

МАМЕДЛИ ЗАМАН ЗАУР ОГЛЫ

**СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ ГРУППЫ
ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОГНОЗА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Стилиди Иван Сократович

Официальные оппоненты:

Невольских Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ерыгин Дмитрий Валерьевич, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Геворкян Юрий Артушевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии №2 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Защита состоится «22» сентября 2022 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01 (Д001.017.01), созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 23 и на сайте www.ronc.ru

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

Рак прямой кишки (РПК) — одно из наиболее распространённых онкологических заболеваний как в России, так и во всём мире. Исторически, после проведения классических исследований начала 2000-х годов, Swedish Rectal Cancer Trial и Dutch TME trial [90], стандартом лечения для большинства случаев неметастатического рака прямой кишки стало проведение предоперационной лучевой терапии (ЛТ) с последующей операцией, выполняемой по методике тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ). После операции адъювантную химиотерапию (ХТ) назначали по показаниям. Однако, благодаря развитию методов предоперационной диагностики, в первую очередь — магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, неметастатический рак прямой кишки был разделён на прогностические подгруппы, в которых возможна как интенсификация, так и деэскалация интенсивности предоперационного лечения. Классическим примером такого деления является впервые использованное в европейских клинических рекомендациях Европейского Общества Онкологов (ESMO): на группы хорошего («good»), плохого («bad») и крайне негативного («ugly») прогноза. Мы позволили себе вольный перевод этих терминов, более близкий для восприятия на русском языке — «хороший», «промежуточный» и «плохой».

Тактика лечения в группах «хорошего» и «плохого» прогноза по сей день не подразумевает вариаций. В группе «хорошего» прогноза достаточно только хирургического лечения, в группе «плохого» — обязательно проведение предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ), предпочтительно в сочетании с периоперационной химиотерапией, при условии хорошей переносимости лечения пациентом. В отношении группы «промежуточного» прогноза, напротив, остаётся множество нерешённых вопросов. Критериями отбора являются либо наличие негативных прогностических факторов (поражение регионарных лимфатических узлов, лимфоваскулярная инвазия (ЛВИ) и другие), либо локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, когда близость к циркулярной границе резекции (ЦГР) определяется не столько местным распространением опухоли, сколько анатомическими особенностями зоны её локализации. Выполнение резекции в объёме R0 при этом исходно возможно во всех случаях. Однако проведение только хирургического лечения может быть связано либо с высоким риском диссеминации опухолевого процесса, либо с получением неудовлетворительных функциональных результатов, выполнением калечащих операций. Рутинное же проведение ХЛТ, по аналогии с группой «плохого» прогноза, может быть избыточно (учитывая исходную выполнимость R0 резекции), повышать вероятность развития мочеполовых нарушений, синдрома низкой передней резекции и даже метакронных

злокачественных новообразований (ЗНО) малого таза [100, 122]. Перспективным направлением является использование неоадьювантной химиотерапии (НАХТ), которая потенциально позволяет достичь регрессии опухоли до операции и не имеет долгосрочных побочных эффектов лечения, характерных для ХЛТ. Однако использование НАХТ без лучевой терапии (ЛТ) до сих пор мало изучено, мировой опыт ограничен отдельными публикациями, до сих пор не стандартизованы ни схемы лечения, ни показания к применению, что ограничивает её применение рамками клинических исследований.

С другой стороны, проведение ХЛТ у пациентов с нижеампулярным раком прямой кишки с относительно небольшой распространённостью опухолевого процесса позволяет, в ряде случаев, достичь полного клинического ответа на лечение, что является единственным шансом для пациентов избежать хирургического лечения с формированием постоянной колостомы. Вопросы определения показаний к использованию той или иной методики и персонализации лечения пациентов раком прямой кишки группы «промежуточного» прогноза до сих пор изучаются и являются предметом настоящей работы.

Опыт использования НАХТ без сочетания с ЛТ при раке прямой кишки крайне ограничен. Имеются отдельные публикации, в которых описывается опыт подобного лечения, при этом использовали различные схемы лечения: два курса ХТ FOLFIRI [84], шесть курсов ХТ FOLFOX+бевацизумаб, четыре курса ХТ CAPOX и другие. При этом частота достижения полного ответа на лечение составляла от 0 [83] до 35% , во всех, кроме одного исследования, численность исследуемой группы не превышала 50 человек. Таким образом, отсутствует единая стратегия назначения НАХТ пациентам раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза».

Опыт использования тактики «наблюдения и ожидания» в лечении рака прямой кишки основывается преимущественно на данных многоцентровых регистров. При этом среди специалистов до сих пор нет единого мнения относительно критериев определения полного клинического ответа на лечение, необходимости выполнения тотальной биопсии зоны опухолевого рубца, отсутствует стандартизация подхода к селекции пациентов и выбору конкретной схемы лечения.

Цель исследования

Сформировать стратегию лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза» с учётом онкологических, функциональных и экономических факторов.

Задачи исследования

1 Сформировать оптимальные критерии оценки эффекта предоперационного лечения рака прямой кишки на основании данных магнитно-резонансной томографии.

2 Провести сравнительный анализ частоты ответа на лечение при использовании НАХТ и ЛТ, оценить возможность отказа от ЛТ при проведении НАХТ.

3 Установить влияния метода предоперационного лечения на риск развития послеоперационных осложнений при раке прямой кишки группы «промежуточного прогноза».

4 Изучить влияние вида предоперационного лечения рака прямой кишки на приверженность пациентов к адъювантной химиотерапии.

5 Установить прогностические факторы общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза».

6 Провести сравнительный анализ функциональных результатов лечения при использовании различных методов лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза».

7 Провести сравнительный анализ материальных затрат на использование различных методов лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза».

8 Разработать оптимальный метод определения полного клинического ответа рака прямой кишки на лечение для использования в рамках программы «наблюдения и ожидания».

9 Провести сравнительный анализ риска развития послеоперационных осложнений у пациентов с повторным ростом рака прямой кишки в рамках программы «наблюдения и ожидания» и у пациентов с только хирургическим лечением.

10 Провести сравнительный анализ отдалённых результатов лечения пациентов, получавших хирургическое лечение рака прямой кишки и лечение в рамках протокола «наблюдения и ожидания».

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное когортное исследование с использованных данных архива клиники онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за 2005-2020 гг. Работа состоит из двух частей. В первой части проводили оценку сравнительной эффективности неoadъювантной ЛТ и НАХТ у больных РПК группы «промежуточного прогноза» с локализацией опухоли в средне- и верхнеампулярном отделах прямой кишки. Во второй части сравнивали эффективность лечения по программе «наблюдения и ожидания» и хирургического лечения у больных РПК группы «промежуточного прогноза» с локализацией опухоли ниже 7 см от анокутанной линии, без поражения регионарных лимфатических узлов и мезоректальной фасции.

Обследование больных РПК проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации Онкологов России (АОР) [17], оно включало сбор анамнеза и клинический осмотр, оценку функционального статуса и сопутствующих заболеваний (общий и биохимический

анализ крови, коагулограмма, электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ), эндоскопическая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), консультацию терапевта, ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей). С целью клинического стадирования выполняли компьютерную томографию (КТ) грудной и брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием, магнитно-резонансная томографию (МРТ) малого таза. В качестве прогностического и для мониторинга эффективности лечения определяли онкомаркер раковый эмбриональный антиген (РЭА).

Основными критериями включения были:

- гистологически верифицированный рак прямой кишки;
- данные МРТ о поражении регионарных лимфатических узлов и/или локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки;
- из исследования исключали пациентов с поражением ЦГР.

В группе НАХТ проводили четыре курса ХТ по схеме САРОХ, затем оценку эффекта лечения по данным МРТ малого таза. При наличии частичного ответа или стабилизации опухолевого процесса проводили хирургическое лечение и четыре курса адъювантной ХТ САРОХ, при прогрессировании — ХЛТ и операцию. В контрольной группе проводили ЛТ 5x5 Гр, операцию и восемь курсов ХТ САРОХ (селективно, после консультации химиотерапевта).

В группе «наблюдения и ожидания» проводили ХЛТ СОД 50-52 Гр и два курса консолидирующей ХТ капецитабином, в контрольной группе — только хирургическое лечение.

Операции выполняли как с использованием открытого, так и лапароскопического доступа. Во всех случаях операции выполнялись с использованием техники ТМЭ и высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии.

При оценке ответа опухоли на лечение использовали шкалы RECIST [130], mrTRG [118, 153], Dworak [57], шкалу оценки эндоскопической картины ответа рака прямой кишки на ХЛТ van der Sande [147]. Для оценки побочных эффектов ХТ и ХЛТ использовали классификацию NCI-CTCAE версия 5.0 [63], для оценки послеоперационных осложнений — классификацию Clavien-Dindo [48].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ IBM SPSS (версия 26). Для сравнения качественных критериев использовали χ^2 -квадрат тест, таблицы 2x2, двухсторонний р, для сравнения непараметрических критериев — тест Манна-Уитни. Для сравнительной оценки выживаемости использовали метод Kaplan-Meier, log-rank тест. Многофакторный анализ проводили с использованием методики логистической регрессии.

Научная новизна

Сформированы критерии оценки эффекта предоперационного лечения рака прямой кишки и методы оценки полного клинического ответа рака прямой кишки на ХЛТ с использованием МРТ малого таза и видеоректоскопии. Разработана оригинальная шкала прогнозирования вероятности достижения стойкого полного клинического ответа раком прямой кишки на ХЛТ в рамках программы «наблюдения и ожидания».

На основании оценки непосредственных и отдалённых результатов комбинированного лечения разработаны принципы применения НАХТ у больных раком прямой кишки. Установлены риски и преимущества применения НАХТ без ЛТ у пациентов раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза» с точки зрения онкологических и функциональных результатов лечения.

Выполнен медико-экономический анализ различных методов лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза», позволяющий оценить целесообразность их внедрения в условиях российского здравоохранения.

Теоретическая и практическая значимость

Персонализация лечения пациентов раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза» расширяет возможности индивидуального подхода к лечению, повышает вероятность достижения высоких функциональных результатов у пациентов трудоспособного возраста без ущерба онкологическому радикализму. Разработанные критерии диагностики ответа рака прямой кишки на предоперационное лечение, в том числе разработанная шкала прогнозирования стойкого полного клинического ответа на лечение позволяют выработать оптимальный подход к мониторингу эффективности лечения. Проведённый медико-экономический анализ позволяет рационально подходить к внедрению новых методов лечения в различных клинических центрах.

Личный вклад

Автор провёл детальный анализ литературы, посвящённой вопросам лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза», что позволило сформулировать концепцию и дизайн диссертационной работы.

Автор разработал оригинальные методики лечения рака прямой кишки группы промежуточного прогноза с использованием НАХТ и лечения рака прямой кишки в рамках программы «наблюдения и ожидания» с использованием НАХТ и консолидирующей ХТ, получены патенты РФ на изобретения (Мамедли, Гордеев et al. 2019; Мамедли, Кочкина et al. 2020).

Автор произвёл статистическую обработку данных, изучил непосредственные и отдалённые, функциональные и медико-экономические результаты лечения больных раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза» с использованием различных схем лечения. Впервые в России внедрил использование тактики «наблюдения и ожидания» при лечении рака прямой кишки и участвовал в работе международного регистра International Watch and Wait Database (IWWD).

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»), направление исследований п.4. Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний.

Положения, выносимые на защиту

1 Использование НАХТ предпочтительно по сравнению с ЛТ у пациентов раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза» за счёт улучшения функциональных результатов лечения и повышения приверженности проведению полного курса адъювантной ХТ.

2 Использование тактики «наблюдения и ожидания» у пациентов раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза» обеспечивает схожие с хирургическим лечением отдалённые онкологические результаты, но повышает риск развития послеоперационных осложнений в случае необходимости выполнения операции из-за повторного роста опухоли.

3 Выбор метода лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза» имеет минимальное влияние на общие затраты ведения пациента, что позволяет широко внедрять в практику все изученные стратегии.

