

АНИСКИН АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ СРЕДНЕ- И
НИЖНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Мамедли Заман Заур оглы

Официальные оппоненты:

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

Чернышов Станислав Викторович доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением малоинвазивной онкопроктологии №6 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих».

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «15» декабря 2022 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

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

Автореферат разослан «.....» 2022 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) в настоящее время считается одной из наиболее актуальных проблем современной онкопроктологии. Заболеваемость раком прямой кишки растет. В 2020 г. на территории Российской Федерации зарегистрировано 28 413 новых случаев рака прямой кишки, из них около 30% пришлось на местнораспространенную форму. Этим термином характеризуются опухоли, для удаления которых в радикальном объеме требуется хирургическая резекция за пределами мезоректального слоя. Данное понятие было принято в 2013 году группой Beyond TME Collaborative, в которую вошли хирурги, радиологи и патоморфологи из Ассоциации британских и ирландских колопроктологов, ассоциации колопроктологов Европы и Ассоциации тазовых хирургов. Использование только хирургического метода лечения в данной категории пациентов показало неудовлетворительные результаты лечения – низкая частота выполнения R0 резекций (47%) и высокая частота развития локорегионарных рецидивов (до 75%), что отразилось на отдаленных показателях выживаемости у данной категории больных [5-летняя выживаемость (57%)].

С современных позиций приоритетным методом лечения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки является неoadьювантная лучевая терапия на фоне приема препаратов фторпиримидинового ряда (5-ФУ, капецитабин), хирургическое лечение и адьювантная химиотерапия (АХТ), в совокупности обеспечивающие оптимальный локальный контроль. Однако ведущей причиной низкой выживаемости пациентов является переход опухолевого процесса из фазы местного роста в фазу генерализации. Вероятнее всего, это обусловлено малой частотой проведения всех запланированных курсов АХТ из-за низких показателей комплаентности пациентов. По данным ряда работ, только от 43% до 77% пациентов завершают необходимое адьювантное лечение.

Перенос лекарственной терапии из адьювантного периода в неoadьювантный рассматривается как возможный вариант комбинированного

лечения МРРПК. Проведение лекарственного лечения в качестве этапа, предшествующего хирургическому, увеличивает вероятность соблюдения оптимального временного интервала между курсами химиотерапии в силу меньшей истощенности ресурсов организма. В ряде исследований использование комбинации химиотерапии и химиолучевой терапии в неоадьювантном режиме рассматривалось как потенциально успешный вариант реализации системного контроля.

В связи с этим с 2017 года в американских рекомендациях NCCN допускается использование опции, сочетающей применение химиотерапии в комбинации с химиолучевой терапией на предоперационном этапе. Авторы считают, что важной особенностью данной стратегии является ранняя профилактика диссеминации опухолевого процесса, а также потенциальная возможность увеличить частоту достижения «полного» патоморфологического ответа.

Полный лечебный патоморфологический ответ опухоли имеет не только научный, но и практический интерес, поскольку влияет на прогноз лечения, что было продемонстрировано в ряде проведенных исследований, где была показана корреляция полного лечебного патоморфологического ответа опухоли с меньшей частотой местного рецидивирования, отдаленного метастазирования и увеличением выживаемости пациентов.

Следовательно, неоадьювантная химиолучевая терапия в сочетании с химиотерапией может обеспечить оптимальный локальный и повысить системный контроль над опухолевым процессом, и тем самым повлиять на улучшение отдаленных онкологических результатов лечения пациентов с местнораспространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки.

Цель исследования

Оценить роль неоадьювантной химиотерапии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки.

Задачи исследования

1. Оценить влияние неоадьювантной химиотерапии на частоту достижения полного патоморфологического ответа у больных местнораспространенным раком прямой кишки.
2. Оценить частоту развития послеоперационных осложнений в зависимости от варианта неоадьювантной терапии.
3. Проанализировать результаты исследуемой схемы лечения по частоте возникновения токсичности в сравнении со стандартной схемой лечения.
4. Сравнить частоту выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств у больных местнораспространенным раком прямой кишки после неоадьювантного этапа лечения в группах сравнения.
5. Сравнить отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки по показателям общей и безрецидивной трехлетней выживаемости.

Методология и методы исследования

Объем исследуемой группы рассчитан исходя из гипотезы о возможности повышения частоты полного патоморфологического ответа с 10% до 30 % (ожидаемая частота при добавлении неоадьювантной ХТ). При уровне ошибки первого рода $\alpha=0,05$ и мощности исследования 80% ($\beta= 20\%$) в исследуемую и контрольную группу было включено по 71 пациенту.

В одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование включены мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки, стадией опухолевого процесса $T_{\geq 3}(CRM+)N0-2M0$: $T_{\geq 3}$ [опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку без/с поражением соседних органов и структур]; CRM+ [CRM – circumferential resection margin, латеральный край резекции; вовлечение опухолью мезоректальной фасции, которая считается пораженной при локализации опухолевой ткани на расстоянии ≤ 1 мм от нее], N0–

2 [наличие/отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов]; отсутствие отдаленных метастазов.

