

**КОЧКИНА СОФЬЯ ОЛЕГОВНА**

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА СРЕДНЕ- и  
ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛОВ ПРЯМОЙ КИШКИ С  
НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ФАКТОРАМИ ПРОГНОЗА**

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:**

доктор медицинских наук

**Мамедли Заман Заур оглы**

**Официальные оппоненты:**

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

**Черниковский Илья Леонидович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкоколопроктологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы».

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

Защита состоится «28» сентября 2023 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

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

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

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак прямой кишки (РПК) представляет собой серьезную проблему современной онкологии. Идентификация факторов неблагоприятного прогноза, таких как глубина инвазии опухоли, низкая степень дифференцировки, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, наличие опухолевых депозитов в мезоректальной клетчатке, экстрамуральной и перинеуральной сосудистой инвазии определило роль и место неoadъювантного лечения, позволяющего уменьшить частоту прогрессирования заболевания при операбельном РПК.

Для РПК средне- и верхнеампулярного отделов с неблагоприятными факторами прогноза, стандартом лечения является комбинированный метод – лучевая/химиолучевая терапия (ЛТ/ХЛТ) с разной суммарной и разовой дозами. Несмотря на значительное снижение локальных рецидивов при применении ЛТ (2,4% против 8,2% без применения ЛТ) ( $p < 0,001$ ), такая стратегия не увеличивает общую выживаемость. ХЛТ может приводить к развитию ряда хронических лучевых реакций; у пациентов, получивших такое лечение, выше частота повторных операций, стойких нарушений работы мочеполовой системы: недержание мочи, нарушения сексуальной функции, после низких резекций прямой кишки, выше частота развития радиоиндуцированных метакронных злокачественных новообразований (ЗНО).

Также, при отсутствии вовлечения границ резекции по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза (МРТ ОМТ) в условиях высокого качества мезоректумэктомии при опухолях средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки, возможно выполнение хирургического вмешательства без неoadъювантного лечения. В тоже время риск развития диссеминации опухолевого процесса сохраняется, что зачастую требует использования мер системной профилактики прогрессирования – химиотерапевтического лечения.

В связи с этим необходимость проведения неoadъювантного лечения не вызывает сомнений, однако, рассматривается вопрос о возможной замене ЛТ на

химиотерапевтическое лечение.

Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) – достаточно новый подход в лечении колоректального рака. Применение НАХТ без ЛТ не входит в отечественные и международные рекомендации из-за недостатка данных об эффективности локорегионарного контроля в условиях отсутствия ЛТ. Однако, при правильной селекции пациентов, риск локорегионарных рецидивов возможно минимизировать. Проведение НАХТ представляется перспективным с точки зрения показателей отдаленных результатов лечения сопоставимых с общепринятыми методами, повышения приверженности к лечению и невысокой, частотой стойких побочных эффектов лечения, в сравнении с ЛТ.

Таким образом, проведение НАХТ у больных РПК с неблагоприятными факторами прогноза является перспективным методом лечения, требующим дальнейшего изучения.

### **Цель исследования**

Изучить безопасность и эффективность применения НАХТ у больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза без поражения мезоректальной фасции.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность НАХТ у больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза – показатели 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) и 3-летней общей выживаемости (ОВ).
2. Оценить приверженность химиотерапии (процент пациентов, получающих 4 и более курсов (3 и более месяца) адъювантного лечения).
3. Оценить частоту полных патоморфологических эффектов (pCR) по шкале Dworak. Оценить влияние степени лечебного патоморфоза на показатели 3-летней ОВ и 3-летней БРВ.
4. Изучить дополнительные факторы, влияющие на 3-летнюю ОВ и 3-летнюю БРВ.

5. Оценить частоту послеоперационных осложнений (по шкале Clavien – Dindo) у пациентов, получавших неoadьювантное лечение.

