4 месяца в группе с ХЛТ (ОР 0,717, 95%ДИ 0,265-1,944, $p=0,512$). Аналогичные данные были получены для БРВ (Рисунок 59).

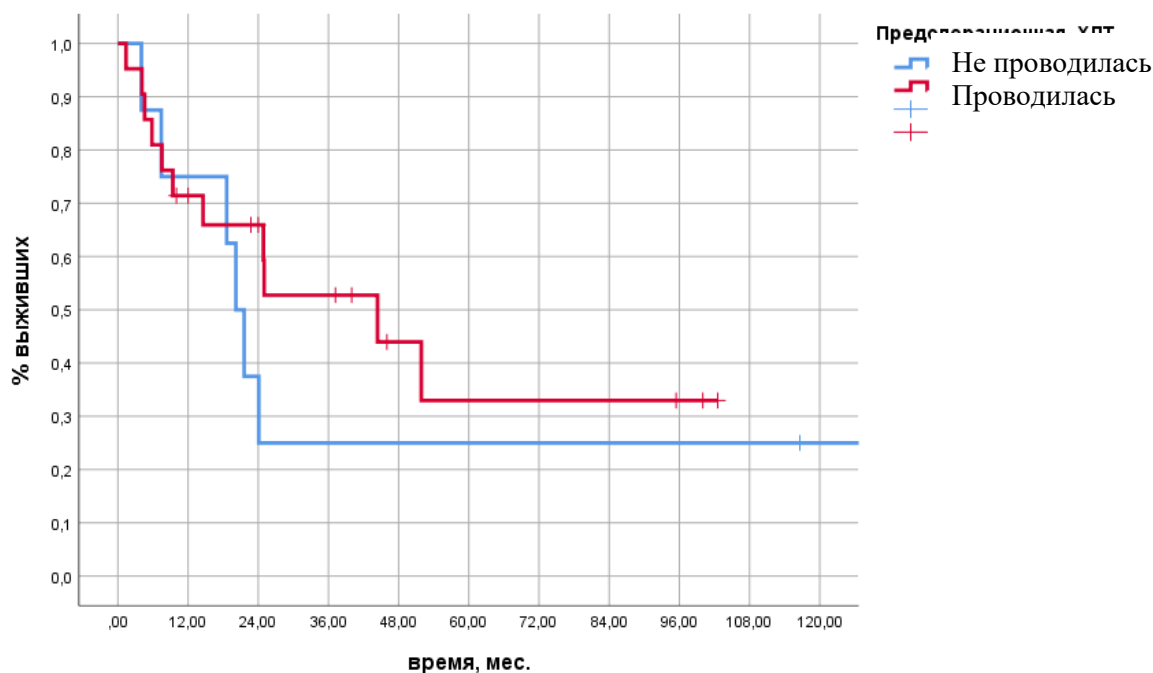


Рисунок 59 — БРВ пациентов с перстневидноклеточным РПК в зависимости от проведения ХЛТ в дополнение к хирургическому лечению

Медиана ОВ составила 20,1 месяца в группе без ХЛТ и 44,4 месяца в группе с ХЛТ (ОР 0,651, 95%ДИ 0,239-1,770, $p=0,397$).

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%).

Среди 53 пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, только 25(47,2%) получили адъювантную ХТ. У 2 пациентов была I стадия заболевания, в связи с чем адъювантная химиотерапия не была показана. После исключения данных пациентов частота проведения адъювантной ХТ составила 25(49%). Мы не стали исключать пациентов с ПА стадией заболевания (в данной подгруппе 4 пациента получали адъювантную ХТ и 4 – не получали). Несмотря на то, что потенциально адъювантная ХТ была показана всем пациентам со IIВ-III

стадиями заболевания, сравниваемые группы нельзя назвать полностью сопоставимыми (Таблица 56).

Таблица 56 — Стадии пРТК у пациентов, получавших адъювантную ХТ

Стадия	Адъювантная ХТ*	
	Не проводилась N(%), (n=26)	Проводилась N(%), (n=25)
IIA	4(15,4%)	4(16%)
IIB	7(26,9%)	1(4%)
IIIA	5(19,2%)	3(12%)
IIIB	10(38,5%)	17(68%)

* ХТ - химиотерапия

Была тенденция к меньшему числу пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов среди не получавших адъювантную ХТ ($p=0,13$).

Мы проанализировали ОВ в зависимости от проведения адъювантной ХТ в данной подгруппе (Рисунок 60).

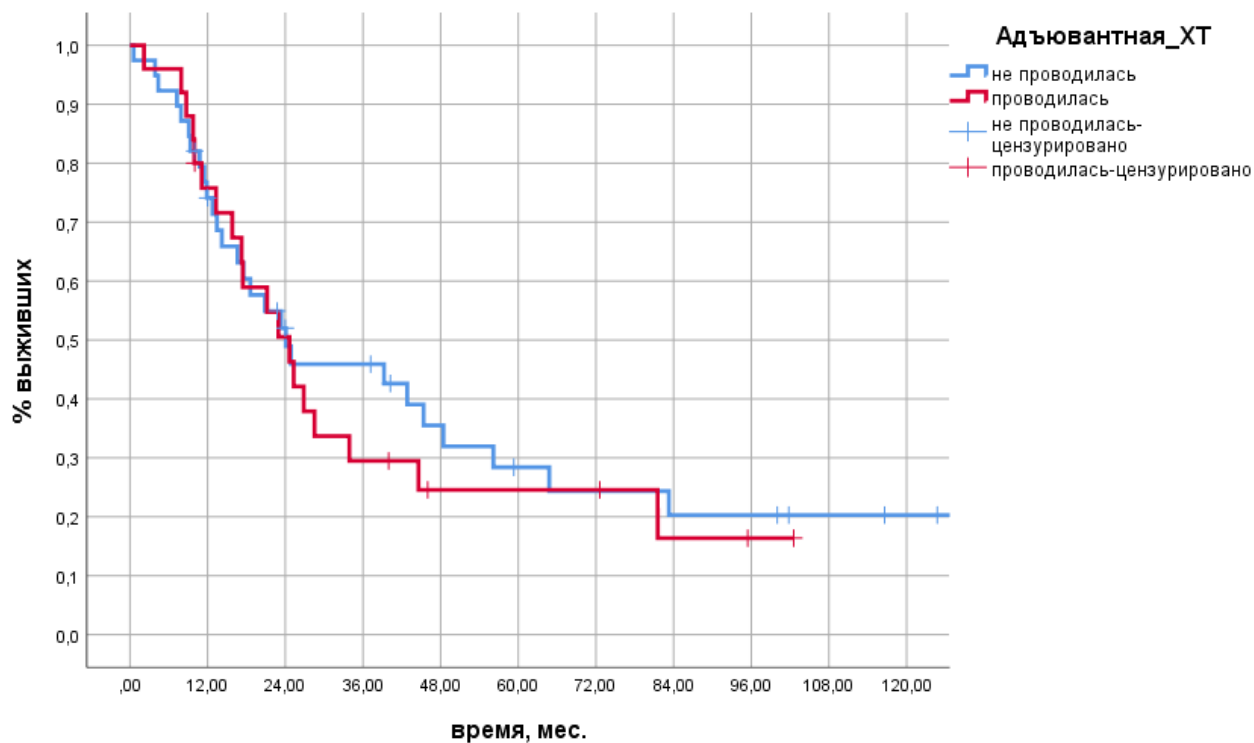


Рисунок 60 — ОВ пациентов с пРТК в зависимости от проведения адъювантной ХТ

Двухлетняя ОВ составила 52,0% в группе без адъювантной ХТ и 50,5% в группе с адъювантной ХТ, 5-летняя ОВ – 28,4% и 24,6%, медиана ОВ – 24,1 месяца и 24,6 месяцев соответственно (ОР 1,138, 95%ДИ 0,632-2,050, $p=0,666$). График БРВ пациентов с пРТК в зависимости от проведения адъювантной ХТ представлен на рисунке 61.

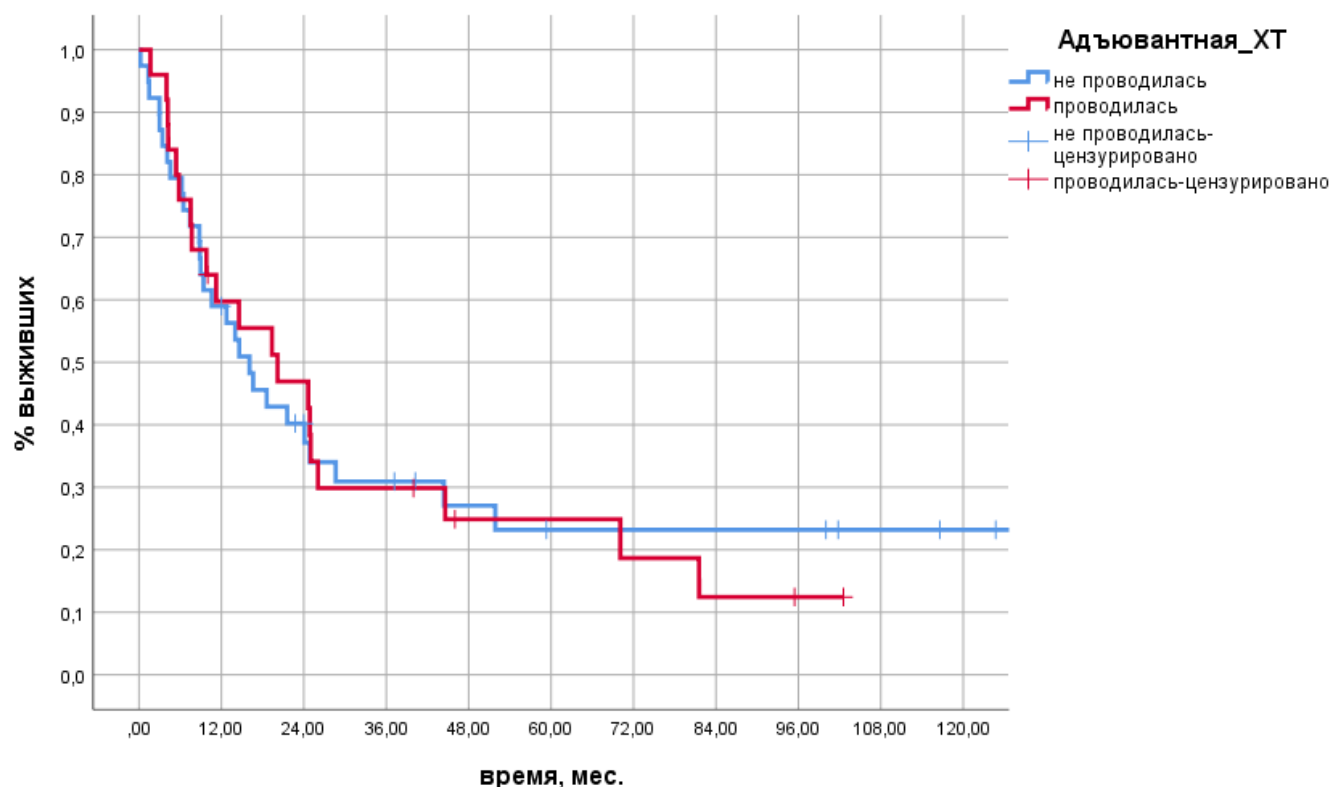


Рисунок 61 — БРВ пациентов с пРТК в зависимости от проведения адъювантной ХТ

Двухлетняя БРВ составила 40,2% в группе без адъювантной ХТ и 46,9% в группе с адъювантной ХТ, 5-летняя БРВ – 23,2% и 24,9%, медиана БРВ – 16,1 месяца и 20,1 месяца соответственно (ОР 1,026, 95%ДИ 0,577-1,822, $p=0,931$).

5.5 Анализ факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с неметастатическим пРТК

Мы провели однофакторный анализ параметров ОВ пациентов с неметастатическим пРТК (Таблица 57).

Таблица 57 — Однофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с неметастатическим пРТК

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Возраст	1,014	0,995-1,033	0,156
Мужской пол	1,299	0,700-2,412	0,407
ECOG>1	2,065	1,373-3,107	<0,001
Наличие ПМЗНО*	0,951	0,457-1,979	0,894
Локализация опухоли в правых отделах ободочной кишки	1,202	0,610-2,369	0,596
Локализация опухоли в левых отделах ободочной кишки	0,699	0,325-1,504	0,360
Локализация опухоли в прямой кишке	1,109	0,615-2,000	0,730
Размеры опухоли	0,948	0,878-1,022	0,165
T3-4	0,966	0,575-1,624	0,897
N1	1,421	0,965-2,093	0,075
Удаление первичной опухоли	0,263	0,091-0,762	0,014
Проведение ХЛТ*	0,792	0,355-1,767	0,569
Частичный или полный ответ на ХЛТ	3,887	1,793-8,427	0,001
Проведение адьювантной ХТ*	1,138	0,632-2,050	0,667
Год лечения	1,020	0,973-1,070	0,417

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование, ХЛТ – химиолучевая терапия, ХТ – химиотерапия

При однофакторном анализе на ОВ влияли статус ECOG, удаление первичной опухоли и ответ на ХЛТ. Наличие ЧО или стабилизации после проведённой ХЛТ было достоверным положительным прогностическим фактором. В многофакторный анализ мы также включили поражение регионарных лимфатических узлов, т.к. данный критерий также был близок к

достоверности. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 58. При многофакторном анализе статус ECOG и проведение эффективной ХЛТ сохраняли достоверное влияние на ОВ. Влияние хирургического лечения было близко к достоверности ($p=0,079$).

Таблица 58 — Многофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с неметастатическим пРТК

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
ECOG>1	2,257	1,030-4,947	0,042
N1	1,231	0,492-3,084	0,657
Удаление первичной опухоли	0,462	0,195-1,094	0,079
Частичный или полный ответ на ХЛТ*	4,259	1,638-11,072	0,003

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ХЛТ – химиолучевая терапия

Мы предприняли аналогичный анализ в отношении БРВ (Таблица 59).

Таблица 59 — Однофакторный анализ параметров, влияющих на БРВ пациентов с неметастатическим пРТК

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Возраст	1,013	0,995-1,031	0,159
Мужской пол	1,228	0,671-2,250	0,505
ECOG>1	1,630	1,114-2,386	0,012
Наличие ПМЗНО*	1,238	0,598-2,559	0,565
Локализация опухоли в правых отделах ободочной кишки	1,211	0,629-2,330	0,567
Локализация опухоли в левых отделах ободочной кишки	0,813	0,380-1,740	0,594
Локализация опухоли в прямой кишке	0,986	0,555-1,752	0,962
Размеры опухоли	0,951	0,881-1,025	0,190
T3-4	1,075	0,643-1,797	0,783

Продолжение таблицы 59

N1	1,357	0,938-1,963	0,105
Удаление первичной опухоли	0,303	0,123-0,748	0,010
Проведение ХЛТ*	0,808	0,364-1,794	0,600
Частичный или полный ответ на ХЛТ	3,256	1,568-6,760	0,002
Проведение адъювантной ХТ*	1,026	0,577-1,822	0,931
Год лечения	1,023	0,976-1,073	0,347

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование, ХЛТ – химиолучевая терапия

На БРВ оказывали влияние те же критерии, что и на ОВ: статус ECOG, удаление первичной опухоли, ответ на ХЛТ. Данные критерии были включены в многофакторный анализ (Таблица 60).

Таблица 60 — Многофакторный анализ параметров, влияющих на БРВ пациентов с неметастатическим пРТК

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
ECOG>1	1,383	0,789-2,421	0,257
Удаление первичной опухоли	0,579	0,266-1,258	0,167
Частичный или полный ответ на ХЛТ*	2,878	1,327-6,243	0,007

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ХЛТ – химиолучевая терапия

При многофакторном анализе только частичный или полный ответ на ХЛТ оказывал достоверное влияние на БРВ.

5.6 Результаты лечения метастатического пРТК

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 метакронные 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 61 представлена характеристика проведённого лечения в группе пациентов с метастатическим пРТК.

Таблица 61 — 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		
СарОх	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.

Двум пациентам проводили радикальное хирургическое лечение по поводу метастатического заболевания: 1 пациенту с синхронным поражением брюшины выполнили тотальную перитонэктомию с внутрибрюшной химиотерапией митомицином С. Через 21,0 месяц у пациента выявлено прогрессирование заболевания в виде поражения забрюшинных лимфатических узлов, назначено системное лекарственное лечение, пациент погиб через 24,0 месяца после прогрессирования, через 44,6 месяца после первичной операции. Ещё у 1 пациента через 6,2 месяца после первичной радикальной операции по поводу перстневидноклеточного рака сигмовидной кишки выявлено изолированное метастатическое поражение паратрахеальных лимфатических узлов. В анамнезе за 2 года до выявления рака сигмовидной кишки радикальное хирургическое лечение по поводу перстневидноклеточного рака желудка. Выполнено удаление паратрахеальных лимфатических узлов, метастазы гистологически верифицированы. Пациент погиб через 77 месяцев после удаления паратрахеальных метастазов от причин, не связанных с основным заболеванием.

Только 41 пациенту была проведена 1-ая линия ХТ. Мы проанализировали частоту ответа на лечение в зависимости от первой линии терапии (Таблица 62).

Полного ответа на ХТ не отмечено ни у 1 пациента. Прогрессирование в общей группе отмечено у 25 из 41 пациента (61,0%). В 1-й линии использовали различные схемы ХТ, при этом мы не отметили связи между выбранной схемой лечения и частотой контроля болезни.

Медиана наблюдения пациентов с метастатическим пРТК составила 62,6 месяцев (95%ДИ 49,9-75,2 месяца). График ОВ пациентов с метастатическими пРТК представлен на рисунке 62.

Таблица 62 — Ответ на лечение в зависимости от схемы первой линии терапии у пациентов с метастатическим ПРТК

Схема лечения	Ответ на лечение (N,%)		
	ЧО*	Стабилизация	Прогрессирование
СарОх	1(3,8%)	9(34,6%)	16(61,5%)
FOLFIRI+бевацизумаб	0	2(22,2%)	7(77,8%)
FOLFOXIRI± бевацизумаб	1(33,3%)	1(33,3%)	1(33,3%)
Другие	0	2(66,7%)	1(33,3%)

* ЧО – частичный ответ

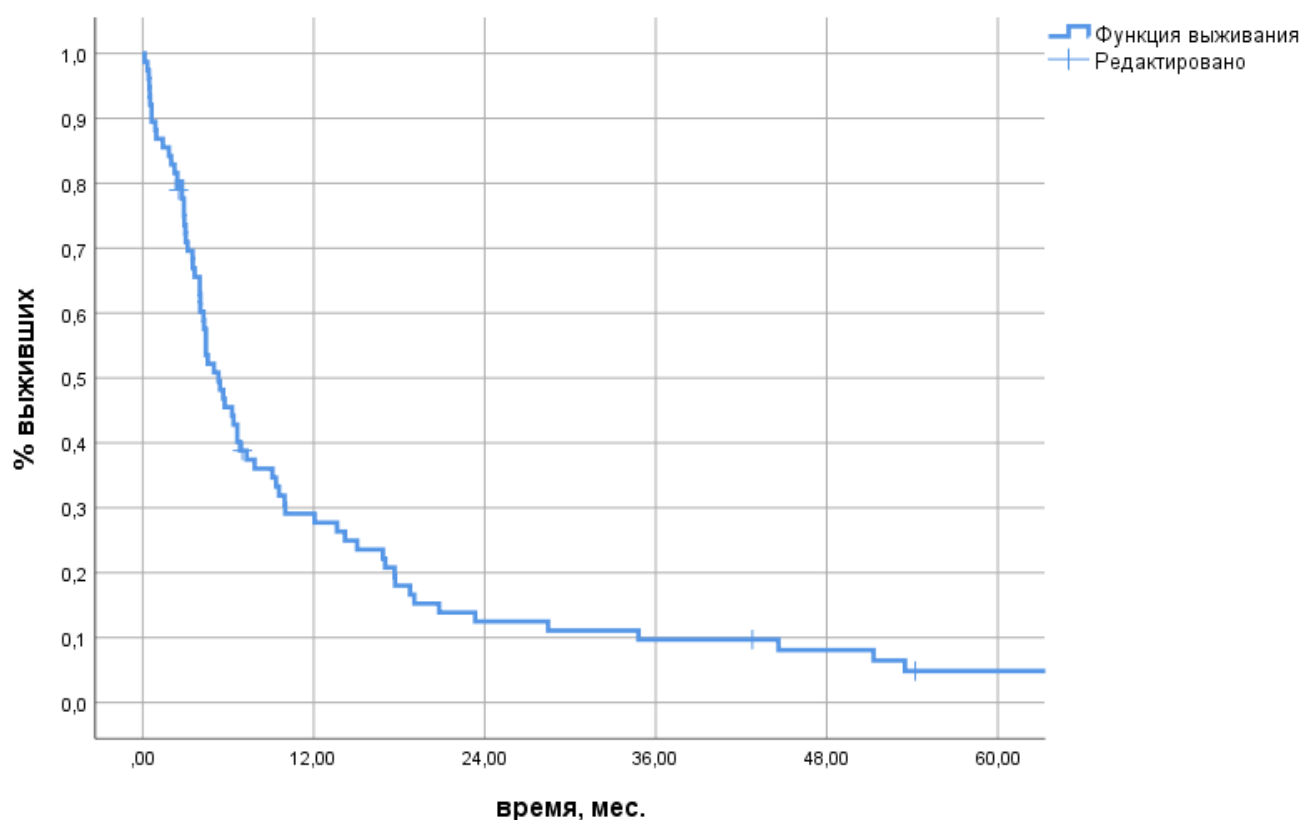


Рисунок 62 — ОВ пациентов с метастатическим ПРТК

Двухлетняя ОВ пациентов с метастатическим ПРТК составила 12,5%, 5-летняя ОВ – 4,9%, медиана ОВ – 5,3 месяца.

Мы проанализировали ОВ пациентов с синхронными и метакронными метастазами ПРТК (Рисунок 63).

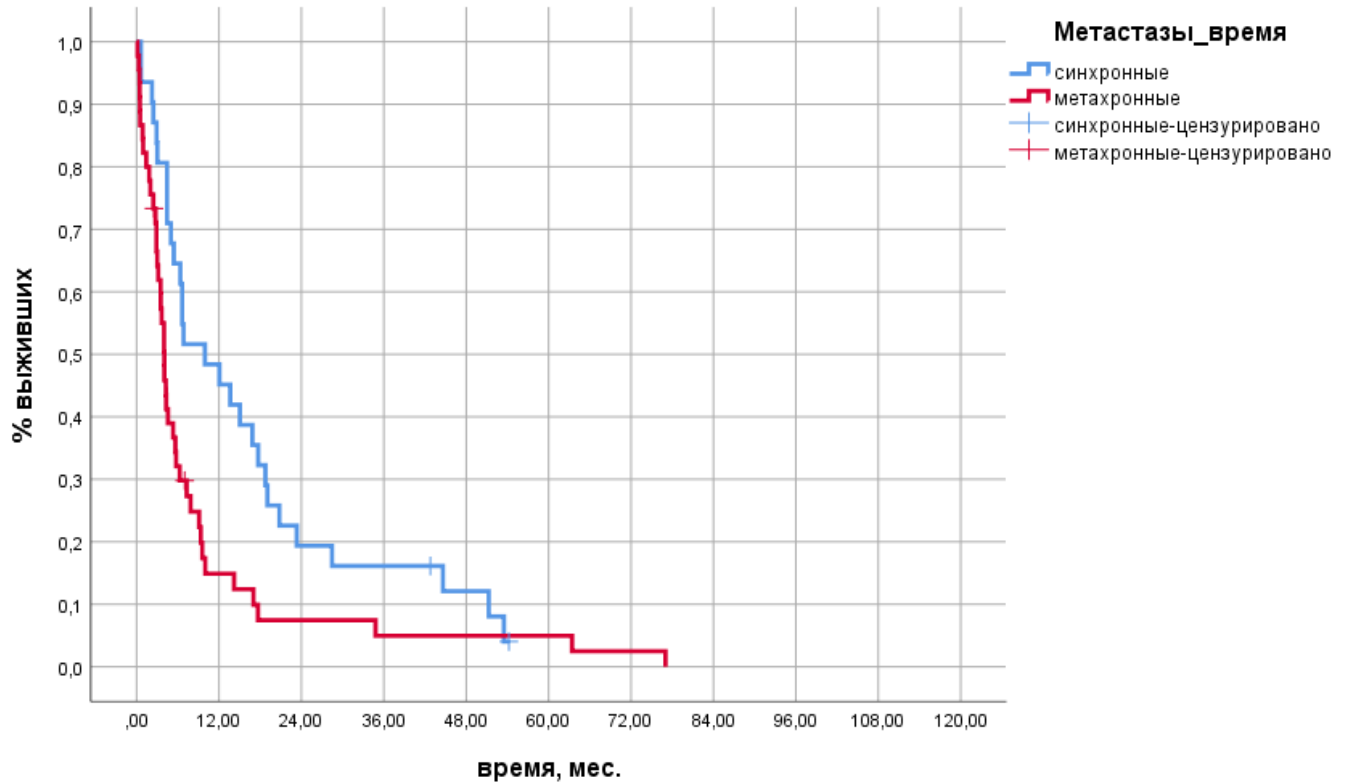


Рисунок 63 — ОВ пациентов пРТК в зависимости от наличия синхронных или метахронных метастазов

Медиана ОВ составила 10,0 месяцев у пациентов с синхронными метастазами и 4,0 месяцев у пациентов с метахронными метастазами (ОР 1,853, 95%ДИ 1,139-3,015, $p=0,012$). Двухлетняя ОВ составила 19,4% и 7,4% соответственно. Таким образом, пациенты, у которых метастазы развивались после первичного радикального лечения имели достоверно более низкие показатели выживаемости. Потенциально это может быть связано с поздним выявлением диссеминации опухолевого процесса (периодичность наблюдения после лечения не была стандартизована и её невозможно проследить в рамках ретроспективного анализа).

Мы проанализировали ОВ пациентов с метастатическим пРТК в зависимости от удаления первичной опухоли (Рисунок 64).

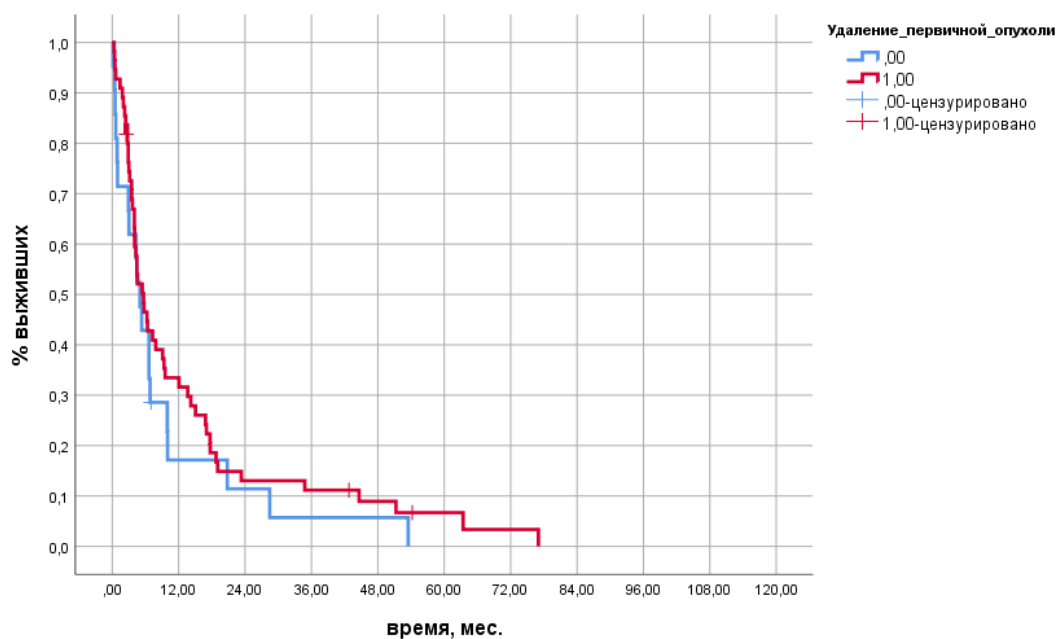


Рисунок 64 — ОВ пациентов с метастатическим пРТК в зависимости от удаления первичной опухоли

Медиана ОВ составила 5,0 месяцев у пациентов с не удалённой 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. Также мы проанализировали влияние проведения 2 линии лекарственного лечения на ОВ пациентов (Рисунок 65).

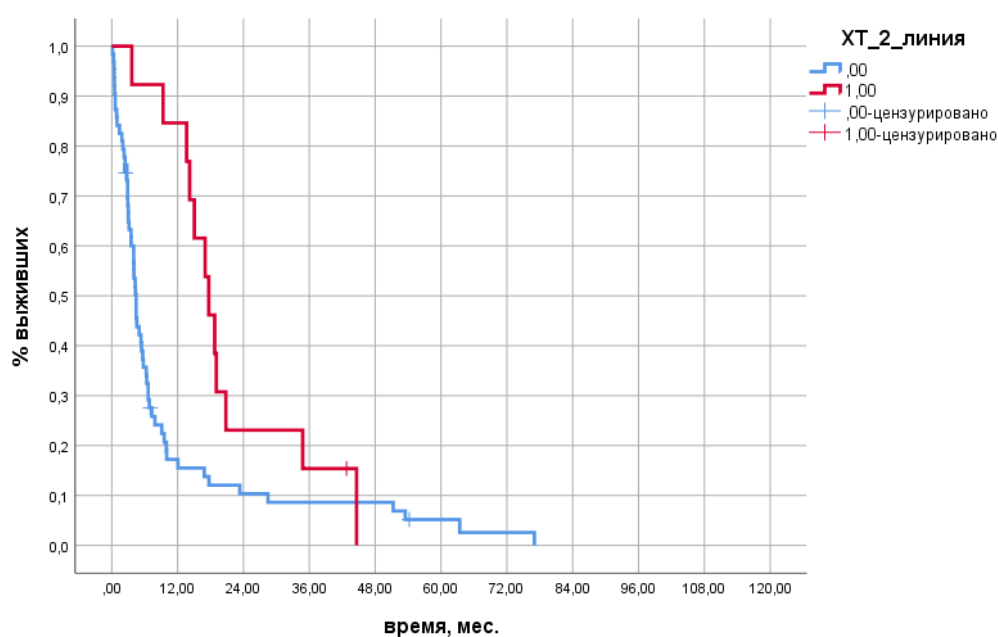


Рисунок 65 — ОВ пациентов с метастатическим пРТК в зависимости от проведения 2 линии лекарственной терапии

Медиана ОВ составила 4,4 мес. и 17,7 мес. при отсутствии и наличии у пациентов второй линии терапии (ОР 0,453, 95%ДИ 0,240-0,857, $p=0,013$), 2-летняя ОВ – 10,3% и 23,1%, соответственно.