4 С точки зрения достижения высоких функциональных результатов лечения рака прямой кишки группы «промежуточного прогноза» оптимально использование тактики «наблюдения и ожидания» по сравнению с хирургическим лечением и НАХТ по сравнению с предоперационной ЛТ.

5 Использование НАХТ вместо ЛТ у пациентов раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза» позволяет добиться более высоких показателей безрецидивной выживаемости (БРВ) за счёт повышения приверженности пациентов к проведению полного курса адъювантной ХТ.

Внедрение результатов исследования

Разработанные оригинальные подходы к лечению рака прямой кишки группы промежуточного прогноза, позволяющие учитывать значимость не только онкологических, но и

функциональных результатов лечения; персонализированные методики сфинктеро- и органосохраняющего лечения рака прямой кишки; а также алгоритм ведения пациентов, учитывающий влияние каждого из его этапов на функциональные результаты, апробированы и внедрены в клиническую практику онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы диссертационной работы лежат в основе ряда проектов Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР) и продолжающихся клинических исследований РОСКР, предложенные методики применяются как в федеральных, так и в региональных клинических центрах. Разработанные способы проведения НАХТ и лечения рака прямой кишки в рамках протокола «наблюдения и ожидания» защищены двумя патентами Российской Федерации (РФ) на изобретения.

Апробация

Апробация диссертации состоялась «19» ноября 2021 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 № 4 (онкоурологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения № 1 (химиотерапевтического), онкологического отделения лекарственных методов лечения № 2 (химиотерапевтического), отделения медицинской реабилитации НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Материалы исследования доложены на следующих научных форумах: - форум «Инновационная онкология», г. Москва 9-11 сентября 2021 г. Тема доклада «Стратегия использования неoadьювантной химиотерапии при раке прямой кишки»; - XXV конгресс RUSSCO 9-12 ноября 2021 г. Тема доклада «Эволюция взглядов на «полный ответ» рака прямой кишки после химиолучевой терапии».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 публикаций, в том числе – 12 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, получено 2 патента на изобретение.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 207 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных обозначений и списка литературы. Работа иллюстрирована 64 таблицами и 67 рисунками. Список литературы представлен 160 источниками (25 — отечественными; 135 — зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное когортное исследование и состоит из 2 частей.

В первой части работы рассматривается тактика лечения пациентов, у которых факторы негативного прогноза обуславливали в первую очередь риск локального и системного прогрессирования заболевания. Это пациенты с локализацией опухоли выше 5 см от анокутанной линии и наличием следующих критериев: cN1-2 и/или cT4a. Данные пациенты потенциально являются кандидатами для проведения адъювантной химиотерапии, при условии подтверждения клинической стадии при послеоперационном патологоанатомическом исследовании удалённого препарата. При этом стандартной тактикой является начало лечения с проведения предоперационной ЛТ с целью усиления локального контроля. Достижение регрессии опухоли не является целью лечения, т.к. исходно мезоректальная фасция не поражена и риск выполнения резекции R1 низкий. В исследуемой группе назначали четыре курса предоперационной ПХТ CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м² в/в день 1, капецитабин 2000 мг/м² в сутки, два приёма внутрь (дни 1-14, интервал между курсами 21 день), затем повторно выполняли МРТ малого таза. В случае частичного ответа или стабилизации заболевания проводили хирургический этап лечения, затем четыре курса адъювантной ХТ по аналогичной схеме. В случае локального прогрессирования заболевания проводили курс дистанционной ЛТ РОД 2 Гр, СОД 50-54 Гр на фоне химиотерапии капецитабином 825 мг/м² два раза в сутки внутрь в дни лучевой терапии. Через восемь – десять недель выполняли повторно МРТ малого таза для оценки эффекта, затем хирургическое лечение. Контрольная группа была составлена ретроспективно по принципу «случай-контроль». Материалом для контрольной группы послужили данные архива клиники за 2005-2020 годы. Пациентам в контрольной группе проводили курс предоперационной лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр за пять сеансов в течение недели, затем проводили хирургическое лечение в течение восьми недель. Методы проведения лучевой терапии были различные в разные годы. До 2010 года преимущественно использовали трёхмерную конформную лучевую терапию (3D-CRT), после 2013 года – лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IMRT). Адъювантную химиотерапию назначали по

схеме CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м² в/в, первый день; капецитабин 2000 мг/м² в сутки, два приёма внутрь (дни 1-14, интервал между курсами 21 день) в течение шести месяцев, только в случае подтверждения по данным послеоперационного патологоанатомического исследования наличия факторов негативного прогноза (pN1-2 и/или pT4a и/или признаки лимфоваскулярной или перинеуральной инвазии).

Во второй части работы рассматривается возможность проведения органосохраняющего лечения рака прямой кишки у больных раком средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки без признаков поражения регионарных лимфатических узлов и мезоректальной фасции. В исследование включались пациенты с локализацией опухоли ниже 7 см от аноректальной линии, cT2-T3a, без клинических признаков поражения регионарных лимфатических узлов. Онкологический прогноз в данной группе пациентов исходно благоприятный, однако хирургическое лечение связано со значительным снижением качества жизни из-за высокой частоты выполнения ультранизких резекций или экстирпаций прямой кишки [64, 66, 141]. Нашей целью было изучить эффективность и обоснованность интенсификации предоперационного лечения с целью попытки достижения полного клинического ответа и отказа от радикальной операции. При этом проведение предоперационной ХЛТ обычно не требуется для достижения оптимального локального контроля. В исследуемой группе пациентам проводили курс дистанционной лучевой терапии РОД 2 Гр, СОД 50-52 Гр на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м² в два раза в сутки внутрь в дни ЛТ. В исследуемой группе использовали лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IMRT). В периоде «ожидания» проводилось два курса консолидирующей ХТ препаратом капецитабин 2000 мг/м²/сутки в течение 14 дней, интервал между курсами 21 день. Через 10-12 недель выполняли повторно МРТ малого таза и видеоректоскопию для оценки эффекта.

При наличии полного клинического ответа на лечение уT0 (отсутствие определяемой опухоли, отсутствие МРТ-признаков остаточной опухоли) проводили трансанальную эндоскопическую операцию (ТЭО) для полнослойного удаления зоны опухоли для верификации полного морфологического ответа на лечения. В дальнейшем трансанальная эндоскопическая операция выполняли только при подозрении на продолженный рост опухоли. При наличии остаточной опухоли стадией pT1sm1 или отсутствии остаточной опухоли продолжали динамическое наблюдение. При наличии остаточной опухоли стадией pT1sm2 и выше проводили низкую резекцию или экстирпацию прямой кишки.

В контрольной группе проводили только хирургическое лечение (ультранизкую резекцию или экстирпацию прямой кишки), адъювантную химиотерапию — по показаниям, при значительном расхождении данных патологоанатомического исследования удалённого препарата и данных клинического стадирования (pN1-2 и/или признаки лимфоваскулярной или

перинеуральной инвазии). Материалом для контрольной группы также служили данные архива клиники за 2005-2020 год.

Результаты исследования

Набор в исследуемую группу НАХТ при раке средне- и верхне-ампулярного отделов прямой кишки группы «промежуточного» прогноза проводили следующим образом (Рисунок 1):



Рисунок 1 — Набор пациентов в исследование НАХТ при раке прямой кишки группы промежуточного риска

Исследуемую группу набирали в течение семи лет. Медиана возраста в исследуемой группе составила 61 год (от 28 до 78 лет), в контрольной — 58 лет (от 28 до 80 лет) ($p=0,07$). Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика пациентов

Характеристика	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Количество пациентов	360	145	—
Пол			
Мужской	186 (51,7%)	74 (51,0%)	0,922
Женский	174 (48,3%)	71 (49,0%)	

Шкала ECOG			
0	288 (80,0%)	116 (80,0%)	0,295
I	58 (16,1%)	27 (18,6%)	
II	14 (3,9%)	2 (1,4%)	
cT			
T2	53 (14,7%)	16 (11,0%)	0,224
T3	183 (50,8%)	68 (46,9%)	
T4a	124 (34,4%)	61 (42,1%)	
cN			
N0	79 (21,9%)	24 (16,6%)	0,469
N+	315 (87,5%)	123 (84,8%)	
Локализация опухоли			
Среднеампулярный отдел	225 (62,5%)	90 (62,1%)	1,000
Верхнеампулярный отдел	135 (37,5%)	55 (37,9%)	
Степень дифференцировки			
Высокая	32 (8,9%)	20 (13,8%)	0,182
Умеренная	309 (85,8%)	115 (79,3%)	
Низкая	19 (5,3%)	10 (6,9%)	

Как следует из таблицы 1, исследуемые группы были сопоставимы по всем основным характеристикам, которые могли повлиять на планируемое лечение, вид операции и прогноз заболевания.

Основным инструментом оценки эффекта предоперационного лечения была шкала RECIST (Таблица 2).

Таблица 2 — Оценка эффекта неoadьювантного лечения по шкале RECIST

Степень	Контрольная группа N=360	Исследуемая группа N=145	p
Полный ответ	12 (3,3%)	4 (2,8%)	<0,001
Частичная регрессия (>30%)	150 (41,7%)	67 (46,2%)	
Стабилизация	198 (55,0%)	66 (45,5%)	
Прогрессирование	0	8 (5,5%)	

Сравнение эффективности ЛТ и НАХТ не было основной целью данного анализа, т.к. оба метода лечения используются для снижения риска прогрессирования заболевания, но не достижения объективного ответа (учитывая исходную резектабельность и отсутствие поражения мезоректальной фасции по критериям включения в исследование). В первую очередь необходимо было оценить безопасность вариантов неoadьювантного лечения по показателям риска прогрессирования заболевания на фоне предоперационного лечения. Как следует из таблицы 7, общая частота достижения частичного и полного ответа была недостоверно выше в исследуемой группе — 71 (49%) и 162 (45%), $p=0,43$. При этом случаи прогрессирования на фоне неoadьювантного лечения отмечались только в исследуемой группе — у 5,5% пациентов. Прогрессирование по данным RECIST служило обоснованием для дополнительного проведения ХЛТ.

Дополнительным критерием оценки, который стал доступен благодаря совершенствованию технологий МРТ-диагностики, является оценка степени фиброза в структуре опухоли по шкале mrTRG (Таблица 3).

Таблица 3 — Оценка степени фиброза в структуре опухоли по данным МРТ после неoadьювантного лечения

Степень	Контрольная группа, N=360	Исследуемая группа, N=145	p
mrTRG1-2	80 (22,2%)	49 (33,8%)	0,062
mrTRG3	145 (40,3%)	49 (33,8%)	
mrTRG4	84 (23,3%)	30 (20,7%)	
mrTRG5	51 (14,2%)	17 (11,7%)	

Как следует из таблицы 3, распределение степеней фиброза по данным МРТ после неoadьювантного лечения достоверно не различалось в исследуемых группах. Данный критерий является сравнительно новым и пока не используется в широкой клинической практике для принятия решений.

Для того, чтобы определить, какой из показателей — RECIST или mrTRG — имеет более высокое клиническое значение, мы проанализировали связь этих показателей с определяемой по результатам патологоанатомического исследования удалённого препарата степенью лечебного патоморфоза. В таблице 4 представлены данные анализа связи показателей критерия RECIST с показателями лечебного патоморфоза по шкале Dworak. Данный анализ выполнен только для 503 из 505 пациентов, т.к. один пациент отказался от операции и один пациент умер до операции от острого инфаркта миокарда, лечебный патоморфоз в этих двух случаях оценить было невозможно.