### **Методология и методы исследования**

Исходя из гипотезы для демонстрации отсутствия различий в показателях 3-летней БРВ относительно 84% по данным международных исследований и планируемых показателях 90% в планируемой работе и границах равнозначности 5% с достоверностью 0,05 и мощностью (В) 0,2 в исследуемую группу нужно включить 115 пациентов.

С целью получения достоверных данных, в онкологическом отделении хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование случай–контроль. В исследование были включены больные с гистологически верифицированным раком верхнеампулярного прямой кишки cT3-4aN1-2M0, T4aN0-2M0 и среднеампулярного отдела прямой кишки cT2-T3bN1-2M0 в период с 2005 по 2020 год. Настоящее исследование является одноцентровым. Первичной конечной точкой являлась 3-летняя БРВ. Вторичные конечные точки включали 3-летнюю ОВ, частоту прогрессирования заболевания, токсичность (СТСАЕ v.4.0), послеоперационные осложнения (Clavien – Dindo) и комплаентность пациента.

Для статистической обработки все данные о пациентах, проведенном лечении и результатах лечения были собраны с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц. Статистический анализ полученных результатов проводился при использовании пакета программ «SPSS for Windows» с помощью статистических методов.

Анализ выживаемости проводился методом Kaplan – Meier, для сравнения кривых выживаемости использовался log rank-тест.

Для проведения однофакторного и многофакторного анализа в отношении параметров, имеющих два варианта значений, использовалась логистическая регрессия. Для определения отношения риска развития определённых событий в

различных исследуемых группах использовалось вычисление отношения рисков (ОР) в таблицах  $2 \times 2$ . Во всех случаях использовался 95%-й доверительный интервал. Качественные признаки сравнивались с использованием  $\chi^2$ -теста с поправкой Йетса на непрерывность или точного критерия Фишера при малых выборках. Также использовались таблицы сопряжения  $2 \times 2$ . Для критериев с нормальным распределением использовался тест Стьюдента, в остальных случаях – критерий Манна – Уитни. Всегда использовался двусторонний р.

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной научной литературе на репрезентативной выборке будут изучены непосредственные и отдалённые результаты использования НАХТ в режиме CapOx у больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза без поражения мезоректальной фасции.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты позволяют оптимизировать комбинированное лечение за счет отказа от проведения ЛТ у больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза, учитывая данные предоперационной диагностики. Отказ от ЛТ позволяет повысить качество жизни пациентов и способствовать их скорейшей трудовой и социальной реабилитации. Результаты исследования позволяют сделать вывод о безопасности проведения НАХТ без ЛТ. НАХТ помогает избежать возможных побочных действий и поздних осложнений ЛТ, а также провести раннюю профилактику метастазирования на системном уровне.

### **Личный вклад**

Автором самостоятельно проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблемы лечения больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза без поражения мезоректальной фасции, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Создана и наполнена база

данных, разработан дизайн исследования. Статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы проведены лично автором.

### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертация Кочкиной Софьи Олеговны 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. НАХТ без ЛТ является безопасным методом лечения для больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки, помогает избежать осложнений ЛТ.
2. Отдаленные результаты и частота прогрессирования после использования НАХТ у больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки без ЛТ подтверждают эффективность НАХТ.
3. Предоперационная МРТ ОМТ играет определяющую роль в стадировании и селекции пациентов с отрицательным циркулярным краем резекции операбельного рака средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки для проведения НАХТ без ЛТ. Окончательная оценка МРТ после проведенной НАХТ определяет тактику дальнейшего лечения: в случае регрессии или стабилизации – хирургическое лечение, в случае прогрессирования – ХЛТ с последующим хирургическим лечением.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные автором результаты исследования легли в основу комбинированного метода лечения больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза без поражения мезоректальной фасции, которое используется в клинической работе онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН

Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Апробация**

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции с участием онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2, онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №5 (эндокринной онкологии) 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, состоявшейся 13 января 2023 года.