5.7 Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость пациентов с метастатическим пРТК

Мы провели однофакторный анализ различных критериев и изучили их влияние на ОВ пациентов с метастатическим пРТК (Таблица 63).

Таблица 63 — Однофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с метастатическим пРТК

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Возраст	1,005	0,990-1,020	0,494
Мужской пол	1,245	0,769-2,016	0,374
ЕСОG>1	1,323	0,945-1,853	0,103
Наличие ПМЗНО*	0,521	0,230-1,178	0,117
Локализация опухоли в правых отделах ободочной кишки	0,875	0,532-1,437	0,597
Локализация опухоли в левых отделах ободочной кишки	0,631	0,353-1,129	0,121
Локализация опухоли в прямой кишке	1,626	1,013-2,612	0,044
T3-4	0,736	0,514-1,053	0,094
N1	1,068	0,803-1,421	0,650
Удаление первичной опухоли	0,781	0,464-1,316	0,353
Метахронные метастазы	1,853	1,139-3,015	0,013
Безрецидивный интервал > 12 месяцев	1,041	0,770-1,408	0,794
Схема СарОх в 1-й линии ХТ*	0,876	0,599-1,281	0,496
Ответ на 1 линию ХТ	2,312	1,196-4,469	0,013

Проведение 2 линии ХТ	0,453	0,240-0,857	0,015
Год лечения	0,999	0,959-1,040	0,953

* *ОР* – отношение рисков, *ДИ* – доверительный интервал, *ПМЗНО* – первично-множественное злокачественное новообразование, *ХТ* – химиотерапия

При однофакторном анализе достоверное влияние на ОВ пациентов с метастатическим пРТК имели наличие синхронных или метакронные метастазов, ответ на 1-ую линию ХТ и проведение 2-й линии ХТ. Мы включили данные критерии в многофакторный анализ (Таблица 64).

Таблица 64 — Многофакторный анализ параметров ОВ пациентов с метастатическим пРТК

Фактор	ОР*	95%ДИ*	p
Метакронные метастазы	3,051	1,002-9,469	0,050
Ответ на 1 линию ХТ*	1,778	0,857-3690	0,122
Проведение 2 линии ХТ	0,362	0,156-0,842	0,018
Локализация опухоли в прямой кишке	0,723	0,337-1,552	0,405

* *ОР* – отношение рисков, *ДИ* – доверительный интервал, *ХТ* – химиотерапия

При проведении многофакторного анализа мы установили, что только наличие метакронных метастазов и проведение 2-й линии ХТ оказывали достоверное влияние на ОВ пациентов метастатическим пРТК.

5.8 Обсуждение

Среди 22800 идентифицированных нами в архиве клиники записей пациентов со ЗНО толстой кишки только 193 (0,85%) приходилось на пРТК, что коррелирует с данными литературы – 0,88% по данным Psathakis D. с соавт., 1999 [215], 0,76% по данным Bittorf V. с соавт., 2004 [34]. Мы отметили высокую долю

ПМЗНО – у 11,6% в нашей исследуемой группе, что приблизительно в 10 раз выше, чем в общей популяции [257]. Наиболее часто перстневидноклеточный рак в нашей исследуемой группе локализовался в прямой кишке – у 50,5% пациентов, что противоречит данным ряда других авторов, которые говорят, что данный вид рака наиболее часто встречается в правых отделах толстой кишки [215, 268]. В правых отделах толстой кишки опухоли локализовались только у 28,4% наших пациентов. Схожие показатели были только в работе Bittorf В. с соавт. – 29% [34]. Исходно только у 32,6% пациентов в нашей исследуемой группе была IV стадия заболевания, что значительно ниже, чем в аналогичных работах (50% по данным Weng М. с соавт., 2022 [273], 57,1% по данным Psathakis D. с соавт., 1999 [215]). Это может быть связано с недостатками диагностических возможностей и стадирования в более ранние временные периоды, хотя включение переменной времени при анализе факторов выживаемости и не влияло на отдалённые результаты. В пользу данной гипотезы говорит то, что у 33 пациентов в нашей исследуемой группе прогрессирование опухолевого процесса было диагностировано в срок до 6 месяцев после начала лечения. Доля пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах составила 43,1%, что коррелирует с данными Psathakis D. с соавт., 1999 [215] и Bittorf В. с соавт., 2004 [34] (35,7% и 35% соответственно), но ниже, чем в работах Weng М. с соавт., 2022 [273] и Mizushima Т. с соавт., 2010 [178] (88,9% и 73,7% соответственно).

Характер метастазирования пРТК значительно отличается от аденокарциномы: в нашей исследуемой группе только у 1 пациента были метастазы в печени. Для сравнения Korphaisarn К. с соавт. описывают метастазы в печени у 17,1% пациентов пРТК и у 76,9% пациентов аденокарциномой [146]. Наиболее распространённой локализацией метастазов была брюшина, что соответствует данным других авторов [281]. Однако только у 12,7% пациентов в нашей исследуемой группе поражение брюшины было изолированным (или поражение только брюшины и большого сальника). В противоположность нашим данным Tamhankar А. с соавт. на основании анализа группы 170 пациентов с

пРТК выявили изолированное поражение брюшины у 86,5% пациентов [256]. Циторедуктивная операция с перитонэктомией была выполнена только 1 пациенту в нашей исследуемой группе, однако это позволило достичь долгосрочной выживаемости. Kamada Y. с соавт. проанализировали характеристики пациентов, у которых удаётся добиться выживаемости более 5 лет после перитонэктомии по поводу метастазов колоректального рака [133]. Только у 2(6,1%) был перстневидноклеточный рак по сравнению с 48(23,7%) среди пациентов с ранним прогрессированием после циторедуктивной операции ($p < 0,001$). Prabhu A. с соавт. докладывают о медиане ОВ 14,4 месяца после циторедуктивной перитонэктомии у 60 пациентов пРТК [214]. Это выше, чем медиана ОВ пациентов метастатическим пРТК в нашем исследовании (5,3 месяца), однако сопоставимо с данными группы паллиативной ХТ в работе Allart M. с соавт. (10,1 месяц) [17]. Низкая частота изолированного поражения брюшины и редкость пРТК не позволяют объективно оценить обоснованность более широкого использования подобных операций в клинической практике. Помимо брюшины, у 29% пациентов встречались метастазы в забрюшинных лимфатических узлах и лимфатических узлах брыжейки тонкой кишки, для которых отсутствуют стандартизированные хирургические вмешательства или радикальное удаление невозможно. Тем не менее, мы можем заключить, что перитонэктомия может рассматриваться как лечебная опция у пациентов пРТК при тщательном исключении других зон метастазирования и низком индексе перитонеального канцероматоза и длительном эффекте системной терапии.

Медиана ОВ пациентов с неметастатическим пРТК также была низкой: 24,1 месяц. В отличие от Wang L. с соавт. и Yun S. с соавт., мы не получили сопоставимых с аденокарциномой результатов при постадийном анализе выживаемости [268, 288]. Более того, в нашей работе не отмечено корреляции стадии заболевания и ОВ. Возможной причиной таких расхождений является отсутствие единых стандартов обследования для клинического стадирования в разные периоды в разных клиниках в нашей группе пациентов.

Интересным представляется анализ эффективности ХЛТ в нашей исследуемой группе. В отличие от сопоставимых (но меньших по размерам) серий клинических наблюдений Zhou Y. с соавт. и Bratland A. с соавт., где соответствующие показатели достигали 50%-57,1%, в нашем исследовании полный морфологический ответ на лечение достигнут только у 1(4,7%) пациента [38, 295]. Однако общее количество полных и почти полных ответов на лечение (3-4 степень лечебного патоморфоза по Dworak) была сопоставима – 8(38%). Возможность достижения ЧО или стабилизации опухолевого процесса у 82,8% пациентов пРТК наряду с тенденцией к улучшению отдалённых результатов лечения говорит о возможности использования предоперационной ХЛТ у данной группы пациентов. Повышение ОБ пациентов пРПК при использовании ХЛТ также было отмечено при анализе данных регистра SEER [157]. Необходимо тщательное клиническое стадирование, чтобы минимизировать риск проведения ХЛТ у пациентов, у которых может развиться системное прогрессирование до этапа хирургического лечения.

В нашем исследовании была выраженная тенденция к худшим результатам лечения в подгруппе пациентов, получавших адьювантную ХТ. Мы это связываем, с особенностями селекции пациентов в данной подгруппе, а не с негативным влиянием лекарственного лечения. Это противоречит результатам анализа регистра Нидерландов и регистра SEER [113, 294]. Однако следует учитывать, что в рамках анализа регистров может быть сложно исключить пациентов со слизистыми аденокарциномами с перстневидноклеточным компонентом, которые отсутствовали в нашем исследовании. У значительного числа пациентов в нашей исследуемой группе отмечено раннее прогрессирование в форме перитонеальной диссеминации. Эффективность адьювантной химиотерапии в профилактике такой формы распространения опухоли подвергается сомнению [235].

Только ответ пРТК на 1-ю линию системной ХТ и проведение 2-й линии ХТ влияли на ОБ пациентов метастатическим пРТК в нашем исследовании.

Исследуемые группы были слишком малы, чтобы провести сравнительный анализ эффективности различных схем лечения. Данные факторы относятся к некорректируемым (ХТ 2-й линии проводили всем пациентам, у которых мог ставиться вопрос о её назначении).

Среди факторов, которые влияли на достижение долгосрочной выживаемости при пРТК, достоверное влияние имело только проведение радикального хирургического лечения. Таким образом, несмотря на наличие большого арсенала методов комбинированной терапии, операция остаётся основной и единственной опцией, обеспечивающей долгосрочную выживаемость в данной исследуемой группе.

На основании проведённого анализа можно сформулировать ряд рекомендаций по лечению пациентов с пРТК. При неметастатическом пРТК необходимо тщательное обследование с целью исключения перитонеальной диссеминации. Оптимальным является выполнение КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием. При неметастатическом перстневидноклеточном раке ободочной кишки основное лечение должно быть хирургическим. Несмотря на низкие отдалённые результаты лечения, оно остаётся единственным, достоверно влияющим на ОВ при многофакторном анализе. У пациентов перстневидноклеточным РПК на первом этапе лечения всегда должно рассматриваться проведение ХЛТ (с учётом распространённости опухоли и в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями). Полученные нами данные говорят о сопоставимой вероятности достижения клинически значимого эффекта ХЛТ при перстневидноклеточном РПК и аденокарциноме прямой кишки. При лечении метастатического пРТК следует отказаться от удаления первичной опухоли. Хирургическое вмешательство не влияет на ОВ ($p=0,351$) и может послужить причиной отсрочки системного лекарственного лечения, которое остаётся единственным, влияющим на отдалённые результаты. При угрозе развития кишечной непроходимости предпочтение следует отдавать наименее инвазивным методикам, таким как

стентирование зоны опухолевого стеноза и формирование кишечных стом. Учитывая, что медиана ОВ пациентов с метастатическим пРТК составляет всего 5,3 месяца, развитие кишечной непроходимости при исходном отсутствии симптоматики маловероятно.

ГЛАВА 6. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛА

6.1 Введение

Плоскоклеточный рак анального канала – единственное редкое онкопроктологическое заболевание, которое имеет хорошо изученные клинические характеристики, этиологию, патогенез и лечение, стандартизованное на основании данных исследований 3 фазы. В связи с этим построение данной главы будет значительно отличаться от остальных. Изучение характеристик и прогноза данного заболевания не представляет большого научного интереса. Основная схема лечения неметастатического заболевания была разработана ещё в 1974 году и претерпела лишь незначительные изменения с момента своей разработки [194]. При этом прогрессирование развивается у 30-35% пациентов даже при лечении в специализированных центрах [100, 119].

Совершенствование существующей стандартной схемы лечения представляется необходимой и актуальной задачей. Однако любая модификация исходно высокоэффективной методики связана со значительными рисками. Ранее уже была доказана эффективность каждого из существующих компонентов схемы лечения (добавление митомицина С и фторпиримидинов). Так, в 2 исследованиях 3 фазы было продемонстрировано преимущество ХЛТ над ЛТ [10, 29]. В исследовании RTOG 8704 была доказана необходимость добавления митомицина С к ХЛТ с фторурацилом [79]. Попытка замены митомицина С на цисплатин (часто используемый в схемах лечения других видов плоскоклеточного рака) в исследованиях АСТ II и RTOG 98-11 завершилась неудачей [99, 120]. В тех же работах изучалась возможность использования индукционной и консолидирующей химиотерапии, однако данная стратегия не принесла ожидаемого улучшения результатов.

Единственным вариантом развития существующей схемы лечения без риска компрометировать онкологические результаты лечения нам представлялась попытка добавления третьего препарата к схеме ХЛТ. Выбор третьего препарата также представлялся непростой задачей. Наиболее очевидным третьим

компонентом был цисплатин, широко используемый при лечении ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака. Однако попытка его применения в рамках трёхкомпонентной терапии в исследовании Sebag-Montefiore D с соавт. привела к развитию осложнений 3-4 степени у 17 из 19 включённых пациентов, а ещё у 1 – привела к летальному исходу [229]. Оксалиплатин относится к схожей группе препаратов, однако обладает более благоприятным профилем токсичности, а его эффективность в рамках ХЛТ ПРАК ранее была продемонстрирована в исследовании II фазы [73].

Вторым вариантом было использование паклитаксела. Опыт применения данного препарата для лечения ПРАК ограничен отдельными клиническими наблюдениями в рамках паллиативной системной терапии [11, 15]. Однако он успешно применяется в схемах ХЛТ при плоскоклеточном раке головы и шеи [108, 182], пищевода [169, 265], шейки матки [106].

Мы поставили задачу усовершенствовать существующую схему ХЛТ ПРАК и предприняли попытку использования трёхкомпонентной схемы ХЛТ с добавлением оксалиплатина. Мы использовали дозу оксалиплатина, предложенную ранее С.Eng с соавт. – 50 мг/м² еженедельно. Использование более низкой дозировки представлялось нерациональным, т.к. исходно предложенная была минимальной для потенциального достижения результата [73]. Дозы митомицина С и капецитабина были редуцированы с учётом риска высокой токсичности.

6.2 Трёхкомпонентный режим ХЛТ ПРАК с использованием оксалиплатина

Мы планировали проведение пилотной II фазы исследования трёхкомпонентной ХЛТ с оксалиплатином до инициации сравнительного исследования. В исследование включали всех пациентов с неметастатическим гистологически верифицированным плоскоклеточным раком анального канала, с функциональным статусом ECOG 0-1, без клинически значимых сопутствующих заболеваний. Исключали пациентов с ПМЗНО, ВИЧ, другими клинически

значимыми сопутствующими заболеваниями. Пациентам планировалось проводить стандартный режим ЛТ (РОД 2 Гр, СОД на первичную опухоль и поражённые лимфатические узлы 52-54 Гр для Т1-Т2 ПРАК, СОД 56-58 Гр для Т3-Т4 ПРАК) на фоне химиотерапии митомицином С 10 мг/м² в/в день 1, капецитабином 625 мг/м² 2 раза в сутки внутрь в дни ЛТ, оксалиплатином 50 мг/м² в/в еженедельно (всего 5 введений). Исследование было одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина и утверждено на заседании учёного совета, все пациенты подписали информированное согласие на участие.

Мы планировали включить 3 пациентов, чтобы убедиться в переносимости разработанной схемы лечения. При условии приемлемого профиля токсичности (осложнения 3-4 степени не более чем у 1 пациента, отсутствие осложнений 5 степени) мы планировали в дальнейшем провести пилотную II фазу исследования.

Лечение по данной схеме было проведено 3 пациенткам (все женского пола, у всех возраст в диапазоне 50-70 лет, у всех ECOG 0) (Таблица 65).

Таблица 65 — Характеристика пациенток, получавших трёхкомпонентный режим ХЛТ с добавлением оксалиплатина

Паци-ент	Стадия	Воз-раст	Число введений оксалиплатина	Перерыв в курсе ХЛТ* (сут)	Макси-мальный уровень ослож-нений	Полный клинический ответ через 6 месяцев	Срок наблю-дения (мес.)
1	T2N1M0	54	4	0	4	Да	23,8
2	T2N0M0	59	4	14	3	Да	102,1
3	T2N1M0	57	2	0	3	Да	101,7

* ХЛТ – химиолучевая терапия

Все 5 запланированных введения оксалиплатина не удалось выполнить ни 1 пациенту в связи с развившимися осложнениями. У 2 пациентов развились осложнения 3 степени и у 1 – 4 степени. Во всех случаях отмечалась диарея и рвота 3 степени, у 1 пациентки – 4 степени, лихорадка 2 степени, ещё у 1 –

нейтропения 3 степени, кожные реакции 3 степени. На фоне некупируемых быстро прогрессирующих водно-электролитных нарушений ей потребовалось лечение в условиях ОРИТ. Тем не менее, удалось достичь полного клинического ответа через 3 месяца у всех пациентов. 1 пациентка потеряна для наблюдения через 2 года после лечения (на момент последнего обследования – без признаков прогрессирования заболевания). Ещё 2 пациента наблюдаются без признаков заболевания, срок наблюдения 8,5 лет после завершения ХЛТ у каждой.

Учитывая высокую токсичность на фоне исходно низких доз химиопрепаратов, мы сочли попытки дальнейшей редукции доз невозможными и приняли решение закрыть данное исследование и провести аналогичное пилотное исследование с использованием паклитаксела.

6.3 Пилотное исследование трёхкомпонентного режима ХЛТ ПРАК с использованием паклитаксела

Методология проведения исследования с использованием паклитаксела была аналогична таковой для схемы с оксалиплатином. Однако первые 3 включённые пациента перенесли лечение без осложнений 4-5 степени, в связи с чем нам удалось завершить пилотное исследование. Поэтому мы рассмотрим методологию и результаты данной части нашей работы более подробно.

6.3.1 Методы

Целью пилотной фазы исследования была оценка переносимости лечения по разработанной схеме. 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 кровообращение 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.

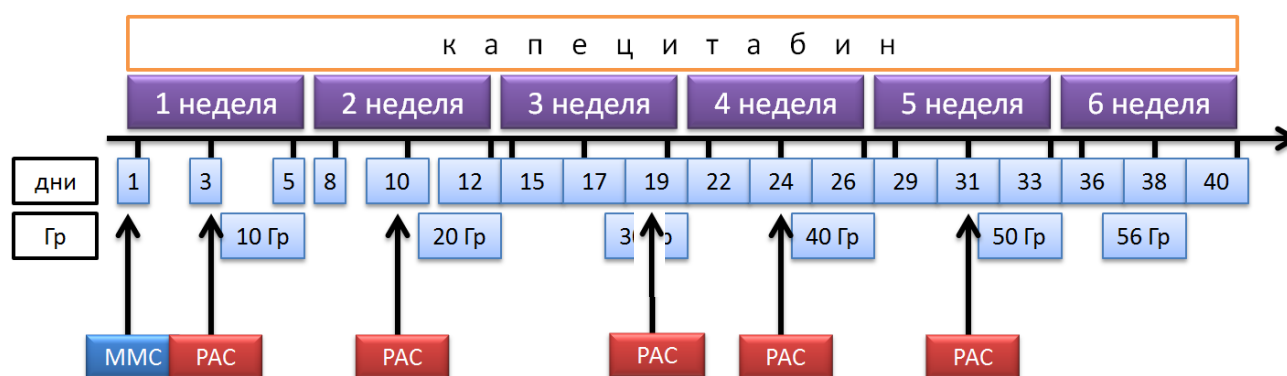
Стадирование проводили с использованием классификации UICC TNM, 7-е издание [242] на основании результатов МРТ малого таза. С целью стадирования по критерию M проводили КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Обязательным условием проведения ЛТ было использование технологии IMRT. Методы внедрения данных технологий в клинику были ранее отработаны нами и использованы в рамках данного исследования [2-4]. До начала ЛТ проводили КТ-симуляцию, делали аксиальные срезы по 2,5-5 мм от уровня L3 позвонка. Оконтурирование облучаемых и исключаемых из зоны облучения структур производилось по рекомендациям International Commission on Radiological Units. Оконтурирование общего объема опухоли (GTV) производилось на каждом аксиальном КТ-срезе на основании выполненного до лечения МРТ органов малого таза. GTV для первичной опухоли и любых пораженных лимфатических узлов были оконтурены отдельно (на основании данных МРТ малого таза). Для формирования клинического объема мишени (CTV) использовали циркулярный отступ 1,5-2,5 см от макроскопически определяемой опухоли, в дальнейшем данный объем корректировался лучевым терапевтом. Оконтурирование лимфатических узлов проводили в соответствии с методикой, описанной в атласе RTOG [185]. Использовали от 7 до 12 динамически изменяемых полей облучения с фотонами энергией от 6 до 18 МэВ. Карты облучения IMRT были заданы таким образом, чтобы к 95% планируемого объема мишени была подведена назначенная дозировка, к $\leq 10\%$ PTV подводилось более

110% назначенной дозировки и к $\leq 1\%$ РТV подводилось менее 93% назначенной дозировки.

ЛТ проводили фракциями по 1,8-2,2 Гр до суммарной дозы 52-54 Гр для опухолей Т1-2 и 56-58 Гр для опухолей Т3-4. Суммарная доза лучевой терапии на зону регионарного метастазирования составляла 44 Гр.

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 С 10 мг/м^2 в/в в день 1 (Рисунок 66).



Капецитабин 625 мг/м^2 2 раза в день per os в дни облучения

Митомицин С 10 мг/м^2 в/в болюсно день 1

Паклитаксел 45 мг/м^2 в/в дни 3, 10, 17, 24, 31

Рисунок 66 - Схема лечения в исследуемой группе

Ключевыми оцениваемыми параметрами была токсичность и непосредственный эффект лечения. Первую оценивали с использованием шкалы National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), версия 4.0 [9] ежедневно во время лечения и на 4, 8, 12 неделях после лечения (телефонное анкетирование или очный визит пациента). Регистрировали наиболее высокие значения токсичности. Перерыв в курсе лечения проводили только после попытки консервативной терапии и при степени токсичности не ниже 3. В случае перерыва курс лечения возобновляли как только степень выраженности побочных эффектов лечения снижалась до 2 степени и ниже.

Контрольное обследование проводили каждые 3 месяца после завершения ХЛТ в течение 3 лет, далее – каждые 6 месяцев до срока 5 лет. При каждом визите выполняли МРТ органов таза, клинический осмотр, УЗИ органов брюшной полости. КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием проводили ежегодно. Документировали наличие полного клинического ответа через 3 и через 6 месяцев после завершения ХЛТ. Решение вопроса о хирургическом лечении не принимали в срок до 6 месяцев после завершения ХЛТ. Критериями постановки диагноза продолженного роста или рецидива рака анального канала было наличие отрицательной динамики размеров очага при 2 последовательно выполненных МРТ малого таза и/или наличие гистологической верификации остаточной опухоли через 6 и более месяцев после завершения ХЛТ. Хирургическое лечение всегда проводили в объеме экстралеваторной экстирпации прямой кишки, хирургический доступ определял оперирующий хирург.

Статистическую гипотезу для пилотной фазы исследования определили эмпирически. Планировали включить не менее 35 пациентов. Планировали перейти к 3 фазе исследования при условии если более чем у 80% пациентов будет отмечен полный клинический ответ на ХЛТ через 6 месяцев после её завершения и менее чем у 25% пациентов потребуются значительные корректировки плана лечения в связи с токсичностью. Значительными корректировками считали любые перерывы в курсе лечения длительностью более 7 дней (включая отмену только ХТ при продолжении ЛТ). Полный клинический ответ устанавливали при условии полной резорбции всех пальпируемых проявлений опухоли при пальцевом ректальном исследовании и отсутствии признаков остаточной опухоли по данным МРТ малого таза. Любые другие формы ответа классифицировались как частичный ответ. Дополнительно для каждого химиопрепарата оценивали относительную дозовую интенсивность ХТ по методу Hryniuk et al [112]. Также оценивали частоту развития рецидивов, метастазов, ОВ и БРВ. Выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier, медиану

наблюдения – обратным методом Kaplan-Meier. Общую выживаемость рассчитывали от даты начала лечения до даты смерти пациента или даты последнего наблюдения, безрецидивную выживаемость – от даты начала лечения до даты прогрессирования рака анального канала или даты смерти (в зависимости от того, что наступит раньше) или даты последнего наблюдения без признаков прогрессирования, выживаемость без колостомы – от даты начала лечения до даты формирования колостомы или даты смерти пациента или даты последнего наблюдения без колостомы.

6.3.2 Результаты

С ноября 2013 года по февраль 2015 года было включено в исследование 38 пациентов. Медиана возраста составила 55 лет (от 34 до 67 лет). Демографические характеристики пациентов и характеристики опухолей представлены в таблице 66.

Таблица 66 - Характеристики пациентов в группе пилотного исследования

Характеристики	Количество пациентов N=38	Процент 100%
Пол		
Мужчины	5	13,2
Женщины	33	86,8
T		
T1	5	13,2
T2	16	42,1
T3	9	23,7
T4	8	21,1
N		
N0	8	21,1
N1	14	36,8
N2	10	26,3
N3	6	15,8
Стадия опухолевого процесса		
I	1	2,6
II	5	13,2
IIIА	15	39,5
IIIВ	17	44,7

Следует отметить преобладание пациентов с запущенными стадиями заболевания в исследуемой группе. Практически у половины (44,7%) пациентов исходно была IIIB стадия, у 84,2% пациентов – III стадия. Двум пациентам до лечения была выполнена колостомия по причине наличия наружного опухолевого свища.

Несмотря на большое общее число отклонений от плана лечения (у 21 (55,3%) пациента), значимые изменения были только у 6 (15,8%) пациентов. Отклонения от исходного плана у 11 (28,9%) были незначительные (перерыв курсе ХТ или ЛТ менее 1 недели). У всех пациентов была достигнута запланированная суммарная доза ЛТ. Значительные отступления от плана лечения были вызваны: проктитом 3-4 степени у 2 пациентов, лейкоцитопенией 3-4 степени у 2 пациентов, диареей 3 степени у 1 пациента и аллергической реакцией на паклитаксел у 1 пациента. 32 из 38 (84,2%) пациентов завершили курс ЛТ без перерывов. У оставшихся пациентов длительность перерывов составила 3, 6, 7, 8, 9 и 18 дней. 9 пациентам (23,7%) потребовался перерыв в курсе ХТ: 1-недельный перерыв приёма капецитабина у 7 пациентов и 2-недельный у 2 пациентов. 29 из 38 пациентов (76,3%) получили все пять инфузий паклитаксела. Шесть пациентов (15,8%) получили только 4 инфузии, 2 (5,3%) – 3 инфузии и 1 (2,6%) – только 2 инфузии. У 8 (21%) пациентов отмена химиотерапии на последней неделе лечения была единственным отступлением от протокола. В итоге - 33 из 38 пациентов (86,8%) имели относительную интенсивность дозы более 85%.

Летальности, связанной с осложнениями ХЛТ, не отмечено. Общая структура осложнений представлена в таблице 67. Частота осложнений 3-4 степени составила 60,5% (у 23 пациентов), при этом 4 степень была только у 3 (7,9%).

Таблица 67 – Осложнения ХЛТ в исследуемой группе

Токсичность	Степень, n (%)				
	1	2	3	4	Всего
Максимальная заявленная степень	0	15 (39,5%)	20 (52,6%)	3 (7,9%)	38 (100%)

Негематологическая (любая)	1 (2,6%)	17 (44,7%)	18 (47,4%)	2 (5,3%)	38 (100%)
Кожная	12 (31,6%)	15 (39,5%)	10 (26,3%)	2 (5,3%)	38 (100%)
Тошнота	7 (18,4%)	4 (10,5%)	2 (5,3%)	0	13 (34,2%)
Рвота	7 (18,4%)	1 (2,6%)	0	0	8 (21,1%)
Диарея	8 (21,1%)	12 (31,6%)	8 (21,1%)	0	28 (73,7%)
Мочеполовая	7 (18,4%)	8 (21,1%)	1 (2,6%)	0	16 (42,1%)
Повышение уровня билирубина крови	1 (2,6%)	0	0	0	1 (2,6%)
Повышение АЛТ	2 (5,3%)	2 (5,3%)	1 (2,6%)	0	5 (13,2%)
Ладонно-подошвенный синдром	0	0	1 (2,6%)	0	1 (2,6%)
Лихорадка	2 (5,3%)	2 (5,3%)	0	0	4 (10,5%)
Гематологическая (любая)	9 (23,7%)	16 (42,1%)	9 (23,7%)	1 (2,6%)	35 (81,6%)
Лейкопения	7 (18,4%)	13 (34,2%)	9 (23,7%)	1 (2,6%)	30 (78,9%)
Нейтропения	7 (18,4%)	16 (42,1%)	5 (13,2%)	1 (2,6%)	29 (76,3%)
Тромбоцитопения	9 (23,7%)	2 (5,3%)	0	0	11 (28,8%)

Среди негематологической токсичности 3-4 степени наиболее часто отмечались кожные реакции – у 12 (31,6%) пациентов и диарея – у 8 (21,1%) пациентов. У всех 8 пациентов диарея была успешно купирована на фоне консервативной терапии и не приводила к изменению плана лечения. Кожные реакции, напротив, служили причиной изменения плана лечения у всех пациентов, т.к. сложно поддавались консервативной терапии.

Все пациенты прошли контрольные обследования через 12 и 26 недель после завершения лечения и были оценены по показателю ответа на лечение. Медиана наблюдения составила 59,6 месяцев (95%ДИ 52,5-66,7 месяцев). Одна

пациентка потеряна для дальнейшего наблюдения через 20 месяцев после завершения ХЛТ, все остальные пациенты наблюдаются более 3 лет после завершения лечения. Полный ответ зарегистрирован у 27 из 38 пациентов (71,1%) на контрольном обследовании через 12 недель и у 33 из 38 (86,8%) пациентов на 26 неделе, что отвечает заданным конечным целям. График ОВ представлен на рисунке 67.