Таблица 4 — Корреляция степени лечебного патоморфоза с показателями по критериям RECIST в исследуемых группах

Лечебный патоморфоз	RECIST			
	прогрессирование	стабилизация	частичный ответ	полный ответ
I	0	88 (33,3%)	31 (13,9%)	0
II	6 (85,7%)	145 (54,9%)	110 (49,3%)	7 (77,8%)
III	0	27 (10,2%)	59 (26,5%)	0
IV	1 (14,3%)	4 (1,5%)	23 (10,3%)	2 (22,2%)

Как следует из таблицы 4, критерии RECIST не были надёжными предикторами высокой степени лечебного патоморфоза. Так из 232 пациентов с частичным или полным ответом на лечение по данным RECIST, у 148 (63,7%) были лишь минимальные, клинически незначимые (I-II) показатели лечебного патоморфоза. Мы подсчитали чувствительность, специфичность, точность, положительное и отрицательное предиктивные значения частичного или полного ответа по шкале RECIST в отношении достижения клинически значимых (III-IV) показателей лечебного патоморфоза по шкале Dworak:

- чувствительность - 72,4% (95% ДИ 63,2-80,1%);
- специфичность - 61,7% (95% ДИ 56,7-66,6%);
- положительное предиктивное значение 36,2% (95% ДИ 30,1-42,8%);
- отрицательное предиктивное значение 88,2% (95% ДИ 83,6-91,7%);

- точность 64,2% (95% ДИ 59,9-68,4%).

Таким образом, критерии RECIST позволяют относительно эффективно предсказывать только отсутствие эффекта от предоперационного лечения. У значительного числа пациентов по данным МРТ не отмечалось уменьшения размеров опухоли при наличии выраженного морфологического ответа на лечение.

Аналогичный анализ был проведён и в отношении определяемой по данным МРТ степени фиброза в структуре опухоли для обеих исследуемых групп (Таблица 5).

Как следует из представленных в таблице 5 данных, степень фиброза по данным МРТ также не всегда коррелировала с показателями морфологического ответа (оценка которого также основана на определении степени фиброза в структуре опухоли. Так, у 48 из 121 (39,7%) пациентов с выраженными фиброзными изменениями в структуре опухоли по данным МРТ при морфологическом исследовании удалённого препарата не отмечалось клинически значимых показателей лечебного патоморфоза.

Таблица 5 — Корреляция степени лечебного патоморфоза с показателями mrTRG

Лечебный патоморфоз	mrTRG			
	mrTRG5	mrTRG4	mrTRG3	mrTRG1-2
I	42 (64,6%)	36 (25,9%)	38 (21,3%)	3 (2,5%)
II	23 (35,4%)	96 (69,1%)	104 (58,4%)	45 (37,2%)
III	0	7 (5,0%)	30 (16,9%)	49 (40,5%)
IV	0	0	6 (3,4%)	24 (19,8%)

Мы подсчитали чувствительность, специфичность, точность, положительное и отрицательное предиктивные значения наличия по данным МРТ >75% фиброза в структуре опухоли в отношении достижения клинически значимых (III-IV) показателей лечебного патоморфоза по шкале Dworak:

- чувствительность 62,9% (95% ДИ 53,5-71,7%);
- специфичность 87,6% (95% ДИ 83,9-90,7%);
- положительное предиктивное значение 60,3% (95% ДИ 53-67,2%);
- отрицательное предиктивное значение 88,7% (95% ДИ 86,1-90,9%);
- точность 81,9% (95% ДИ 78,3-85,2%).

Таким образом, определяемая по данным МРТ степень фиброза имеет несколько меньшую чувствительность в отношении определения степени лечебного патоморфоза

опухоли, однако более высокую специфичность, точность и положительное предиктивное значение.

Мы изучили достоверность связи МРТ-стадирования по критерию усТ с данными морфологического исследования урТ в обеих группах пациентов (Таблица 6).

Совпадение клинической и патологоанатомической стадии отмечено у 344 (68,4%) пациентов. Гиподиагностика (занижение клинической стадии) было у 22 (4,4%) пациентов, гипердиагностика (завышение клинической стадии) — у 137 (27,2%). Наиболее опасна с точки зрения клинициста именно гиподиагностика клинической стадии, однако общее число таких случаев невелико, и у 16 из 22 пациентов с гиподиагностикой были сложности с дифференцированием стадий Т2 и Т3, что не оказывало принципиального влияния на дальнейшее принятие клинических решений.

Таблица 6 — Соотношение данных МРТ- стадирования по критерию сТ с данными послеоперационного патологоанатомического исследования

Клиническая стадия усТ	Стадия урТ после неoadьювантного лечения				
	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4
T0	5 (16,1%)	0	3 (2,6%)	0	0
T1	9 (29,0%)	4 (36,4%)	2 (1,8%)	1 (0,3%)	0
T2	10 (32,3%)	5 (45,5%)	80 (70,2%)	16 (5,3%)	0
T3	3 (9,7%)	2 (18,2%)	16 (14,0%)	210 (69,5%)	0
T4a	4 (12,9%)	0	13 (11,4%)	75 (24,8%)	45 (100%)

Данные МРТ о поражении регионарных лимфатических узлов после лечения также не всегда коррелировали с данными патологоанатомического заключения в исследуемых группах (Таблица 7).

Таблица 7 — Соотношение данных МРТ- стадирования по критерию сN с данными послеоперационного патологоанатомического исследования

усN	pN	
	pN0	pN1-2
усN0	305 (86,9%)	17 (11,2%)
усN1-2	46 (13,1%)	135 (88,8%)

Как следует из таблицы 7, гиподиагностика по критерию усN отмечалась чаще, чем по критерию усТ — в 11,2 и 4,4% случаев соответственно.

Хирургическое лечение было проведено всем 360 (100%) пациентам в контрольной группе и 143 (98,6%) пациентам в исследуемой группе. Один пациент в исследуемой группе умер от острого инфаркта миокарда до хирургического лечения и ещё один отказался от операции. Таким образом, в разделе по хирургическому лечению представлен сравнительный анализ результатов лечения 143 пациентов исследуемой и 360 пациентов контрольной групп.

Характеристика выполненных операций представлена в таблице 8.

Отмеченные в таблице 8 различия между исследуемыми группами мы в первую очередь связываем с изменением принятых в клинике подходов к хирургическому лечению, но не с использованием того или иного метода неoadьювантной терапии.

Таблица 8 — Сравнительная характеристика выполненных операций в исследуемых группах

Характеристика	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Количество пациентов	360	143	–
Мезоректумэктомия			
Тотальная	200 (55,6%)	102 (71,3%)	0,0010
Парциальная	160 (44,4%)	41 (28,7%)	
Хирургический доступ			
Открытый	360 (100,0%)	60 (42,0%)	<0,0001
Лапароскопический	0	83 (58,0%)	
Операция			
Сфинктеросохраняющая	318 (88,3%)	135 (94,4%)	0,0090
Операция Гартмана	7 (1,9%)	5 (3,5%)	
Брюшно-промежностная экстирпация	35 (9,7%)	3 (2,1%)	

Также был проведён сравнительный анализ частоты достижения лечебного патоморфоза между двумя исследуемыми группами (2 пациента, которым не были выполнены операции, были исключены из анализа в исследуемой группе) (Таблица 9).

Таблица 9 — Сравнительная оценка степени лечебного патоморфоза

Степень	Контрольная группа, N=360	Исследуемая группа, N=143	p
I	103 (28,6%)	16 (11,2%)	<0,0001
II	180 (50,0%)	88 (61,5%)	
III	61 (16,9%)	25 (17,5%)	
IV	16 (4,4%)	14 (9,8%)	

Как следует из таблицы 9, распределение показателей лечебного патоморфоза достоверно различалось между исследуемыми группами.

В первую очередь нас интересовало возможное влияние предоперационного лечения на риск послеоперационных осложнений (Таблица 10).

Таблица 10 — Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Степень (Clavien-Dindo)	Контрольная группа, N=360	Исследуемая группа, N=143	p
0	249 (69,2%)	119 (83,2%)	0,002
I	21 (5,8%)	10 (7,0%)	0,002
II	16 (4,4%)	4 (2,8%)	
IIIА	25 (6,9%)	6 (4,2%)	
IIIВ	40 (11,1%)	3 (2,1%)	
IVА	9 (2,5%)	0	
IVВ	0	0	0,280
V	0	1 (0,7%)	

Как следует из таблицы 10, послеоперационной летальности в контрольной группе не было, в исследуемой группе один пациент (0,7%) умер в раннем послеоперационном периоде от острого инфаркта миокарда, различия по летальности не были статистически достоверны. Общая частота осложнений была достоверно выше в контрольной группе ($p=0,002$). При этом различия отмечались преимущественно за счёт более высокой частоты

тяжёлых осложнений III-IV степени: она составила 49 (13,6%) и 3 (2,1%) в контрольной и исследуемой группах соответственно ($p=0,0002$). Выбор метода лечения в пользу НАХТ или ЛТ не влиял на риск послеоперационных осложнений при раке прямой кишки: ОР 2,74 (95% ДИ 0,78-9,6; $p=0,115$).

Мы провели анализ того, какое количество пациентов получило все шесть месяцев (восемь курсов химиотерапии CAPOX) адъювантного лечения в исследуемой и контрольной группах (Таблица 11).

Таблица 11 — Сравнительный анализ частоты соблюдения режима адъювантной терапии у pN1-2 пациентов

Число курсов адъювантной ХТ CAPOX	Общая длительность адъювантного	Контрольная группа, N=360	Исследуемая группа, N=143	p
< 4 курсов	менее 3 месяцев	16 (14,0%)	1 (0,7%)	<0,0001
4-7 курсов	3 месяца	32 (28,1%)	30 (21,0%)	
8 курсов	6 месяцев	66 (57,9%)	112 (78,3%)	

Пациентов в контрольной группе, у которых определялось поражение регионарных лимфатических узлов при патологоанатомическом исследовании операционного материала, было 114. Частота проведения всех восьми курсов адъювантной химиотерапии CAPOX у них была выше, чем в общей контрольной группе, но всё ещё достоверно ниже, чем в исследуемой — 66 (57,9%) и 112 (78,3%) соответственно ($p<0,001$).

Медиана наблюдения составила 40,6 месяцев (от 0,6 до 199,6 месяцев; 38,5 месяцев в исследуемой и 43,2 месяца в контрольной группе). За это время рецидивы развились у трёх пациентов (2,1%) в исследуемой и у 11 (3,1%) пациентов в контрольной группе ($p=0,766$), метастазы – у 14 (9,7%) пациентов в исследуемой и у 62 (17,2%) пациентов в контрольной группе ($p=0,038$).

Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой группе составила 90,3%, в контрольной группе — 81,3% ($p=0,209$), данные представлены на рисунке 2.

Безрецидивная пятилетняя выживаемость в исследуемой группе составила 82,4%, в контрольной группе — 70,3% ($p=0,064$), данные представлены на рисунке 3.