В контрольной группе предоперационный этап состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной лучевой терапии суммарной очаговой дозы (СОД) 50-56 Гр на фоне приема капецитабина в дни проведения ЛТ (по 825 мг/м² 2 раза в сутки внутрь).

В исследуемой группе предоперационный этап состоял из четырех курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме CapOx (Оксалиплатин 130 мг/м², Капецитабин 2000 мг/м²) и пролонгированного курса дистанционной конформной лучевой терапии СОД 50-56 Гр на фоне приема капецитабина в дни проведения ЛТ (по 825 мг/м² 2 раза в сутки внутрь).

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц "Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru, SPSS 21.0 for Windows. Различия считались достоверными при уровне ошибки первого рода $\leq 0,05$. Количественные критерии сравнивали с использованием Хи-квадрат теста. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера. Для сравнения показателей выживаемости использовался log-rank test. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P. При одно- и многофакторном (включались параметры однофакторного анализа при уровне ошибки первого рода $\leq 0,05$) анализе в зависимости от типа анализируемой переменной использовался метод регрессии Кокса или логистический регрессионный анализ.

Научная новизна

Впервые в России на большом клиническом материале отделения колопроктологии «Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России был проведен сравнительный анализ комбинации предоперационной химиолучевой терапии и курсов химиотерапии у пациентов МРРПК средне- и нижеампулярного отделов и стандартной методики лечения данной когорты больных по частоте регрессии

опухолевого процесса, достижению полного морфологического ответа и улучшению онкологических результатов лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в исследовании данные имеют огромное практическое и теоретическое значение, поскольку на их основании выработана эффективная тактика комплексного лечения пациентов с МРРПК, продемонстрировавшая улучшение непосредственных и отсроченных результатов лечения. Неоадьювантная химиотерапия в сочетании с ХЛТ дает шанс обеспечить оптимальный локальный и системный контроль, увеличивает показатели полного патоморфологического ответа, что потенциально может отразиться на выживаемости пациентов с МРРПК. Кроме того, такой подход создает предпосылки к органосохранному лечению.

Личный вклад

Автор работал в рамках представленной темы с 2019 года. Самостоятельно составил структуру и дизайн диссертационной работы, сформулировал цель и задачи исследования, собрал и обработал результаты лечения больных, провел статистический анализ информации, интерпретацию полученных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации. Результаты исследования опубликованы автором в печатных работах и оформлены в виде диссертации.

Соответствие паспорту специальности

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

Положения, выносимые на защиту

1. Интегрирование неоадьювантной ХТ в комплексное лечение пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки позволяет расширить показания к выполнению сфинктерсохраняющих хирургических вмешательств.

2. Лечение пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки должно состоять из последовательно проведенных пролонгированного курса химиолучевой терапии, 4 курсов полихимиотерапии, радикального хирургического вмешательства и послеоперационной полихимиотерапии, что потенциально при более длительном периоде наблюдения позволит улучшить онкологические результаты лечения.

3. Комплексный подход к лечению больных местнораспространенной формой рака прямой кишки, заключающийся в использовании в предоперационном периоде химиолучевой терапии и курсов полихимиотерапии, способствует увеличению частоты достижения полного патоморфологического ответа.

4. Интегрирование курсов неоадьювантной полихимиотерапии в лечение пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки не вызывает рост частоты постоперационных осложнений.

5. Неоадьювантная химиолучевая терапия в комбинации с полихимиотерапией в плане комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки обладает приемлемым профилем токсичности.

Внедрение результатов исследования

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

Апробация

Апробация диссертации состоялась 19 апреля 2022 года на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), онкологического отделения хирургических

методов лечения №7 (гепатопанкреатобилиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 (эндокринной онкологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Работа представлена на 118 страницах машинописного текста, написана в традиционной форме, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы из 156 наименований отечественных и зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 6 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Нами было проведено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. Материалом для представленного ретроспективного исследования послужили результаты комплексного лечения 144 пациентов местнораспространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки, проходивших обследование и лечение в отделении онкопроктологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2006 г. по 2020 г. включительно.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. МРРПК стадий mT3(CRM+)-4N0-2M0;
2. гистологически верифицированный аденогенный рак прямой кишки (аденокарцинома G1-3);

3. локализация опухоли в нижне- и/или среднеампулярном отделах прямой кишки;
4. исключение наличия отдаленных метастазов по результатам проведенного комплексного обследования;
5. отсутствие в национальном канцер-регистре сведений о пребывании на учёте по поводу иных мета- или синхронных злокачественных новообразований;
6. отсутствие факта проведения противоопухолевого лечения до времени включения в исследование;
7. отсутствие декомпенсированных сопутствующих патологий на момент начала лечения;
8. ECOG 0-3;
9. возраст моложе 80 лет.

В зависимости от вариантов предоперационного лечения пациенты были разделены на две группы (Таблица 1):

Исследуемая группа (группа - «Sandwich» терапия) включила 72 пациента. Предоперационный этап состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной химиолучевой терапии суммарной очаговой дозой (СОД) 50-56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м²/сут) и четырех курсов неoadьювантной полихимиотерапии по схеме CapOx (Оксалиплатин 130 мг/м², Капецитабин 2000 мг/м²) – двух курсов в режиме индукции и двух курсов в режиме консолидации, в промежутке между индукционной и консолидирующей химиотерапией проводилась ХЛТ.