### **Публикации**

Результаты исследования представлены в 3 печатных работах, которые опубликованы в периодических журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

### **Объём и структура работы**

Диссертация изложена на 105 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель состоит из 125 источника литературы. Диссертационная работа содержит 17 рисунков и 13 таблиц.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Материалом для представленного ретроспективного исследования послужили результаты комбинированного лечения 234 пациентов с операбельным



раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза, проходивших обследование и лечение в онкологическом отделении хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В зависимости от вида лечения пациенты были распределены на две группы. В исследуемую группу включены 117 пациентов, которым в неоадьювантном режиме проводилось 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме CapOx с последующим хирургическим вмешательством и 4 курсами адьювантной химиотерапии (АХТ) по схеме CapOx за период с 2016 г. по 2019 г.

Пациенты контрольной группы были последовательно отобраны по принципу случай – контроль из базы данных на основе соответствия по полу, возрасту, баллам Американского общества анестезиологов (ASA), расположению опухоли в верхне- или среднеампулярном отделах прямой кишки и клинической стадии. Материал для контрольной группы был собран из данных архива клиники за период с 2000 г. по 2020 г. Пациентам в контрольной группе проводили курс предоперационной ЛТ РД 5 Гр, СД 25 Гр за 5 сеансов в течение недели, затем проводили хирургическое лечение после 6 недель. АХТ назначали по схеме CapOx (оксалиплатин  $130 \text{ мг/м}^2$  в/в день 1, капецитабин  $2000 \text{ мг/м}^2$  в 2 приёма внутрь 14 дней, интервал между курсами 21 день) в течение 3–6 месяцев, только в случае подтверждения по данным послеоперационного морфологического исследования наличия факторов неблагоприятного прогноза (pN1-2 и/или pT4a и/или признаки лимфоваскулярной или периневральной инвазии).

С целью постановки диагноза и определения стадии заболевания, всем пациентам проводился ряд диагностических манипуляций и исследований: пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопия, колоноскопия с биопсией, МРТ ОМТ.

Для исключения наличия отдалённых метастазов пациентам назначались следующие инструментальные методы диагностики: компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием,

рентгенография либо КТ органов грудной клетки, позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ / КТ) при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ.

### **Критерии включения и исключения**

#### **Критерии включения:**

- 1) письменно оформленное Информированное согласие на участие в исследовании;
- 2) возраст от 18 до 75 лет;
- 3) пациенты с гистологически верифицированным диагнозом рак верхнеампулярного отдела прямой кишки cT3-4aN1-2M0, T4aN0-2M0 и среднеампулярного отдела прямой кишки cT2-T3bN1-2M0;
- 4) негативный потенциальный циркулярный край резекции более 2 мм;
- 5) стадирование на основании МРТ ОМТ (лимфатические узлы считаются поражёнными при их размере более 10 мм, либо при размере 6–9 мм и наличии 2 или более рентгенологических признаков злокачественности (неровные контуры, активность при DWI и т.д.);
- 6) функциональный статус пациента по шкале ECOG 0–2;
- 7) отрицательный результат анализа на ВИЧ;
- 8) уровень гемоглобина 90 г/л и выше;
- 9) количество нейтрофилов  $2,0 \times 10^9$ /л и выше;
- 10) количество тромбоцитов  $120 \times 10^9$ /л и выше;
- 11) креатинин менее 150 мкмоль/л.