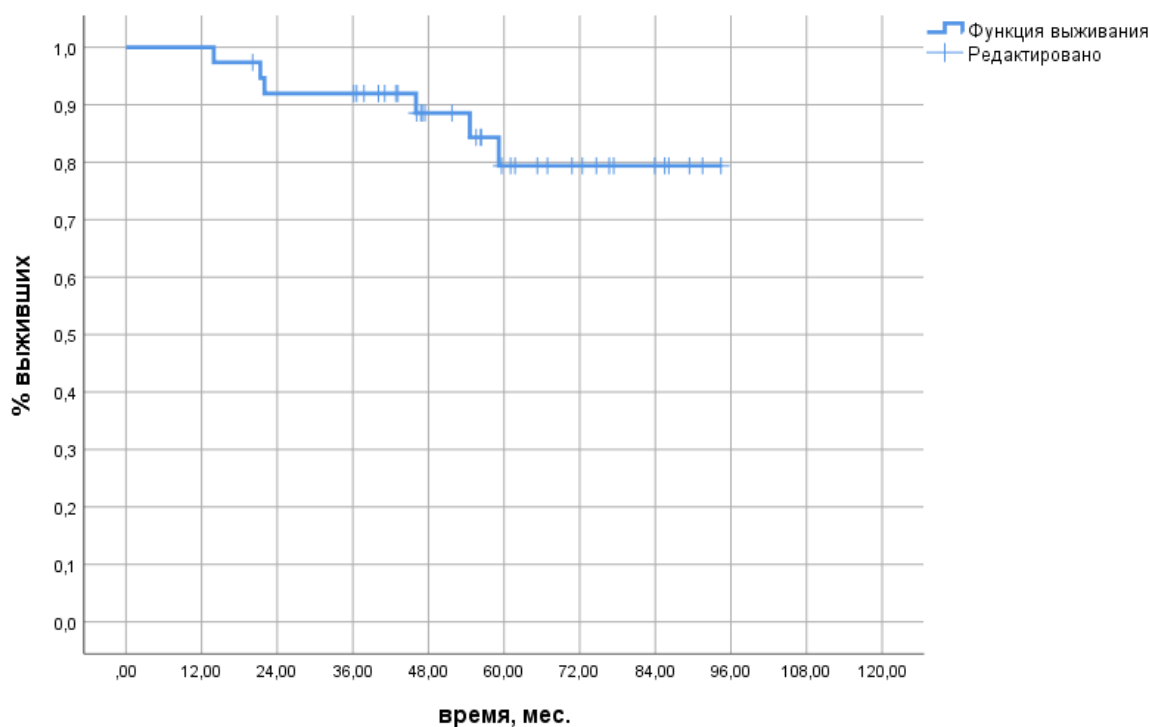


Рисунок 67 — ОВ пациентов в пилотной фазе исследования

Двухлетняя ОВ составила 92%, 5-летняя ОВ – 79,4%. График БРВ представлен на рисунке 68.

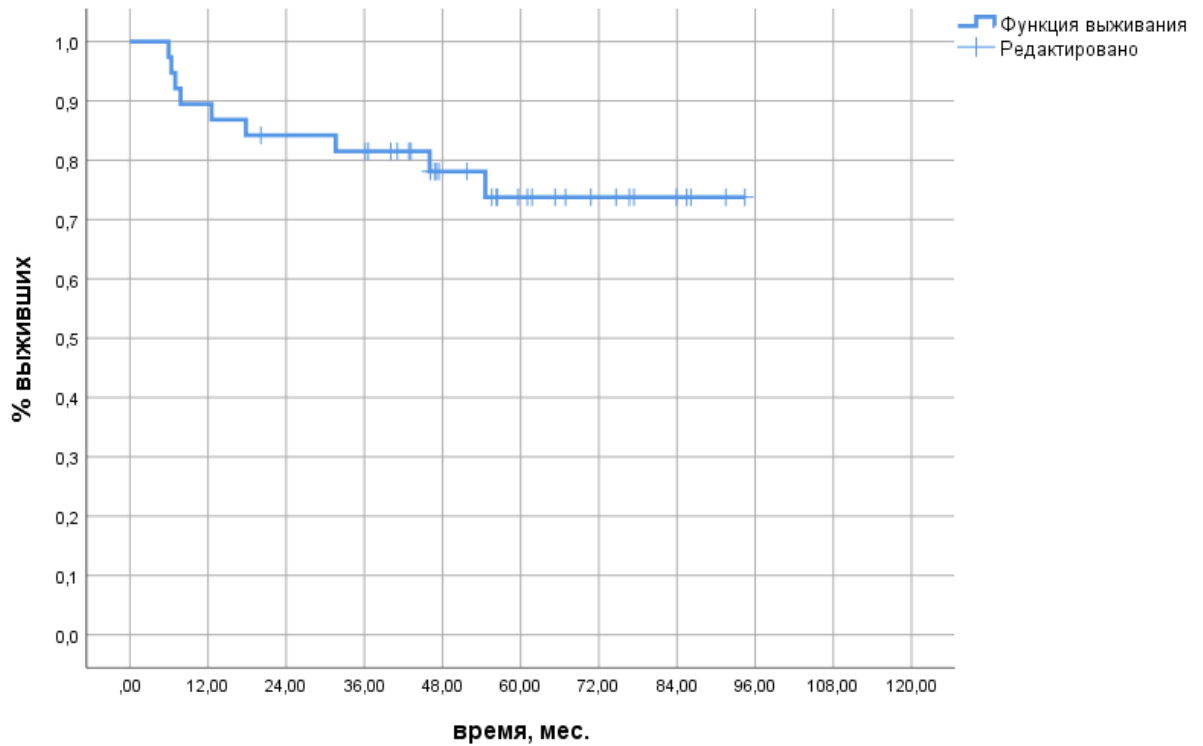


Рисунок 68 — БРВ пациентов в пилотной фазе исследования

Двухлетняя БРВ составила 84,2%, 5-летняя - 73,8%. График выживаемости без колостомы представлен на рисунке 69.

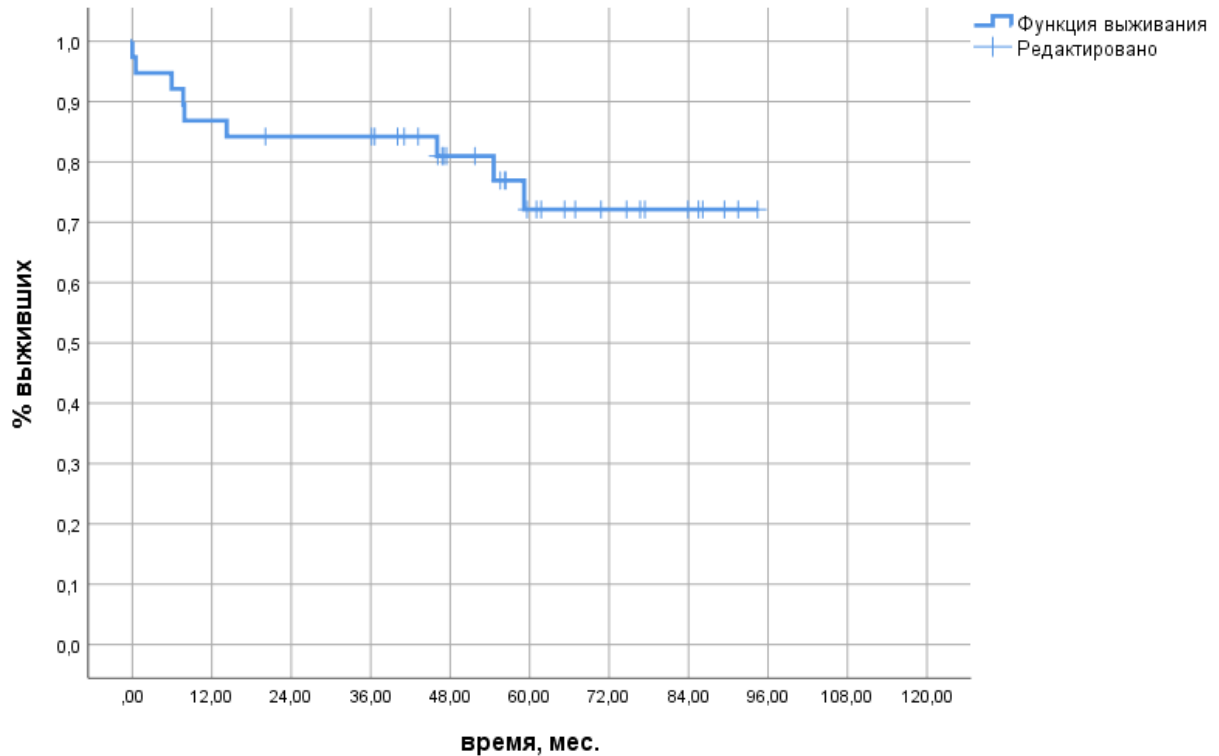


Рисунок 69 — Выживаемость без колостомы пациентов в пилотной фазе исследования

Двухлетняя выживаемость без колостомы составила 84,2%, 5-летняя – 72,1%.

Четырём пациентам (со стадиями T4N0M0, T4N3M0, T3N1M0, T2N1M0) выполнены брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки: 2 в связи с неполным ответом через 6 месяцев после ХЛТ и 2 в связи с рецидивом через 12 месяцев и 18 месяцев после ХЛТ. 2 пациента с неполным ответом на ХЛТ погибли от дальнейшего прогрессирования заболевания через 8 месяцев и 14 месяцев после операции. Оба пациента, оперированные по поводу рецидива, живы без проявления заболевания через 26 месяцев и 54 месяца после операции. У одной пациентки (изначальная стадия заболевания T3N2M0) появился изолированный метастаз в печень, была выполнена резекция печени через 3 месяца после завершения химиолучевой терапии. Пациентка наблюдается без дальнейших признаков прогрессирования в течение 89 месяцев после начала ХЛТ.

6.4 Рандомизированное клиническое исследование 3 фазы по эффективности трёхкомпонентного режима ХЛТ ПРАК с использованием паклитаксела

Полученные в пилотной фазе исследования положительные результаты послужили обоснованием для инициации рандомизированного клинического исследования III фазы. Его результаты мы рассмотрим ниже.

6.4.1 Методы исследования 3 фазы

Проведено проспективное рандомизированное двухцентровое клиническое исследование 3 фазы. В исследовании принимали участие клиники ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» и «ПЭТ-Технолоджи» г. Подольск. Схема лечения в исследуемой группе была аналогична описанной в методах пилотной фазы исследования (ЛТ с суммарной дозой 52-58 Гр в зависимости от критерия T опухоли, капецитабин 625 мг/м² 2 раза в день внутрь в дни ЛТ, митомицина 10 мг/м² в/в болюсно день 1, паклитаксел 45 мг/м² в/в еженедельно). ХЛТ всем

пациентам проводили с использованием IMRT технологий. В контрольной группе ЛТ проводили на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м² 2 раза в день внутрь и митомицином 12 мг/м² 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+).

Критерии включения и исключения были схожи с таковыми в пилотной фазе исследования. Включали пациентов с гистологически верифицированным плоскоклеточным раком анального канала, отсутствием отдаленных метастазов, статусом ECOG 0-1, в возрасте от 18 до 85 лет, с отсутствием ПМЗНО, уровнем гемоглобина плазмы крови выше 90 г/л, уровнем лейкоцитов выше $3,5 \times 10^9$ Ед/л, тромбоцитов - выше 120×10^9 Ед/л, креатинина ниже 150 мкмоль/л, билирубина ниже 30 мкмоль/л. Исключали пациентов с беременностью, лактацией, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, исключающими проведение ХЛТ, ВИЧ-инфекцией, невозможностью выполнить МРТ малого таза для стадирования.

Статистическая гипотеза была рассчитана для демонстрации повышения 3-летней БРВ с 70% до 85% с α 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.

Стадирование проводили, используя данные МРТ малого таза и КТ грудной и брюшной полости с в/в контрастированием на основании системы TNM (UICC, 2010г. 7-я редакция). Токсичность оценивали по шкале (NCI-CTCAE v.4.0).

Побочные эффекты лечения оценивали ежедневно во время ХЛТ при врачебном обходе, еженедельно в течение месяца после завершения ХЛТ на основании телефонного анкетирования. Лечение приостанавливали только после попытки консервативного лечения осложнений (за исключением жизнеугрожающих состояний). В случае приостановки ЛТ или ХТ её возобновляли только после снижения выраженности побочных реакций до 2 степени и ниже.

Как и в пилотной фазе исследования, изменения плана лечения разделяли на значительные и незначительные в зависимости от продолжительности перерыва более или менее 7 дней. Отсутствие введения паклитаксела более 1 раза считалось значимым изменением плана лечения.

Контрольное обследование проводили ежеквартально в течение первых 2 лет после завершения ХЛТ, далее – каждые 6 месяцев до достижения 5-летнего срока наблюдения. При каждом визите проводили клинический осмотр, МРТ малого таза, УЗИ брюшной полости и малого таза. Ежегодно выполняли КТ грудной и брюшной полости с в/в контрастированием.

Решение вопроса о необходимости хирургического лечения принимали не ранее 6 месяцев после завершения ХЛТ. Диагноз рецидива устанавливали только при наличии гистологической верификации через 6 и более месяцев после завершения ХЛТ или наличии отрицательной динамики роста опухолевого узла при 2 последовательных МРТ-исследованиях малого таза. В случае хирургического лечения всем пациентам выполняли экстралеваторную экстирпацию прямой кишки, выбор хирургического доступа был на усмотрение оперирующего хирурга.

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 асимптоматическая 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).

6.4.2 Результаты исследования 3 фазы

В период с 2015 г. по 2020 г. в исследуемую группу было включено 87 пациентов, в контрольную – 86 пациентов. Характеристики пациентов представлены в таблице 68.

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 68 - 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	
Высокодифференцированные	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 69).

Таблица 69 - 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	

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

Детальный анализ гематологической токсичности представлен в таблице 70. Наиболее часто отмечалась нейтропения, но только у 1 (1,1%) пациента в исследуемой группе – 4 степени.

Таблица 70 – Гематологическая токсичность в исследуемых группах

Степень	Контрольная группа N=86		Исследуемая группа N=87		p
	N	%	N	%	
Лейкопения					
4	0	0	1	1,1	0,0001
3	8	9,3	25	28,7	
2	19	22,1	31	35,6	
1	36	41,9	13	14,9	
0	23	26,7	17	19,5	
Нейтропения					
4	0	0	1	1,1	0,001
3	7	8,1	13	14,9	
2	12	14	32	36,8	
1	27	31,4	17	19,5	
0	40	46,5	24	27,6	
Анемия					
3	1	1,2	1	1,1	0,359
2	2	2,3	0	0	
1	0	0	0	0	
0	83	96,5	86	98,9	

Тромбоцитопения					
3	1	1,2	2	2,3	0,106
2	6	7	6	6,9	
1	32	37,2	18	20,7	
0	47	54,7	61	70,1	

Анализ негематологической токсичности представлен в таблице 71. В исследуемой группе достоверно чаще у пациентов развивалась диарея ($p=0,047$) и тошнота ($p=0,036$).

Таблица 71 - Общая частота осложнений ХЛТ в исследуемых группах

Степень	Контрольная группа N=86		Исследуемая группа N=87		p
	N	%	N	%	
Диарея					
3	5	5,8	12	13,8	0,047
2	16	18,6	24	27,6	
1	21	24,4	11	12,6	
0	44	51,2	40	46,0	
Проктит					
4	0	0	1	1,1	0,145
3	4	4,7	9	10,3	
2	35	40,7	43	49,4	
1	28	32,6	24	27,6	
0	19	22,1	10	11,5	
Цистит					
3	1	1,2	1	1,1	0,650
2	9	10,5	13	14,9	
1	14	16,3	18	20,7	
0	62	72,1	55	63,2	

Кожные реакции					
4	0	0	1	1,1	0,220
3	7	8,1	11	12,6	
2	40	46,5	46	52,9	
1	28	32,6	25	28,7	
0	11	12,8	4	4,6	
Рвота					
2	1	1,2	5	5,7	0,082
1	7	8,1	13	14,9	
0	78	90,7	69	79,3	
Тошнота					
3	0	0	3	3,4	0,036
2	3	3,5	11	12,6	
1	14	16,3	15	17,2	
0	69	80,2	58	66,7	
Повышение АЛТ, АСТ					
3	0	0	1	1,1	0,256
2	0	0	3	3,4	
1	4	4,7	4	4,6	
0	82	95,3	79	90,8	
Лихорадка					
2	0	0	4	4,6	0,106
1	5	5,8	7	8,0	
0	81	94,2	76	87,4	

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 72).

Таблица 72 – 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	

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).

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 70.

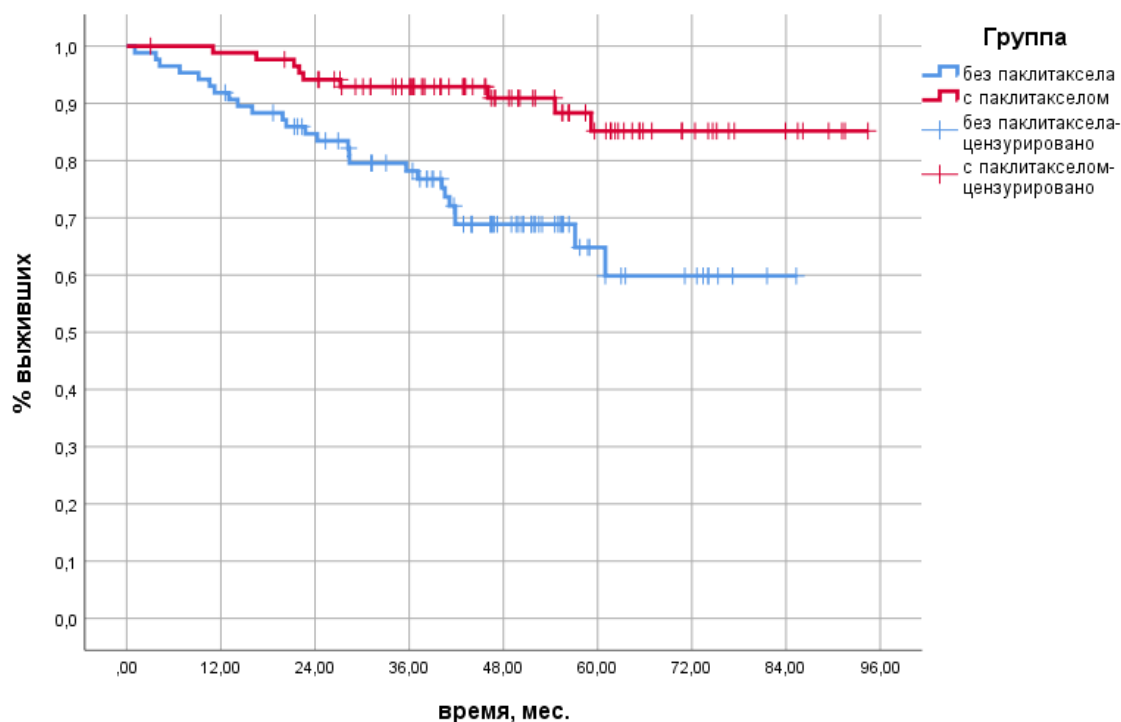


Рисунок 70 — ОВ пациентов в исследуемых группах

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, $p=0,001$). Мы также провели анализ ОВ в зависимости от метода лечения у пациентов с I-II стадией заболевания (Рисунок 71).

В исследуемой группе живы все пациенты с I-II стадиями ПРАК. Трёхлетняя ОВ составила 100% в исследуемой и 78,9% в контрольной группе, 5-летняя ОВ – 100% и 78,9% соответственно (ОР 0,014, 95%ДИ 0,000-19,413, $p=0,022$). Мы также провели анализ ОВ в зависимости от метода лечения у пациентов с IIIA-IIIВ стадией заболевания (Рисунок 72). Трёхлетняя ОВ составила 91,1% в исследуемой и 78,0% в контрольной группе, 5-летняя ОВ – 81,2% и 60,6% соответственно (ОР 0,355, 95%ДИ 0,162-0,778, $p=0,007$).

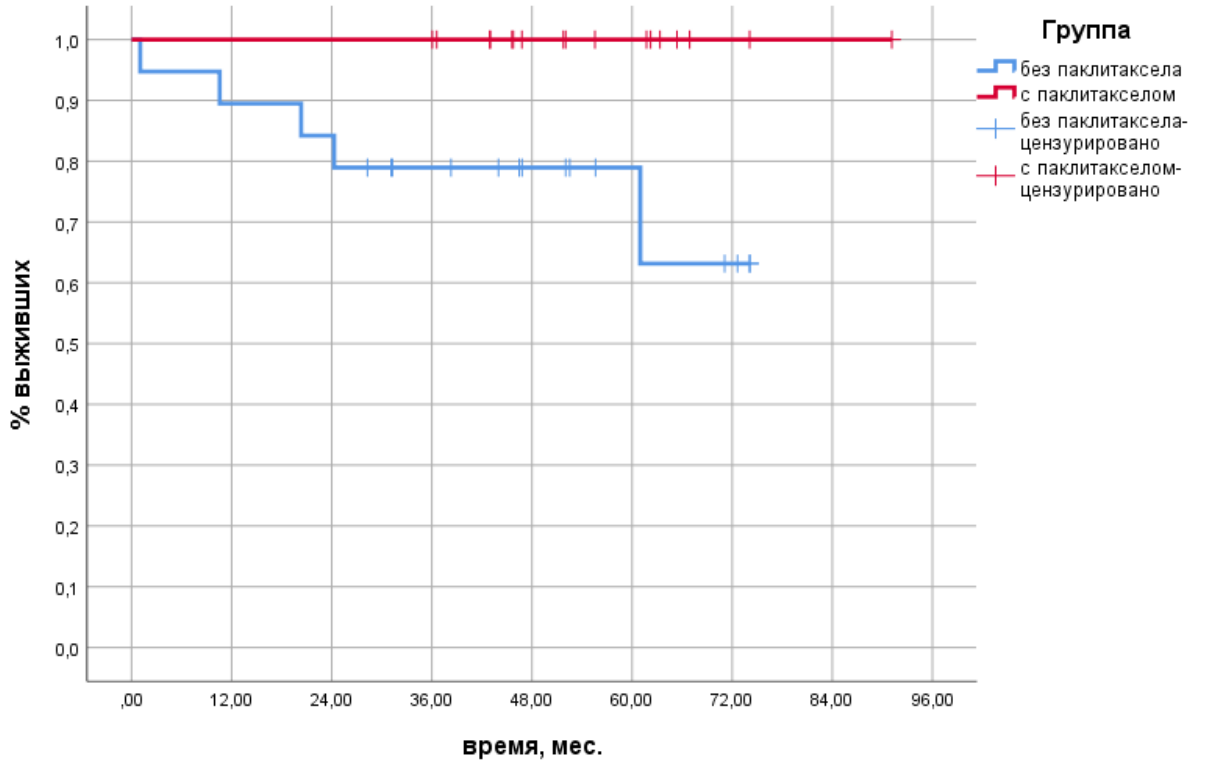


Рисунок 71 — ОВ пациентов с I-II стадией заболевания в исследуемых группах

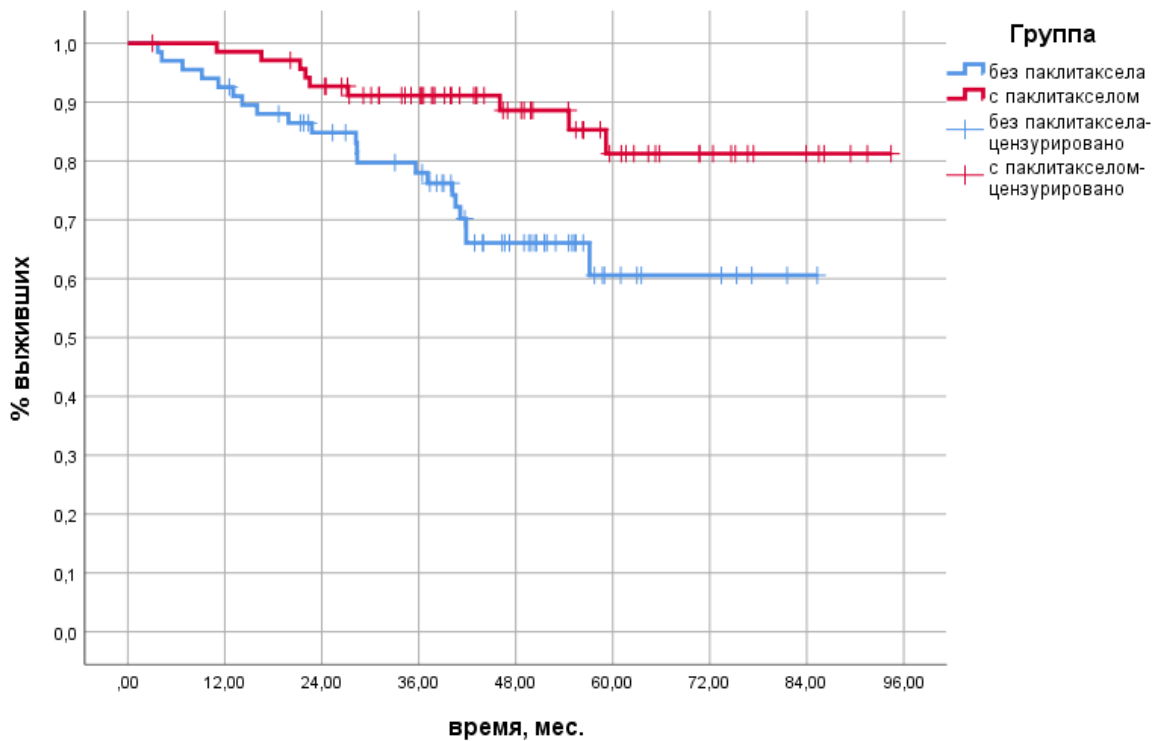


Рисунок 72 — ОВ пациентов с IIIA-IIIВ стадией заболевания в исследуемых группах

График БРВ представлен на рисунке 73.

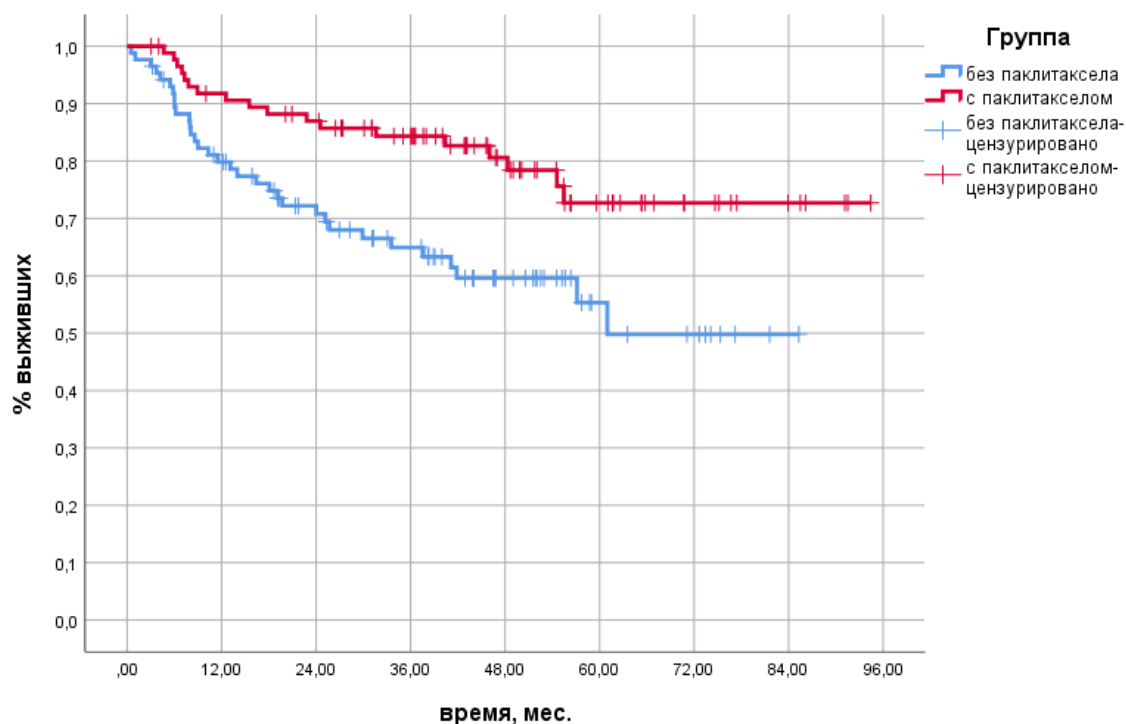


Рисунок 73 — БРВ пациентов в исследуемых группах

Медиана БРВ составила 60,9 мес. в контрольной группе, в исследуемой группе не достигнута. Трёхлетняя БРВ составила 84,3% в исследуемой и 64,9% в контрольной группе, 5-летняя БРВ – 72,7% и 55,3% соответственно (ОР 0,441, 95%ДИ 0,248-0,784, $p=0,004$). Мы также провели анализ БРВ в зависимости от метода лечения у пациентов с I-II стадией заболевания (Рисунок 74).

Трёхлетняя БРВ составила 100% в исследуемой и 78,9% в контрольной группе, 5-летняя БРВ – 87,5% и 78,9% соответственно (ОР 0,203, 95%ДИ 0,024-1,737, $p=0,106$). Мы также провели анализ БРВ в зависимости от метода лечения у пациентов с IIIA-IIIВ стадией заболевания (Рисунок 75).