Контрольная группа (группа - «ХЛТ») включила 72 пациента. Предоперационный этап лечения состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной химиолучевой терапии СОД 50-56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м²/сут).

После окончания неoadьювантного этапа лечения проводилось контрольное обследование, включающее в себя физикальный осмотр, КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ органов малого таза. После контрольного обследования хирургическое вмешательство было выполнено всем

144 (100%) пациентам, включенным в исследование. Объем хирургического вмешательства определялся согласно локализации и степени распространенности опухолевого процесса в прямой кишке.

Таблица 1 - Общая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа		Исследуемая группа		p
	n	%	n	%	
Пол:					0,236
мужчины	39	54,2	46	63,9	
женщины	33	45,8	26	36,1	
Отдел прямой кишки:					0,062
н/а	48	66,7	37	51,4	
с/а	24	33,3	35	48,6	
Степень G:					0,952
G1	5	6,9	5	6,9	
G2	61	84,7	62	86,1	
G3	6	8,3	5	6,9	
Регионарные лимфатические узлы:					0,843
N0	17	23,6	16	22,2	
N+	55	76,4	56	77,8	
Первичная опухоль по классификации:					1,00
T3	31	43,1	31	43,1	
T4	41	56,9	41	56,9	

Продолжение таблицы 1

Экстрамуральная венозная инвазия:					0,294
EMVI+	44	61,1	50	69,4	
EMVI-	28	38,9	22	30,6	
ECOG:					0,131
0	6	8,3	12	16,7	
1	66	91,7	60	83,3	

Подводя итоги данного раздела, стоит обозначить, что тождественность характеристик основных факторов опухолевой прогрессии в изучаемых группах больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки позволила нам провести сравнительный анализ этих групп.

Результаты исследования

Анализ патоморфологического исследования операционного материала

В проведенной работе патоморфологическое исследование было выполнено всем 144 пациентам. Полный патоморфологический ответ (I степень) был зарегистрирован у 25 (17,4%) пациентов, II степень – у 33 (22,9%), прогностически неблагоприятные III, IV и V степени – у 40 (27,8%), 34 (23,6%) и 12 (8,3%) больных, соответственно (Таблица 2).

При анализе степени выраженности лечебного патоморфологического ответа было выявлено, что в группе «Sandwich» терапии частота достижения полного лечебного патоморфологического ответа составляет 26,4 %, а в группе ХЛТ – 8,3% (различия между группами статистически достоверны, $p=0,002$). Прогностически благоприятный лечебный патоморфологический ответ II степени в группе «Sandwich» терапии и ХЛТ был достигнут в 29,2% и 20,8% случаев, соответственно ($p=0,002$). Патоморфологический ответ III, IV и V степеней в группе «Sandwich» терапии и ХЛТ составили 22,2%, 19,4%, 2,8% и 33,3%, 27,8%, 13,9%, соответственно ($p=0,002$).

Таблица 2 - Распределение больных в зависимости от степени выраженности патоморфологического ответа.

Степень лечебного патоморфоза по Mandart	Контрольная группа		Исследуемая группа	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
I	6	8,3	19	26,4
II	12	20,8	21	29,2
III	24	33,3	16	22,2
IV	20	27,8	14	19,4
V	10	13,9	2	2,8

В проведенной работе объем исследуемой группы рассчитан, исходя из гипотезы о возможности повышения частоты достижения полного патоморфологического ответа с 10% до 30% (ожидаемая частота при добавлении неоадьювантной ПХТ). В нашем исследовании в группе «Sandwich» терапии показатель частоты достижения полного лечебного патоморфологического ответа составил 26,4%. В группе ХЛТ этот показатель составил 8,3%, что практически соответствует показателю первичного значения 10%. Таким образом, были получены статистически достоверные различия в частоте повышения полного лечебного патоморфологического ответа с 8,3% до 26,4% ($p=0,004$). С целью определения предикторов достижения полного патоморфологического ответа был проведен однофакторный анализ (Таблица 3).

При проведении анализа предикторов достижения полного патоморфологического ответа был выявлен один статистически значимый фактор: метод лечения ($p=0,012$; $OR=3,823$; $ДИ=1,335-10,949$). Таким образом, добавление 4 курсов ПХТ по схеме CapOx к стандартному курсу ХЛТ статистически достоверно увеличило частоту достижения полного патоморфологического ответа с 8,3% до 26,4 ($p=0,008$).