#### **Критерии исключения:**

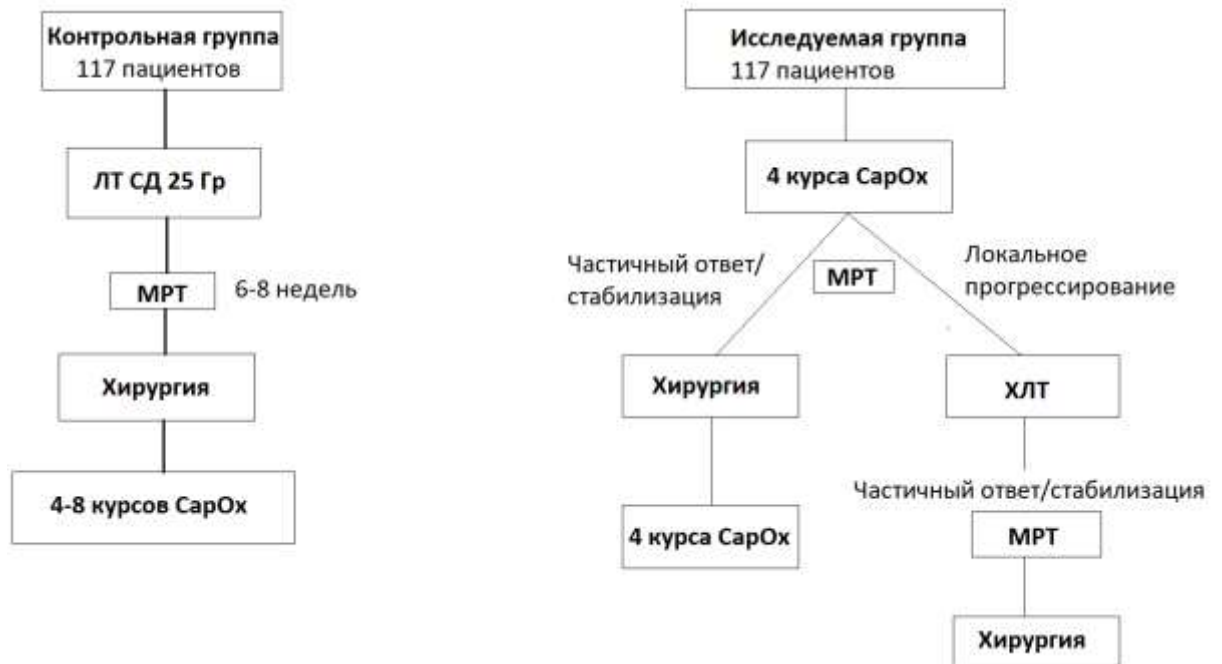
- 1) наличие клинических или радиологических признаков отдалённых метастазов;
- 2) синхронные или метасинхронные ЗНО, не включая базальноклеточный рак кожи;
- 3) ранее проведенная химиотерапия или лучевая терапия;
- 4) клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы:
  - инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до скрининга;

- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 6 месяцев до скрининга;
  - нестабильная стенокардия в течение 3 месяцев до скрининга;
  - тяжелая недостаточность кровообращения (нк III);
  - клинически значимые нарушения сердечного ритма, гипотензия (систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.) или брадикардия с ЧСС <50 уд. в минуту;
  - неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление >100 мм рт. ст.);
- 5) трансплантация органов в анамнезе;
  - 6) клинически значимая патология ЦНС в анамнезе;
  - 7) предшествующая полинейропатия 2-й и более степени;
  - 8) текущая инфекция или другое тяжелое или системное заболевание, увеличивающее риск осложнений неoadъювантного лечения;
  - 9) беременность, лактация;
  - 10) неспецифический язвенный колит;
  - 11) индивидуальная непереносимость компонентов лечения;
  - 12) установленная недостаточность дигидропиридиндегидрогеназы;
  - 13) клинически значимые болезни почек.

### **Результаты исследования**

Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Всего в исследование было набрано 234 больных операбельным раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза. Медиана возраста составила 59 лет в исследуемой группе, 59,5 лет в контрольной группе, соответственно ( $p = 0,9$ ). В общей когорте пациентов лица мужского пола составили 120 (51,3%), женского пола 114 (48,7%) человек.