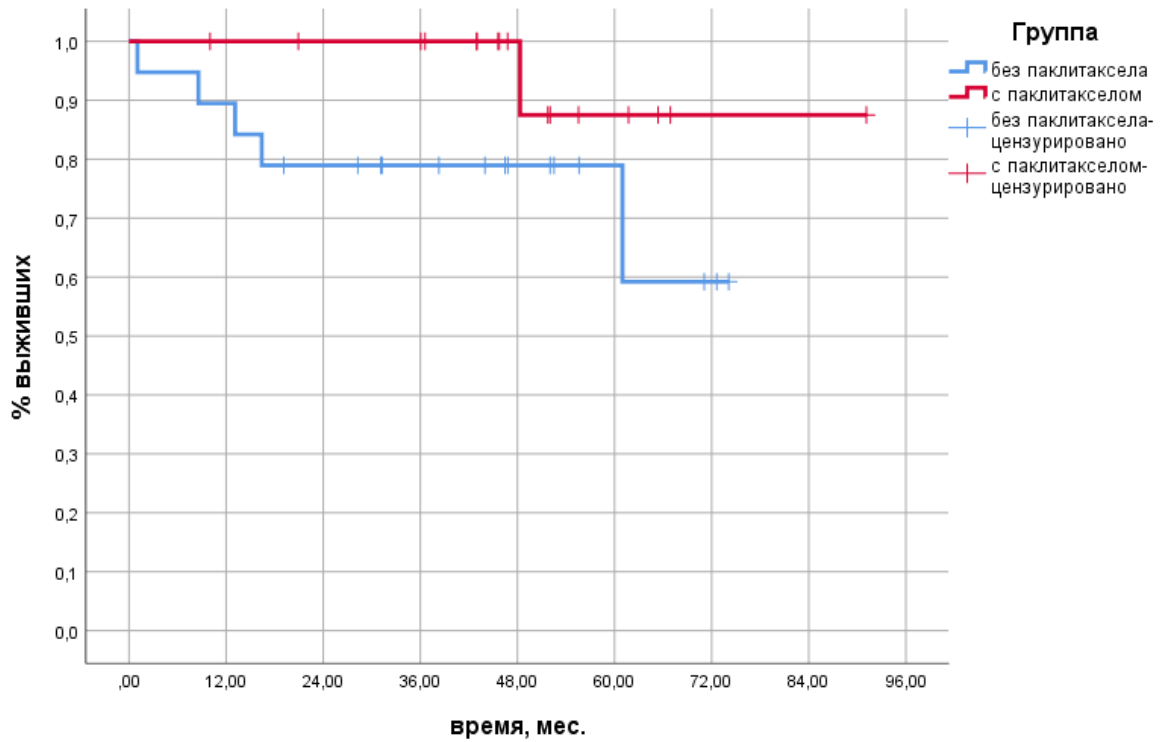


Рисунок 74 — БРВ пациентов с I-II стадией заболевания в исследуемых группах

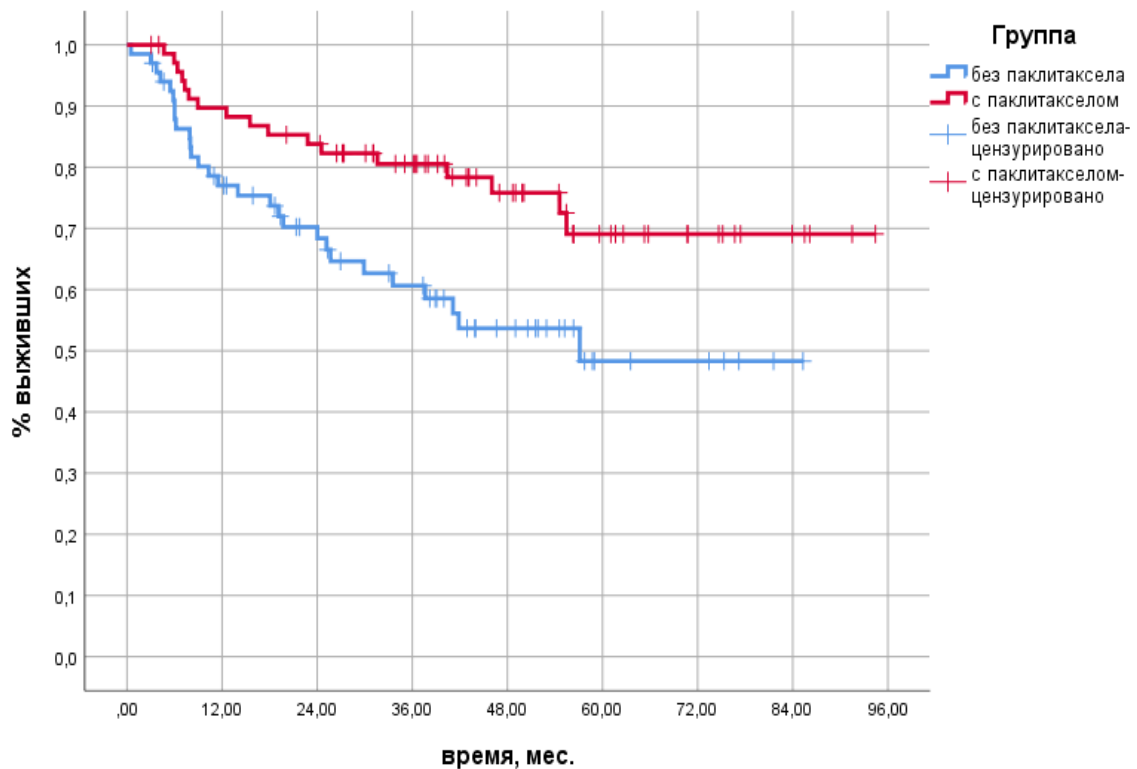


Рисунок 75 — БРВ пациентов с IIIA-IIIВ стадией заболевания в исследуемых группах

Трёхлетняя БРВ составила 80,5% в исследуемой и 60,6% в контрольной группе, 5-летняя БРВ – 69,1% и 48,3% соответственно (ОР 0,468, 95%ДИ 0,255-0,856, $p=0,012$). График выживаемости без колостомы представлен на рисунке 76.

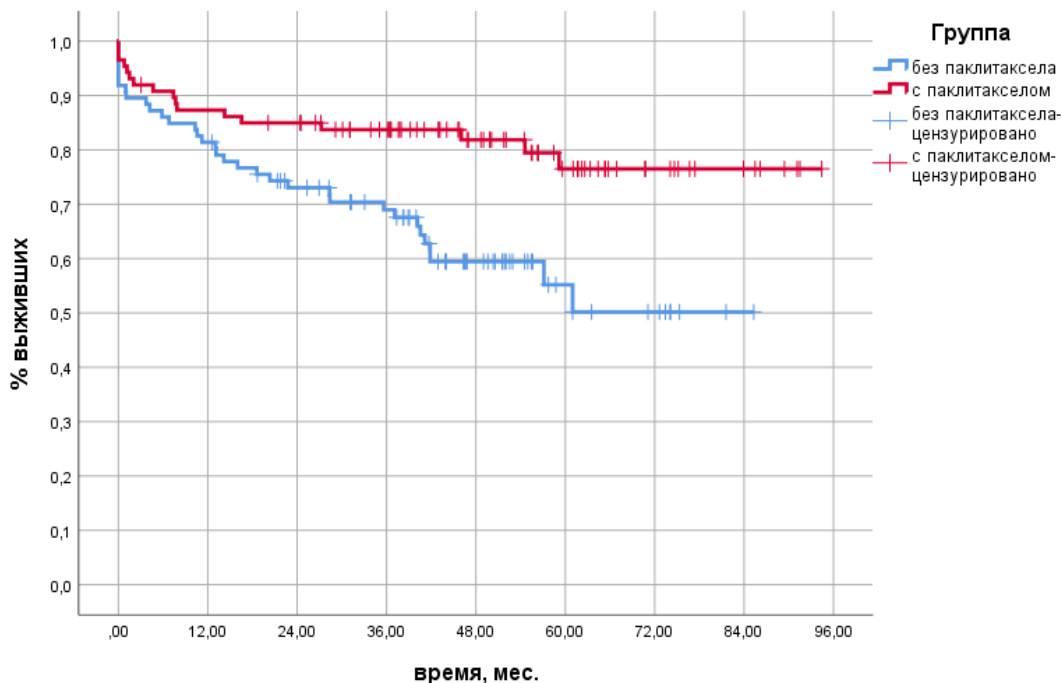


Рисунок 76 — Выживаемость без колостомы пациентов в исследуемых группах

Медиана выживаемости без колостомы не достигнута ни в одной группе. 3-летняя выживаемость без колостомы составила 83,7% в исследуемой и 69,0% в контрольной группе, 5-летняя выживаемость без колостомы – 76,5% и 55,2% соответственно (ОР 0,427, 95%ДИ 0,238-0,767, $p=0,003$). Мы также провели анализ выживаемости без колостомы в зависимости от метода лечения у пациентов с I-II стадией заболевания (Рисунок 77).

Трёхлетняя выживаемость без колостомы составила 94,1% в исследуемой и 78,9% в контрольной группе, 5-летняя выживаемость без колостомы – 94,1% и 78,9% соответственно (ОР 0,199, 95%ДИ 0,023-1,708, $p=0,102$). Мы также провели анализ выживаемости без колостомы в зависимости от метода лечения у пациентов с IIIA-IIIВ стадией заболевания (Рисунок 78).

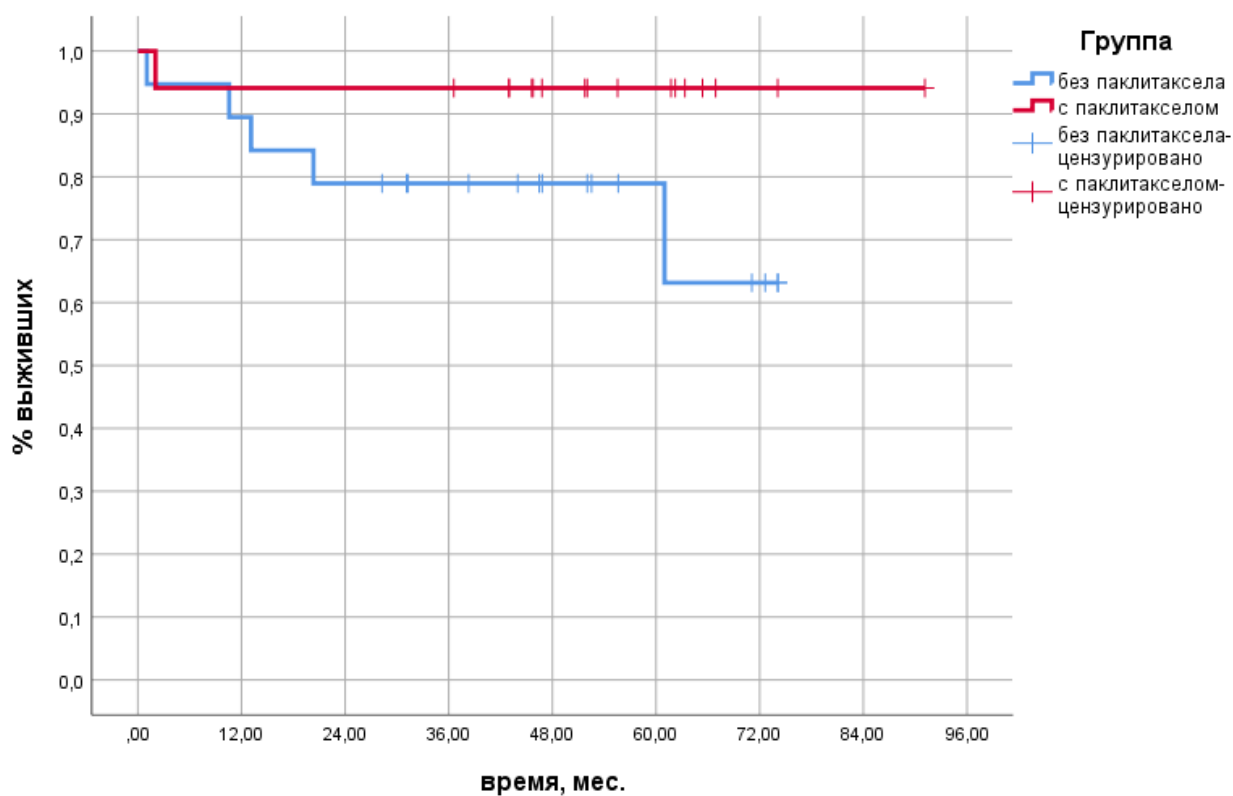


Рисунок 77 — Выживаемость без колостомы пациентов с I-II стадией заболевания в исследуемых группах

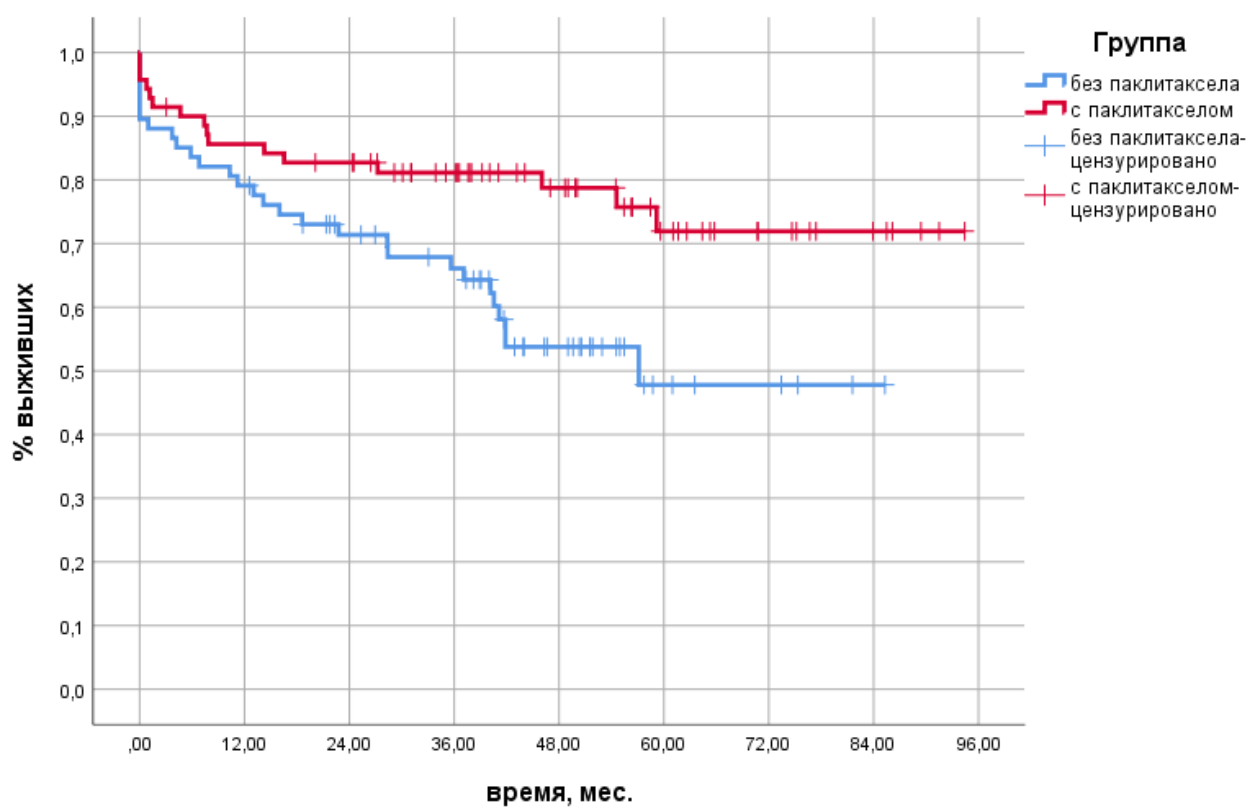


Рисунок 78 — Выживаемость без колостомы пациентов с IIIA-IIIВ стадией заболевания в исследуемых группах

Трёхлетняя выживаемость без колостомы составила 81,1% в исследуемой и 66,1% в контрольной группе, 5-летняя выживаемость без колостомы – 71,9% и 47,8% соответственно (ОР 0,455, 95%ДИ 0,246-0,842, $p=0,01$).

6.5 Обсуждение

Выбор третьего препарата в режиме ХЛТ был сложной задачей. Наиболее очевидной была попытка использования препаратов платины. Однако данная комбинация привела к развитию тяжёлых побочных эффектов у всех пациентов, ни у одного не удалось провести весь курс ХТ в соответствии с планом. Ранее неудачный опыт был и у других авторов при использовании цисплатина в схеме ХЛТ [229]. Мы надеялись избежать подобных результатов за счёт редукции доз препаратов, замены цисплатина на оксалиплатин и использования технологии IMRT, однако это не позволило снизить частоту побочных эффектов до приемлемого уровня.

Несмотря на то, что различные исследователи успешно применяли паклитаксел в лечении плоскоклеточного рака различных локализаций как в монотерапии [11, 15], так и в комбинации с другими препаратами [42], мы были первыми, кто использовал его в рамках ХЛТ при неметастатических формах заболевания.

Дозировка паклитаксела в режимах ХЛТ ранее уже была выработана другими авторами при ХЛТ немелкоклеточного рака лёгкого [31] и опухолей головы и шеи [102], однако ни у кого не было опыта его применения в рамках трёхкомпонентной терапии. Также мы использовали минимальную возможную дозу митомицина, апробированную в других исследованиях [173]. Дозу капецитабина мы незначительно редуцировали с целью потенциального снижения числа побочных эффектов лечения [91].

Предпринятые нами в процессе разработки схемы лечения меры можно считать успешными: у 88,5% пациентов в исследуемой группе удалось провести лечение без отклонений или с клинически незначимыми отклонениями от протокола, что было аналогично показателям при стандартной терапии ($p=0,655$).

Тем не менее, добавление паклитаксела приводило к достоверному повышению числа осложнений 3-4 степени: с 23,3% до 51,7% ($p < 0,0001$). Однако следует отметить, что этот показатель всё равно был значительно ниже, чем в основополагающих исследованиях RTOG 98-11 (61,8%) [99] и АСТ II (71%) [119]. Мы связываем это в первую очередь с совершенствованием оборудования и методов проведения ЛТ. В более современных работах частота подобных осложнений варьирует от 32,5% до 56,2%, что сопоставимо с полученными нами результатами [88, 110].

Отдалённые результаты лечения в контрольной группе в нашем исследовании были несколько ниже, чем в аналогичных работах: 3-летняя БРВ 64,9% по сравнению с 74% в АСТ II [119], 5-летняя ОВ 64,8% по сравнению с 78,3% в RTOG 98-11 [99], 68,3% по данным Ghareeb A. с соавт. [88], 85,8% по данным Holliday E. с соавт. [111]. Вероятнее всего, это объясняется более запущенными стадиями опухолевого процесса в нашей исследуемой группе. Так, у 68,6% пациентов в контрольной группе в нашем исследовании было поражение регионарных лимфатических узлов по сравнению с 31% в исследовании АСТ II, 25% в исследовании RTOG 98-11, 46,2% в работе Ghareeb A. с соавт. и 50,9% в работе Holliday E. с соавт.

Показатели ОВ в исследуемой группе значительно превышают таковые в аналогичных исследованиях, за исключением работы Holliday E. с соавт. [111], где он составил 85,8%. Тем не менее, работа Holliday E. с соавт. представляет собой ретроспективный анализ, а частота поражения регионарных лимфатических узлов (50,9%) ниже, чем в нашей исследуемой группе (72,4%).

Наше исследование не достигло запланированной мощности в связи с потерей возможности использования митомицина в российских клиниках. Поэтому мы с осторожностью должны интерпретировать полученные положительные результаты. Добавление паклитаксела к режиму ХЛТ приводило к повышению ОВ вне зависимости от исходной стадии заболевания, однако БРВ и выживаемость без колостомы не отличались у пациентов с I-II стадиями ПРАК.

Учитывая достоверно более высокое число осложнений при использовании новой схемы лечения и высокую вероятность достижения полного клинического ответа при стандартной ХЛТ, следует очень селективно подходить к усилению режима ХЛТ при раннем ПРАК, с учётом индивидуального риска развития тяжёлых побочных эффектов ХЛТ и особенностей пациента. Результаты лечения в подгруппе пациентов ПРАК IIIA-IIIВ стадий выглядят многообещающе. Мы получили достоверное повышение ОВ, БРВ и выживаемости без колостомы со значительным преимуществом в исследуемой группе. Учитывая исходно более негативный прогноз в данной подгруппе пациентов, при условии высокого функционального статуса и отсутствия клинически значимых сопутствующих заболеваний, использование трёхкомпонентной ХЛТ с добавлением паклитаксела (при условии технической доступности) может быть рассмотрено у всех таких пациентов. С учётом редкости ПРАК и дефицита проспективных работ по изучению оптимального режима ХЛТ, даже будучи незапланированно прерванным, наше исследование является одним из наиболее актуальных и доказательных в своей области.

ГЛАВА 7. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПРЯМОЙ КИШКИ

7.1 Введение

Плоскоклеточный рак прямой кишки (пРПК) – наименее изученное из рассматриваемых нами заболеваний. В наиболее крупное из опубликованных исследований, не основанное на данных регистров, было включено всего 23 пациента из 2 центров [158]. Достоверность данных регистров, в которых описано несколько тысяч подобных наблюдений, вызывает сомнения, учитывая вероятность некорректного кодирования рака анального канала как рака прямой кишки, что мы уже обсуждали в рамках обзора литературы [144, 283]. В связи с этим представление детальной клинической характеристики группы пРПК представляет актуальную задачу.

В то время как вопрос этиологии пРПК является сугубо научным, мы видим большое клиническое значение в изучении сравнительной эффективности ХЛТ при пРПК и ПРАК. Лечение пРПК не регламентируется никакими клиническими рекомендациями, большинство авторов эмпирически экстраполируют подходы, принятые при ПРАК [202, 230]. Обоснованность такой стратегии требует научного подтверждения, что мы и планируем сделать в рамках настоящего анализа. Кроме того, наши предшествующие исследования позволили выделить дополнительную группу пациентов – плоскоклеточный рак анального канала с доминантными метастазами в параректальной клетчатке [8]. Мы предполагаем, что данная форма заболеваний может быть переходной между ПРАК и пРПК.

7.2 Методы

Мы провели ретроспективный анализ архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за 2000-2020 гг. В реестре РОСКР на момент анализа не было записей пациентов нематастатическим пРПК. В архиве были идентифицированы записи пациентов с плоскоклеточным раком и указанным кодом МКБ-Х – С20.

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.

Мы не использовали специальных систем стадирования, т.к. возможность использования принятых для РПК или ПРАК систем является спорной. Учитывали размер опухоли (для оценки размера использовали МРТ малого таза). Для исключения метастатического поражения всем пациентам выполняли КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

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 неметастатическим 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.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS (IBM SPSS Statistics версия 26). Качественные критерии сравнивали в таблицах 2x2 с использованием χ -квадрат теста, точного теста Фишера, двухстороннего p . Для сравнения непараметрических критериев, таких как возраст пациентов, использовали тест Манна-Уитни.

Выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier, как ОВ, так и БРВ оценивали от даты начала лечения пациента. ОВ рассчитывали до даты смерти или даты последнего наблюдения пациента, БРВ – до даты прогрессирования, даты смерти или даты последнего наблюдения пациента. Различия в выживаемости оценивали с помощью теста log rank. Медиану наблюдения оценивали обратным методом Kaplan-Meier.

7.3 Характеристика исследуемой группы

Процесс набора пациентов в исследуемую группу схематически представлен на рисунке XX.

При запросе в архив клиники по коду МКБ-Х С20 и коду МКБ-0 8070/3 было идентифицировано 253 пациента пРПК. Однако при проверке историй болезни только у 24 опухоль локализовалась в прямой кишке. В остальных случаях имели место ошибки кодирования или полноценные записи историй болезни пациентов по тем или иным причинам не могли быть идентифицированы в архиве (Рисунок 79).

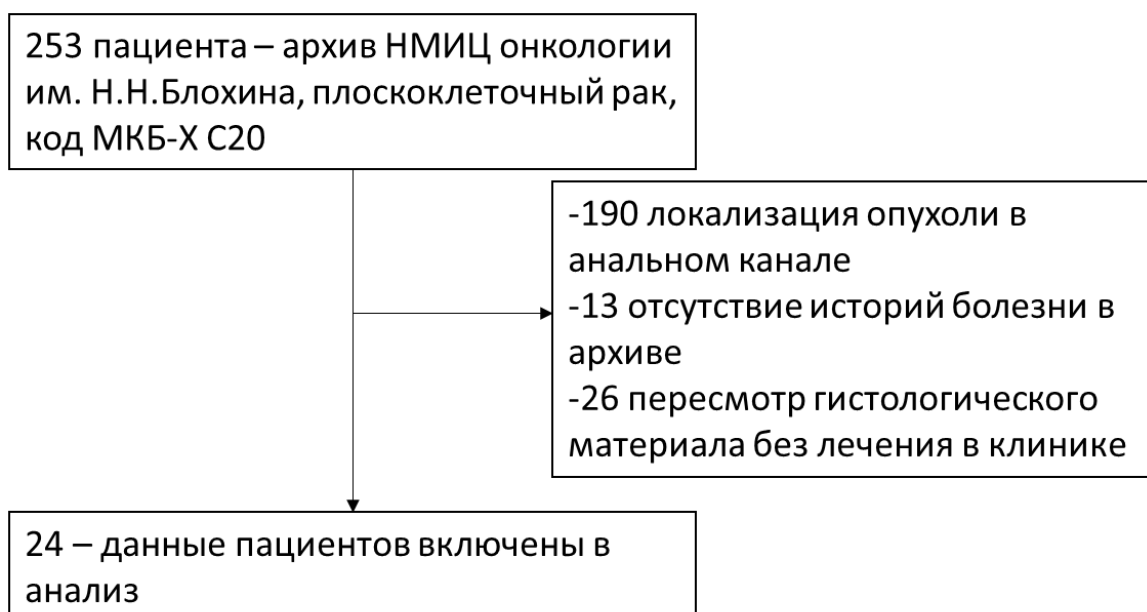


Рисунок 79 — Поиск в архиве пациентов пРПК

Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 73.

Таблица 73 — Характеристика пациентов с пРПК

Характеристика	Количество пациентов N=24	Процент 100%
Пол		
Мужской	2	8,3
Женский	22	91,7
Возраст		
30-50 лет	4	16,7
50-70 лет	20	83,3
ECOG		
0	13	54,2
1	10	41,6
2	1	4,2
ПМЗНО*		
Да	2	8,3
Нет	22	91,7

* ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование

Медиана возраста постановки диагноза составила 60 лет (от 34 лет до 71). Мы отметили высокую долю пациентов с ПМЗНО (8,3%). У 1 пациентки с ПМЗНО до развития плоскоклеточного рака прямой кишки был рак молочной и железы и рак яичников. У другого пациента после лечения плоскоклеточного рака прямой кишки развился плоскоклеточный рак ротоглотки. Характеристика выявленных заболеваний представлена в таблице 74.

Таблица 74 — Характеристика опухолевого процесса у пациентов с рРПК

Характеристика	Количество пациентов N=24	Процент 100%
Расстояние от ануса		
6-8 см	13	54,2
8-10 см	5	20,8
10-15 см	6	25
Максимальный размер опухоли		
3-5 см	7	29,2
5-7 см	14	58,3
7-9 см	3	12,5
Метастазы в параректальных лимфатических узлах		
Нет	12	50
Да	12	50
Метастазы в тазовых лимфатических узлах		
Нет	18	75
1-сторонние	3	12,5
2-сторонние	3	12,5
Отдалённые метастазы		
Нет	22	91,7
Да	2	8,3

Ороговение		
Ороговевающий	10	41,7
Неороговевающий	14	58,3
Степень дифференцировки		
Недифференцированный	1	4,2
Низкодифференцированный	11	45,8
Умереннодифференцированный	12	50

Наиболее частой локализацией пРПК в нашей исследуемой группе был среднеампулярный отдел прямой кишки. Только у 25% пациентов нижний полюс опухоли был выше 10 см от анокутанной линии. Ни у одного из пациентов опухоль не локализовалась в нижеампулярном отделе прямой кишки. Максимальный размер опухоли у 87,5% пациентов не превышал 6 см. У половины пациентов отмечались метастазы в параректальной клетчатке, у 25% - вдоль внутренних и наружных подвздошных сосудов. Метастазов в паховых лимфатических узлах не было. У 2 пациентов исходно были отдалённые метастазы: в печени у 1 пациента и распространённое поражение забрюшинных и парааортальных лимфатических узлов у другой пациентки. Следует также отметить высокую долю пациентов с недифференцированными и низкодифференцированными опухолями – 50%.

7.4 Результаты лечения плоскоклеточного рака прямой кишки

Мы проанализировали виды основного лечения у пациентов с пРПК в таблице 75.

Лечение не получали 3 пациентов. Двое из них погибли в течение 3 месяцев после обращения в клинику (у 1 исходно были множественные поражённые парааортальные лимфатические узлы, у другой исходно не было данных за отдалённые метастазы, причины гибели неизвестны). Ещё 1 пациентка не успела

начать лечение на момент анализа, была включена в исследуемую группу только для оценки демографических характеристик заболевания.

Таблица 75 — Виды проведённого лечения у пациентов с неметастатическим пРПК

Вид лечения	Количество пациентов N=24	Процент 100%
Не было	3	12,5
Только ХТ*	2	8,3
Только ХЛТ*	15	62,5
ХЛТ+хирургическое лечение	3	12,5
хирургическое лечение+ХЛТ	1	4,2

* ХТ – химиотерапия, ХЛТ – химиолучевая терапия

Двое пациентов получали только химиотерапевтическое лечение: у 1 изначально были множественные метастазы в печени, пациентка прожила 42 месяца на фоне 3 линий системной ХТ; другой лечение начато с ХТ в связи с распространённым поражением наружных, внутренних и общих подвздошных лимфатических узлов, пациентка продолжает получать лечение на момент анализа). Трём пациентам ХЛТ была проведена как предоперационная, всем в течение 3 месяцев проведено хирургическое лечение (все 3 пациента изначально получали лечение не в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина, всем проведена ХЛТ не в соответствии с принципами лечения ПРАК). Несмотря на неоптимально проведённый курс ХЛТ, у 2 из 3 пациентов после операции отмечен полный морфологический ответ на лечение. Ещё у 1 пациента – лечебный патоморфоз 2 степени (по шкале Dworak). Особый интерес представляет клиническое наблюдение пациентки, у которой на первом этапе лечения был выявлен плоскоклеточный рак прямой кишки, выполнена лапароскопическая низкая резекция прямой кишки. При обследовании через 4 месяца выявлено новообразование анального канала до 1 см в диаметре, которое изначально отсутствовало. Пациентке был проведён курс ХЛТ. Пациентка жива без

признаков прогрессирования при наблюдении в течение 111 месяцев. Данные отдельных клинических наблюдений следует интерпретировать с осторожностью. Тем не менее, подобную ситуацию можно рассматривать в пользу теории о том, что ПРПК является метастазом ПРАК из невыявленного первичного очага. Остальные пациенты получили ХЛТ в соответствии с принципами лечения ПРАК (ЛТ СОД 52-58 Гр на фоне химиотерапии митомицином и фторпиримидинами).

Медиана наблюдения составила 29,1 месяца (95%ДИ 10,9-47,2 месяца). На момент анализа в исследуемой группе 5(20,8%) пациентов умерли, 4(16,7%) живы с признаками прогрессирования заболевания, 15(62,5%) живы без признаков прогрессирования заболевания. Рецидив развился у 4 из 19 (21,1%) пациентов, которым был проведён радикальный курс ХЛТ или удаление первичной опухоли. Метастазы развились у 5 из 22 (22,7%) пациентов с исходно нематастатическим заболеванием.

Двухлетняя ОВ составила 78,3%, 5-летняя ОВ – 65,3%, медиана ОВ – не достигнута (Рисунок 80).