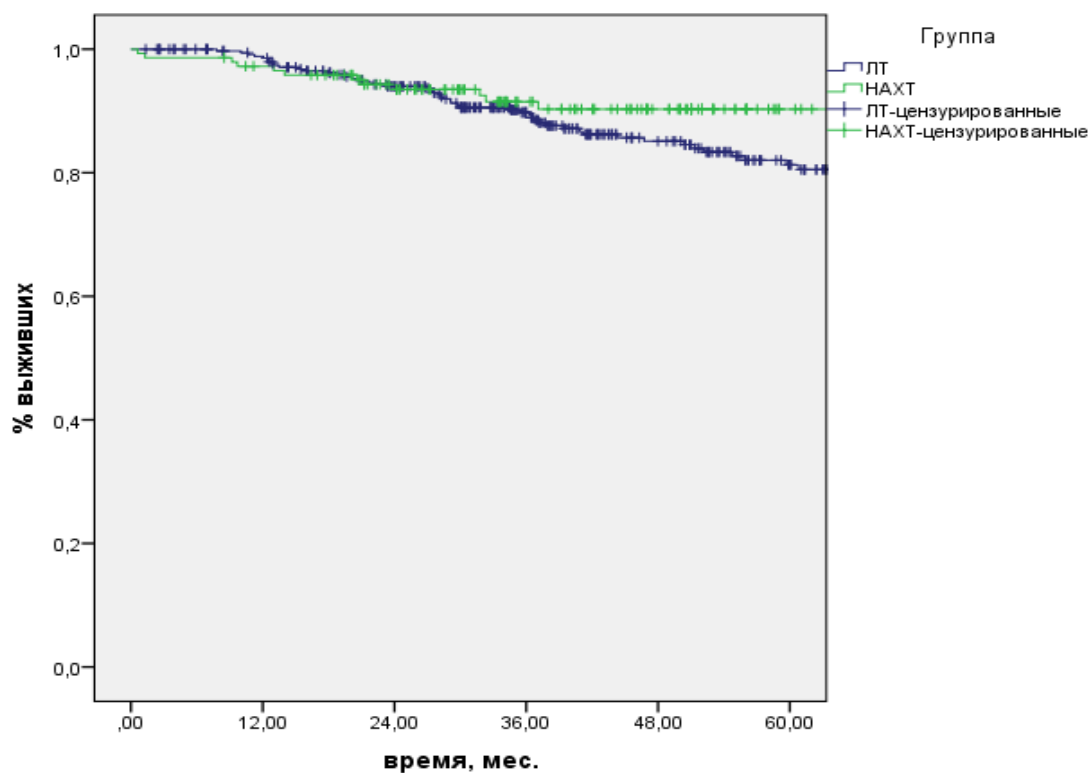


Рисунок 2 — ОВ в зависимости от вида предоперационного лечения (ЛТ – лучевая терапия, НАХТ – неoadъювантная химиотерапия)

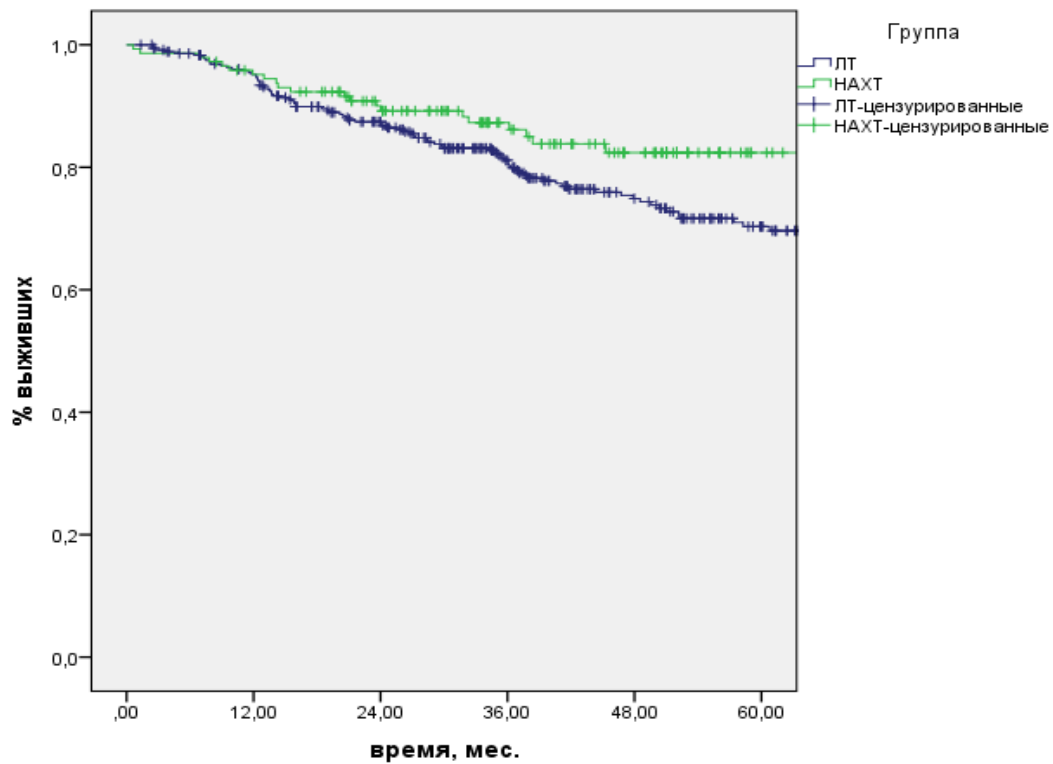


Рисунок 3 — БРВ в зависимости от вида предоперационного лечения (ЛТ – лучевая терапия; НАХТ – неoadъювантная химиотерапия)

На основании однофакторного анализа мы выделили следующие параметры, которые достоверно влияют на общую выживаемость пациентов:

- клиническая стадия по критерию T;
- морфологическая стадия по критериям T и N;
- ответ на лечения по показателям степени фиброза в структуре опухоли и по критериям RECIST;
- выполнение сфинктеросохраняющих операций;
- проведение адъювантной химиотерапии;
- наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ;
- прогрессирование заболевания на фоне НАХТ.

Эти параметры, наряду с видом предоперационного лечения, были включены в многофакторный анализ (Таблица 12).

Таблица 12 — Многофакторный анализ параметров ОВ

Фактор	ОР	95%ДИ	p
Вид предоперационного лечения	1,029	0,408-2,593	0,9520
cT	0,911	0,543-1,526	0,7230
pT	1,427	0,843-2,414	0,1850
pN	1,891	1,082-3,304	0,0250
mrTRG	0,814	0,611-1,084	0,1590
RECIST	0,647	0,385-1,086	0,0990
РЭА	1,737	1,307-2,309	<0,0001
Сфинктеросохраняющая операция	0,409	0,214-0,782	0,0070
Адъювантная химиотерапия	0,609	0,399-0,929	0,0210
Осложнения НАХТ	1,326	0,446-3,943	0,6110
Прогрессирование после НАХТ	28,912	1,395- 599,121	0,0030

Как следует из приведённого анализа, при многофакторном анализе прогностическое влияние подтвердили только следующие критерии:

- стадия заболевания по критерию pN;
- степень повышения онкомаркера РЭА;
- выполнение сфинктеросохраняющей операции;
- прогрессирование после НАХТ;

- проведение адъювантной химиотерапии.

Проведение на дооперационном этапе НАХТ или ЛТ достоверно не влияло на общую выживаемость. Тем не менее, само проведение адъювантной химиотерапии было важным фактором общей выживаемости.

На основании однофакторного анализа мы выделили следующие параметры, которые достоверно влияют на БРВ пациентов:

- клиническая стадия по критерию T;
- морфологическая стадия по критериям T и N;
- ответ на лечения по показателям mrTRG;
- наличию полного морфлогического ответа (pCR) и снижению стадии N;
- выполнение резекции в объёме R0;
- выполнение сфинктеросохраняющих операций;
- проведение адъювантной химиотерапии;
- наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ;
- прогрессирование заболевания на фоне НАХТ.

Эти параметры, наряду с видом предоперационного лечения, были включены в многофакторный анализ (таблица 13).

При многофакторном анализе своё влияние на БРВ подтвердили: стадия по критерию pN, степень повышения РЭА, выполнение сфинктеросохраняющей операции, проведение адъювантной химиотерапии. Вид предоперационного лечения не имел достоверного влияния на БРВ.

Таблица 13 — Многофакторный анализ параметров БРВ

Фактор	ОР	95%ДИ	p
Вид предоперационного лечения	1,335	0,674-2,642	0,4070
cT	1,020	0,698-1,489	0,9200
pT	1,441	0,932-2,227	0,1000
pN	3,194	1,869-5,458	<0,0001
Снижение стадии N	0,805	0,479-1,355	0,4150
mrTRG	1,018	0,811-1,277	0,8790
РЭА	1,989	1,582-2,502	<0,0001
R0	1,217	0,420-3,527	0,7180
Выполнение сфинктеросохраняющей	0,500	0,289-0,865	0,0130

pCR	0,310	0,035-2,740	0,2920
Адьювантная химиотерапия	0,446	0,317-0,629	<0,0001
Осложнения НАХТ	1,473	0,642-3,376	0,3600
Прогрессирование после НАХТ	2,481	0,449-13,704	0,2970

В исследование органосохраняющего лечения рака прямой кишки мы отбирали пациентов, которым исходно было возможно проведение чисто хирургического лечения (Рисунок 4).

Исходно 75 пациентам с ранним раком дистальных отделов прямой кишки была проведена ХЛТ. После исключения пяти пациентов старше 80 лет, осталось 70 пациентов. Из них только у 47 (67,1%) мы констатировали полный клинический ответ на лечение. Этим пациентам было предложено динамическое наблюдение в рамках программы «наблюдения и ожидания». В контрольную группу мы отбирали пациентов, которым при схожей клинической стадии заболевания было проведено хирургическое лечение на первом этапе.

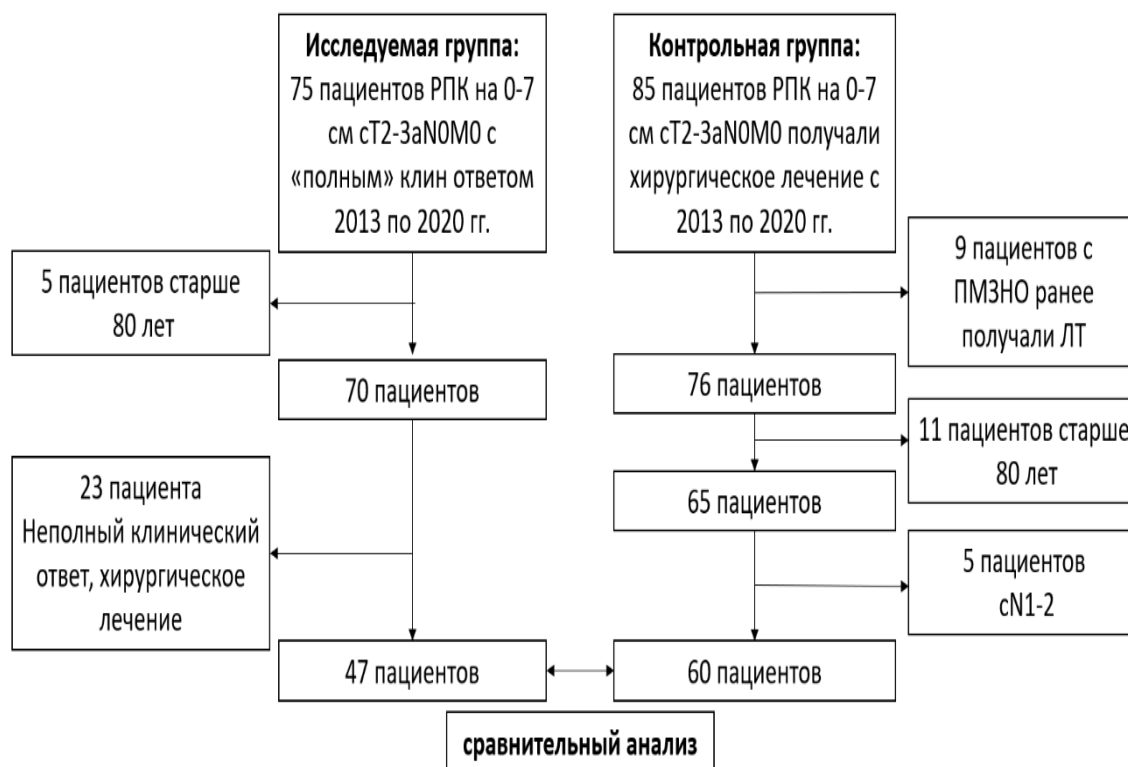


Рисунок 4 — Набор пациентов в исследование органосохраняющего лечения рака прямой кишки

Медиана возраста в исследуемой группе составила 59 лет (от 29 до 75 лет), в контрольной — 61,5 лет (от 30 до 79 лет) ($p=0,3$). Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 14.

Как видно из таблицы 14, исследуемые группы были не очень многочисленны; они были сопоставимы по возрасту, полу, клинической стадии (на основе данных МРТ малого таза). Обращаем внимание, что у всех пациентов с клинической стадией сТ3а опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки. Допустимость чисто хирургического лечения даже при сТ2 раке нижнеампулярного отдела прямой кишки является спорной, подобное решение каждый раз принимали на консилиуме индивидуально. С этим связано и достоверное различие в числе пациентов с локализацией опухоли ниже 5 см от анокутанной линии: в подобных ситуациях более обосновано использование тактики «наблюдения и ожидания», учитывая потенциально калечащий характер возможной операции, а допустимость чисто хирургического лечения — наоборот, спорна. Тем не менее подобное формирование контрольной группы было наиболее оптимальным без риска нарушения этических норм исследования.