**Рисунок 1** – Дизайн исследования

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1** – Общая характеристика пациентов

Группа	НАХТ	5x5	p
Количество пациентов	117	117	–
Пол			
Мужской	60 (51,3%)	60 (51,3%)	1
Женский	57 (48,7%)	57 (48,7%)	
Медиана возраста	59(29–74)	59,5(28–74)	0,9
Шкала ASA [n (%)]			
I-II	94 (80,3%)	92 (78,6%)	0,872
III	23 (19,7%)	25 (21,4%)	
Локализация опухоли			
Среднеампулярный отдел, 5–10 см	71 (60,7%)	71 (60,7%)	1
Верхнеампулярный отдел, 10–15 см	46 (39,3%)	46 (39,3%)	
Адьювантная ХТ (3 месяца)	114(96,5%)	64(54,3%)	< 0,005

Шкала ECOG			
ECOG 0	12 (10,3%)	29 (24,8%)	0,001
ECOG 1	62 (53%)	66 (56,4%)	
ECOG 2	43 (36,8%)	22 (18,8%)	
cT			
T2	15 (12,8%)	12 (10,3%)	0,824
T3a	9 (7,7%)	10 (10,3%)	
T3b	38(32,5%)	32(27,4%)	
T3c	7(6%)	7(6%)	
T4a	48 (41%)	56 (47,9%)	
cN			
N0	12 (10,3%)	12 (10,3%)	0,585
N+	105 (89,7%)	105 (89,7%)	
Степень дифференцировки			
Слизистая аденокарцинома	7 (6%)	0 (0%)	0,007
Умеренодифференцированная	91 (77, 8%)	109 (93,2%)	
Высокодифференцированная	12 (10,3%)	5 (4,3%)	
Низкодифференцированная	7 (6%)	3 (2,6%)	

Группы достоверно не отличались по полу, по возрасту, по степени инвазии опухоли и наличию пораженных регионарных лимфатических узлов, однако, статистически значимые различия прослежены по статусу ECOG ( $p=0,001$ ) и степени дифференцировки опухоли ( $p=0,007$ )

#### **Осложнения предоперационного лечения**

В исследовании из 117 пациентов в исследуемой группе НАХТ в полном объеме (4 курса) проведена 113 пациентам (96,5%). У 1 (0,9%) пациента при первом введении оксалиплатина отмечен бронхоспазм III степени. Проведен 1 курс химиотерапии, далее, по решению онкологического мультидисциплинарного

консилиума пациенту принято решение провести курс ХЛТ. 3 (2,6%) пациента получили 3 курса химиотерапии из-за токсичности III степени (у одного пациента наблюдался ладонно-подошвенный синдром, у двух других кардиотоксичность и бронхоспазм после третьего курса ПХТ, купированные консервативно).

Токсичность в контрольной и исследуемой представлена в таблице 2.

**Таблица 2 - Токсичность**

Группы	Исследуемая группа			Контрольная группа			p
	Степень			Степень			
	1-2	3-5	Всего	1-2	3-5	Всего	
Максимальная токсичность	48 (20,5%)	23 (9,8%)	71 (30,3%)	38 (16,2%)	11 (4,7%)	49 (21%)	< 0,001
Тошнота/Рвота	39 (16,6%)	10 (4,2%)	49 (20,8%)	10 (4,2%)	4 (1,7%)	14 (5,9%)	0,003
Диарея	25 (10,6%)	1 (0,4%)	26 (11%)	16 (6,8%)	11 (4,7%)	27 (11,5%)	0,88
Повышение АЛТ	10 (4,2%)	–	10 (4,2%)	2 (0,85%)	–	2 (0,85%)	0,057
Лейкопения	19 (8,1%)	8 (3,4%)	27 (11,5%)	2 (0,85%)	1 (0,4%)	3 (1,25%)	0,001
Нейтропения	19 (8,1%)	12 (5,1%)	31 (13,2%)	2 (0,85%)	1 (0,4%)	3 (1,25%)	0,001
Тромбоцитопения	32 (13,6%)	4 (1,7%)	36 (15,3%)	–	–	–	< 0,0001
Периферическая нейропатия	17 (7,3%)	2 (0,85%)	19 (7,55%)	–	–	–	< 0,0001
Кардиотоксичность	–	1 (0,4%)	1 (0,4%)	–	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1
Аллергические реакции	–	1 (0,4%)	1 (0,4%)	–	–	–	< 0,0001

После проведения ЛТ из 117 пациентов у 71 (67,1%) осложнений не наблюдалось, у 38 (32,4%) отмечена токсичность I-II степени, по данным литературы встречающаяся в 52–75% случаев и в 9,4% случаев выявлена клинически значимая токсичность III и более степени, по данным литературы встречающаяся в 21–48% случаев.