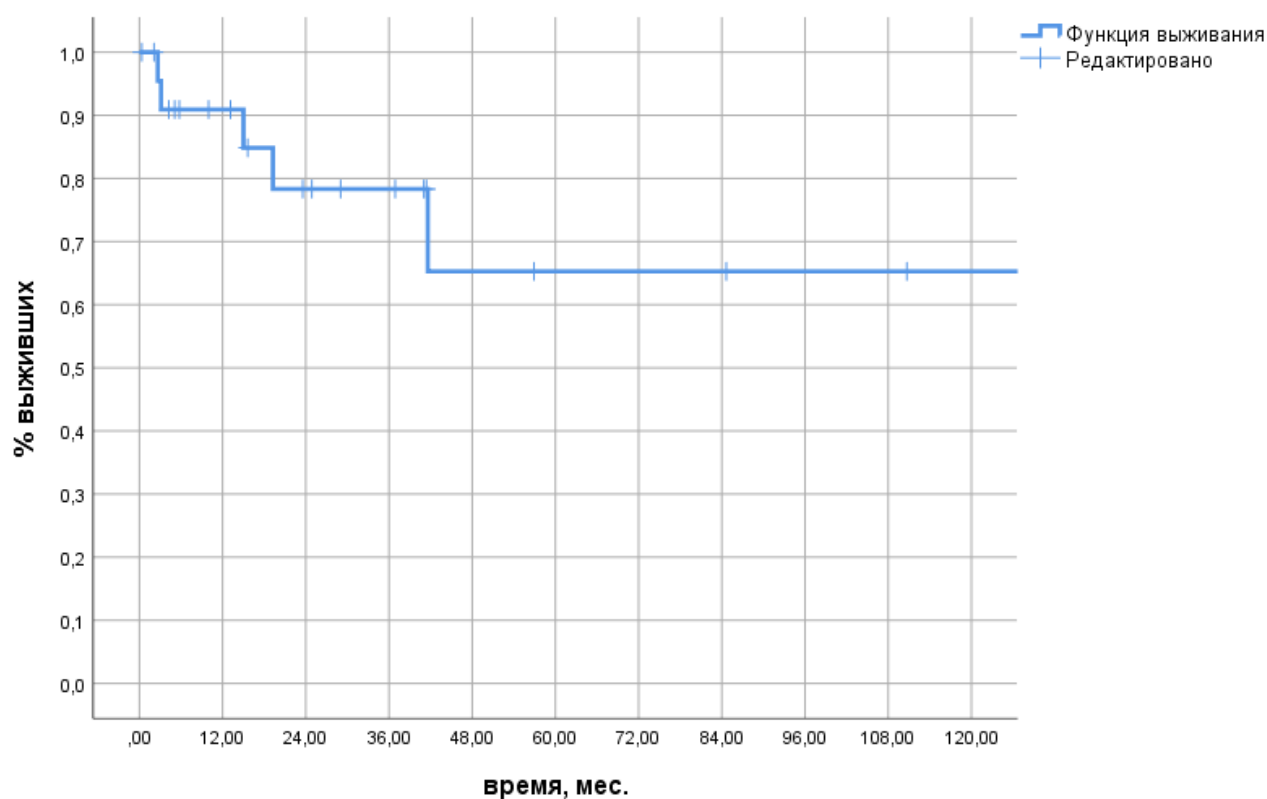


Рисунок 80 — ОВ пациентов ПРПК

Двухлетняя БРВ составила 50,7%, 5-летняя БРВ – 38,0%, медиана БРВ – 24,7 месяцев (Рисунок 81).

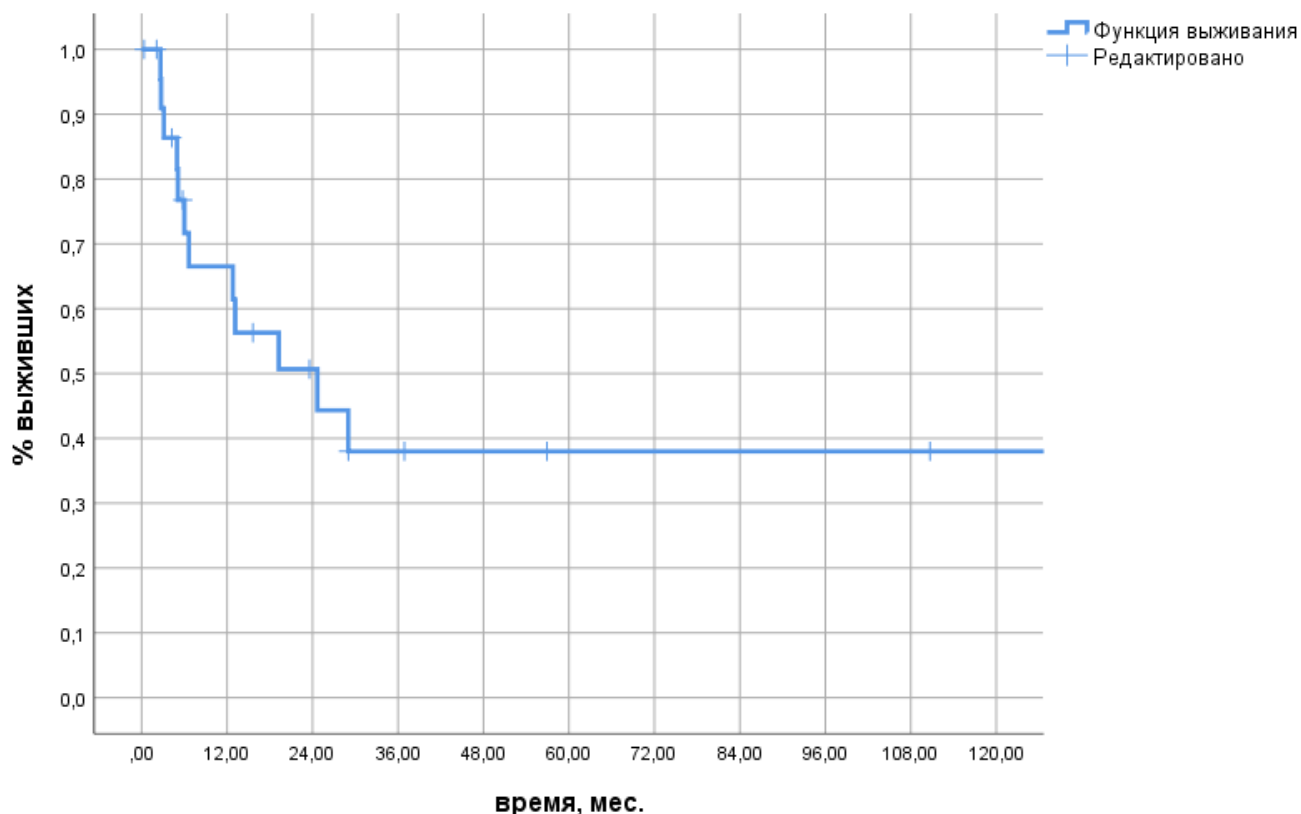


Рисунок 81 — БРВ пациентов пРПК

Таким образом, у пациентов пРПК был относительно высокий риск прогрессирования.

Мы также оценили результаты лечения 4 пациентов с поражением тазовых лимфатических узлов, но без отдалённых метастазов. Одной пациентке лечение начато с системной ХТ в связи с распространённым 2-сторонним поражением тазовых лимфатических узлов. На момент анализа – лечение в течение 5 месяцев со стабилизацией заболевания, решается вопрос о проведении ХЛТ. 1 пациентке проведена ХЛТ, но далее она была потеряна для наблюдения, не явилась ни на один контрольный осмотр. У 1 пациентки через 1 год после завершения ХЛТ отмечен метастаз в подвздошной кости, на момент анализа пациентка получает системную ХТ. У 1 пациентки через 6 месяцев после завершения ХЛТ отмечена полная стриктура прямой кишки в зоне опухоли (исходно опухоль на 8 см, 2-сторонне поражение тазовых лимфатических узлов). Выполнена низкая резекция

прямой кишки, тазовая лимфодиссекция. Остаточной опухоли не найдено (полный морфологический ответ на ХЛТ). Пациентка наблюдается в течение 24 месяцев без признаков прогрессирования заболевания.

7.5 Исследование случай-контроль результатов лечения пРПК и ПРАК

В исследуемой группе 15 пациентов получали ХЛТ в соответствии с принципами лечения ПРАК. Методом случай-контроль была подобрана сопоставимая группа пациентов ПРАК (Таблица 76).

Таблица 76 — 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 77).

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 в обоих случаях.

Таблица 77 — Сравнительный анализ результатов лечения пациентов пРПК и ПРАК

Характеристика	пРПК* N (%), n=15	ПРАК* 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

Медиана наблюдения составила 38,9 месяца (95%ДИ 32,9-44,9 месяца). Мы проанализировали ОВ в исследуемых группах (Рисунок 82).

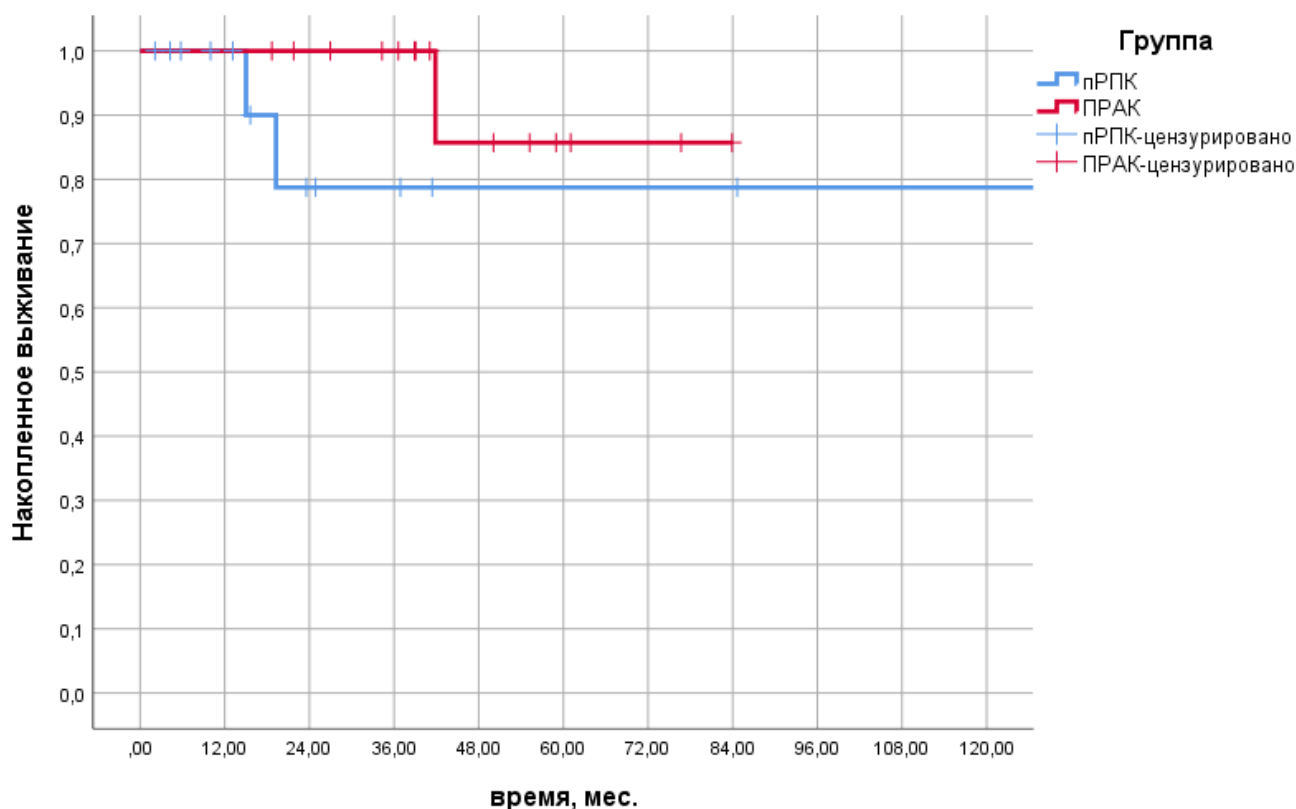


Рисунок 82 — ОВ пациентов пРПК и ПРАК

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. Мы также проанализировали БРВ в исследуемых группах (Рисунок 83).

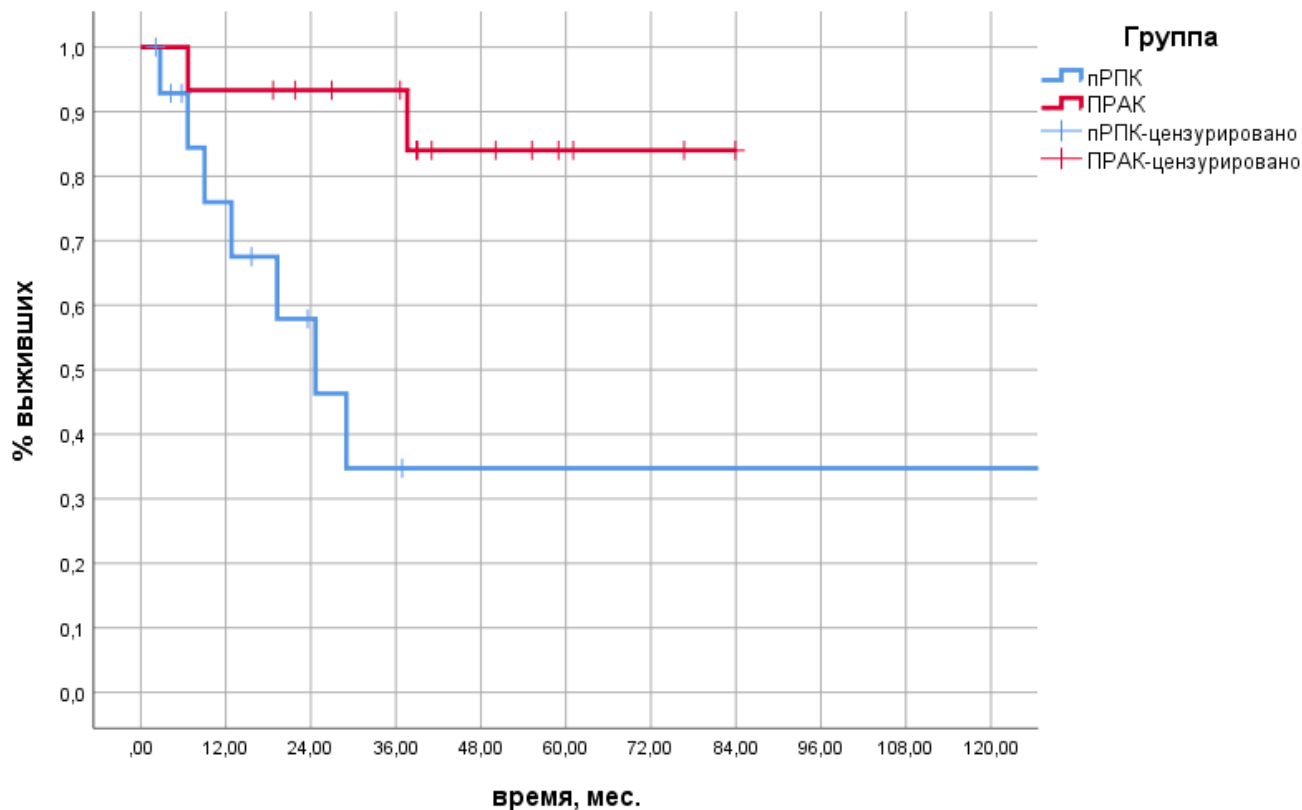


Рисунок 83 — БРВ пациентов пРПК и ПРАК

Двухлетняя БРВ составила 57,9% в группе пРПК и 93,3% в группе ПРАК ($p=0,007$).

7.6 Обсуждение

Мы сделали ряд важных наблюдений в процессе изучения группы пациентов пРПК. Первое – это несовершенство анализов, основанных на данных популяционных или госпитальных, а не специализированных регистров. Только у 24 из 253 (9,5%) пациентов, идентифицированных в архиве по кодам МКБ-Х и МКБ-0 как подходящих в данную исследуемую группу, действительно был пРПК. Целесообразно оценить выживаемость относительно общего числа пациентов ПРАК. Среди 649 случаев ПРАК, идентифицированных нами в архиве НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина за 20 лет, выявлено только 24 (3,7%) пациента с пРПК. Ежегодно в США ПРАК заболевают около 7000 пациентов [70]. По данным анализа национального противоракового центра США, к 2020 году было

выявлено 3405 пациентов пРПК за 11 лет [144]. При грубом подсчёте частота встречаемости пРПК в США сопоставима с полученной в нашем исследовании (3405 из 77 000 или 4,4%).

При анализе характеристик исследуемой группы, как и при других редких ЗНО толстой кишки и анального канала, обращает на себя внимание высокая частота ПМЗНО – 8,3%. Также следует отметить высокую частоту недифференцированных и низкодифференцированных пРПК – 50%, по сравнению с 22,4%-25,9% при ПРАК в нашей работе.

Несмотря на общепринятые рекомендации о том, что лечение пРПК должно следовать принципам лечения ПРАК, наша работа оказалась первой, в которой была проведена сравнительная оценка эффективности ХЛТ при этих 2 заболеваниях. Мы отметили значительно более низкую частоту полных клинических ответов через 6 месяцев после завершения ХЛТ пРПК по сравнению с ПРАК (46,7% и 93,3% соответственно). Следует отметить, что у 4 пациентов полный клинический ответ не мог быть зарегистрирован из-за выраженных фиброзных изменений в области мезоректальной клетчатки, которые по данным МРТ малого таза не позволяли исключить наличия остаточной опухоли. Через 1 год после ХЛТ частота полных клинических ответов составила уже 11 (73,3%), что, тем не менее, ниже аналогичных результатов в исследовании Loganadane G. с соавт. (83%) [158].

Также в нашем исследовании зарегистрирована наиболее низкая 2-летняя БРВ (57,9%) по сравнению с аналогичными моноцентровыми исследованиями (от 72% до 100%) [188, 251]. Однако наши данные ближе к полученным при анализе популяционных регистров, где исследователи обращают внимание на значительно более негативный прогноз пРПК по сравнению с ПРАК [21].

Несмотря на более негативный прогноз по сравнению с ПРАК, органосохраняющее лечение удалось провести 73,3% пациентов пРПК. В связи с этим мы поддерживаем рекомендации других авторов о необходимости лечения пРПК в соответствии с принципами лечения ПРАК [21]. Тем не менее, мы не

можем игнорировать более высокий риск рецидива после радикального курса ХЛТ при этом заболевании. В связи с этим мы предлагаем не экстраполировать правило о необходимости откладывать решение вопроса о хирургическом лечении на срок не менее 6 месяцев, принятое при ПРАК [94]. Решение вопроса о хирургическом лечении целесообразно принимать индивидуально, на мультидисциплинарном консилиуме, на основании данных МРТ малого таза, выполненного через 3 месяца после завершения ХЛТ. Подавляющему большинству пациентов должно быть рекомендовано продолжение активного динамического наблюдения, однако его не следует делать обязательным, как при ПРАК.

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение проведённого анализа результатов лечения отдельных редких заболеваний подробно представлено в соответствующих главах нашей работы. В заключительной части мы хотим обратить внимание читателей на некоторые аспекты и закономерности, общие для всех орфанных ЗНО толстой кишки и анального канала.

Мы неоднократно указывали на несовершенство анализов, основанных на данных популяционных регистров. Так, доля некорректной информации по ключевым параметрам для редких ЗНО может достигать 45,4% в популяционных регистрах [161] и достигала 20% в специализированном регистре RARECARE (до проведения аудита) [262]. На момент анализа реестр редких заболеваний РОСКР не может соревноваться по объёму информации с этими ресурсами, однако при аудите 54 записей из других учреждений, проведённом перед началом данной работы, потребовалась коррекция только в 2 случаях. Один пациент с метастазом меланомы кожи в толстую кишку был ошибочно внесён как пациент с меланомой толстой кишки. В другом случае исправления касались деталей проведённого лечения, но не самого диагноза. Мы полагаем, что формирование узкоспециализированных регистров под контролем профессиональных организаций может быть более продуктивным, т.к. внесение и контроль данных будут в руках узкоспециализированных врачей-исследователей с более высокой осведомлённостью и научным интересом в конкретной области. Примерами таких узкоспециализированных регистров с высокой степенью достоверности информации являются LiverMetSurvey и International Watch and Wait Database [89, 264]. Реестр РОСКР позволяет на одной платформе с удобным интерфейсом и возможностью независимого проведения аудита собрать данные сразу по нескольким заболеваниям, что может сделать его полезным инструментом при дальнейшем проведении аналогичных работ. Для редких ЗНО могут появляться новые молекулярные маркеры и прогностические параметры. Преимуществом созданного нами реестра РОСКР является неограниченная возможность

добавления новых параметров для анализа без нарушения целостности ранее внесённых данных.

В нашем исследовании во многих группах отмечено большое количество ПМЗНО. В общей популяции их частота составляет в районе 1,63% [257]. В нашей работе частота ПМЗНО составляла от 8,3% при пРПК до 17,9% при НЭО G2-G3. Это может говорить в пользу того, что редкие ЗНО преимущественно развиваются у пациентов с повышенным риском любых ЗНО. Соответственно, при диспансерном наблюдении целесообразно использовать более комплексные методы диагностики, направленные не только на выявление прогрессирования конкретного заболевания, но и исключение ПМЗНО. В первую очередь целесообразно ставить вопрос о сокращении интервала скрининговых обследований. Учитывая невозможность получения доказательных данных для подобных рекомендаций, каждый раз они должны определяться в индивидуальном порядке, учитывая особенности течения заболевания у каждого конкретного пациента.

Редким заболеваниям уделяют незаслуженно мало внимания, в связи с чем результаты лечения в общей лечебной сети значительно хуже, а клинические рекомендации не соблюдаются у подавляющего большинства пациентов, о чём мы уже писали ранее [5]. В нашей работе обращает на себя внимание значительная доля пациентов, которые не смогли начать специализированное лечение. Даже при неметастатическом заболевании лечение не было проведено 4,7% пациентов пРТК, 4,3% пациентов НЭР, 2,9% пациентов аноректальной меланомой, 12,5% пациентов пРПК. При диссеминированных формах заболевания эти показатели становятся критически высокими: 17,1% при пРТК, 10,7% при НЭО G2-G3, 46,9% при НЭР, 44,3% при аноректальной меланоме. С высокой степенью вероятностью эти неудовлетворительные показатели связаны с длительным обследованием и сложной цепочкой маршрутизации пациентов. Процесс обследования и постановки диагноза может по объективным причинам быть значительно дольше в региональных диспансерах (не говоря о

неспециализированных центрах) по сравнению с федеральными клиниками. Целесообразно маршрутизировать пациентов сразу в федеральные центры при подозрении на редкие ЗНО, без обязательной морфологической и ИГХ верификации типа опухоли.

Отдалённые результаты лечения редких ЗНО ниже, чем более распространённых. Так, 5-летняя ОВ при РПК составляет 65,8%-91,8% при неметастатическом РПК в зависимости от стадии заболевания [21]. В нашем исследовании показатели 5-летней ОВ были крайне низкими при неметастатических редких ЗНО: аноректальной меланоме (34,7%), НЭР (30,6%), пРТК (26,5%). Относительно высокими были показатели 5-летней ОВ при НЭО G2-G3 (81,5%), ПРАК (64,8%-85,2% в зависимости от схемы лечения), пРПК (65,3%).

Данные проведённого нами анализа говорят о необходимости концентрации пациентов с редкими ЗНО в федеральных центрах и детального учёта результатов лечения в рамках специализированных регистров. Мы сформулировали рекомендации по лечению рассмотренных редких ЗНО и, в ряде случаев, предложили изменения существующих подходов. Продолжение данной работы и акцентирование внимания на существующих проблемах в этом разделе онкологии является необходимым условием для улучшения результатов лечения существенной доли онкопроктологических пациентов. Наш анализ показывает, что 9,3% пациентов, обращающихся к специалисту в области онкопроктологии в специализированный центр, имеют редкие формы ЗНО. Изменение ситуации с неудовлетворительными результатами лечения в данной группе позволит внести ощутимый вклад в снижение общей смертности от ЗНО.

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 IIB 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 не влияет на ОБ пациентов с нейроэндокринным раком толстой кишки как при наличии ($p=0,158$), 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 ОВ с 64,8% до 85,2% при неметастатическом заболевании. 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 6 месяцев 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, IIВ-III стадии – экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, IV стадии – терапии анти-PDL1 антителами.
- 3 Рекомендовано начало лечения пациентов с нематастатическим 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 нематастатическим 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 нематастатическим 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 СОКРАЩЕНИЙ

- 3D-CRT — трёхмерная конформная лучевая терапия
- ESMO — Европейское общество онкологов
- IMRT — лучевая терапия с модуляцией интенсивности
- IWWD — International Watch and Wait Database
- AOP — Ассоциации онкологов России
- БРВ — безрецидивная выживаемость
- БПЭ — брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
- в/в — внутривенно
- ВПЧ — вирус папилломы человека
- Гр — Грей
- ДИ — доверительный интервал
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ЗНО — злокачественное новообразование
- ИГХ — иммуногистохимическое исследование
- ИМТ — индекс массы тела
- ИФН — интерферон
- КРР — колоректальный рак
- КТ — компьютерная томография
- ЛВИ — лимфоваскулярная инвазия
- ЛТ — лучевая терапия
- МКБ — международная классификация болезней
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- НАХТ — неоадьювантная химиотерапия
- НЭО — нейроэндокринная опухоль
- НЭР — нейроэндокринный рак
- ОВ — общая выживаемость
- ОГ — операция Гартмана

ОР	— отношение рисков
ОШ	— отношение шансов
п/о	— послеоперационные
ПМЭ	— парциальной мезоректумэктомии
ПМЗНО	— первично-множественное злокачественное новообразование
ПР	— передняя резекция
ПРАК	— плоскоклеточный рак анального канала
пРПК	— плоскоклеточный рак прямой кишки
пРТК	— перстневидноклеточный рак толстой кишки
ПХТ	— полихимиотерапия
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РКИ	— рандомизированное клиническое исследование
РОД	— разовая очаговая доза
РОСКР	— Российское общество специалистов по колоректальному раку
РПК	— рак прямой кишки
РФ	— Российская Федерация
РЭА	— раковый эмбриональный антиген
СОД	— суммарная очаговая доза
ТМЭ	— тотальная мезоректумэктомия
ТЭО	— трансанальная эндоскопическая операция
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ХЛТ	— химиолучевая терапия
ХТ	— химиотерапия
ЧО	— частичный ответ
ЭГДС	— эндоскопическая эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭХОКГ	— эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Минздрава России от 19.02.2021 № 116н (ред. от 24.01.2022) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» (зарегистрировано в Минюсте России 01.04.2021 № 62964). – 2022.
2. 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. Ткачев, Т.Н. Борисова и др. // Медицинский алфавит. – 2020. – № 29. – С. 13–20.
3. Глебовская, В.В. Интенсификация лучевой терапии с контролем объема облучения с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии у больных плоскоклеточным раком анального канала / В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, А.В. Назаренко и др. // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 17. – С. 32–37.
4. Глебовская, В.В. Влияние IMRT-технологий на результаты лечения больных плоскоклеточным раком анального канала / В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, А.В. Назаренко и др. // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 16. – С. 46–53.
5. 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 и др. // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 28–32.
6. Евдокимова, Е.В. НЭО G3 – новая подгруппа, новые подходы / Е.В. Евдокимова, Е.В. Артамонова, В.В. Делекторская, Г.Ю. Чемерис // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3S1. – С. 16–18.
7. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. – 250 с.
8. 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 и др. // Тазовая хирургия и онкология. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 8–12.

9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. [Electronic resource]. – Access mode: http://evs.nci.nih.gov/sci-hub.org/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.

Accessed: June 1, 2015.

10. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research // *Lancet*. – 1996. – V. 348, N 9034. – P. 1049–1054.

11. Abbas, A. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy / A. Abbas, E. Nehme, M. Fakhri // *Anticancer Res.* – 2011. – V. 31, N 12. – P. 4637–4640.

12. Adileh, M. Anorectal Mucosal Melanoma in the Era of Immune Checkpoint Inhibition: Should We Change Our Surgical Management Paradigm? / M. Adileh, J.B. Yuval, S. Huang, A.N. Shoushtari, F. Quezada-Diaz, E.P. Pappou, M.R. Weiser, J. Garcia-Aguilar, J.J. Smith, P.B. Paty, G.M. Nash // *Dis Colon Rectum*. – 2021. – V. 64, N 5. – P. 555–562.

13. Aichouni, N. Primary leiomyosarcoma of the sigmoid colon: Case report and review of literature / N. Aichouni, H. Ziani, N. Karich, A. Bennani, I. Kamaoui, S. Nasri, I. Skiker // *Radiology Case Reports*. – 2022. – V. 17, N 1. – P. 35–40.

14. Al Natour, R.H. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis in colon carcinoids and can be used to select patients for endoscopic resection / R.H. Al Natour, M.S. Saund, V.M. Sanchez, E.E. Whang, A.M. Sharma, Q. Huang, V.A. Boosalis, J.S. Gold // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – V. 16, N 3. – P. 595–602.

15. Alcindor, T. Activity of paclitaxel in metastatic squamous anal carcinoma / T. Alcindor // *Int J Colorectal Dis.* – 2008. – V. 23, N 7. – P. 717.

16. Aldersley, J. Genomic Landscape of Primary and Recurrent Anal Squamous Cell Carcinomas in Relation to HPV Integration, Copy-Number Variation, and DNA

Damage Response Genes / J. Aldersley, D.R. Lorenz, K.W. Mouw, A.D. D'Andrea, D. Gabuzda // *Mol Cancer Res.* – 2021. – V. 19, N 8. – P. 1308–1321.

17. Allart, M. Metastatic colorectal carcinoma with signet-ring cells: Clinical, histological and molecular description from an Association des Gastro-Enterologues Oncologues (AGEO) French multicenter retrospective cohort / M. Allart, F. Leroy, S. Kim, D. Sefrioui, M. Nayeri, A. Zaanan, B. Rousseau, M. Ben Abdelghani, C. de la Fouchardiere, W. Cacheux, R. Legros, S. Louafi, D. Tougeron, O. Bouche, N. Fares, G. Roquin, A.L. Bignon, M. Maillet, A. Pozet, V. Hautefeuille; AGEO investigators // *Dig Liver Dis.* – 2022. – V. 54, N 3. – P. 391–399.