Таблица 14 — Характеристика пациентов

Характеристика	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Количество пациентов	60	47	—
Пол			
Мужской	26 (43,3%)	25 (53,2%)	0,3350
Женский	34 (56,7%)	22 (46,8%)	
Шкала ECOG			
0	8 (13,3%)	10 (21,3%)	0,1750
I	46 (76,7%)	36 (76,6%)	
II	6 (10,0%)	1 (2,1%)	
сТ			
T2	42 (70,0%)	37 (78,7%)	0,3780
T3a	18 (30,0%)	10 (21,3%)	
Локализация опухоли			
Нижнеампулярный отдел	7 (11,7%)	30 (63,8%)	<0,0001
Среднеампулярный отдел	53 (88,3%)	17 (36,2%)	

Первым 18 пациентам, включённым в программу «наблюдения и ожидания», для верификации полного ответа на лечение было выполнено трансанальное эндоскопическое удаление зоны опухолевого рубца в течение шести месяцев после включения в протокол «наблюдения и ожидания». В дальнейшем трансанальная эндоскопическая операция (ТЭО) выполняли только при подозрении на продолженный рост опухоли — таких пациентов было пять.

Из 18 пациентов, которым рутинно выполняли ТЭО после ХЛТ, остаточная опухоль была выявлена у троих (16,7%): pT2 у двух пациентов и pT1sm1 у одного пациента. Пациенту с остаточной опухолью pT1sm1 ТЭО было выполнено как радикальное лечение, продолжено динамическое наблюдение, в течение четырёх лет прогрессирования не отмечено. Одному пациенту с остаточной опухолью pT2 было выполнено радикальное хирургическое лечение (ТМЭ), пациент наблюдается в течение пяти лет, без признаков прогрессирования. Другой пациент с остаточной опухолью pT2 отказался от радикальной операции; продолжено динамическое наблюдение. Пациент умер через три года от острого инфаркта миокарда, при этом признаков прогрессирования заболевания не отмечено. Ни у одного из оставшихся 15 пациентов с отсутствием опухолевых клеток по результатам гистологии после ТЭО в последующем не развился повторный рост опухоли. Тем не менее, вследствие локальных изменений тканей после ТЭО дальнейший мониторинг с использованием МРТ малого таза был значительно затруднён. Также после ТЭО были отмечены специфичные осложнения:

- расхождение швов у двух пациентов (11,1%);
- у одного из них с дальнейшим развитием параректального абсцесса (5,6%).

У обоих пациентов не было признаков остаточной опухоли. При этом у всех троих пациентов, у которых остаточная опухоль была верифицирована, её наличие было заподозрено ещё по данным видеоректоскопии: пальпируемое образование было у двух пациентов, у третьего — исходно отмеченная картина плоского белого рубца при видеоректоскопии трансформировалась в картину плоской язвы. В связи с этим в дальнейшем ТЭО выполняли только при наличии подозрения на наличие остаточной опухоли.

У всех пяти пациентов, которым выполняли ТЭО с подозрением на продолженный рост опухоли, он был подтверждён. Из них одному пациенту была в дальнейшем выполнена операция в радикальном объёме (ТМЭ) — с морфологической стадией pT3 (пациент наблюдается в течение двух лет без дальнейших признаков прогрессирования), у другого пациента была морфологическая стадия pT1sm1, но одновременно с остаточной опухолью были выявлены множественные метастазы в лёгких, в связи с чем операцию не выполняли, назначили системную химиотерапию. Остальные три пациента (pT2, pT1sm2 и pT1sm3) отказались от предложенной радикальной операции; было продолжено интенсивное

наблюдение. Все трое наблюдаются в течение двух с половиной - трёх лет без признаков прогрессирования заболевания.

Повторный рост опухоли отмечен у 15 (31,9%) пациентов в сроки от трёх месяцев (в случае рутинного выполнения ТЭО) до 19,1 месяца после принятия решения о включении пациентов в протокол «наблюдения и ожидания».

Эндоскопическая картина зоны опухоли, данные оценки регрессии по критериям RECIST и данные оценки степени фиброза в структуре опухоли позволяли предположить наличие стойкого полного ответа на лечение. Значимость этих параметров, кроме RECIST, была подтверждена при многофакторном анализе (Таблица 15).

Таблица 15 — Многофакторный анализ параметров, отражающих достижение полного клинического ответа на ХЛТ

Параметр	ОР	95% ДИ	p
Эндоскопическая картина	1,234	0,004-0,187	<0,0001
RECIST	0,750	0,297-1,899	0,5440
mrTRG	0,170	0,032-0,896	0,0370

Однако по отдельности любое значение этих параметров не позволяло исключить риска повторного роста опухоли. Мы предложили прогностическую модель, в рамках которой начисляли баллы за следующие положительные прогностические параметры:

- по одному баллу за наличие 100% фиброза в структуре опухоли и полного клинического ответа по критериям RECIST — данные параметры крайне редко наблюдались у пациентов с повторным ростом опухоли в дальнейшем;

- один балл за сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и фиброза более 75% в структуре опухоли;

- один балл за сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и частичного или полного ответа на лечение.

Результаты лечения в зависимости от накопленной суммы баллов по предложенной шкале представлены в таблице 16.

Как следует из таблицы 16, предложенная шкала позволила с более высокой точностью, чем любой из отдельно проанализированных параметров, предсказать развитие полного клинического ответа на лечение.

Таблица 16 — Оценка вероятности достижения стойкого полного клинического ответа на лечение с использованием оригинальной шкалы

Сумма баллов	Стойкий полный ответ, N=32	Повторный рост опухоли, N=15	p
0	3 (9,4%)	9 (60,0%)	<0,0001
1	4 (12,5%)	5 (33,3%)	
2	9 (28,1%)	1 (6,7%)	
3	10 (31,3%)	0	
4	6 (18,8%)	0	

Так, повторный рост опухоли не развился ни у одного пациента с суммой баллов три и более (в эту категорию попали 16 (50%) пациентов со стойким полным ответом на лечение) и только у одного пациента (6,7%) с суммой баллов два и более (в эту категорию уже попали 25 (78,1%) пациентов со стойким клиническим ответом). Предложенная шкала может использоваться как дополнительный инструмент прогнозирования полного ответа на лечения.

Вопрос о безопасности и эффективности хирургического лечения в случае повторного роста опухоли у пациентов, находящихся в программе «наблюдения и ожидания», является одним из основных, отражающих безопасность этого подхода. В нашей исследуемой группе повторный рост опухоли отмечен у 15 (31,9%) пациентов, из них девяти пациентам (60%) было выполнено радикальное хирургическое лечение.

В первую очередь нас интересовало наличие различий в частоте послеоперационных осложнений. Анализ представлен в таблице 17.

Осложнений, связанных с развитием полиорганной недостаточности (IVB степени) и послеоперационной летальности не было. Общая частота развития осложнений достоверно не различалась между группами. Тем не менее в исследуемой группе частота тяжёлых осложнений (ША степени и выше) была выше: 3 (33,3%) по сравнению с 4 (6,7%), $p=0,004$.

В исследуемой группе осложнения отмечены у трёх пациентов (связаны с развитием несостоятельности анастомоза под прикрытием илеостомы, потребовавшей повторного дренирования без общего наркоза). У одного из этих пациентов также отмечался длительный парез кишечника.

Таблица 17 — Сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Степень (Clavien-Dindo)	Контрольная группа, N=60	Исследуемая группа, N=9	p
0	44 (73,3%)	6 (66,7%)	0,690
I	1 (1,7%)	0	0,007
II	11 (18,3%)	0	
IIIА	1 (1,7%)	3 (33,3%)	
IIIВ	2 (3,3%)	0	
IVА	1 (1,7%)	0	

Следует отметить высокую частоту развития несостоятельности колоректального анастомоза в исследуемой группе: осложнение развилось у трёх из семи пациентов (42,9%), которым были выполнены сфинктеросохраняющие операции по сравнению с тремя из 57 (5,3%) в контрольной группе (ОР 8,14, 95%ДИ 2,01-32,84, $p=0,05$).

В контрольной группе отмечены следующие осложнения:

- эпизод лихорадки в послеоперационном периоде, купированный без лечения ($n=1$);
- раневая инфекция ($n=2$), атония мочевого пузыря ($n=3$), парез кишечника, требовавший консервативного лечения ($n=5$), парез кишечника в сочетании с атонией мочевого пузыря ($n=1$);
- несостоятельность колоректального анастомоза, лечение без повторной операции ($n=1$);
- несостоятельность колоректального анастомоза, потребовавшая повторного хирургического лечения ($n=1$) и тонкокишечная непроходимость на фоне ущемления петли тонкой кишки в ушитой тазовой брюшине ($n=1$);
- несостоятельность колоректального анастомоза, потребовавшая повторной операции, пребывания пациента в ОРИТ, осложнившаяся развитием дыхательной недостаточности ($n=1$).

Резекцию в объёме R0 удалось выполнить всем пациентам в обеих исследуемых группах.

Медиана наблюдения составила 45 месяцев (от 6,6 до 110,8 месяцев: 40,4 месяца в исследуемой группе и 49,3 месяца в контрольной группе). За это время в исследуемой группе у двух пациентов (4,3%) развились метастазы (у одного — по брюшине, у второго — в печени). Один пациент умер от диссеминации опухолевого процесса, при этом у него сохранялся стойкий местный полный ответ на лечение, другой пациент — в процессе второй линии химиотерапии., при этом диссеминация опухолевого процесса совпала с повторным ростом

опухоли. Было выполнено ТЭО, после чего местного рецидива не наблюдалось. Местных рецидивов (в том числе после ТЭО у пациентов, отказавшихся от радикального хирургического лечения по поводу повторного роста опухоли) не отмечено.

В контрольной группе метастазы развились у четверых пациентов (6,7%), рецидивы — у двух (3,3%) (у одного из них синхронно с метастазами).

Частота прогрессирования опухолевого процесса достоверно не различалась между группами: 2(4,3%) и 5 (8,3%), $p=0,46$. Также достоверно не отличалась частота развития метастазов: 2 (4,3%) и 4 (6,7%), $p=0,69$. Не различалась частота рецидивов: 0 и 2 (3,3%), $p=0,5$.

Мы проанализировали число пациентов, которым выполнены сфинктеросохраняющие операции в исследуемой и контрольной группе в течение всего периода наблюдения: 45 (95,7%) пациентов в группе «наблюдения и ожидания» и 57 (95%) в группе хирургического лечения. Результаты достоверно не различались ($p=0,615$). Более подробно результаты по частоте сохранения сфинктерного аппарата представлены на рисунке 5.