Таблица 3 - Однофакторный анализ предикторов достижения полного патоморфологического ответа (логистическая регрессия)

Факторы	Полный патоморфологический ответ		
	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>ДИ</i>
Метод лечения (Sandwich/ХЛТ)	0,012	3,823	1,335-10,949
Пол (м\ж)	0,433	1,414	0,595-3,363
Локализация опухоли (н/а; с/а)	0,413	0,595	0,595-3,363
cT _(3/4)	0,583	0,785	0,331-1,864
cN _(+/-)	0,703	1,231	0,423-3,580
G ₍₁₋₃₎	0,212	2,074	0,660-6,516
Временной интервал (8-18 нед.)	0,220	1,117	0,936-1,333
Продольный размер опухоли (<64,75 мм)	0,510	1,339	5,562-3,188

Анализ послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Послеоперационные осложнения, развившиеся в период до 30 дней после хирургического вмешательства, являются наиболее частыми. При анализе частоты развития послеоперационных осложнений различной степени тяжести выявлено, что таковые были зарегистрированы у 23 (16%) больных, включенных в исследование. На рисунке 1 продемонстрировано распределение больных по

принципу наличия или отсутствия осложнений, развившихся в послеоперационном периоде, в исследуемой и контрольной группах.

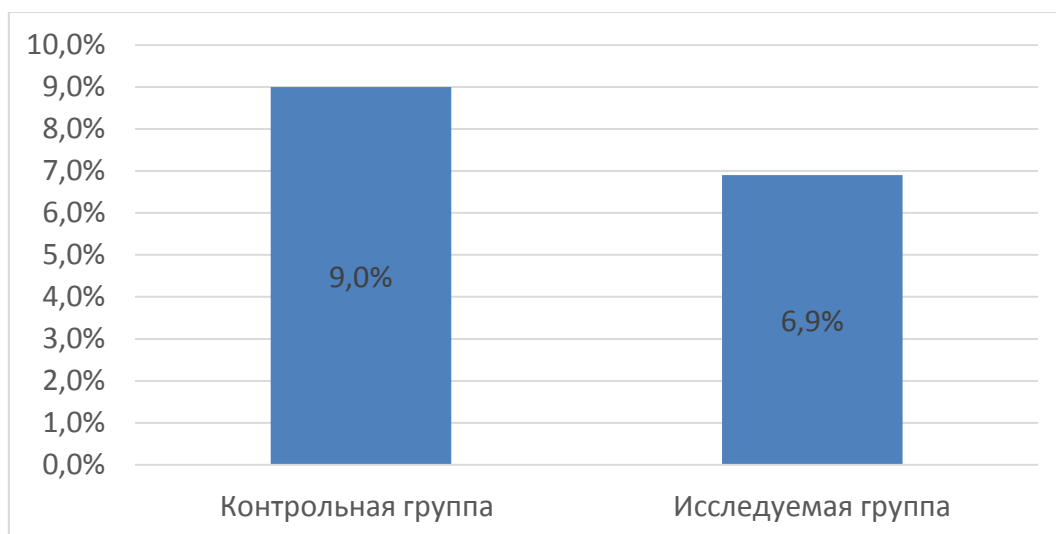


Рисунок 1 - Частота развития послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Из представленных данных следует, что из всех осложнений, зарегистрированных в исследовании, в группе «Sandwich» терапии частота послеоперационных осложнений составила 6,9%, а в группе ХЛТ этот же показатель был равен 9% ($p=0,496$; $OR=1,366$; $ДИ=0,556-3,354$).

Анализ частоты развития осложнений неoadьювантного компонента комплексного лечения

При анализе частоты выявляемой токсичности получено, что в контрольной группе токсичность различной степени тяжести была зарегистрирована у 47,2% пациентов, в исследуемой группе этот показатель составил 62,5% ($p=0,067$; $OR=1,867$; $ДИ=0,458-3,621$) (Рисунок 2).

В группе «Sandwich» терапии токсичность различной степени тяжести регистрировались у 45 (62,5%) пациентов, в группе ХЛТ нежелательные побочные эффекты были зафиксированы у 34 (47,2%) больных (Таблица 4).

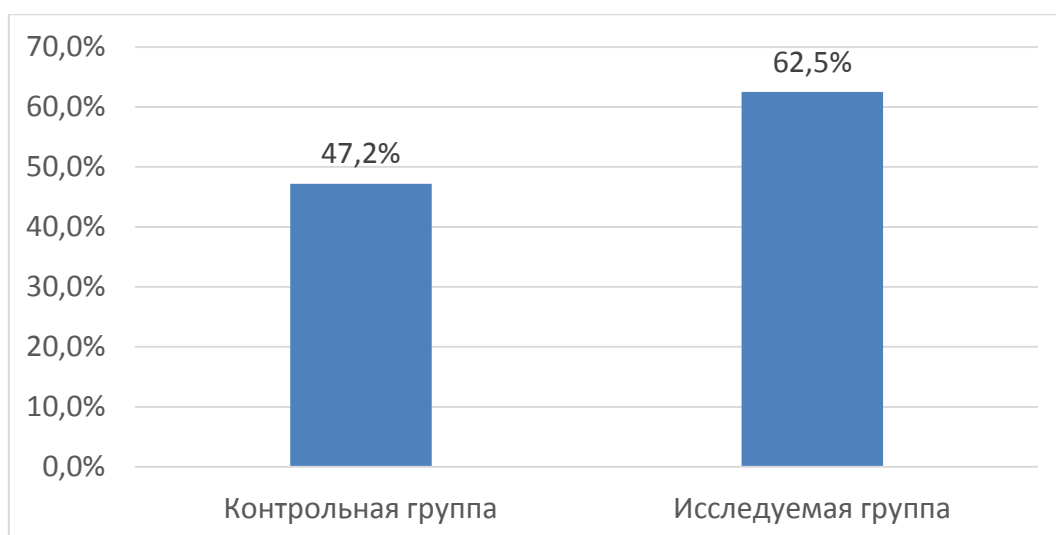


Рисунок 2 - Частотное распределение выявленной токсичности в зависимости от вида проведенного лечения