18. AlSaffar, A. A Well-Differentiated Grade-3 Neuroendocrine Tumor in the Ascending Colon: A Case Report / A. AlSaffar, S. Wood, F. AlRabiy, D. Hamie, S. Termos // *Am J Case Rep.* – 2022. – V. 23. – e933792.

19. An, Y. Clinicopathological and Molecular Characteristics of Colorectal Signet Ring Cell Carcinoma: A Review / Y. An, J. Zhou, G. Lin, H. Wu, L. Cong, Y. Li, X. Qiu, W. Shi // *Pathol Oncol Res.* – 2021. – V. 27. – 1609859.

20. Ascierto, P.A. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial / P.A. Ascierto, M. Del Vecchio, M. Mandala, H. Gogas, A.M. Arance, S. Dalle, C.L. Cowey, M. Schenker, J.J. Grob, V. Chiarion-Sileni, I. Marquez-Rodas, M.O. Butler, M. Maio, M.R. Middleton, L. de la Cruz-Merino, P. Arenberger, V. Atkinson, A. Hill, L.A. Fecher, M. Millward, N.I. Khushalani, P. Queirolo, M. Lobo, V. de Pril, J. Loffredo, J. Larkin, J. Weber // *Lancet Oncol.* – 2020. – V. 21, N 11. – P. 1465–1477.

21. Astaras, C. Squamous rectal carcinoma: a rare malignancy, literature review and management recommendations / C. Astaras, A. Bornand, T. Koessler // *ESMO Open.* – 2021. – V. 6, N 4. – 100180.

22. Attia, A.M. Signet ring cell component predicts the response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. Long interim results of a single institution experience / A.M. Attia, A. Farrag, N.M. Attia, L.M. Khalaf, H.M. Hassan, M.G.

- Ameen, E. Aboeleuon, S.S.A. El-Raheem, A. Mahran, A.M. Hefni // *Am J Cancer Res.* – 2022. – V. 12, N 3. – P. 1156–1168.
23. Audeau, A. Does human papilloma virus have a role in squamous cell carcinoma of the colon and upper rectum? / A. Audeau, H. Han, M. Johnston, M. Whitehead, F. Frizelle // *Eur J Surg Oncol (EJSO).* – 2002. – V. 28, N 6. – P. 657–660.
24. Aytac, E. Long term outcomes of neuroendocrine carcinomas (high-grade neuroendocrine tumors) of the colon, rectum, and anal canal / E. Aytac, Y. Ozdemir, G. Ozuner // *J Visc Surg.* – 2014. – V. 151, N 1. – P. 3–7.
25. Azam, F. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals / F. Azam, M.F. Latif, A. Farooq, S.H. Tirmazy, S. AlShahrani, S. Bashir, N. Bukhari // *Case Rep Oncol.* – 2019. – V. 12, N 3. – P. 728–736.
26. Babiker, H.M. Anal Cancer / H.M. Babiker, S. Kashyap, S.R. Mehta, M.R. Lekkala, B. Cagir // *StatPearls [Internet].* – StatPearls Publishing, 2021.
27. Balasubramanyam, S. Evaluating Treatment Patterns for Small Cell Carcinoma of the Colon Using the National Cancer Database (NCDB) / S. Balasubramanyam, B.P. O'Donnell, B.L. Musher, P.M. Jhaveri, M.S. Ludwig // *J Gastrointest Cancer.* – 2019. – V. 50, N 2. – P. 244–253.
28. Bartelink, H. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups / H. Bartelink, F. Roelofsen, F. Eschwege, P. Rougier, J. Bosset, D.G. Gonzalez, D. Peiffert, M. van Glabbeke, M. Pierart // *J Clin Oncol.* – 1997. – V. 15, N 5. – P. 2040–2049.
29. Bartelink H., Roelofsen F., Eschwege F., Rougier P., Bosset J. F., Gonzalez D. G., Peiffert D., van Glabbeke M., Pierart M. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and

Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups // *J Clin Oncol.* – 1997. – T. 15, № 5. – C. 2040-9.

30. Beauchamp, A. Mesenteric lymph node recurrence of a primary colorectal leiomyosarcoma / A. Beauchamp, R. Hajjar, S. Khullar, M. Latour, F. Schwenter, H. Sebjang // *Case Rep Surg.* – 2020. – V. 2020. – 6935834.

31. Belani, C.P. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase II locally advanced multi-modality protocol / C.P. Belani, H. Choy, P. Bonomi, C. Scott, P. Travis, J. Haluschak, W.J. Curran // *J Clin Oncol.* – 2005. – V. 23, N 25. – P. 5883–5891.

32. Benson, A.B. Anal carcinoma, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology / A.B. Benson, A.P. Venook, M.M. Al-Hawary, L. Cederquist, Y.-J. Chen, K.K. Ciombor, S. Cohen, H.S. Cooper, D. Deming, P.F. Engstrom, J.L. Grem, A. Grothey, H.S. Hochster, S. Hoffe, S. Hunt, A. Kamel, N. Kirilcuk, S. Krishnamurthi, W.A. Messersmith, J. Meyerhardt, M.F. Mulcahy, J.D. Murphy, S. Nurkin, L. Saltz, S. Sharma, D. Shibata, J.M. Skibber, C.T. Sofocleous, E.M. Stoffel, E. Stotsky-Himelfarb, C.G. Willett, E. Wuthrick, K.M. Gregory, D.A. Freedman-Cass // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2018. – V. 16, N 7. – P. 852–871.

33. Bernick, P.E. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum / P.E. Bernick, D.S. Klimstra, J. Shia, B. Minsky, L. Saltz, W. Shi, H. Thaler, J. Guillem, P. Paty, A.M. Cohen, W.D. Wong // *Dis Colon Rectum.* – 2004. – V. 47, N 2. – P. 163–169.

34. Bittorf, B. Primary signet-ring cell carcinoma of the colorectum / B. Bittorf, S. Merkel, K.E. Matzel, A. Wein, A. Dimmler, W. Hohenberger // *Langenbecks Arch Surg.* – 2004. – V. 389, N 3. – P. 178–183.

35. Bleicher, J. Trends in the management of anorectal melanoma: A multi-institutional retrospective study and review of the world literature / J. Bleicher, J.N. Cohan, L.C. Huang, W. Peche, T.B. Pickron, C.L. Scaife, T.L. Bowles, J.R. Hyngstrom, E.A. Asare // *World J Gastroenterol.* – 2021. – V. 27, N 3. – P. 267–280.

36. Botta, L. Incidence and survival of rare cancers in the US and Europe / L. Botta, G. Gatta, A. Trama, A. Bernasconi, E. Sharon, R. Capocaccia, A.B. Mariotto; RARECAREnet working group // *Cancer Med.* – 2020. – V. 9, N 15. – P. 5632–5642.
37. Brand, M. Endoscopic full thickness resection vs. transanal endoscopic microsurgery for local treatment of rectal neuroendocrine tumors – a retrospective analysis / M. Brand, S. Reimer, J. Reibetanz, S. Flemming, M. Kornmann, A. Meining // *Int J Colorectal Dis.* – 2021. – V. 36, N 5. – P. 971–976.
38. Bratland, A. Preoperative radiotherapy in rectal signet-ring cell carcinoma – magnetic resonance imaging and treatment outcome: Report of six cases / A. Bratland, T. Vethus, K.K. Groholt, A.H. Ree // *Acta Oncol.* – 2010. – V. 49, N 1. – P. 42–49.
39. Brautigam, K. Update on Histological Reporting Changes in Neuroendocrine Neoplasms / K. Brautigam, A. Rodriguez-Calero, C. Kim-Fuchs, A. Kollar, R. Trepp, I. Marinoni, A. Perren // *Curr Oncol Rep.* – 2021. – V. 23, N 6. – P. 65.
40. Brieu, B. Radiochemotherapy Versus Surgery in Nonmetastatic Anorectal Neuroendocrine Carcinoma: A Multicenter Study by the Association des Gastro-Enterologues Oncologues / B. Brieu, C. Lepère, T. Walter, T. Lecomte, R. Guimbaud, S. Manfredi, D. Tougeron, F. Desseigne, N. Lourenco, P. Afchain, F. El Hajbi, B. Terris, P. Rougier, R. Coriat // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – V. 94, N 42. – e1864.
41. Broecker, J.S. Colon and Rectal Neuroendocrine Tumors: Are They Really One Disease? A Single-Institution Experience over 15 Years / J.S. Broecker, C.G. Ethun, L.M. Postlewait, N. Le, M. McInnis, M.C. Russell, P. Sullivan, D.A. Kooby, C.A. Staley, S.K. Maithel, K. Cardona // *Am Surg.* – 2018. – V. 84, N 5. – P. 717–726.
42. Byer, J. Efficacy of carboplatin and paclitaxel therapy in patients with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the anal canal / J. Byer, A. Mahipal, W.R. Dinwoodie // *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* – 2012. – V. 30, Suppl 34. – abstr.539.
43. Cai, W. Primary tumor location (right versus left side of the colon) and resection affect the survival of patients with liver metastases from colonic neuroendocrine carcinoma: a population-based study / W. Cai, W. Ge, J. Zhang, S. Xie, D. Wu, H. Hu, J. Mao // *Therap Adv Gastroenterol.* – 2021. – V. 14. – 17562848211036453.

44. Caplin, M. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms / M. Caplin, A. Sundin, O. Nillson, R.P. Baum, K.J. Klose, F. Kelestimur, U. Plockinger, M. Papotti, R. Salazar, A. Pascher; Barcelona Consensus Conference participants // *Neuroendocrinology*. – 2012. – V. 95, N 2. – P. 88–97.
45. Carlsen, E.A. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study / E.A. Carlsen, N. Fazio, D. Granberg, S. Grozinsky-Glasberg, H. Ahmadzadehfar, C.M. Grana, W.T. Zandee, J. Cwikla, M.A. Walter, P.S. Oturai, A. Rinke, A. Weaver, A. Frilling, S. Gritti, A.K. Arveschoug, A. Meirovitz, U. Knigge, H. Sorbye // *Endocr Relat Cancer*. – 2019. – V. 26, N 2. – P. 227–239.
46. Carvajal, R.D. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity / R.D. Carvajal, S.A. Spencer, W. Lydiatt // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2012. – V. 10, N 3. – P. 345–356.
47. Chen, H. Incidence, Surgical Treatment, and Prognosis of Anorectal Melanoma From 1973 to 2011: A Population-Based SEER Analysis / H. Chen, Y. Cai, Y. Liu, J. He, Y. Hu, Q. Xiao, W. Hu, K. Ding // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – V. 95, N 7. – e2770.
48. Cheng, H. Colonic squamous cell carcinoma in ulcerative colitis: Report of a case and review of the literature / H. Cheng, M.D. Sitrin, S.K. Satchidanand, J.M. Novak // *Can J Gastroenterol*. – 2007. – V. 21, N 1. – P. 47–50.
49. Cheung, M.C. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma / M.C. Cheung, E.A. Perez, M.A. Molina, X. Jin, J.C. Gutierrez, D. Franceschi, A.S. Livingstone, L.G. Koniaris // *J Gastrointest Surg*. – 2008. – V. 12, N 4. – P. 731–738.
50. Chiu, M.S. Comparison of outcomes between rectal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma / M.S. Chiu, V. Verma, N.R. Bennion, A.R. Bhirud, J. Li, M.E. Charlton, C. Are, C. Lin // *Cancer Med*. – 2016. – V. 5, N 12. – P. 3394–3402.
51. Choi, H. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment / H. Choi, C. Charnsangavej, S. de Castro Faria, E.P.

- Tamm, R.S. Benjamin, M.M. Johnson, H.A. Macapinlac, D.A. Podoloff // *AJR Am J Roentgenol.* – 2004. – V. 183, N 6. – P. 1619–1628.
52. Chou, C.-L. Clinical analysis and surgical results of primary colorectal sarcoma / C.-L. Chou, S.-C. Chang, T.-C. Lin, W.-S. Chen, J.-K. Jiang, H.-S. Wang, S.-H. Yang, A.F.-Y. Li, J.-K. Lin // *J Soc Colon Rectal Surgeon.* – 2010. – V. 21, N 4. – P. 161–168.
53. Christiansen, J. Excision of mid-rectal lesions by the Kraske sacral approach / J. Christiansen // *Br J Surg.* – 1980. – V. 67, N 9. – P. 651–652.
54. Chuong, M.D. Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal / M.D. Chuong, J.M. Freilich, S.E. Hoffe, W. Fulp, J.M. Weber, K. Almhanna, W. Dinwoodie, N. Rao, K.L. Meredith, R. Shridhar // *Gastrointest Cancer Res.* – 2013. – V. 6, N 2. – P. 39–45.
55. Clark, J. Treatment of primary rectal squamous cell carcinoma by primary chemoradiotherapy: should surgery still be considered a standard of care? / J. Clark, S. Cleator, R. Goldin, C. Lowdell, A. Darzi, P. Ziprin // *Eur J Cancer.* – 2008. – V. 44, N 16. – P. 2340–2343.
56. Clark, J.I. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma / J.I. Clark, C. Hofmeister, A. Choudhury, G. Matz, S. Collins, R. Bastian, E. Melian, B. Emami, G. Petruzzelli // *Cancer.* – 2001. – V. 92, N 9. – P. 2334–2340.
57. Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira, J.N. Vauthey, D. Dindo, R.D. Schulick, E. de Santibanes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi, R. Graf, R. Vonlanthen, R. Padbury, J.L. Cameron, M. Makuuchi // *Ann Surg.* – 2009. – V. 250, N 2. – P. 187–196.
58. Clifford, G.M. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale / G.M. Clifford, D. Georges, M.S. Shiels, E.A. Engels, A. Albuquerque, I.M. Poynten, A. de Pokomandy, A.M. Easson, E.A. Stier // *Int J Cancer.* – 2021. – V. 148, N 1. – P. 38–47.

59. Conte, B. High-Grade Neuroendocrine Colorectal Carcinomas: A Retrospective Study of 100 Patients / B. Conte, B. George, M. Overman, J. Estrella, Z.Q. Jiang, A. Mehrvarz Sarshekeh, R. Ferrarotto, P.M. Hoff, A. Rashid, J.C. Yao, S. Kopetz, A. Dasari // *Clin Colorectal Cancer*. – 2016. – V. 15, N 2. – P. e1–7.
60. Cooper, B.T. Anal cancer outcomes in patients treated with intensity modulated versus 3-dimensional chemoradiotherapy / B.T. Cooper, D. Grew, D. Bitterman // *J Clin Oncol*. – 2015. – V. 33, Suppl 3 – abstr 662.
61. Cooper, C.R. Colorectal sarcoma: more than a gastrointestinal stromal tumor / C.R. Cooper, B.F. Scully, S. Lee-Kong // *Transl Gastroenterol Hepatol*. – 2018. – V. 3, N 7. – 42.
62. Curtin, J.A. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma / J.A. Curtin, K. Busam, D. Pinkel, B.C. Bastian // *J Clin Oncol*. – 2006. – V. 24, N 26. – P. 4340–4346.
63. Das, A. Cancer registry databases: an overview of techniques of statistical analysis and impact on cancer epidemiology / A. Das // *Methods Mol Biol*. – 2009. – V. 471. – P. 31–49.
64. Das, A. Intensity modulated radiotherapy in anal canal squamous cell carcinoma: Implementation and outcomes / A. Das, M. Arunsingh, T. Bhattacharyya, S.S. Prasath, A. Balakrishnan, I. Mallick // *J Cancer Res Ther*. – 2021. – V. 17, N 4. – P. 975–981.
65. De Dosso, S. Molecular characterization and response to cetuximab in a patient with refractory squamous cell anal carcinoma / S. De Dosso, V. Martin, E. Zanellato, M. Frattini, P. Saletti // *Tumori*. – 2010. – V. 96, N 4. – P. 627–628.
66. Della Torre, S. Long-term complete response in metastatic poorly-differentiated neuroendocrine rectal carcinoma with a multimodal approach: A case report / S. Della Torre, G. de Nucci, P.M. Lombardi, S. Grandi, G. Manes, R. Bollina // *World J Clin Oncol*. – 2021. – V. 12, N 6. – P. 500–506.
67. Dematteo, R.P. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / R.P. Dematteo, K.V. Ballman, C.R. Antonescu, R.G. Maki, P.W. Pisters, G.D. Demetri,

M.E. Blackstein, C.D. Blanke, M. von Mehren, M.F. Brennan, S. Patel, M.D. McCarter, J.A. Polikoff, B.R. Tan, K. Owzar; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team // *Lancet*. – 2009. – V. 373, N 9669. – P. 1097–1104.

68. Demetri, G.D. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors / G.D. Demetri, M. von Mehren, C.D. Blanke, A.D. Van den Abbeele, B. Eisenberg, P.J. Roberts, M.C. Heinrich, D.A. Tuveson, S. Singer, M. Janicek, J.A. Fletcher, S.G. Silverman, S.L. Silberman, R. Capdeville, B. Kiese, B. Peng, S. Dimitrijevic, B.J. Druker, C. Corless, C.D. Fletcher, H. Joensuu // *N Engl J Med*. – 2002. – V. 347, N 7. – P. 472–480.

69. DeSantis, C.E. The burden of rare cancers in the United States / C.E. DeSantis, J.L. Kramer, A. Jemal // *CA Cancer J Clin*. – 2017. – V. 67, N 4. – P. 261–272.

70. Deshmukh, A.A. Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001–2015 / A.A. Deshmukh, R. Suk, M.S. Shiels, K. Sonawane, A.G. Nyitray, Y. Liu, M.M. Gaisa, J.M. Palefsky, K. Sigel // *J Natl Cancer Inst*. – 2020. – V. 112, N 8. – P. 829–838.

71. Dutta, S.W. Squamous cell carcinoma of the rectum: Practice trends and patient survival / S.W. Dutta, C.E. Alonso, M.R. Waddle, S.R. Khandelwal, E.M. Janowski, D.M. Trifiletti // *Cancer Med*. – 2018. – V. 7, N 12. – P. 6093–6103.

72. Dworak, O. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy / O. Dworak, L. Keilholz, A. Hoffmann // *Int J Colorectal Dis*. – 1997. – V. 12, N 1. – P. 19–23.

73. Eng, C. A Phase II Study of Capecitabine/Oxaliplatin With Concurrent Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal / C. Eng, A.A. Jacome, P. Das, G.J. Chang, M. Rodriguez-Bigas, J.M. Skibber, R.A. Wolff, W. Qiao, Y. Xing, S. Sethi, A. Ohinata, C.H. Crane // *Clin Colorectal Cancer*. – 2019. – V. 18, N 4. – P. 301–306.

74. Fadel, M.G. Clinicopathological factors and survival outcomes of signet-ring cell and mucinous carcinoma versus adenocarcinoma of the colon and rectum: a systematic

review and meta-analysis / M.G. Fadel, G. Malietzis, V. Constantinides, G. Pellino, P. Tekkis, C. Kontovounisios // *Discov Oncol.* – 2021. – V. 12, N 1. – 5.

75. Falch, C. Anorectal malignant melanoma: curative abdominoperineal resection: patient selection with 18F-FDG-PET/CT / C. Falch, S. Mueller, A. Kirschniak, M. Braun, A. Koenigsrainer, B. Klumpp // *World J Surg Oncol.* – 2016. – V. 14, N 1. – 185.

76. Farid, M. Localized gastrointestinal stromal tumor of the rectum: An uncommon primary site with prominent disease and treatment-related morbidities / M. Farid, M.J.F. Lee, M.H. Chew, W.S. Ong, A.N.H. Sairi, K.F. Foo, S.P. Choo, W.H. Koo, S. Ong, P.K. Koh // *Mol Clin Oncol.* – 2013. – V. 1, N 1. – P. 190–194.

77. Feola, T. Neuroendocrine Carcinomas with Atypical Proliferation Index and Clinical Behavior: A Systematic Review / T. Feola, R. Centello, F. Sesti, G. Puliani, M. Verrico, V. Di Vito, C. Di Gioia, O. Bagni, A. Lenzi, A.M. Isidori, E. Giannetta, A. Faggiano // *Cancers (Basel).* – 2021. – V. 13, N 6. – 1247.

78. Fields, A.C. Survival in Patients with High-Grade Colorectal Neuroendocrine Carcinomas: The Role of Surgery and Chemotherapy / A.C. Fields, P. Lu, B.M. Vierra, F. Hu, J. Irani, R. Bleday, J.E. Goldberg, G.M. Nash, N. Melnitchouk // *Ann Surg Oncol.* – 2019. – V. 26, N 4. – P. 1127–1133.

79. Flam, M. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study / M. Flam, M. John, T.F. Pajak, N. Petrelli, R. Myerson, S. Doggett, J. Quivey, M. Rotman, H. Kerman, L. Coia, K. Murray // *J Clin Oncol.* – 1996. – V. 14, N 9. – P. 2527–2539.

80. Fletcher, C.D. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach / C.D. Fletcher, J.J. Berman, C. Corless, F. Gorstein, J. Lasota, B.J. Longley, M. Miettinen, T.J. O’Leary, H. Remotti, B.P. Rubin, B. Shmookler, L.H. Sobin, S.W. Weiss // *Hum pathol.* – 2002. – V. 33, N 5. – P. 459–465.

81. Forastiere, A.A. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in

- advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393 / A.A. Forastiere, T. Leong, E. Rowinsky, B.A. Murphy, D.R. Vlock, R.C. DeConti, G.L. Adams // *J Clin Oncol.* – 2001. – V. 19, N 4. – P. 1088–1095.
82. Freites-Martinez, A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies / A. Freites-Martinez, N. Santana, S. Arias-Santiago, A. Viera // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* – 2021. – V. 112, N 1. – P. 90–92.
83. Frizelle, F.A. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: a clinical and histopathologic study / F.A. Frizelle, K.S. Hobday, K.P. Batts, H. Nelson // *Dis Colon Rectum.* – 2001. – V. 44, N 3. – P. 341–346.
84. Gajda, M. Melanoma as a surprising solution to the puzzle of intestinal obstruction / M. Gajda, G. Kamińska-Winciorek, I. Grzesiak, J. Wydmański // *An Bras Dermatol.* – 2016. – V. 91, 5 suppl 1 – P. 95–97.
85. Gatta, G. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study / G. Gatta, R. Capocaccia, L. Botta, S. Mallone, R. De Angelis, E. Ardanaz, H. Comber, N. Dimitrova, M.K. Leinonen, S. Siesling, J.M. van der Zwan, L. Van Eycken, O. Visser, M.P. Zakelj, L.A. Anderson, F. Bella, I. Kaire, R. Otter, C.A. Stiller, A. Trama; RARECAREnet working group // *Lancet Oncol.* – 2017. – V. 18, N 8. – P. 1022–1039.
86. Gatta, G. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe / G. Gatta, J.M. van der Zwan, P.G. Casali, S. Siesling, A.P. Dei Tos, I. Kunkler, R. Otter, L. Licitra, S. Mallone, A. Tavilla, A. Trama, R. Capocaccia, RARECARE working group // *Eur J Cancer.* – 2011. – V. 47, N 17. – P. 2493–2511.
87. Gay, N.D. Colorectal lymphoma: a review / N.D. Gay, A. Chen, C.Y. Okada // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2018. – V. 31, N 5. – P. 309–316.
88. Ghareeb, A. Toxicity and survival of anal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy / A. Ghareeb, K. Paramasevon, P. Mokool, H. van der Voet, M. Jha // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2019. – V. 101, N 3. – P. 168–175.

89. Giuliante, F. Liver-first approach for synchronous colorectal metastases: analysis of 7360 patients from the LiverMetSurvey registry / F. Giuliante L. Viganò, A.M. De Rose, D.F. Mirza, R. Lapointe, G. Kaiser, E. Barroso, A. Ferrero, H. Isoniemi, S. Lopez-Ben, I. Popescu, J.F. Ouellet, C. Hubert, J.M. Regimbeau, J.K. Lin, O.G. Skipenko, F. Ardito, R. Adam // *Ann Surg Oncol.* – 2021. – V. 28, N 13. – P. 8198–8208.
90. Gleeson, F.C. Endoscopically identified well-differentiated rectal carcinoid tumors: impact of tumor size on the natural history and outcomes / F.C. Gleeson, M.J. Levy, E.J. Dozois, D.W. Larson, L.M. Wong Kee Song, L.A. Boardman // *Gastrointest Endosc.* – 2014. – V. 80, N 1. – P. 144–151.
91. Glynne-Jones, R. The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been? / R. Glynne-Jones, J. Dunst, D. Sebag-Montefiore // *Ann Oncol.* – 2006. – V. 17, N 3. – P. 361–371.
92. Glynne-Jones, R. EXTRA – a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer / R. Glynne-Jones, H. Meadows, S. Wan, S. Gollins, M. Leslie, E. Levine, A.C. McDonald, S. Myint, L. Samuel, D. Sebag-Montefiore // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – V. 72, N 1. – P. 119–126.
93. Glynne-Jones, R. “Mind the gap” – the impact of variations in the duration of the treatment gap and overall treatment time in the first UK Anal Cancer Trial (ACT I) / R. Glynne-Jones, D. Sebag-Montefiore, R. Adams, A. McDonald, S. Gollins, R. James, J.M. Northover, H.M. Meadows, M. Jitlal; UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – V. 81, N 5. – P. 1488–1494.
94. Glynne-Jones, R. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial / R. Glynne-Jones, D. Sebag-Montefiore, H.M. Meadows, D. Cunningham, R. Begum, F. Adab, K. Benstead, R.J. Harte, J. Stewart, S. Beare // *Lancet Oncol.* – 2017. – V. 18, N 3. – P. 347–356.

95. Goffredo, P. Comparison of Anal Versus Rectal Staging in the Prognostication of Rectal Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Analysis / P. Goffredo, T.J. Robinson, J.M. Frakes, A.F. Utria, A.T. Scott, I. Hassan // *Dis Colon Rectum*. – 2019. – V. 62, N 3. – P. 302–308.
96. Gordeyev, S. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer with peritumoral abscesses and fistulas / S. Gordeyev, V. Ivanov, M. Fedianin, M. Chernikh, N. Kozlov, L. Petrov, D. Erygin, I. Gridasov, V. Kaushanskiy, D. Feoktistov, Z. Mamedli // *Strahlenther Onkol*. – 2022. – V. 198, N 2. – P. 201–208.
97. 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.A. Gorbounova, S.I. Tkachev, V.V. Glebovskaya, M.Y. Fedyanin, N.S. Besova, Y.E. Surayeva // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2017. – V. 80, N 3. – P. 623–629.
98. Guerra, G.R. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: An update and implications for treatment / G.R. Guerra, C.H. Kong, S.K. Warriar, A.C. Lynch, A.G. Heriot, S.Y. Ngan // *World J Gastrointest Surg*. – 2016. – V. 8, N 3. – P. 252–265.
99. Gunderson, L.L. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin / L.L. Gunderson, K.A. Winter, J.A. Ajani, J.E. Pedersen, J. Moughan, A.B. Benson 3rd, C.R. Thomas Jr., R.J. Mayer, M.G. Haddock, T.A. Rich, C.G. Willett // *J Clin Oncol*. – 2012. – V. 30, N 35. – P. 4344–4351.
100. Gunderson, L.L., Winter K. A., Ajani J. A., Pedersen J. E., Moughan J., Benson III A. B., Thomas Jr C. R., Mayer R. J., Haddock M. G., Rich T. A. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin / Gunderson L. L., Winter K. A., Ajani J. A., Pedersen J. E., Moughan J., Benson III A. B., Thomas Jr C. R., Mayer R. J., Haddock M. G., Rich T. A. // *Journal of clinical oncology*. – 2012. – T. 30, № 35. – C. 4344.

101. Guo, J. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial / J. Guo, R.D. Carvajal, R. Dummer, A. Hauschild, A. Daud, B.C. Bastian, S.N. Markovic, P. Queirolo, A. Arance, C. Berking, V. Camargo, D. Herchenhorn, T.M. Petrella, D. Schadendorf, W. Sharfman, A. Testori, S. Novick, S. Hertle, C. Nourry, Q. Chen, F.S. Hodi // *Ann Oncol.* – 2017. – V. 28, N 6. – P. 1380–1387.
102. Haddad, R. Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer / R. Haddad, S. Sonis, M. Posner, L. Wirth, R. Costello, P. Braschayko, A. Allen, A. Mahadevan, J. Flynn, E. Burke, Y. Li, R.B. Tishler // *Cancer.* – 2009. – V. 115, N 19. – P. 4514–4523.
103. Hajjar, R. High-grade neuroendocrine small-cell carcinoma of the anal canal: Long-term remission with chemoradiotherapy / R. Hajjar, C.S. Richard, F. Aubin, M.P. Campeau, G. Soucy, E. Broux // *J Clin Transl Res.* – 2021. – V. 7, N 1. – P. 121–126.
104. Han, K. Prospective evaluation of acute toxicity and quality of life after IMRT and concurrent chemotherapy for anal canal and perianal cancer / K. Han, B.J. Cummings, P. Lindsay, J. Skliarenko, T. Craig, L.W. Le, J. Brierley, R. Wong, R. Dinniwell, A.J. Bayley, L.A. Dawson, J. Ringash, M.K. Krzyzanowska, M.J. Moore, E.X. Chen, A.M. Easson, Z. Kassam, C. Cho, J. Kim // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. – V. 90, N 3. – P. 587–594.
105. Hentic, O. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3 / O. Hentic, P. Hammel, A. Couvelard, V. Rebours, M. Zappa, M. Palazzo, F. Maire, G. Goujon, A. Gillet, P. Levy, P. Ruzsniwski // *Endocr Relat Cancer.* – 2012. – V. 19, N 6. – P. 751–757.
106. Higgins, R. Concurrent carboplatin and paclitaxel with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervical cancer / R. Higgins, M. Bussey, W. Naumann, J. Hall, D. Tait, M. Haake // *Am J Obstet Gynecol.* – 2007. – V. 197, N 2. – P. 205.e1–5; discussion P. 205.e5–7.