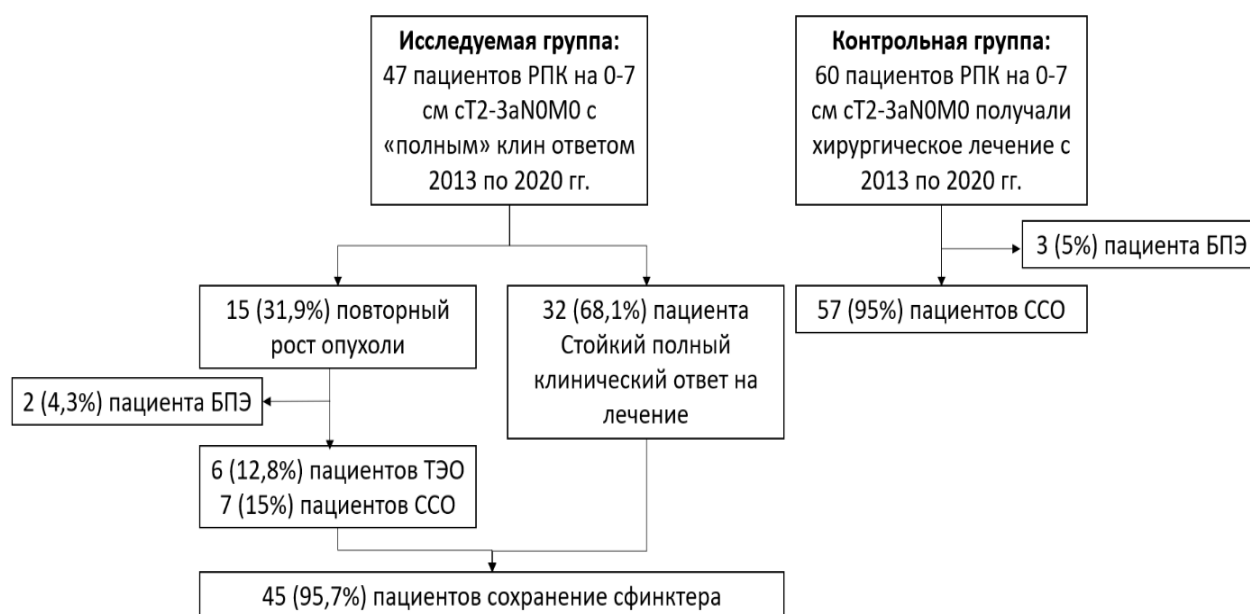


Рисунок 5 — Частота сохранения сфинктерного аппарата в исследуемых группах (БПЭ – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки; РПК – рак прямой кишки; ССО – сфинктеросохраняющие операции)

Как следует из представленных данных (Рисунок 5), использование тактики «наблюдения и ожидания» позволило выполнить органо- или сфинктеросохраняющее лечение у подавляющего большинства пациентов, в том числе у 13 из 15 (86,7%) пациентов с повторным ростом опухоли. Прямое сравнение по частоте проведения лечения с сохранением сфинктерного аппарата будет некорректно, т.к. группы достоверно различались по частоте локализации опухоли в нижеамулярном отделе прямой кишки (в группе «наблюдения и

ожидания» - 30 (63,8%) и в группе хирургического лечения - 7 (11,7%), $p < 0,0001$). Учитывая невозможность набора более сопоставимой контрольной группы без нарушения этики проведения исследований (только хирургическое лечение недопустимо у большинства пациентов с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе), мы можем только предполагать, что при равных условиях преимущество по частоте сохранения сфинктерного аппарата должно было быть в группе «наблюдения и ожидания». Следует, однако, отметить, что вероятность достижения хороших функциональных результатов у семи пациентов (15%) в исследуемой группе, которым были выполнены сфинктеросохраняющие операции после ХЛТ ниже, чем у 57 (95%) пациентов, прошедших хирургическое лечение на первом этапе в контрольной группе.

Если учитывать 23 пациента, которые были исключены из исследуемой группы по причине отсутствия полного клинического ответа на ХЛТ и проведения хирургического лечения (рисунок 4), то результаты по частоте сохранения сфинктерного аппарата также останутся сопоставимыми. Из 23 пациентов, которым после ХЛТ было проведено хирургическое лечение, девяти (39,1%) была выполнена экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (следует учитывать, что именно низкая локализация и тесная связь с леваторами исходно были показаниями для проведения ХЛТ в этой группе).

Таким образом, среди 70 пациентов, получивших ХЛТ по поводу раннего рака дистальных отделов прямой кишки 38 (54,2%) было проведено органосохраняющее лечение и ещё 21 (30%) – сфинктеросохраняющее лечение (14 сразу после ХЛТ и семи с локальным прогрессированием после включения в программу «наблюдения и ожидания»). Операции с формированием постоянной колостомы были необходимы 11 (15,7%) пациентам. При сравнении с контрольной группой (11(15,7%) и 3(5%)) различия были недостоверны ($p=0,09$) даже без учёта того, что в контрольной группе у 53 (88,3%) пациентов опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки.

Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой группе составила 89,2%, в контрольной группе — 95,7% ($p=0,778$). Диаграмма представлена на рисунке 6.

Как следует из представленных на рисунке 6 данных, ОВ не различалась у пациентов, которым было выполнено только хирургическое лечение и у тех, кого лечили по протоколу «наблюдения и ожидания».

График БРВ представлен на рисунке 7.

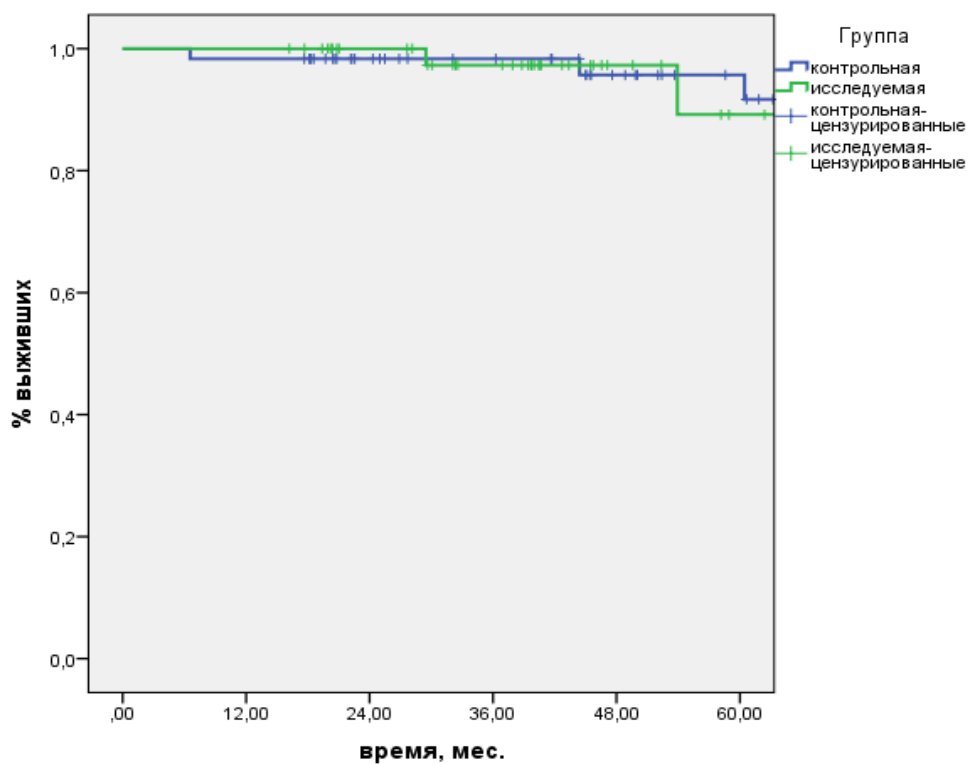


Рисунок 6 — ОВ в группе «наблюдения и ожидания» и хирургического лечения

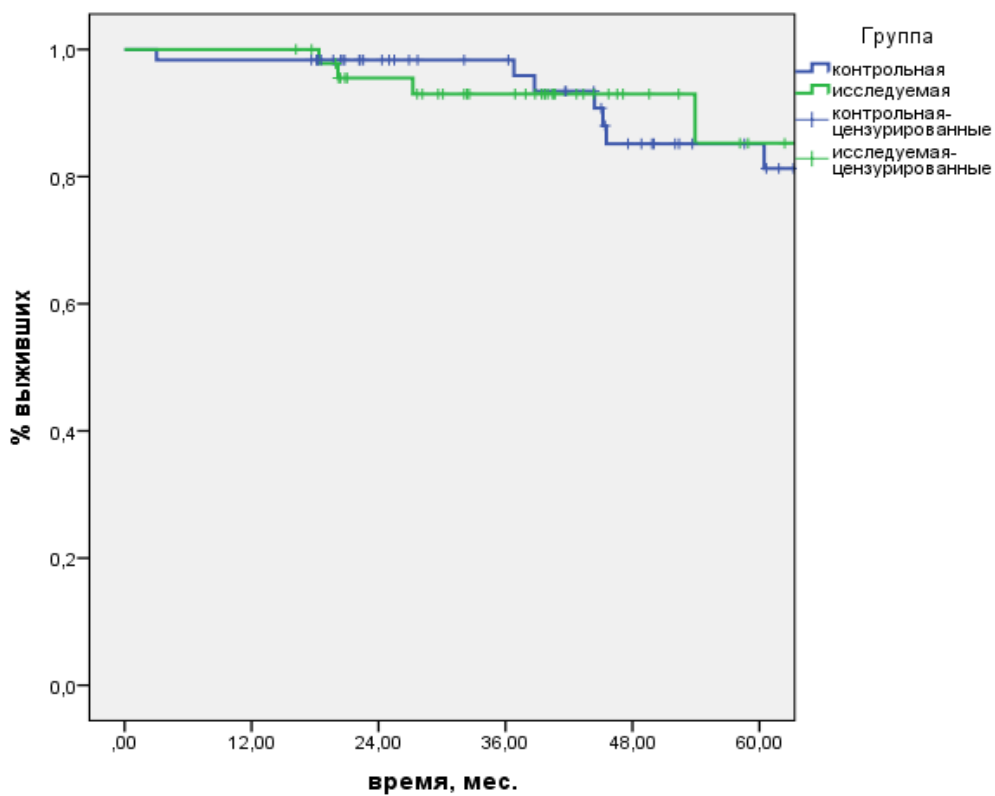


Рисунок 7 — БРВ в группе «наблюдения и ожидания» и хирургического лечения

Пятилетняя БРВ в исследуемой группе составила 85,2%, в контрольной группе — 85,2% ($p=0,632$). Мы также сравнили результаты лечения в группе с повторным ростом опухоли с группой хирургического лечения. График ОВ представлен на рисунке 8.

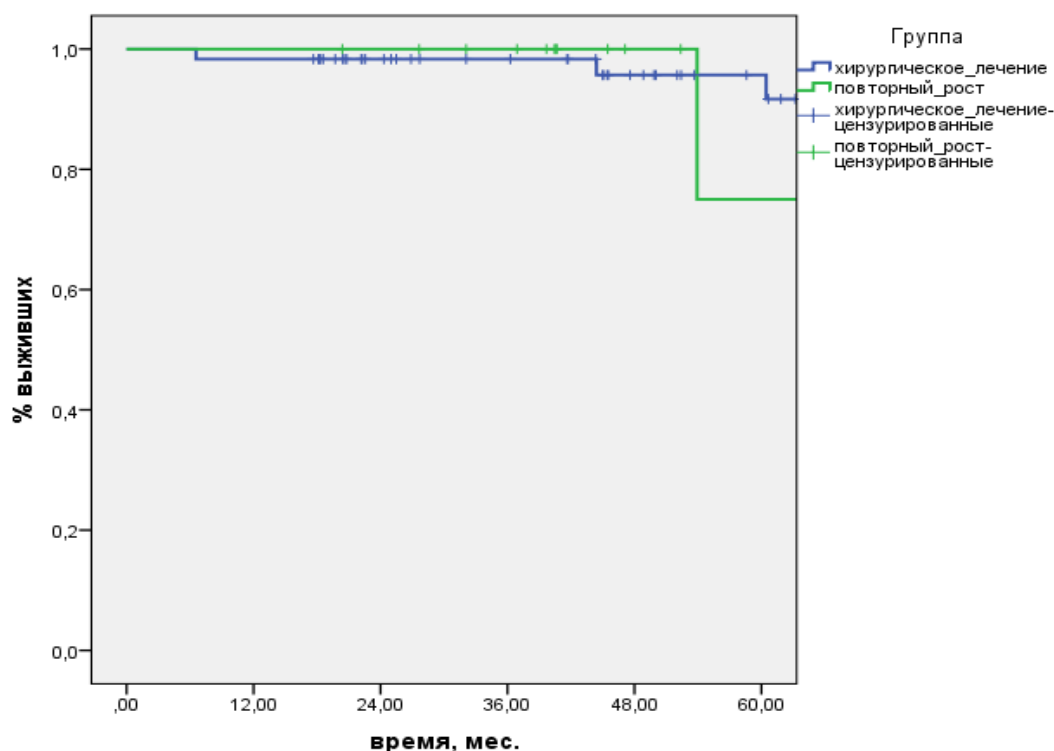


Рисунок 8 — ОВ в группах повторного роста опухоли и хирургического лечения

Как следует из рисунка 8, развитие повторного роста опухоли не ухудшало показатели ОВ по сравнению с группой исходно хирургического лечения. Пятилетняя ОВ составила 75 и 95,7% соответственно ($p=0,584$). В этих же группах был проведён анализ БРВ. Диаграмма представлена на рисунке 9.