Показано, что преимущественно отмечалась токсичность 1-2 степеней тяжести – у 69 пациентов. Токсичность 3-4 степени была зарегистрирована у 10 пациентов: в группе «Sandwich» терапии у 6 (8,3%), а в группе ХЛТ у 4 (5,6%) больных ($p=0,096$).

Таблица 4 - Частотное распределение степеней тяжести токсичности в исследуемых группах лечения

Степень тяжести токсичности	Контрольная группа		Исследуемая группа	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1-2	30	41,7	39	54,2
3-4	4	5,6	6	8,3

Анализ частоты выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств

В нашем исследовании проведен анализ частоты выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств при использовании

разработанной схемы комплексного лечения местнораспространенного рака прямой кишки (Таблица 5).

Таблица 5 - Распределение сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств в исследуемых группах.

Вид хирургического вмешательства	Контрольная группа		Исследуемая группа	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Сфинктеросохраняющие операции	39	54,2	53	73,6
Экстирпация прямой кишки, экзентерации органов малого таза	33	45,8	19	26,4

В группе «Sandwich» терапии процент выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств составил 73,6%, в то время как аналогичный показатель в контрольной группе ХЛТ составил 54,2% ($p=0,016$; $OR=0,424$; $ДИ=0,210-0,853$).

Отдаленные результаты лечения

Сравнительный анализ частоты развития местных рецидивов и отдаленных метастазов в исследуемых группах

Локальный рецидив выявлен у 3 (2,1%) пациентов из общего числа больных только в группе ХЛТ, при этом у 2 (1,4%) пациентов помимо локального рецидива в малом тазу были зарегистрированы отдаленные метастазы в печени.

При анализе отдаленного метастазирования была получена тенденция к статистической достоверности: так в группе «Sandwich» терапии метастазы диагностированы у 5 (6,9%) больных, а в группе ХЛТ – у 13 (18,1%) пациентов ($p=0,051$; $OR=0,339$; $ДИ=0,114-1,006$) (Таблица 6).

Таблица 6 - Частотная характеристика распределения больных в зависимости от локальных и отдаленных метастазов в исследуемых группах

Метод лечения	Местные рецидивы		Отдаленные метастазы		Метастазы + рецидивы	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Контрольная группа	3	4,2	13	18,1	14	19,4
Исследуемая группа	–	–	5	6,9	5	6,9

В таблице 7 методом логистической регрессии продемонстрированы результаты однофакторного анализа частоты выявления прогрессирования (локальный рецидив, отдаленные метастазы).

При проведении анализа предикторов прогрессирования было выявлено пять статистически значимых факторов: метод лечения ($p=0,033$; $OR=0,309$; $ДИ=1,105-0,910$), распространенность по символу урТ ($p=0,026$; $OR=1,907$; $ДИ=1,081-3,364$), поражение регионарных лимфатических узлов ($p=0,002$; $OR=4,763$; $ДИ=1,747-12,988$), степень выраженности лечебного патоморфологического ответа (I-V) ($p=0,005$; $OR=1,906$; $ДИ=1,209-3,004$) и инвазия экстрамуральных сосудов ($p=0,0001$; $OR=0,125$; $ДИ=0,039-0,402$).

Таблица 7 - Однофакторный анализ риска прогрессирования (логистическая регрессия)

Факторы	Прогрессирование (метастазы+рецидивы)		
	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>ДИ</i>
Метод лечения (Sandwich/ХЛТ)	0,033	0,309	0,105-0,910

Продолжение таблицы 7

Пол (м\ж)	0,375	0,627	0,224-1,757
Локализация опухоли (н/а;с/а)	0,914	1,055	0,397-2,806
Количество изученных л.у. (< 12)	0,844	1,105	0,407-3,001
урТ₍₀₋₄₎	0,026	1,907	1,081-3,364
урN_(+/-)	0,002	4,763	1,747-12,988
Патоморфологический ответ (I, II, III, IV, V)	0,005	1,906	1,209-3,004
EMVI_(+/-)	0,0001	0,125	0,039-0,402
G ₍₁₋₃₎	0,227	0,465	0,134-1,613
Адьювантная ХТ _(да/нет)	0,835	1,112	0,408-3,032
Послеоперационные осложнения (да/нет)	0,540	1,619	0,347-7,561
TME _(G1-G3)	0,606	1,238	0,471-3,255

При многофакторном анализе предикторов прогрессирования был выявлен один независимый негативный фактор - инвазия экстрамуральных сосудов. В контрольной группе у пациентов с EMVI (+) прогрессирование было выявлено у 15,3% больных. В исследуемой группе аналогичный показатель составил 5,5% (Таблица 8).