107. Hirota, S. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors / S. Hirota, K. Isozaki, Y. Moriyama, K. Hashimoto, T. Nishida, S. Ishiguro, K. Kawano, M. Hanada, A. Kurata, M. Takeda, G. Muhammad Tunio, Y. Matsuzawa, Y. Kanakura, Y. Shinomura, Y. Kitamura // *Science*. – 1998. – V. 279, N 5350. – P. 577–580.
108. Hitt, R. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial / R. Hitt, L. Paz-Ares, A. Brandariz, D. Castellano, C. Pena, J.M. Millan, F. Calvo, D. Ortiz de Urbina, E. Lopez, J.J. Alvarez-Vicent, H. Cortes-Funes // *Ann Oncol*. – 2002. – V. 13, N 10. – P. 1665–1673.
109. Hodi, F.S. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin / F.S. Hodi, C.L. Corless, A. Giobbie-Hurder, J.A. Fletcher, M. Zhu, A. Marino-Enriquez, P. Friedlander, R. Gonzalez, J.S. Weber, T.F. Gajewski, S.J. O’Day, K.B. Kim, D. Lawrence, K.T. Flaherty, J.J. Luke, F.A. Collichio, M.S. Ernstoff, M.C. Heinrich, C. Beadling, K.A. Zukotynski, J.T. Yap, A.D. Van den Abbeele, G.D. Demetri, D.E. Fisher // *J Clin Oncol*. – 2013. – V. 31, N 26. – P. 3182–3190.
110. Holliday, E.B. Definitive Intensity-Modulated Chemoradiation for Anal Squamous Cell Carcinoma: Outcomes and Toxicity of 428 Patients Treated at a Single Institution / E.B. Holliday, V.K. Morris, B. Johnson, C. Eng, E.B. Ludmir, P. Das, B.D. Minsky, C. Taniguchi, G.L. Smith, E.J. Koay, A.C. Koong, M.E. Delclos, J.M. Skibber, M.A. Rodriguez-Bigas, Y.N. You, B.K. Bednarski, M.M. Tillman, G.J. Chang, K. Jennings, C.A. Messick // *Oncologist*. – 2022. – V. 27, N 1. – P. 40–47.
111. Holliday E. B., Morris V. K., Johnson B., Eng C., Ludmir E. B., Das P., Minsky B. D., Taniguchi C., Smith G. L., Koay E. J., Koong A. C., Delclos M. E., Skibber J. M., Rodriguez-Bigas M. A., You Y. N., Bednarski B. K., Tillman M. M., Chang G. J., Jennings K., Messick C. A. Definitive Intensity-Modulated Chemoradiation for Anal Squamous Cell Carcinoma: Outcomes and Toxicity of 428 Patients Treated at a Single Institution // *Oncologist*. – 2022. – T. 27, № 1. – C. 40-47.

112. Hryniuk, W.M. The calculation of received dose intensity / W.M. Hryniuk, M. Goodyear // *J Clin Oncol.* – 1990. – V. 8, N 12. – P. 1935–1937.
113. Hugen, N. Colorectal signet-ring cell carcinoma: benefit from adjuvant chemotherapy but a poor prognostic factor / N. Hugen, R.H. Verhoeven, V.E. Lemmens, C.J. van Aart, M.A. Elferink, S.A. Radema, I.D. Nagtegaal, J.H. de Wilt // *Int J Cancer.* – 2015. – V. 136, N 2. – P. 333–339.
114. Hyngstrom, J.R. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base / J.R. Hyngstrom, C.Y. Hu, Y. Xing, Y.N. You, B.W. Feig, J.M. Skibber, M.A. Rodriguez-Bigas, J.N. Cormier, G.J. Chang // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – V. 19, N 9. – P. 2814–2821.
115. Iddings, D.M. Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resection beneficial in all patients? / D.M. Iddings, A.J. Fleisig, S.L. Chen, M.B. Faries, D.L. Morton // *Ann Surg Oncol.* – 2010. – V. 17, N 1. – P. 40–44.
116. Iska, S. A Rare Case of Primary Rectal Squamous Cell Carcinoma and the Use of Cytokeratin Markers / S. Iska, K. Kumar // *Cureus.* – 2022. – V. 14, N 1. – e21175.
117. Jacobs-Cohen, R.J. Suppression of the melanogenic potential of migrating neural crest-derived cells by the branchial arches / R.J. Jacobs-Cohen, P.R. Wade, M.D. Gershon // *Anat Rec.* – 2002. – V. 268, N 1. – P. 16–26.
118. James, R. ACT II: the second UK phase III anal cancer trial / R. James, H. Meadows, S. Wan // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2005. – V. 17, N 5. – P. 364–366.
119. James, R.D. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial / R.D. James, R. Glynne-Jones, H.M. Meadows, D. Cunningham, A.S. Myint, M.P. Saunders, T. Maughan, A. McDonald, S. Essapen, M. Leslie, S. Falk, C. Wilson, S. Gollins, R. Begum, J. Ledermann, L. Kadalayil, D. Sebag-Montefiore // *Lancet Oncol.* – 2013. – V. 14, N 6. – P. 516–524.

120. James R. D., Glynne-Jones R., Meadows H. M., Cunningham D., Myint A. S., Saunders M. P., Maughan T., McDonald A., Essapen S., Leslie M., Falk S., Wilson C., Gollins S., Begum R., Ledermann J., Kadalayil L., Sebag-Montefiore D. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial // *Lancet Oncol.* – 2013. – T. 14, № 6. – C. 516-24.
121. Jaworski, R.C. Squamous cell carcinoma in situ arising in inflammatory cloacogenic polyps: report of two cases with PCR analysis for HPV DNA / R.C. Jaworski, S.A. Biankin, P.J. Baird // *Pathology.* – 2001. – V. 33, N 3. – P. 312–314.
122. Jayanand, S.B. Signet ring cell histology and non-circumferential tumors predict pathological complete response following neoadjuvant chemoradiation in rectal cancers / S.B. Jayanand, R.A. Seshadri, R. Tapkire // *Int J Colorectal Dis.* – 2011. – V. 26, N 1. – P. 23–27.
123. Jessup J.M. 2010 staging system for colon and rectal carcinoma / J.M. Jessup, L.L. Gunderson, F.L. Greene, M.K. Washington, C.C. Compton, L.H. Sobin, B. Minsky, R.M. Goldberg, S.R. Hamilton // *Ann Surg Oncol.* – 2011. – V. 18, N 6. – P. 1513–1517.
124. Johnson, N. Discrepancies between NCCN and ESMO guidelines in the management of anal cancer: a qualitative review / N. Johnson, G. Pellino, C. Simillis, S. Qiu, S. Nikolaou, D.L. Baird, S. Rasheed, P.P. Tekkis, C. Kontovounisios // *Updates Surg.* – 2017. – V. 69, N 3. – P. 345–349.
125. Judson, I. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial / I. Judson, J. Verweij, H. Gelderblom, J.T. Hartmann, P. Schöffski, J.-Y. Blay, J.M. Kerst, J. Sufliarsky, J. Whelan, P. Hohenberger, A. Krarup-Hansen, T. Alcindor, S. Marreaud, S. Litière, C. Hermans, C. Fisher, P.C. Hogendoorn, A.P. dei Tos, W.T. van der Graaf; European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Lancet Oncol.* – 2014. – V. 15, N 4. – P. 415–423.

126. Jung, Y.S. Risk factors associated with rectal neuroendocrine tumors: a cross-sectional study / Y.S. Jung, K.E. Yun, Y. Chang, S. Ryu, J.H. Park, H.J. Kim, Y.K. Cho, C.I. Sohn, W.K. Jeon, B.I. Kim, D.I. Park // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2014. – V. 23, N 7. – P. 1406–1413.
127. Jutten, E. Surgical treatment of anorectal melanoma: a systematic review and meta-analysis / E. Jutten, S. Kruijff, A.B. Francken, M.F. Lutke Holzik, B.L. van Leeuwen, H.L. van Westreenen, K.P. Wevers // *BJS Open.* – 2021. – V. 5, N 6. – zrab107.
128. Jutten, E. Survival following surgical treatment for anorectal melanoma seems similar for local excision and extensive resection regardless of nodal involvement / E. Jutten, S. Kruijff, A.B. Francken, H.L. van Westreenen, K.P. Wevers // *Surg Oncol.* – 2021. – V. 37. – 101558.
129. Kachnic, L.A. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy / L.A. Kachnic, H.K. Tsai, J.J. Coen, L.S. Blaszkowsky, K. Hartshorn, E.L. Kwak, J.D. Willins, D.P. Ryan, T.S. Hong // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – V. 82, N 1. – P. 153–158.
130. Kachnic, L.A. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal / L.A. Kachnic, K. Winter, R.J. Myerson, M.D. Goodyear, J. Willins, J. Esthappan, M.G. Haddock, M. Rotman, P.J. Parikh, H. Safran, C.G. Willett // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – V. 86, N 1. – P. 27–33.
131. Kalinsky, K. A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal melanoma: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607) / K. Kalinsky, S. Lee, K.M. Rubin, D.P. Lawrence, A.J. Iafrate, D.R. Borger, K.A. Margolin, M.M. Leitao Jr., A.A. Tarhini, H.B. Koon, A.L. Pecora, A.J. Jaslawski, G.I. Cohen, T.M. Kuzel, C.D. Lao, J.M. Kirkwood // *Cancer.* – 2017. – V. 123, N 14. – P. 2688–2697.
132. Kalkmann, J. Consensus report on the radiological management of patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST): recommendations of the German GIST

Imaging Working Group / J. Kalkmann, M. Zeile, G. Antoch, F. Berger, S. Diederich, D. Dinter, C. Fink, R. Janka, J. Stattaus; German GIST Imaging Working Group // *Cancer Imaging*. – 2012. – V. 12, N 1. – P. 126–135.

133. Kamada, Y. Thirty-three long-term survivors after cytoreductive surgery in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a retrospective descriptive study / Y. Kamada, K. Hida, H. Ishibashi, S. Sako, A. Mizumoto, M. Ichinose, N. Padmanabhan, S. Yoshida, Y. Yonemura // *World J Surg Oncol*. – 2021. – V. 19, N 1. – P. 31.

134. Kang, H. Rare tumors of the colon and rectum: a national review / H. Kang, J.B. O'Connell, M.J. Leonardi, M.A. Maggard, M.L. McGory, C.Y. Ko // *Int J Colorectal Dis*. – 2007. – V. 22, N 2. – P. 183–189.

135. Kasi, A. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Kasi, S. Abbasi, S. Handa, R. Al-Rajabi, A. Saeed, J. Baranda, W. Sun // *JAMA Netw Open*. – 2020. – V. 3, N 12. – e2030097.

136. Khalid, U. Pathogenesis, diagnosis and management of primary melanoma of the colon / U. Khalid, T. Saleem, A.M. Imam, M.R. Khan // *World J Surg Oncol*. – 2011. – V. 9. – P. 14.

137. Kim, J.H. Trends in the Incidence and Survival Rates of Colorectal Signet-Ring Cell Carcinoma in the South Korean Population: Analysis of the Korea Central Cancer Registry Database / J.H. Kim, H. Kim, J.W. Kim, H.M. Kim // *J Clin Med*. – 2021. – V. 10, N 18. – P. 4258.

138. Kim, J.Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors / J.Y. Kim, S.M. Hong, J.Y. Ro // *Ann Diagn Pathol*. – 2017. – V. 29. – P. 11–16.

139. Kim, S., Atezolizumab plus modified DCF (docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil) as first-line treatment for metastatic or locally advanced squamous cell anal carcinoma: A SCARCE-PRODIGE 60 randomized phase II study / F. Ghiringhelli, C. De La Fouchardiere, E. Francois, D.M. Smith, E. Samalin, D. Lopez-Trabada Ataz,

A. Parzy, J. Desrame, N. Baba-Hamed // *J Clin Oncology*. – 2022. – V.40, N16. – P.3508.

140. Kim, S. Pooled analysis of 115 patients from updated data of Epitopes-HPV01 and Epitopes-HPV02 studies in first-line advanced anal squamous cell carcinoma / S. Kim, A. Meurisse, L. Spehner, M. Stouvenot, E. François, B. Buecher, T. André, E. Samalin, M. Jary, T. Nguyen, F. El Hajbi, N. Baba-Hamed, S. Pernet, M.C. Kaminsky, O. Bouché, J. Desrame, M. Zoubir, F. Ghiringhelli, A. Parzy, C. de la Fouchardiere, F. Boulbair, Z. Lakkis, E. Klajer, M. Jacquin, J. Taieb, V. Vendrely, D. Vernerey, C. Borg // *Ther Adv Med Oncol*. – 2020. – V. 12. – 1758835920975356.

141. Kinjo, T. Squamous metaplasia induced by transfection of human papillomavirus DNA into cultured adenocarcinoma cells / T. Kinjo, K. Kamiyama, K. Chinen, T. Iwamasa, K. Kurihara, T. Hamada // *Mol Pathol*. – 2003. – V. 56, N 2. – P. 97–108.

142. Kolosov, A. Primary melanoma of the anorectal region: clinical and histopathological review of 17 cases. A retrospective cohort study / A. Kolosov, J. Leskauskaite, A. Dulskas // *Colorectal Dis*. – 2021. – V. 23, N 10. – P. 2706–2713.

143. Komatsubara, K.M. Carvajal R.D. The promise and challenges of rare cancer research / K.M. Komatsubara, R.D. Carvajal // *Lancet Oncol*. – 2016. – V. 17, N 2. – P. 136–138.

144. Kommalapati, A. Survival and prognostic factors in patients with rectal squamous cell carcinoma / A. Kommalapati, S.H. Tella, S. Yadav, G. Goyal, C. Hallemeier, L. Durgin, Z. Jin, A. Mahipal // *Eur J Surg Oncol*. – 2020. – V. 46, N 6. – P. 1111–1117.

145. Kong, C.S. Role of human papillomavirus in squamous cell metaplasia-dysplasia-carcinoma of the rectum / C.S. Kong, M.L. Welton, T.A. Longacre // *Am J Surg Pathol*. – 2007. – V. 31, N 6. – P. 919–925.

146. Korphaisarn, K. Signet ring cell colorectal cancer: genomic insights into a rare subpopulation of colorectal adenocarcinoma / K. Korphaisarn, V. Morris, J.S. Davis, M.J. Overman, D.R. Fogelman, B.K. Kee, A. Dasari, K.P.S. Raghav, I. Shureiqi, M. Trupti, R.A. Wolff, C. Eng, D.G. Menter, S. Hamilton, S. Kopetz // *Br J Cancer*. – 2019. – V. 121, N 6. – P. 505–510.

147. Kottakota, V. Clinical and oncological outcomes of surgery in Anorectal melanoma in Asian population: A 15 year analysis at a tertiary cancer institute / V. Kottakota, V. Warikoo, A. K. Yadav, A. Salunke, A. Jain, M. Sharma, S. Bhatt, K. Puj, S. Pandya // *Cancer Treat Res Commun.* – 2021. – V. 28. – 100415.
148. Kotze, P.G. Anal Squamous Cell Carcinoma: An Infrequent Challenge in the Management of Ulcerative Colitis Under Combination Therapy / P.G. Kotze, P. Zacharias, C. Claudio Saddy Rodrigues // *J Crohns Colitis.* – 2016. – V. 10, N 5. – P. 626–627.
149. Lacey, J.V. Jr. A Rare Cancer Opportunity / J.V. Lacey Jr. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2021. – V. 30, N 7. – P. 1300–1301.
150. Laufman, H. Primary linitis plastica type of carcinoma of the colon / H. Laufman, O. Saphir // *AMA Arch Surg.* – 1951. – V. 62, N 1. – P. 79–91.
151. Lei, X. Effect of surgical treatment for anorectal melanoma: a propensity score-matched analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results programme data / X. Lei, L. Qingqing, Y. Weijie, P. Li, C. Huang, Y. Kexun, C. Zihua // *BMJ Open.* – 2022. – V. 12, N 4. – e053339.
152. Leung, K.K. Squamous cell carcinoma of the rectum 21years after radiotherapy for cervical carcinoma / K.K. Leung, J. Heitzman, A. Madan // *Saudi J Gastroenterol.* – 2009. – V. 15, N 3. – P. 196–198.
153. Li, Q. Changes in Incidence and Survival by Decade of Patients With Primary Colorectal Lymphoma: A SEER Analysis / Q. Li, S. Mo, W. Dai, Y. Li, Y. Xu, X. Li, G. Cai, S. Cai // *Front Public Health.* – 2020. – V. 8. – 486401.
154. Li, Y.W. Grade G2 Rectal Neuroendocrine Tumor Is Much More Invasive Compared With G1 Tumor / Y.W. Li, Y.P. He, F.Q. Liu, J.J. Peng, S.J. Cai, Y. Xu, M.H. Wang // *Front Oncol.* – 2021. – V. 11. – 646536.
155. Lian, B. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN-alpha2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma / B. Lian, L. Si, C. Cui, Z. Chi, X. Sheng, L. Mao, S. Li, Y. Kong, B. Tang, J. Guo // *Clin Cancer Res.* – 2013. – V. 19, N 16. – P. 4488–4498.

156. Liao, C.-I. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers, Demographic Characteristics, and Vaccinations in the US, 2001–2017 / C.-I. Liao, A.A. Francoeur, D.S. Kapp, M.A.P. Caesar, W.K. Huh, J.K. Chan // *JAMA network open.* – 2022. – V. 5, N 3. – e222530.
157. Ling, C.R. Prognosis and value of preoperative radiotherapy in locally advanced rectal signet-ring cell carcinoma / C.R. Ling, R. Wang, M.J. Wang, J. Ping, W. Zhuang // *Sci Rep.* – 2017. – V. 7. – 45334.
158. Loganadane, G. Chemoradiation in rectal squamous cell carcinoma: Bi-institutional case series / G. Loganadane, S. Servagi-Vernat, A. Schernberg, M. Schlienger, E. Touboul, J.F. Bosset, F. Huguet // *Eur J Cancer.* – 2016. – V. 58. – P. 83–89.
159. Luna-Pérez, P. Colorectal sarcoma: analysis of failure patterns / P. Luna-Pérez, D.F. Rodríguez, L. Luján, I. Alvarado, J. Kelly, M.E. Rojas, S. Labastida, J.L. González // *J Surg Oncol.* – 1998. – V. 69, N 1. – P. 36–40.
160. Makadia, S. Human Papillomavirus Positive Squamous Cell Carcinoma of the Rectum / S. Makadia, I. Patel, K. Abusaada // *Cureus.* – 2020. – V. 12, N 7. – e9022.
161. Maplethorpe, E. The Importance of Cancer Registry Linkage for Studying Rare Cancers in Prospective Cohorts / E. Maplethorpe, E.V. Walker, T. Smith, F.G. Davis, Y. Yuan // *J Cancer Epidemiol.* – 2020. – V. 2020. – 2895276.
162. Mariolis-Sapsakos, T. Is sentinel node mapping useful in anorectal melanoma? / T. Mariolis-Sapsakos, J. Malamitsi, E. Yakoumakis, F. Orfanos // *Hell J Nucl Med.* – 2008. – V. 11, N 1. – P. 39–42.
163. Mathoulin-Pelissier, S. Evidence-based data and rare cancers: The need for a new methodological approach in research and investigation / S. Mathoulin-Pelissier, K. Pritchard-Jones // *Eur J Surg Oncol.* – 2019. – V. 45, N 1. – P. 22–30.
164. Matsuda, A. Abdominoperineal resection provides better local control but equivalent overall survival to local excision of anorectal malignant melanoma: a systematic review / A. Matsuda, M. Miyashita, S. Matsumoto, G. Takahashi, T.

Matsutani, T. Yamada, T. Kishi, E. Uchida // *Ann Surg.* – 2015. – V. 261, N 4. – P. 670–677.

165. Matsuda, A. HPV infection in an HIV-positive patient with primary squamous cell carcinoma of rectum / A. Matsuda, K. Takahashi, T. Yamaguchi, H. Matsumoto, H. Miyamoto, M. Kawakami, H. Kawachi, H. Suzuki, K. Furukawa, T. Tajiri, T. Mori // *Int J Clin Oncol.* – 2009. – V. 14, N 6. – P. 551–554.

166. McCarter, M.D. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence / M.D. McCarter, C.R. Antonescu, K.V. Ballman, R.G. Maki, P.W. Pisters, G.D. Demetri, C.D. Blanke, M. Von Mehren, M.F. Brennan, L. McCall, D.M. Ota, R.P. DeMatteo; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant Gist Study Team // *J Am Coll Surg.* – 2012. – V. 215, N 1. – P. 53–59.

167. Mehta, S. Impact of radiotherapy duration on overall survival in squamous cell carcinoma of the anus / S. Mehta, S.J. Ramey, D. Kwon, B.J. Rich, A.A. Ahmed, A. Wolfson, R. Yechieli, L. Portelance, E.A. Mellon // *J Gastrointest Oncol.* – 2020. – V. 11, N 2. – P. 277–290.

168. Meijer, S. Primary colorectal sarcoma: a retrospective review and prognostic factor study of 50 consecutive patients / S. Meijer, T. Peretz, J.J. Gaynor, C. Tan, S.I. Hajdu, M.F. Brennan // *Arch Surg.* – 1990. – V. 125, N 9. – P. 1163–1168.

169. Meluch, A.A. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial / A.A. Meluch, F.A. Greco, J.R. Gray, M. Thomas, V.M. Sutton, J.L. Davis, L.A. Kalman, D.W. Shaffer, K. Yost, D.A. Rinaldi, J.D. Hainsworth // *Cancer J.* – 2003. – V. 9, N 4. – P. 251–260.

170. Menkarios, C. Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans / C. Menkarios, D. Azria, B. Laliberté,

C.L. Moscardo, S. Gourgou, C. Lemanski, J.-B. Dubois, N. Aillères, P. Fenoglietto // *Radiat Oncol.* – 2007. – V. 2, N 1. – 41.

171. Menon, H. Management and outcomes of primary anorectal melanoma in the United States / H. Menon, R.R. Patel, T.R. Cushman, A. Amini, S.N. Seyedin, A.C. Adams, C. Lin, V. Verma // *Future Oncol.* – 2020. – V. 16, N 8. – P. 329–338.

172. Merola, E. Therapeutic strategies for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: State-of-the-art and future perspectives / E. Merola, A. Michielan, U. Rozzanigo, M. Erini, S. Sferrazza, S. Marcucci, C. Sartori, C. Trentin, G. de Pretis, F. Chierichetti // *World J Gastrointest Surg.* – 2022. – V. 14, N 2. – P. 78–106.

173. Meulendijks, D. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option / D. Meulendijks, L. Dewit, N. Tomasoia, H. van Tinteren, J. Beijnen, J. Schellens, A. Cats // *Br J Cancer.* – 2014. – V. 111, N 9. – P. 1726–1733.

174. Miliaras, S. Primary malignant melanoma of the ascending colon / S. Miliaras, I.A. Ziogas, K.S. Mylonas, V.N. Papadopoulos // *BMJ Case Rep.* – 2018. – V. 2018. – bcr2017223282.

175. Miliaras S., Ziogas I. A., Mylonas K. S., Papadopoulos V. N. Primary malignant melanoma of the ascending colon // *BMJ Case Rep.* – 2018. – T. 2018.

176. Mitchell, M.P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for anal cancer: outcomes and toxicity / M.P. Mitchell, M. Abboud, C. Eng, A.S. Beddar, S. Krishnan, M.E. Delclos, C.H. Crane, P. Das // *Am J Clin Oncol.* – 2014. – V. 37, N 5. – P. 461–466.

177. Mitchell M. P., Abboud M., Eng C., Beddar A. S., Krishnan S., Delclos M. E., Crane C. H., Das P. Intensity-modulated Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy for Anal Cancer: Outcomes and Toxicity // *Am J Clin Oncol.* – 2013. V. 37, N 5. – P. 461–466.

178. Mizushima, T. Primary colorectal signet-ring cell carcinoma: clinicopathological features and postoperative survival / T. Mizushima, M. Nomura, M. Fujii, H. Akamatsu,

H. Mizuno, H. Tominaga, J. Hasegawa, K. Nakajima, K. Yasumasa, M. Yoshikawa, T. Nishida // *Surg Today*. – 2010. – V. 40, N 3. – P. 234–238.

179. Modrek, A.S. Radiation therapy improves survival in rectal small cell cancer – Analysis of Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data / A.S. Modrek, H.C. Hsu, C.G. Leichman, K.L. Du // *Radiat Oncol*. – 2015. – V. 10. – 101.

180. Mollazadegan, K., Systemic Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma / K. Mollazadegan, S. Welin, J. Crona // *Curr Treat Options Oncol*. – 2021. – V. 22, N 8. – 68.

181. Montiel Ishino, F.A. A National Study of Colorectal Cancer Survivorship Disparities: A Latent Class Analysis Using SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Registries / F.A. Montiel Ishino, E.A. Odame, K. Villalobos, X. Liu, B. Salmeron, H. Mamudu, F. Williams // *Front Public Health*. – 2021. – V. 9. – 628022.

182. Moreno-Jimenez, M., Concomitant cisplatin, paclitaxel, and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: comparison of two different schedules / M. Moreno-Jimenez, J. Valero, J.M. Lopez-Picazo, L. Arbea, J. Aristu, M. Cambeiro, J. Alcalde, R. Martinez-Monge // *Am J Clin Oncol*. – 2010. – V. 33, N 2. – C. 137–143.

183. Morris, V.K. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study / V.K. Morris, M.E. Salem, H. Nimeiri, S. Iqbal, P. Singh, K. Ciombor, B. Polite, D. Deming, E. Chan, J.L. Wade, L. Xiao, T. Bekaii-Saab, L. Vence, J. Blando, A. Mahvash, W.C. Foo, C. Ohaji, M. Pasia, G. Bland, A. Ohinata, J. Rogers, A. Mehdizadeh, K. Banks, R. Lanman, R.A. Wolff, H. Streicher, J. Allison, P. Sharma, C. Eng // *Lancet Oncol*. – 2017. – V. 18, N 4. – P. 446–453.

184. Musio, D. Squamous cell carcinoma of the rectum: The treatment paradigm / D. Musio, F. De Felice, S. Manfreda, M. Balducci, E. Meldolesi, G.L. Gravina, V. Tombolini, V. Valentini // *Eur J Surg Oncol*. – 2015. – V. 41, N 8. – P. 1054–1058.

185. Myerson, R.J. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: an RTOG consensus panel contouring atlas / R.J. Myerson, M.C. Garofalo, I. El

- Naqa, R.A. Abrams, A. Apte, W.R. Bosch, P. Das, L.L. Gunderson, T.S. Hong, J.J. Kim, C.G. Willett, L.A. Kachnic // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – V. 74, N 3. – P. 824–830.
186. Nagaoka, T. Outcomes of Surgical Treatment for Patients with Anorectal Malignant Melanoma; Results of Nine Cases in a Single Institution / T. Nagaoka, T. Nagasaki, T. Akiyoshi, T. Mukai, T. Yamaguchi, E. Shinozaki, Y. Fukunaga // *J Anus Rectum Colon.* – 2021. – V. 5, N 2. – C. 192–196.
187. Nagtegaal, I.D. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington K.M., Carneiro F., I.A. Cree; WHO Classification of Tumours Editorial Board // *Histopathology.* – 2020. – V. 76, N 2. – P. 182–188.
188. Nahas, C.S. Squamous-cell carcinoma of the rectum: a rare but curable tumor / C.S. Nahas, J. Shia, R. Joseph, D. Schrag, B.D. Minsky, M.R. Weiser, J.G. Guillem, P.B. Paty, D.S. Klimstra, L.H. Tang, W.D. Wong, L.K. Temple // *Dis Colon Rectum.* – 2007. – V. 50, N 9. – C. 1393–1400.
189. Namikawa, K. Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma in Japan / K. Namikawa, N. Yamazaki // *Curr Treat Options Oncol.* – 2019. – V. 20, N 1. – 7.
190. Nassif, M.O. Systematic review of anorectal leiomyosarcoma: current challenges and recent advances / M.O. Nassif, R.A. Habib, L.Z. Almarzouki, N.H. Trabulsi // *World J Gastrointest Surg.* – 2019. – V. 11, N 8. – P. 334–341.
191. NCCN guidelines. NCCN clinical practice guidelines in oncology: anal carcinoma v.2.2015 [Electronic resource]. – Access mode: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf. Accessed: 23.01.2015.
192. Newell, F. Whole-genome landscape of mucosal melanoma reveals diverse drivers and therapeutic targets / F. Newell, Y. Kong, J.S. Wilmott, P.A. Johansson, P.M. Ferguson, C. Cui, Z. Li, S.H. Kazakoff, H. Burke, T.J. Dodds, A.M. Patch, K. Nones, V. Tembe, P. Shang, L. van der Weyden, K. Wong, O. Holmes, S. Lo, C. Leonard, S. Wood, Q. Xu, R.V. Rawson, P. Mukhopadhyay, R. Dummer, M.P. Levesque, G. Jönsson, X. Wang, I. Yeh, H. Wu, N. Joseph, B.C. Bastian, G.V. Long, A.J. Spillane,

- K.F. Shannon, J.F. Thompson, R.P.M. Saw, D.J. Adams, L. Si, J.V. Pearson, N.K. Hayward, N. Waddell, G.J. Mann, J. Guo, R.A. Scolyer // *Nat Commun.* – 2019. – V. 10, N 1. – 3163.
193. Nibir, I.L. Rectal Squamous Cell Cancer / I.L. Nibir, A.N. Chowdhury, J.W. Bollinger // *Cureus.* – 2021. – V. 13, N 5. – e15133.
194. Nigro, N.D. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report / N.D. Nigro, V.K. Vaitkevicius, B. Considine Jr. // *Dis Colon Rectum.* – 1974. – V. 17, N 3. – C. 354–356.
195. Nunez-Valdovinos, B. Neuroendocrine Tumor Heterogeneity Adds Uncertainty to the World Health Organization 2010 Classification: Real-World Data from the Spanish Tumor Registry (R-GETNE) / B. Nunez-Valdovinos, A. Carmona-Bayonas, P. Jimenez-Fonseca, J. Capdevila, A. Castano-Pascual, M. Benavent, J.J. Pi Barrio, A. Teule, V. Alonso, A. Custodio, M. Marazuela, A. Segura, A. Beguiristain, M. Llanos, M.P. Martinez Del Prado, J.A. Diaz-Perez, D. Castellano, I. Sevilla, C. Lopez, T. Alonso, R. Garcia-Carbonero // *Oncologist.* – 2018. – V. 23, N 4. – P. 422–432.
196. Ogata, D. Treatment outcomes and prognostic factors in 47 patients with primary anorectal malignant melanoma in the immune therapy era / D. Ogata, K. Tsutsui, K. Namikawa, K. Moritani, K. Nakama, S. Jinnai, A. Takahashi, S. Tsukamoto, Y. Kanemitsu, N. Yamazaki // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2022. – 10.1007/s00432-022-03933-2.
197. Ott, P. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal / P. Ott, S. Piha-Paul, P. Munster, M. Pishvaian, E. Van Brummelen, R. Cohen, C. Gomez-Roca, S. Ejadi, M. Stein, E. Chan, M. Simonelli, A. Morosky, S. Saraf, K. Emancipator, M. Koshiji, J. Bennouna // *Ann Oncol.* – 2017. – V. 28, N 5. – P. 1036–1041.
198. Ouhoumane, N. Squamous anal cancer: patient characteristics and HPV type distribution / N. Ouhoumane, M. Steben, F. Coutlée, T. Vuong, P. Forest, C. Rodier, R. Louchini, E. Duarte, P. Brassard // *Cancer Epidemiol.* – 2013. – V. 37, N 6. – P. 807–812.