Пятилетняя БРВ составила 70% и 85,2% в группе повторного роста и хирургического лечения соответственно ($p=0,71$). Таким образом, отдалённые результаты лечения были схожи при исходно хирургическом лечении и при выполнении операций по поводу продолженного роста в рамках программы «наблюдения и ожидания». Эти результаты были получены даже с учётом того, что четыре пациента согласились только на органосохраняющую операцию в объёме ТЭО вместо предложенной ТМЭ.

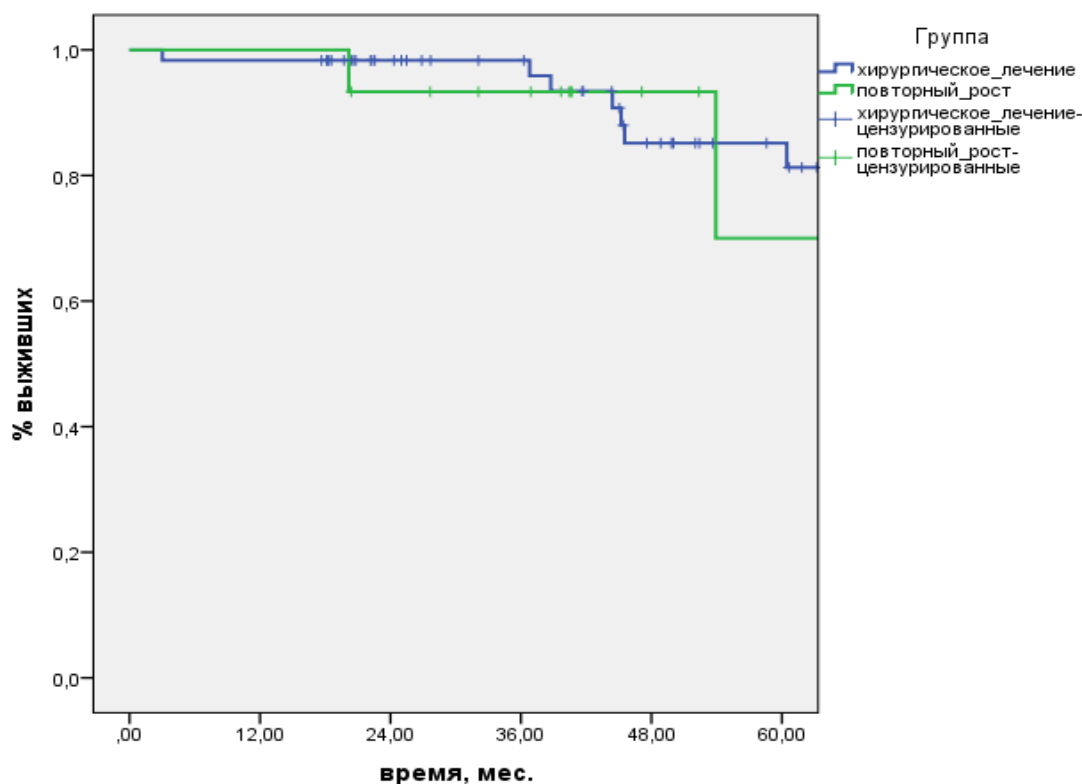


Рисунок 9 — БРВ в группах повторного роста опухоли и хирургического лечения

Функциональные результаты лечения по шкале Wexner мы оценивали не ранее, чем через шесть месяцев после закрытия превентивной коло- или илеостомы или после радикальной операции без формирования превентивной кишечной стомы. Из анализа были исключены пациенты, которым выполняли обструктивные резекции прямой кишки и брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Таким образом, анализ был проведён у 135 (94,4%) пациентов в группе НАХТ и у 318 (88,3%) в группе предоперационной ЛТ 5x5 Гр. Сумма баллов по шкале Wexner составила 6 (от 1 до 18 баллов) и 8 (от 1 до 19 баллов) соответственно ($p=0,021$). Таким образом, функциональные результаты были достоверно лучше в группе НАХТ.

Однако при сравнении группы пациентов, которым потребовалась ХЛТ после НАХТ с группой ЛТ результаты были в пользу группы ЛТ: 10 (от 8 до 16 баллов) и 8 (от 1 до 19 баллов) соответственно ($p=0,024$). Также результаты в этой группе были достоверно хуже, чем в группе НАХТ без ХЛТ: 10 (от 8 до 16 баллов) и 5,5 (от 1 до 18 баллов) соответственно ($p=0,027$).

Результаты составили:

- 1 (от 0 до 6 баллов) в группе «наблюдения и ожидания» со стойким ответом на лечение;
- 11 (от 8 до 16 баллов) в группе «наблюдения и ожидания» после радикального хирургического лечения;

- 5 (от 3 до 16 баллов) в группе хирургического лечения.

Различия были достоверны между всеми группами:

- в группе «наблюдения и ожидания» между пациентами со стойким клиническим ответом и тем, кому выполнили операцию ($p < 0,0001$);

- между группами только хирургического лечения и хирургического лечения после «наблюдения и ожидания» ($p = 0,001$), группами «наблюдения и ожидания со стойким клиническим ответом и хирургического лечения» ($p < 0,0001$).

Также мы проанализировали функциональные результаты в группе «наблюдения и ожидания» в зависимости от выполнения ТЭО: сумма баллов по шкале Wexner составила 1 (от 0 до 6 баллов) и 1 (от 0 до 3 баллов), соответственно ($p = 0,653$).

Таким образом, наилучшие функциональные результаты были у пациентов в группе «наблюдения и ожидания», которым не потребовалось выполнения радикальной операции, наихудшие — у пациентов с повторным ростом в группе «наблюдения и ожидания», которым потребовалось радикальное хирургическое лечение. Выполнение ТЭО не влияло на функциональные результаты лечения.

Мы провели анализ финансовых затрат на лечение на основании тарифов, которые были актуальны в клинике на момент проведения анализа. Расчёт проводился на основании актуальных пакетных тарифов медицинских услуг в рамках КСГ с учётом повышающих коэффициентов федеральной клиники. Данный анализ даёт только ориентировочное представление об экономических преимуществах той или иной схемы лечения для клиники, учитывая часто меняющиеся тарифы. Однако общий порядок различий государственных затрат на тот или иной метод лечения должен быть более объективным.

Для расчётов затрат государственного здравоохранения на проведение того или иного метода лечения использовали цифры из тарифов ОМС по системе КСГ за 2020 год с учётом коэффициентов федерального учреждения.

Таким образом, тарифы составляли:

– 48 649 рублей 00 копеек за проведение химиотерапии по схеме CAPOX в условиях дневного стационара (в условиях круглосуточного стационара — 99 209 рублей 00 копеек, однако в расчёт брался именно тариф дневного стационара, где наиболее часто проводят данную схему лечения);

– 35 436 рублей 00 копеек за проведение курса ЛТ 5x5 Гр. (данный тариф является в значительной мере убыточным для клиники, не отражает истинных затрат на проведение лечения и его использование неэффективно. Тем не менее, он был актуален в 2020 году и был включён в наш анализ);

– 237 720 рублей 00 копеек за проведение курса ХЛТ;

– 288 855 рублей 00 копеек за проведение хирургического этапа лечения — резекции прямой кишки, вне зависимости от хирургического доступа (в 2020 году по системе КСГ установлен единый тариф на проведение открытых и лапароскопических резекций прямой кишки. Данная система делает невыгодным для клиники проведение лапароскопических операций в связи с их более высокой себестоимостью (что снижает маржинальность тарифа КСГ). В дальнейшем анализе мы ориентировались на стоимость операций, выполняемых из традиционного открытого доступа);

– 165 915 рублей 00 копеек — тариф КСГ на закрытие превентивной коло- или илеостомы (мы рассчитывали стоимость с учётом той доли пациентов, которым потребовалось формирование временной стомы в нашей исследуемой группе);

– 5 500 рублей 00 копеек — тариф ОМС на выполнение МРТ малого таза (данный вид диагностики значительно чаще требуется для мониторинга эффективности лечения в группе «наблюдения и ожидания»), мы заложили дополнительно стоимость 10 x МРТ малого таза — 55 000 рублей 00 копеек;

– 5850 рублей 00 копеек — тариф ОМС на выполнение толстокишечной эндоскопии (также значительно чаще используется для мониторинга в группе «наблюдения и ожидания»). Заложена стоимость 10 процедур — 58 500 рублей 00 копеек.

Таким образом, с точки зрения государственных затрат стоимость лечения в группе НАХТ составляет:

- проведение восьми курсов ПХТ САРОХ - 389 192 рубля 00 копеек;
- проведение ХЛТ потребовалось 5,5% пациентов: $237720,00 \times 0,055 = 13\,075$ рублей 00 копеек (усреднённая стоимость в пересчёте на одного пациента);
- проведение хирургического лечения — 288 855 рублей 00 копеек;
- превентивная коло- или илеостома была сформирована 224 (44,4%) пациентам (учтены данные в общей группе): $165\,915,00 \times 0,444 = 73\,666$ рублей 00 копеек (усреднённая стоимость в пересчёте на одного пациента).

Мы расценивали, что риск прогрессирования опухолевого процесса и программа мониторинга эффективности лечения будут одинаковыми в исследуемых группах, поэтому не закладывали их в анализ.

Таким образом, общая стоимость лечения в группе НАХТ составила 764 788 рублей 00 копеек.

Стоимость лечения в группе предоперационной ЛТ 5x5 Гр составляла:

- курс ЛТ 5x5 Гр — 35 436 рубля 00 копеек;
- проведение хирургического лечения — 288 855 рублей 00 копеек;

– превентивная коло- или илеостома была сформирована 224 (44,4%) пациентам (учтены данные в общей группе): $165\ 915,00 \times 0,444 = 73\ 666$ рублей 00 копеек (усреднённая стоимость в пересчёте на одного пациента);

– проведение адъювантной химиотерапии. При условии корректного проведения лечения адъювантная химиотерапия показана всем пациентам группы «промежуточного прогноза» после предоперационной ЛТ. Таким образом, стоимость должна быть аналогичной группе НАХТ — 389 192 рубля 00 копеек. По факту в нашей группе предоперационной ЛТ 5x5 Гр 88 (24,4%) пациентов получили восемь курсов адъювантной химиотерапии и 79 (21,9%) — четыре курса адъювантной химиотерапии. В пересчёте на общую стоимость лечения это составит 137 580 рублей 00 копеек.

При условии проведения запланированного объёма химиотерапии всем пациентам в группе предоперационной ЛТ 5x5 Гр, стоимость лечения будет выше ровно на стоимость проведения ЛТ — 35 436 рублей 00 копеек, за исключением 13 075 рублей 00 копеек (усреднённая стоимость проведения ХЛТ на одного пациента, которая есть только в исследуемой группе) — итого повышение стоимости на 22 361 рубль 00 копеек. Если учитывать фактическую стоимость лечения в группе предоперационной ЛТ 5x5 Гр составит 535 537 рублей 00 копеек. Это на 229 251 рубль 00 копеек дешевле, чем лечение в исследуемой группе, за счёт низкого соблюдения режима адъювантной химиотерапии.

Общая стоимость лечения в хирургической группе составила 484 466 рублей 00 копеек. (Мы не учитывали стоимость лечения осложнений, стоимость лечения случаев прогрессирования, послеоперационного мониторинга, так как эти показатели могут значительно варьироваться в разных клиниках, по данным нашего анализа вероятность их возникновения сопоставима в исследуемых группах; в дальнейшем мы будем учитывать только стоимость дополнительных по отношению к прописанным в клинических рекомендациях обследований в группе «наблюдения и ожидания»).

Стоимость лечения в группе «наблюдения и ожидания» составила 492 994 рубля 00 копеек.

Таким образом, стоимость хирургического лечения и лечения в рамках протокола «наблюдения и ожидания» была сопоставимой. В группе «наблюдения и ожидания» лечение было дороже на 8 528 рублей 00 копеек.