Объяснением того, что исследуемый метод лечения при проведении многофакторного анализа риска прогрессирования не продемонстрировал статистически значимого повышения эффективности, может служить тот факт

что, количество проведенных курсов ПХТ вероятно может быть недостаточным либо требовать интенсификации режима химиотерапии.

Таблица 8 - Многофакторный анализ предикторов высокого риска прогрессирования

Факторы риска	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>ДИ</i>
урEMVI _(+/-)	0,007	0,186	0,055-0,632
урN _(+/-)	0,164	2,212	0,727-6,747
Патоморфологический ответ (I, II, III, IV, V)	0,212	1,460	0,808-2,638
урT ₍₀₋₄₎	0,369	1,388	0,679-2,840
Метод лечения (Sandwich/ХЛТ)	0,331	0,545	0,160-1,854

Сравнительный анализ трехлетней безрецидивной и общей выживаемости в исследуемых группах

Наиболее важными критериями эффективности проведенного лечения являются показатели общей и безрецидивной выживаемости. Медиана наблюдения в обеих исследуемых группах составила 36 месяца (Рисунок 3).

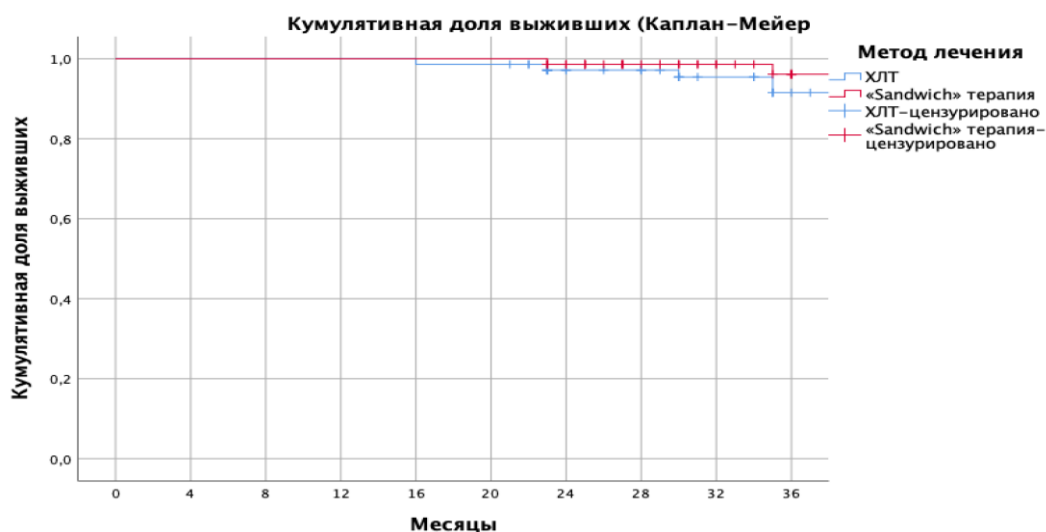


Рисунок 3 - Динамика общей трехлетней выживаемости в зависимости от метода лечения

Как видно из графика, показатель общей трехлетней выживаемости в исследуемой группе составил 96,1%, в контрольной группе — 91,5% ($p=0,247$, $HT=0,387$, $HT=0,078-1,930$)

При анализе графика показано, что трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе «Sandwich» терапии составляет 89,8%, а в группе ХЛТ — 83,9% ($p=0,107$, $HT=0,427$, $ДИ=0,152-1,203$) (Рисунок 4).

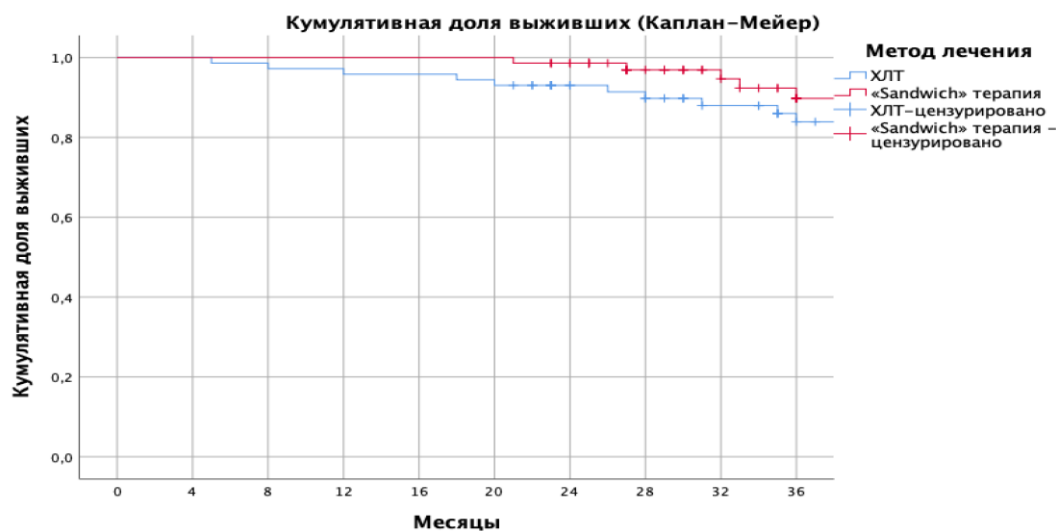


Рисунок 4 - Динамика безрецидивной трехлетней выживаемости в зависимости от метода лечения

Учитывая, что наиболее достоверным фактором, влияющим на прогрессирование, является инвазия экстрамуральных сосудов проеден анализ трехлетней безрецидивной выживаемости в зависимости от статуса урЕМVI.