199. Panageas, K.S. Clinical trial design for rare cancers: why a less conventional route may be required / K.S. Panageas // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2015. – V. 8, N 6. – P. 661–663.
200. Papaxoinis, G. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG) / G. Papaxoinis, S. Papageorgiou, D. Rontogianni, V. Kaloutsi, G. Fountzilias, N. Pavlidis, M. Dimopoulos, C. Tsatalas, N. Xiros, T. Economopoulos // *Leuk Lymphoma.* – 2006. – V. 47, N 10. – P. 2140–2146.
201. Park, S.S. Comparison of endoscopic submucosal dissection and transanal endoscopic microsurgery for T1 rectal neuroendocrine tumors: a propensity score-matched study / S.S. Park, B.C. Kim, D.E. Lee, K.S. Han, B. Kim, C.W. Hong, D.K. Sohn // *Gastrointest Endosc.* – 2021. – V. 94, N 2. – P. 408–415.e2.
202. Parker, N.A. Case Report: Management of rectal squamous cell carcinoma – a treatment dilemma / N.A. Parker, Y. Hussein Agha, C.S. Buess, D. Lalich, J.M. Deutsch // *F1000Res.* – 2020. – V. 9. – 503.
203. Party, U. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research // *Lancet.* – 1996. – V. 348, N 9034. – P. 1049–1054.
204. Patta, A. First-line cisplatin plus etoposide in high-grade metastatic neuroendocrine tumors of colon and rectum (MCRC NET): review of 8 cases / A. Patta, M. Fakhri // *Anticancer Res.* – 2011. – V. 31, N 3. – P. 975–978.
205. Peiffert, D. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial / D. Peiffert, L. Tournier-Rangeard, J.-P. Gérard, C. Lemanski, E. François, M. Giovannini, F. Cvitkovic, X. Mirabel, O. Bouché, E. Luporsi, T. Conroy, C. Montoto-Grillot, F. Mornex, A. Lusinchi, J.M. Hannoun-Lévi, J.F. Seitz, A. Adenis, C. Hennequin, B. Denis, M. Ducreux // *J Clin Oncol.* – 2012. – V. 30, N 16. – P. 1941–1948.

206. Perez, D.R. Locoregional lymphadenectomy in the surgical management of anorectal melanoma / D.R. Perez, A. Trakarnsanga, J. Shia, G.M. Nash, L.K. Temple, P.B. Paty, J.G. Guillem, J. Garcia-Aguilar, D. Bello, C. Ariyan, R.D. Carvajal, M.R. Weiser // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – V. 20, N 7. – P. 2339–2344.
207. Peron, J. Nonoperative management of squamous-cell carcinoma of the rectum / J. Peron, O. Bylicki, C. Laude, I. Martel-Lafay, C. Carrie, S. Racadot // *Dis Colon Rectum.* – 2015. – V. 58, N 1. – P. 60–64.
208. Petrella, T.M. Systemic adjuvant therapy for adult patients at high risk for recurrent cutaneous or mucosal melanoma: an Ontario Health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline / T.M. Petrella, G.G. Fletcher, G. Knight, E. McWhirter, S. Rajagopal, X. Song, T.D. Baetz // *Curr Oncol.* – 2020. – V. 27, N 1. – P. e43–e52.
209. Phan, L.K. Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case / L.K. Phan, P.M. Hoff // *Dis Colon Rectum.* – 2007. – V. 50, N 3. – P. 395–398.
210. Pikarsky A.J. Squamous cell carcinoma of the rectum in ulcerative colitis: case report and review of the literature / A.J. Pikarsky, B. Belin, J. Efron, S. Woodhouse, E.G. Weiss, S.D. Wexner, J.J. Nogueras // *Int J Colorectal Dis.* – 2007. – V. 22, N 4. – P. 445–447.
211. Piketty, C. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV / C. Piketty, H. Selinger-Leneman, A.-M. Bouvier, A. Belot, M. Mary-Krause, C. Duvivier, M. Bonmarchand, L. Abramowitz, D. Costagliola, S. Grabar // *J Clin Oncol.* – 2012. – V. 30, N 35. – P. 4360–4366.
212. Pillai, R.K. Rare cancers: Challenges & issues/ R.K. Pillai, K. Jayasree // *Indian J Med Res.* – 2017. – V. 145, N 1. – P. 17–27.
213. Pozos-Ochoa, L.I. Prognosis of Signet Ring Cell Carcinoma of the Colon and Rectum and their Distinction of Mucinous Adenocarcinoma with Signet Ring Cells. A Comparative Study / L.I. Pozos-Ochoa, L.S. Lino-Silva, A.M. Leon-Takahashi, R.A. Salcedo-Hernandez // *Pathol Oncol Res.* – 2018. – V. 24, N 3. – P. 609–616.

214. Prabhu, A. Retrospective Analysis of Patients with Signet Ring Subtype of Colorectal Cancer with Peritoneal Metastasis Treated with CRS & HIPEC / A. Prabhu, A. Brandl, S. Wakama, S. Sako, H. Ishibashi, A. Mizumoto, N. Takao, K. Noguchi, S. Motoi, M. Ichinose, Y. Liu, Y. Yonemura // *Cancers (Basel)*. – 2020. – V. 12, N 9. – 2526.
215. Psathakis D. Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: study matched for age, gender, grade, and stage / D. Psathakis, T.H. Schiedeck, F. Krug, E. Oevermann, P. Kujath, H.P. Bruch // *Dis Colon Rectum*. – 1999. – V. 42, N 12. – P. 1618–1625.
216. Puneekar, S.R. Characterization of a Novel Entity of G3 (High-grade Well-differentiated) Colorectal Neuroendocrine Tumors (NET) in the SEER Database / S.R. Puneekar, D. Kaakour, L. Masri-Lavine, C. Hajdu, E. Newman, D.J. Becker // *Am J Clin Oncol*. – 2020. – V. 43, N 12. – P. 846–849.
217. Quintas-Cardama, A. Complete response of stage IV anal mucosal melanoma expressing KIT Val560Asp to the multikinase inhibitor sorafenib / A. Quintas-Cardama, A.J. Lazar, S.E. Woodman, K. Kim, M. Ross, P. Hwu // *Nat Clin Pract Oncol*. – 2008. – V. 5, N 12. – P. 737–740.
218. Ragnarsson-Olding, B.K. Primary anorectal malignant melanomas within a population-based national patient series in Sweden during 40 years / B.K. Ragnarsson-Olding, P.J. Nilsson, L.B. Olding, B.R. Nilsson // *Acta Oncol*. – 2009. – V. 48, N 1. – P. 125–131.
219. Raiford, T. Epitheliomata of the lower rectum and anus / T. Raiford // *Surg Gynecol Obstet*. – 1933. – V. 57. – P. 21–35.
220. Raja, J. A case of primary melanoma of the transverse colon / J. Raja, R. Hegde, M. Srodon, A. Katoch, S. Kurtzman, Z. Zhang // *Cureus*. – 2017. – V. 9, N 10. – e1803.
221. Ramage, J.K. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms / J.K. Ramage, W.W. De Herder, G. Delle Fave, P. Ferolla, D. Ferone, T. Ito, P. Ruzniewski, A. Sundin, W. Weber, Z. Zheng-Pei, B. Taal, A.

- Pascher; Vienna Consensus Conference participants // *Neuroendocrinology*. – 2016. – V. 103, N 2. – P. 139–143.
222. Rao, S. International rare cancers initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAACT / S. Rao, F. Sclafani, C. Eng, R.A. Adams, M.G. Guren, D. Sebag-Montefiore, A. Benson, A. Bryant, C. Peckitt, E. Segelov, A. Roy, M.T. Seymour, J. Welch, M.P. Saunders, R. Muirhead, P. O'Dwyer, J. Bridgewater, S. Bhide, R. Glynn-Jones, D. Arnold, D. Cunningham // *J Clin Oncol*. – 2020. – V. 38, N 22. – P. 2510–2518.
223. Reddy, P. A rare case of metastatic malignant melanoma to the colon from an unknown primary / P. Reddy, C. Walker, B. Afonso // *Case Rep Gastrointest Med*. – 2014. – V. 2014. – 312902.
224. Rosulescu, A. Gastrointestinal stromal tumors of the colon and rectum / A. Rosulescu, N. Pechianu, M. Hortopan, M. Mihai, S. Dima, C. Stroescu, R. Zamfir, V. Brasoveanu, D. Leonard, C. Vasilescu, I. Popescu, V. Herlea // *Pol J Pathol*. – 2020. – V. 71, N 3. – P. 200–206.
225. Saleem, A.M. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm / A.M. Saleem, J.K. Paulus, A.P. Shapter, N.N. Baxter, P.L. Roberts, R. Ricciardi // *Obstet Gynecol*. – 2011. – V. 117, N 3. – P. 643–649.
226. Schmidtman, M. Zur kenntnis seltener krebsformen / M. Schmidtman // *Virchows Arch path Anat*. – 1919. – V. 226, N 1. – P. 100–118.
227. Schott, A.F. The National Clinical Trials Network: Conducting Successful Clinical Trials of New Therapies for Rare Cancers / A.F. Schott, J.J. Welch, C.F. Verschraegen, R. Kurzrock // *Semin Oncol*. – 2015. – V. 42, N 5. – P. 731–739.
228. Schwartz, L.H. RECIST 1.1 – Update and clarification: From the RECIST committee / L.H. Schwartz, S. Litiere, E. de Vries, R. Ford, S. Gwyther, S. Mandrekar, L. Shankar, J. Bogaerts, A. Chen, J. Dancey, W. Hayes, F.S. Hodi, O.S. Hoekstra, E.P. Huang, N. Lin, Y. Liu, P. Therasse, J.D. Wolchok, L. Seymour // *Eur J Cancer*. – 2016. – V. 62. – P. 132–137.

229. Sebag-Montefiore, D. Three cytotoxic drugs combined with pelvic radiation and as maintenance chemotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the anus (SCCA): long-term follow-up of a phase II pilot study using 5-fluorouracil, mitomycin C and cisplatin / D. Sebag-Montefiore, H.M. Meadows, D. Cunningham, P.N. Plowman, D.C. Hurman, N. Davidson, R. Grieve, E. Levine, R. Glynne-Jones // *Radiother Oncol.* – 2012. – V. 104, N 2. – P. 155–160.
230. Sethi, A.K. Concurrent Chemoradiation With 5-Fluorouracil and Mitomycin in Squamous Cell Carcinoma of the Rectum / A.K. Sethi // *Cureus.* – 2021. – V. 13, N 8. – e17518.
231. Shafqat, H. Survival of patients with neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: a population-based analysis / H. Shafqat, S. Ali, M. Salhab, A.J. Olszewski // *Dis Colon Rectum.* – 2015. – V. 58, N 3. – P. 294–303.
232. Shi, T. Chemotherapy is associated with increased survival from colorectal signet ring cell carcinoma with distant metastasis: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis / T. Shi, M. Huang, D. Han, X. Tang, Y. Chen, Z. Li, C. Liu, D. Xiang, T. Wang, Y. Chen, R. Wang, Z. Lei, X. Chu // *Cancer Med.* – 2019. – V. 8, N 4. – P. 1930–1940.
233. Shi, W.K. Long-term outcomes of transanal endoscopic microsurgery for the treatment of rectal neuroendocrine tumors / W.K. Shi, R. Hou, Y.H. Li, X.Y. Qiu, Y.X. Liu, B. Wu, Y. Xiao, J.L. Zhou, G.L. Lin // *BMC Surg.* – 2022. – V. 22, N 1. – 43.
234. Shia, J. Is nonsmall cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? / J. Shia, L.H. Tang, M.R. Weiser, B. Brenner, N.V. Adsay, E.B. Stelow, L.B. Saltz, J. Qin, R. Landmann, G.D. Leonard, D. Dhall, L. Temple, J.G. Guillem, P.B. Paty, D. Kelsen, W.D. Wong, D.S. Klimstra // *Am J Surg Pathol.* – 2008. – V. 32, N 5. – P. 719–731.
235. Shimaoka, S. Signet-ring cell carcinoma of the colon 7mm in size with peritonitis carcinomatosa / S. Shimaoka, T. Niihara, K. Tashiro, A. Matsuda, T. Nioh, H. Ohi, Y. Nishimata, H. Nishimata, H. Fujita, Y. Ohkura, M. Hamada // *J Gastroenterol.* – 2002. – V. 37, N 7. – P. 550–555.

236. Shoushtari, A.N. Clinical features and response to systemic therapy in a historical cohort of advanced or unresectable mucosal melanoma / A.N. Shoushtari, M.J. Bluth, D.A. Goldman, C. Bitas, R.A. Lefkowitz, M.A. Postow, R.R. Munhoz, G. Buchar, R.H. Hester, J.A. Romero, L.J. Fitzpatrick, M.R. Weiser, K.S. Panageas, J.D. Wolchok, P.B. Chapman, R.D. Carvajal // *Melanoma Res.* – 2017. – V. 27, N 1. – P. 57–64.
237. Skube, S.J. Colorectal lymphoma: a contemporary case series / S.J. Skube, E.G. Arsoniadis, M.L. Sulciner, S.R. Gilles, W.B. Gaertner, R.D. Madoff, G.B. Melton, B.A. Peterson, M.R. Kwaan // *Dis Colon Rectum.* – 2019. – V. 62, N 6. – P. 694–702.
238. Slessor, A.A. A systematic review of anal squamous cell carcinoma in inflammatory bowel disease / A.A. Slessor, A. Bhangu, M. Bower, R. Goldin, P.P. Tekkis // *Surg Oncol.* – 2013. – V. 22, N 4. – P. 230–237.
239. Smith, H.G. Less is more: A systematic review and meta-analysis of the outcomes of radical versus conservative primary resection in anorectal melanoma / H.G. Smith, J. Glen, N. Turnbull, H. Peach, R. Board, M. Payne, M. Gore, K. Nugent, M.J.F. Smith // *Eur J Cancer.* – 2020. – V. 135. – P. 113–120.
240. Smith, J.D. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum / J.D. Smith, D.L. Reidy, K.A. Goodman, J. Shia, G.M. Nash // *Ann Surg Oncol.* – 2014. – V. 21, N 9. – P. 2956–2962.
241. Smrke, A. Update on systemic therapy for advanced soft-tissue sarcoma / A. Smrke, Y. Wang, C. Simmons // *Curr Oncol.* – 2020. – V. 27, N S1. – P. 25–33.
242. TNM classification of malignant tumours / Ed. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. – John Wiley & Sons, 2011.
243. Sorbye, H. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma / H. Sorbye, J. Strosberg, E. Baudin, D.S. Klimstra, J.C. Yao // *Cancer.* – 2014. – V. 120, N 18. – P. 2814–2823.
244. Sorbye, H. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study / H. Sorbye, S. Welin, S.W. Langer, L.W. Vestermarck, N. Holt, P. Osterlund, S. Dueland, E. Hofslis, M.G. Guren, K. Ohrling, E. Birkemeyer, E. Thiis-

- Evensen, M. Biagini, H. Gronbaek, L.M. Soveri, I.H. Olsen, B. Federspiel, J. Assmus, E.T. Janson, U. Knigge // *Ann Oncol.* – 2013. – V. 24, N 1. – P. 152–160.
245. Soreide K. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies / K. Soreide, O.M. Sandvik, J.A. Soreide, V. Giljaca, A. Jureckova, V.R. Bulusu // *Cancer Epidemiol.* – 2016. – V. 40. – P. 39–46.
246. Sotlar, K. Human papillomavirus type 16-associated primary squamous cell carcinoma of the rectum / K. Sotlar, G. Koveker, C. Aepinus, H.C. Selinka, R. Kandolf, B. Bultmann // *Gastroenterology.* – 2001. – V. 120, N 4. – P. 988–994.
247. Spencer, K.R. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Biology and Treatment / K.R. Spencer, J.M. Mehnert // *Cancer Treat Res.* – 2016. – V. 167. – P. 295–320.
248. Stanojević, G. Rare Tumors of the Colon and Rectum / G. Stanojević, Z. Krivokapić // *Colorectal Cancer – Surgery, Diagnostics and Treatment*; ed. J.S. Khan. – IntechOpen, 2014.
249. Stefanou, A. Anorectal melanoma / A. Stefanou, S.P. Nalamati // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2011. – V. 24, N 3. – P. 171–176.
250. Stramare, R. Imaging features, differential diagnosis and management of leiomyosarcomas: case series and review of the literature / R. Stramare, G. Orsatti, S. Attar, M. Rastrelli, A. Brunello, C. Bortolanza, P. Ortolan, A. Coran // *J Canc Sci Ther.* – 2016. – V. 8. – N. 84–91.
251. Sturgeon, J.D. Definitive Chemoradiation for Squamous Cell Carcinoma of the Rectum / J.D. Sturgeon, C.H. Crane, S. Krishnan, B.D. Minsky, J.M. Skibber, M.A. Rodriguez-Bigas, G.J. Chang, Y.N. You, C. Eng, P. Das // *Am J Clin Oncol.* – 2017. – V. 40, N 2. – P. 163–166.
252. Sun, J. Prognosis and efficiency of adjuvant therapy in resected colon signet-ring cell carcinoma / J. Sun, X. Wang, P. Gao, Y. Song, X. Chen, Y. Sun, D. Yu, X. Lv, Z. Wang // *Transl Cancer Res.* – 2018. – V. 7, N 4. – P. 1006–1025.
253. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel,

- M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – V. 71, N 3. – P. 209–249.
254. Syed, H.R. Melanoma and the Gastrointestinal (GI) Tract: Maintaining a High Index of Suspicion / H.R. Syed, S. Shekar, A. Aravanti // *Cureus.* – 2021. – V. 13, N 2. – e13408.
255. Tahir, M. A rare case of primary diffuse large B-cell lymphoma of the colon / M. Tahir, K. Samad, T. Koenig, P. Viswanathan // *AME Case Rep.* – 2018. – V. 2. – 28.
256. Tamhankar, A.S. Signet ring colorectal carcinoma: Do we need to improve the treatment algorithm? / A.S. Tamhankar, P. Ingle, R. Engineer, M. Bal, V. Ostwal, A. Saklani // *World J Gastrointest Oncol.* – 2016. – V. 8, N 12. – P. 819–825.
257. Tanjak, P. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study / P. Tanjak, B. Suktitipat, N. Vorasan, P. Juengwiwattanakit, B. Thientrong, C. Songjang, S. Therasakvichya, S. Laiteerapong, V. Chinswangwatanakul // *BMC Cancer.* – 2021. – V. 21, N 1. – 1045.
258. Taylor, J.P. Treatment Strategies and Survival Trends for Anorectal Melanoma: Is it Time for a Change? / J.P. Taylor, M. Stem, D. Yu, S.Y. Chen, S.H. Fang, S.L. Gearhart, B. Safar, J.E. Efron // *World J Surg.* – 2019. – V. 43, N 7. – P. 1809–1819.
259. Theodoropoulos, D.G. Gastrointestinal tumors of the colon and rectum / D.G. Theodoropoulos // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2011. – V. 24, N 3. – P. 161–170.
260. Thiels, C.A. Outcomes of primary colorectal sarcoma: a National Cancer Data Base (NCDB) review / C.A. Thiels, J.R. Bergquist, A.C. Krajewski, H.E. Lee, H. Nelson, K.L. Mathis, E.B. Habermann, R.R. Cima // *J Gastrointest Surg.* – 2017. – V. 21, N 3. – P. 560–568.
261. Thind, G. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I–III anal squamous cell carcinoma / G. Thind, B. Johal, M. Follwell, H.F. Kennecke // *Radiat Oncol.* – 2014. – V. 9. – 124.
262. Trama, A. Data quality in rare cancers registration: the report of the RARECARE data quality study / A. Trama, R. Marcos-Gragera, M.J. Sanchez Perez, J.M. van der Zwan, E. Ardanaz, C. Bouchardy, J.M. Melchor, C. Martinez, R. Capocaccia, M.

Vicentini, S. Siesling, G. Gatta; RARECARE working group contributing to the data quality study // *Tumori*. – 2017. – V. 103, N 1. – P. 22–32.

263. Ueberroth, B.E. Neuroendocrine Carcinoma of the Anus and Rectum: Patient Characteristics and Treatment Options / B.E. Ueberroth, A.J. Liu, J.S. Starr, T.J. Hobday, J.B. Ashman, N. Mishra, T.S. Bekaii-Saab, T.R. Halfdanarson, M.B. Sonbol // *Clin Colorectal Cancer*. – 2021. – V. 20, N 2. – P. e139–e149.

264. van der Valk, M. Registry of 1009 patients in the International Watch & Wait database (IWWD) for rectal cancer: Results of clinical complete responders / M. van der Valk, D. Hilling, E. Bastiaannet, E. M.-K. Kranenbarg // *Lancet*. – 2018. – V. 391, N 10139. – P. 2537–2545.

265. van Meerten, E. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study / E. van Meerten, K. Muller, H.W. Tilanus, P.D. Siersema, W.M. Eijkenboom, H. van Dekken, T.C. Tran, A. van der Gaast // *Br J Cancer*. – 2006. – V. 94, N 10. – P. 1389–1394.

266. Voong, K.R. Chemoradiation for High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Rectum and Anal Canal / K.R. Voong, A. Rashid, C.H. Crane, B.D. Minsky, S. Krishnan, J.C. Yao, R.A. Wolff, J.M. Skibber, B.W. Feig, G.J. Chang, P. Das // *Am J Clin Oncol*. – 2017. – V. 40, N 6. – P. 555–560.

267. Wanebo, H.J. Anorectal melanoma / H.J. Wanebo, J.M. Woodruff, G.H. Farr, S.H. Quan // *Cancer*. – 1981. – V. 47, N 7. – P. 1891–1900.

268. Wang, L. Does signet ring cell carcinoma component signify worse outcomes for patients with colorectal cancer? / L. Wang, Y. Hirano, G. Heng, T. Ishii, H. Kondo, K. Hara, N. Obara, M. Asari, T. Kato, S. Yamaguchi // *Asian J Surg*. – 2021. – V. 44, N 1. – P. 105–110.

269. Wang, Z.J. Analysis of 72 patients with colorectal high-grade neuroendocrine neoplasms from three Chinese hospitals / Z.J. Wang, K. An, R. Li, W. Shen, M.D. Bao, J.H. Tao, J.N. Chen, S.W. Mei, H.Y. Shen, Y.B. Ma, F.Q. Zhao, F.Z. Wei, Q. Liu // *World J Gastroenterol*. – 2019. – V. 25, N 34. – P. 5197–5209.

270. Weber, D.C. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy / D.C. Weber, J.M. Kurtz, A.S. Allal // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2001. – V. 50, N 3. – P. 675–680.
271. Wei, Z. The prognostic factors of primary colorectal sarcoma and the clinical outcomes of negative lymph node dissection / Z. Wei, R. Mao, Y. Zhang, X. Bi, J. Zhou, Z. Li, Z. Huang, X. Chen, J. Zhao, H. Zhao, J. Cai // *Ann Transl Med.* – 2021. – V. 9, N 3. – 250.
272. Weinstock, B. Clinical and prognostic features of rectal neuroendocrine tumors / B. Weinstock, S.C. Ward, N. Harpaz, R.R. Warner, S. Itzkowitz, M.K. Kim // *Neuroendocrinology.* – 2013. – V. 98, N 3. – P. 180–187.
273. Weng, M.T. Characteristics of primary signet ring cell carcinoma of colon and rectum: a case control study / M.T. Weng, K.H. Chao, C.C. Tung, H.C. Chang, I.L. Shih, B.R. Lin, M.J. Shieh, C.T. Shun, J.M. Wong, S.C. Wei // *BMC Gastroenterol.* – 2022. – V. 22, N 1. – 173.
274. White, E.C. Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin / E.C. White, K. Eriksson, A. Aleshin // *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* – 2013. – V. 31, Suppl. – abstr. e15001.
275. White, E.C. Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin-C / E.C. White, K. Goldman, A. Aleshin, W.W. Lien, A.R. Rao // *Radiother Oncol.* – 2015. – V. 117, N 2. – P. 240–245.
276. Williams, G.T. Squamous carcinoma of the colorectum and its genesis / G.T. Williams, A.J. Blackshaw, B.C. Morson // *J Pathol.* – 1979. – V. 129, N 3. – P. 139–147.
277. Wu, S.G. Preoperative radiotherapy improves survival in rectal signet-ring cell carcinoma – a population-based study / S.G. Wu, W.W. Zhang, J.Y. Sun, Z.Y. He, G.Q. Su, F.Y. Li // *Radiat Oncol.* – 2017. – V. 12, N 1. – 141.

278. Wu, Z. The efficacy of chemotherapy and operation in patients with colorectal neuroendocrine carcinoma / Z. Wu, D. Yu, S. Zhao, P. Gao, Y. Song, Y. Sun, X. Chen, Z. Wang // *J Surg Res.* – 2018. – V. 225. – P. 54–67.
279. Xiang, Y. Analysis of 78 Cases of Primary Gastrointestinal Lymphoma / Y. Xiang, L. Yao // *J Healthc Eng.* – 2022. – V. 2022. – 3414302.
280. Xu, C.W. Analysis of mutation of the c-Kit gene and *PDGFRA* in gastrointestinal stromal tumors / C.W. Xu, S. Lin, W.L. Wang, W.B. Gao, J.Y. Lv, J.S. Gao, L.Y. Zhang, Y. Li, L. Wang, Y.P. Zhang, Y.W. Tian // *Exp Ther Med.* – 2015. – V. 10, N 3. – P. 1045–1051.
281. Yang, L.L. Clinicopathological characteristics and survival in colorectal signet ring cell carcinoma: a population-based study / L.L. Yang, M. Wang, P. He // *Sci Rep.* – 2020. – V. 10, N 1. – 10460.
282. Yang, W. The effect of neoadjuvant imatinib therapy on outcome and survival in rectal gastrointestinal stromal tumors: A multiinstitutional study / W. Yang, Q. Liu, G. Lin, B. Zhang, H. Cao, Y. Zhao, L. Xia, F. Feng, Z. Xiong, J. Hu, Y. Ye, K. Tao, P. Zhang // *J Surg Oncol.* – 2021. – V. 124, N 7. – P. 1128–1135.
283. Yang, Y. A systematic and comprehensive analysis of colorectal squamous cell carcinoma: Implication for diagnosis and treatment / Y. Yang, J. Yu, J. Hu, C. Zhou, J. Niu, H. Ma, J. Han, S. Fan, Y. Liu, Y. Zhao, L. Zhao, G. Wang // *Cancer Med.* – 2022. – V. 11, N 12. – P. 2492–2502.
284. Yde, S.S. Mucosal Melanoma: a Literature Review / S.S. Yde, P. Sjoegren, M. Heje, L.B. Stolle // *Curr Oncol Rep.* – 2018. – V. 20, N 3. – 28.
285. Yeung, H.M. A Rare Case of Primary Anorectal Melanoma and a Review of the Current Landscape of Therapy / H.M. Yeung, B. Gupta, B. Kamat // *J Community Hosp Intern Med Perspect.* – 2020. – V. 10, N 4. – P. 371–376.
286. Yi, N.H. Primary malignant melanoma without melanosis of the colon / N.H. Yi, J.W. Lee, S.H. Lee, J.H. Kim, S.R. Jee, S.Y. Seol // *Intest Res.* – 2019. – V. 17, N 4. – P. 561–564.

287. Yu, S.K. Magnetic resonance imaging defined mucinous rectal carcinoma is an independent imaging biomarker for poor prognosis and poor response to preoperative chemoradiotherapy / S.K. Yu, M. Chand, D.M. Tait, G. Brown // *Eur J Cancer*. – 2014. – V. 50, N 5. – P. 920–927.
288. Yun, S.O. Clinical Significance of Signet-Ring-Cell Colorectal Cancer as a Prognostic Factor / S.O. Yun, Y.B. Cho, W.Y. Lee, H.C. Kim, S.H. Yun, Y.A Park., J.W. Huh // *Ann Coloproctol*. – 2017. – V. 33, N 6. – P. 232–238.
289. Zanwar, S. Rectal GIST – Outcomes and viewpoint from a tertiary cancer center / S. Zanwar, V. Ostwal, A. Sahu, D. Jain, A. Ramaswamy, A. Saklani, M. Ramadwar, N. Shetty, S.V. Shrikande // *Indian J Gastroenterol*. – 2016. – V. 35, N 6. – P. 445–449.
290. Zhang, P. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin as the first-line therapy for patients with advanced, poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: A randomized phase 2 study / P. Zhang, J. Li, J. Li, X. Zhang, J. Zhou, X. Wang, Z. Peng, L. Shen, M. Lu // *Cancer*. – 2020. – V. 126, S9. – P. 2086–2092.
291. Zhang, S. Localized primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma received a surgical approach: an analysis of prognostic factors and comparison of staging systems in 101 patients from a single institution / S. Zhang, L. Wang, D. Yu, Y. Shen, S. Cheng, L. Zhang, Y. Qian, Z. Shen, Q. Li, W. Zhao // *World J Surg Oncol*. – 2015. – V. 13. – 246.
292. Zhao, B. Outcomes for a Large Cohort of Patients with Rectal Neuroendocrine Tumors: an Analysis of the National Cancer Database / B. Zhao, H.M. Hollandsworth, N.E. Lopez, L.A. Parry, B. Abbadessa, B.C. Cosman, S.L. Ramamoorthy, S. Eisenstein // *J Gastrointest Surg*. – 2021. – V. 25, N 2. – P. 484–491.
293. Zhao, F. Incidence, survival of primary colorectal lymphoma over 40 years and a nomogram based on SEER database and an independent validation / F. Zhao, L. Huang, J. Chen, S. Mei, Z. Wang, F. Wei, J. Li, T. Xiao, W. Zhao, Q. Liu // *Research square*. – 2022. – V. 23, N 4. – P.323-327.

294. Zhao, Z. The value of adjuvant chemotherapy in stage II/III colorectal signet ring cell carcinoma / Z. Zhao, N. Yan, S. Pan, D.W. Wang, Z.W. Li // *Sci Rep.* – 2020. – V. 10, N 1. – 14126.
295. Zhou, Y. Rectal Signet Ring Cell Carcinoma: Post-Chemoradiotherapy Evaluation by MRI and Corresponding to Pathology / Zhou Y., Li Q., Y. Mao // *Front Surg.* – 2022. – V. 9. – 841645.