ВЫВОДЫ

1 Наиболее высокой чувствительностью (72,4%) и отрицательным предиктивным значением (88,2%) при оценке эффекта предоперационного лечения обладают критерии RECIST, наиболее высокой специфичностью (87,6%) и положительным предиктивным значением (60,3%) — МРТ-оценка доли фиброза в структуре опухоли (mrTRG). Оценка

снижения стадии по критерию cT связана с высоким риском гипердиагностики (27,2%), но не гиподиагностики (4,4%) клинической стадии опухоли. Оценка снижения стадии по критерию cN связана с высоким риском как гиподиагностики (11,2%), так и гипердиагностики (13,1%) стадии заболевания. Наиболее достоверным методом оценки наличия ответа опухоли на лечение является шкала mrTRG, отсутствия ответа на лечение — шкала RECIST. Оценка снижения стадии по критерию cN связана с высоким риском гиподиагностики поражения регионарных лимфатических узлов (11,2%).

2 Частота достижения клинически значимой регрессии опухоли достоверно не различается при использовании НАХТ и ЛТ ни по критериям RECIST (71 (49%) и 162 (45%), $p=0,43$), ни по критериям mr-TRG (98 (67,6%) и 225 (62,5%), $p=0,3$), ни при оценке лечебного патоморфоза по шкале Dworak 38 (27,3%) и 77 (21,3%), ($p=0,24$). Прогрессирование на фоне НАХТ отмечается у 5,5%, что требует дополнительного проведения ХЛТ. Частота полного лечебного патоморфоза достоверно выше в исследуемой группе: 13 (9,1%) и 16 (4,4%), ($p=0,05$).

3 Выбор метода лечения в пользу НАХТ или ЛТ не влияет на риск послеоперационных осложнений при раке прямой кишки: ОР 2,74 (95% ДИ 0,78-9,6; $p=0,115$).

4 Использование НАХТ позволяет достоверно повысить вероятность соблюдения режима адъювантной химиотерапии: 66 (57,9%) и 112 (78,3%), $p<0,0001$.

5 Проведение НАХТ позволяет достичь достоверно более высокой пятилетней БРВ по сравнению с использованием предоперационной ЛТ (82,4% и 70,3%, $p=0,064$) за счёт повышения приверженности пациентов к химиотерапевтическому лечению.

Факторами, влияющими на ОВ были:

- стадия заболевания по критерию pN;
- степень повышения онкомаркера РЭА;
- выполнение сфинктеросохраняющей операции;
- прогрессирование после НАХТ;
- проведение адъювантной химиотерапии.

Факторами БРВ были:

- стадия по критерию pN;
- степень повышения РЭА;
- выполнение сфинктеросохраняющей операции;
- проведение адъювантной химиотерапии.

6 Наилучших функциональных результатов возможно добиться при проведении органосохраняющего лечения рака прямой кишки: медиана суммы баллов по шкале Wexner 1. При необходимости проведения предоперационного лечения с точки зрения функциональных результатов оптимально проведение только НАХТ: сумма баллов по шкале Wexner шесть по

сравнению с восьмью после ЛТ ($p=0,021$). Наихудшие функциональные результаты отмечаются у пациентов с повторным ростом опухоли в рамках программы «наблюдения и ожидания» — сумма баллов по шкале Wexner 11.

7 Различия в стоимости лечения при использовании НАХТ и предоперационной ЛТ не являются экономически значимыми при условии соблюдения пациентами полного курса адьювантной химиотерапии. Различия в стоимости лечения хирургического лечения рака прямой кишки и лечения в рамках протокола «наблюдения и ожидания» также минимальны.

8 Достижение стойкого полного клинического ответа можно прогнозировать с вероятностью 93,3% при наличии двух и более из следующих критериев по данным видеоректоскопии и МРТ малого таза:

- полное замещение опухоли фиброзной тканью (mrTRG1);
- полный ответ по критериям RECIST;
- сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и фиброза более 75% в структуре опухоли;
- сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и частичного или полного ответа на лечение.

Рутинное проведение тотальной биопсии с использованием ТЭО нецелесообразно у пациентов раком прямой кишки, наблюдающихся в рамках программы «наблюдения и ожидания».

9 Риск развития клинически значимых послеоперационных осложнений достоверно выше у пациентов с повторным ростом рака прямой кишки в рамках программы «наблюдения и ожидания» по сравнению с хирургическим лечением ($p=0,004$), за счёт более высокой частоты развития несостоятельности межкишечного анастомоза (3 (42,9%) и 3 (5,3%), $p=0,05$).

10 Лечение рака прямой кишки в рамках протокола «наблюдения и ожидания» позволяет достичь сопоставимых с хирургическим лечением отдалённых результатов — как по показателям ОВ ($p=0,778$), так и БРВ ($p=0,632$). При этом органосохраняющее лечение удастся провести у 54,2% пациентов, которые исходно получают курс ХЛТ по поводу cT2-3aN0M0 рака дистальных отделов прямой кишки. Результаты хирургического лечения повторного роста рака прямой кишки в рамках программы «наблюдения и ожидания» также не ухудшают показатели ОВ и БРВ по сравнению с хирургическим лечением: $p=0,584$ и $p=0,71$ соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 Использование НАХТ рекомендуется рассматривать как альтернативу предоперационной ЛТ при раке прямой кишки группы «промежуточного прогноза». Условием для проведения данного лечения является наличие качественной предоперационной

диагностики и возможность детального клинического стадирования на основании данных МРТ малого таза. Возможным показанием для проведения НАХТ может служить низкая вероятность соблюдения пациентом режима адъювантной ХТ.

2 Рекомендуется использовать комплекс инструментов, но не одну выбранную шкалу, для оценки эффекта предоперационного лечения. Так, наиболее высоким положительным предиктивным значением обладает шкала mrTRG, наиболее высоким отрицательным предиктивным значением — шкала RECIST.

3 У социально активных пациентов трудоспособного возраста, страдающих раком прямой кишки группы «промежуточного прогноза», следует отдавать предпочтение проведению лечения с использованием НАХТ (при локализации опухоли в верхне- и среднеампулярном отделах и наличии данных МРТ малого таза о поражении регионарных лимфатических узлов) и лечению с использованием тактики «наблюдения и ожидания» (при дистальной локализации опухоли в прямой кишке), т.к. данные методики с наиболее высокой вероятностью могут обеспечить высокие функциональные результаты и сохранение привычного образа жизни, без ущерба онкологическому радикализму и при сопоставимых финансовых затратах на лечение.

4 При диагностике полного клинического ответа рака прямой кишки на проведённую ХЛТ рекомендуется использовать следующие критерии:

- полное замещение опухоли фиброзной тканью (mrTRG1);
- полный ответ по критериям RECIST;
- сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и фиброза более 75% в структуре опухоли;
- сочетание наличия эндоскопической картины плоского белого рубца и частичного или полного ответа на лечение.

Сочетание двух и более из перечисленных критериев позволяет с высокой вероятностью прогнозировать полный клинический ответ на лечение.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1 Мамедли, З. Неoadъювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза / З. Мамедли, С. Кочкина, С. Гордеев// Тазовая хирургия и онкология. — 2020. — Т. 10. — № 2. — С. 42-46 (журнал ВАК).

2 Мамедли, З. Результаты сфинктеросохраняющих операций у больных раком прямой кишки на этапах хирургического и комбинированного лечения: многолетний опыт

специализированной клиники/ З. Мамедли, Р. Тамразов, Ю. Барсуков, В. Алиев, В. Иванов // Онкологическая колопроктология. — 2019. — Т. 9. — № 2. — С. 47-61 (журнал ВАК).

3 Мамедли, З. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации в сочетании с короткими курсами неоадьювантной лучевой терапии / З. Мамедли, Ю.А. Барсуков, С. Ткачев, С. Гордеев, А. Перевощиков, Н. Олтаржевская, О. Власов, В. Алиев, М. Коровина // Тазовая хирургия и онкология. — 2019. — Т. 9. — № 3. — С. 34-45 (журнал ВАК).

4 Мамедли, З. Роль адьювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии: результаты ретроспективного исследования / З. Мамедли, М. Федянин, Х. Эльснукаева, И. Покатаев, А. Трякин, А. Буланов, О. Сехина, Д. Чекини, Е. Игнатова // Онкологическая колопроктология. — 2018. — Т. 8. — № 2. — С. 24-37 (журнал ВАК).

5 Мамедли, З. Современные возможности применения неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки / З. Мамедли, Д. Кузьмичев, А. Польшинский, Ж. Мадьяров, С. Ткачев, А. Анискин // Онкологическая колопроктология. — 2018. — Т. 8. — № 3. — С. 36-41 (журнал ВАК).

6 Мамедли, З. Органосохраняющее лечение рака прямой кишки / З. Мамедли, А. Расулов, Д. Кузьмичев, Д. Худоеров, Н. Козлов, Ю. Сураева, С. Балясникова // Онкологическая колопроктология. — 2016. — Т. 6. — № 4. — С. 13-17 (журнал ВАК).

7 Мамедли, З. Неоадьювантная химиотерапия колоректального рака – время изучать новую стратегию лечения? / З. Мамедли, С. Гордеев, А. Расулов, В. Алиев, В. Кулушев // Вопросы онкологии. — 2014. — Т. 60. — № 1. — С. 18-24 (журнал ВАК).

8 Мамедли, З. Возможно ли сужение показаний к предоперационной лучевой терапии у больных раком прямой кишки? / З. Мамедли, С. Гордеев, Т. Пу, А. Расулов, Ю. Барсуков, В. Царюк, В. Ананьев, Д. Кузьмичев, В. Алиев, Р. Тамразов // Колопроктология. — 2014. — № 2 (48). — С. 39-47 (журнал ВАК).

9 Мамедли, З. Роль магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности рака прямой кишки / З. Мамедли, С. Балясникова, Ю. Сураева, Б. Долгушин, Ю. Барсуков, А. Польшинский, Д. Кузьмичев // Колопроктология. — 2014. — № S1 (47). — С. 4-13 (журнал ВАК).

10 Мамедли, З. Варианты комбинированного и комплексного лечения больных операбельным раком прямой кишки / З. Мамедли, Ю. Барсуков, С. Ткачев, Д. Кузьмичев, В. Алиев, Д. Ким // Современная онкология. — 2013. — Т. 15. — № 1. — С. 20-26 (журнал ВАК).

11 Мамедли, З. Электромиостимуляция в лечении инконтиненции у больных раком прямой кишки после брюшно-анальной резекции / З. Мамедли, Ю. Барсуков, А. Николаев, В.

Кулушев, С. Поздняков // Онкологическая колопроктология. — 2012. — № 1. — С. 11-15 (журнал ВАК).

12 Мамедли, З. Комплексное лечение больных операбельным раком прямой кишки дистальной локализации / З. Мамедли, Ю. Барсуков, С. Ткачев, Д. Кузьмичев, А. Павлова // Онкологическая колопроктология. — 2012. — № 3. — С. 28-38 (журнал ВАК).

13. Патент № 2740361 Российская Федерация, МПК А61N 5/10 (2006.01), А61К 31/7068 (2006.01), А61К 31/282 (2006.01), А61Р 35/00 (2006.01). Способ органосохраняющего лечения операбельного рака прямой кишки : № 2020126066 : заявл. 31.07.2020 : опубл. 13.01.2021 / Мамедли З. З., Кочкина, С.О., Худоеров Д.Х., Гордеев С.С., Кузьмичев Д.В., Малихова О.А., Козлов Н.А., Лаптева М.Г. ; заявитель ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.— 4 с.

14. Патент № 2701143 Российская Федерация, МПК А61N 5/10 (2006.01), А61К 31/7068 (2006.01), А61Р 35/00 (2006.01). Способ лечения рака прямой кишки с использованием персонализированного подхода : № 2018141532 заявл. 26.11.2018 : опубл. 25.09.2019 / Мамедли З.З., Гордеев С.С., Кузьмичев Д.В., Овчинникова А.И., Кочкина С.О., Козлов Н.А., Ахвердиева Г.И., Трякин А.А., Федянин М.Ю. ; заявитель ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.— 3 с.