В группе «Sandwich» терапии трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с статусом урЕМVI (+) составила 77,8%, а у пациентов с урЕМVI (-) — 96,6% ($p=0,065$, $HT=0,127$, $ДИ=0,014-1,140$) (Рисунок 5).

В группе ХЛТ трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с статусом урЕМVI (+) составила 70,9%, а с урЕМVI (-) — 94,5% ($p=0,021$, $HT=0,220$, $ДИ=0,060-0,798$) (Рисунок 6).

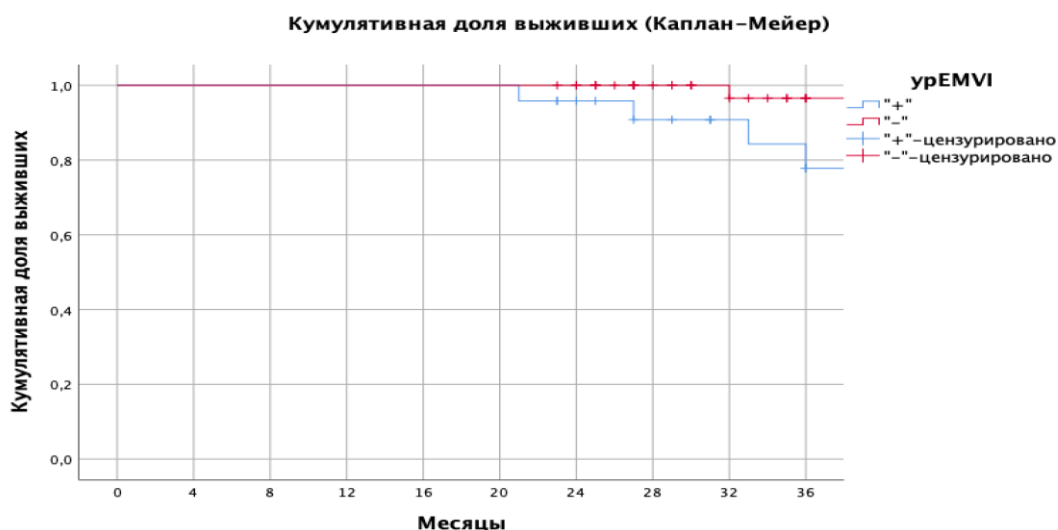


Рисунок 5 - Трехлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса урЕМVI в группе «Sandwich» терапии

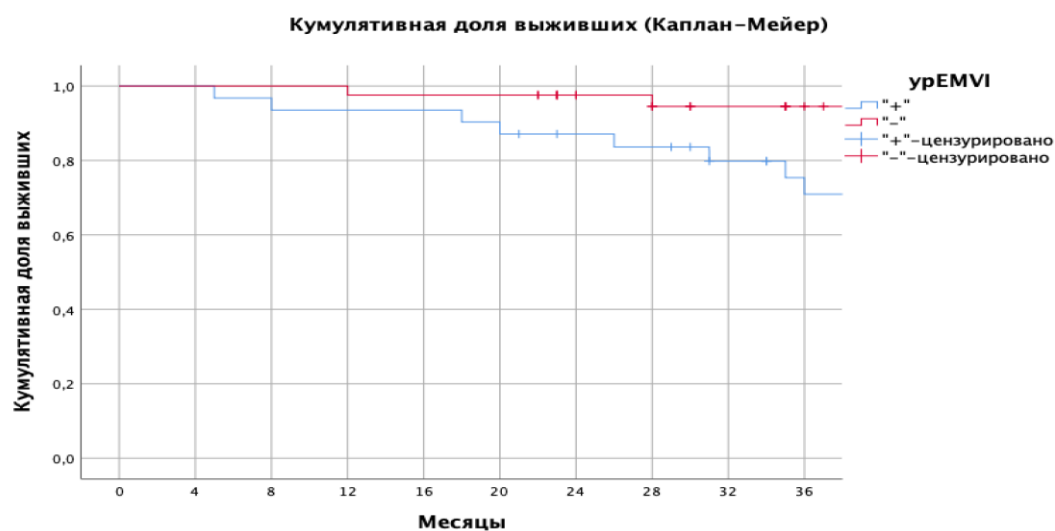


Рисунок 6 - Трехлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса ЕМVI в группе ХЛТ

Безрецидивная трехлетняя выживаемость у пациентов с полным морфологическим ответом составила 96,0%, со второй степенью лечебного патоморфологического ответа – 95,7%, а с третьей, четвертой и пятой степенью лечебного патоморфологического ответа – 80,8% (Рисунок 7).

При сравнительном анализе определены достоверные различия по частоте прогрессирования и степени выраженности лечебного патоморфологического ответа в опухоли ($p=0,025$, $НТ=3,338$, $ДИ=1,160-9,606$).

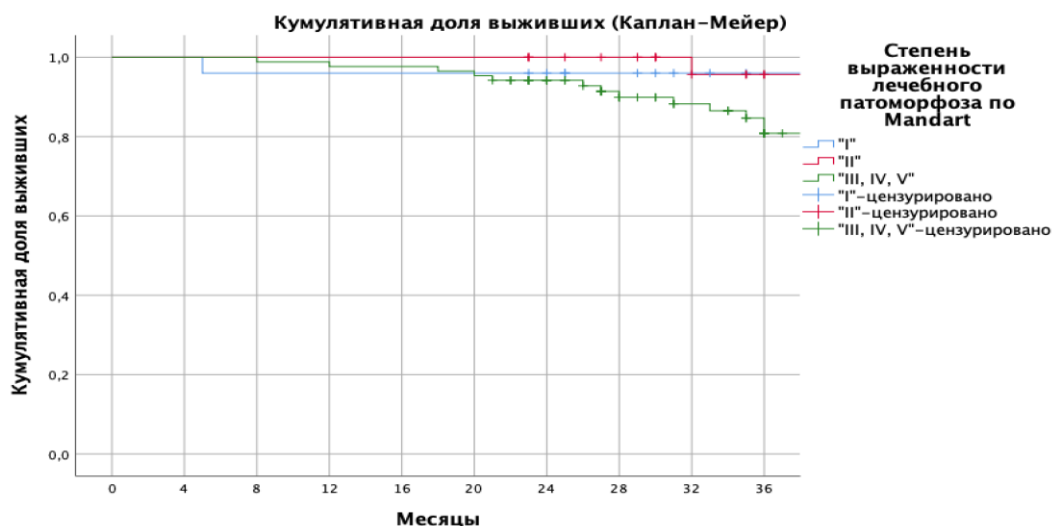


Рисунок 7 - Безрецидивная трехлетняя выживаемость в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфологического в опухоли

Таким образом, степень выраженности лечебного патоморфологического ответа в опухоли после неoadьювантного лечения связана с лучшим показателем трехлетней безрецидивной выживаемости.

ВЫВОДЫ

1. Неoadьювантная химиотерапия в программе комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки достоверно увеличивает частоту достижения полного патоморфологического ответа в первичной опухоли с 8,3% в контрольной группе до 26,4% в исследуемой ($p=0,004$).
2. Интеграция неoadьювантной химиотерапии в программу комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки позволила достоверно увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств с 54,2% до 73,6% ($p=0,016$).
3. Применение разработанной комплексной программы лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки не продемонстрировало достоверного увеличения трехлетней общей и безрецидивной выживаемости. Показатель трехлетней общей выживаемости в группе Sandwich терапии составил 96,1%, а в группе ХЛТ – 91,5% ($p=0,247$); показатели трехлетней безрецидивной выживаемости составили 89,8% и 83,9% соответственно ($p=0,107$).

4. Неoadьювантная химиолучевая терапия в комбинации с полихимиотерапией в плане комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки обладает приемлемым профилем токсичности. Токсичность была зарегистрирована у 62,4% больных в группе «Sandwich» терапии и у 46,7% больных в группе ХЛТ, токсичность 3 степени – у 8,3% и 5,6% соответственно ($p=0,096$)

5. При сравнительной оценке частоты развития послеоперационных осложнений в исследуемой и контрольной группах в зависимости от варианта неoadьювантной терапии достоверных различий получено не было (18,1% против 12,5%, $p=0,354$).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузьмичев, Д.В. Современные возможности применения неoadьювантной химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки / Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Польшовский, Ж.М. Мадьяров, С.И. Ткачев, **А.А. Анискин** // Тазовая хирургия и онкология. – 2018. – №3. – С. 36-41.
2. Польшовский, А.В. Экстрамуральная сосудистая инвазия как фактор отдаленного метастазирования у больных местно-распространенным раком прямой кишки / А.В. Польшовский, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, Ю.А. Сураева, Ж.М. Мадьяров, **А.А. Анискин** // Вопросы онкологии. – 2020. – № 2. – С. 155-159.
3. **Анискин, А.А.** Частота достижения полного лечебного патоморфоза при использовании sandwich терапии местнораспространенного рака прямой кишки / А.А. Анискин, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, А.В. Польшовский, Ж.М. Мадьяров, М.С. Лебедько // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – №1. – С. 45-54.
4. **Анискин, А.А.** Отдаленные трехлетние результаты использования Sandwich терапии у пациентов с местнораспространенным опухолевым процессом средне и нижеампулярного отделов прямой кишки / А.А. Анискин, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Польшовский // Тазовая хирургия и онкология. – 2021. – №2. – С.

29-35.

5. Польшовский, А.В. Возможности интенсификации неoadьювантного лечения у больных местнораспространенным раком прямой кишки / А.В. Польшовский, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, С.И. Ткачев, А.А. Анискин // Тазовая хирургия и онкология. – 2021. –№2. – С. 19-28.