### Результаты хирургического лечения

Хирургическое лечение с удалением опухоли в различных объемах выполнено 232 (99,1%) из 234 пациентов. 1 пациент умер от острого инфаркта миокарда после 4 курсов НАХТ. 1 пациент был прооперирован в другой клинике и далее не выходил на связь. Учитывая расположение дистальной границы опухоли от 5 см до 15 см от анокутанной линии, все операции выполнялись с сохранением сфинктерного аппарата прямой кишки.

Распределение прооперированных 232 пациентов исследуемой и контрольной групп в зависимости от объема выполненной операции, а также основные результаты хирургического лечения представлены в таблице 3.

**Таблица 3** – Результаты хирургического лечения

Характеристика	НАХТ	5×5	p
Количество пациентов	115	117	–
Объем операции			
TME	84 (73,0%)	88 (75,2%)	0,764
RME	31 (26,9%)	29 (24,8%)	
Послеоперационные осложнения (Clavien – Dindo)			
0	104 (90,4%)	107 (91,5%)	0,108
II	3 (2,6%)	–	
IIIА	5 (4,3%)	2 (1,7%)	
IIIВ	3 (2,6%)	8 (6,8%)	
Несостоятельность анастомоза	9 (7,7%)	6 (5,3%)	0,596

Резекцию в объёме R0 удалось выполнить всем пациентам: 115 (99,1%) в исследуемой группе и 117 (98,3%) в контрольной (p = 1).

Результаты выполнения радикальных операций представлены в таблице 4.

**Таблица 4** – Результаты хирургического лечения

Характеристика	НАХТ	5×5	p
Количество пациентов	115	117	–
<b>R</b>			
R0	114 (99,1%)	115 (98,3%)	1
R1	1 (0,9%)	2 (1,7%)	

В таблице 5 приведены результаты патоморфологического исследования. Различий в патологических стадиях, резекциях R0 и частоте pCR между двумя группами пациентов не наблюдалось.

**Таблица 5** – Патоморфологические характеристики

Характеристика	НАХТ	5×5	p
Количество пациентов	115	117	–
<b>Патологическая стадия [n (%)]</b>			
R0	114 (99,1%)	115 (98,3%)	0,83
R1	1 (0,9%)	2 (1,7%)	
ypT3/T4N0	41 (35,3%)	47 (40,2%)	
ypTлюбое N1–2	33 (28,4%)	33 (28,2%)	
<b>Степень регрессии опухоли (Dworak)</b>			
4	12 (10,3%)	11 (9,4%)	0.83
3	19 (16,4%)	36 (30,8%)	
2	33 (28,4%)	50 (42,7%)	
1	52 (44,8%)	20 (17,1%)	



### Соблюдение режима послеоперационного лечения

В исследовании из 231 пациента АХТ в полном объеме (6 месяцев) была проведена 89 (38,5%) пациентам и 142 (61,5%) не получили 6 месяцев АХТ.

Анализ данных показал, что в исследуемой группе АХТ продолжительностью 3 и более месяца была проведена 114 (98,7%) больным.

В контрольной группе АХТ продолжительностью 3 и более месяца проведена 64 (54,3%) пациентам, что имело достоверные различия ( $p < 0,005$ ).

Мы проанализировали какое количество пациентов получили 3 и более месяца АХТ в исследуемой и контрольной группах (Таблица 5).

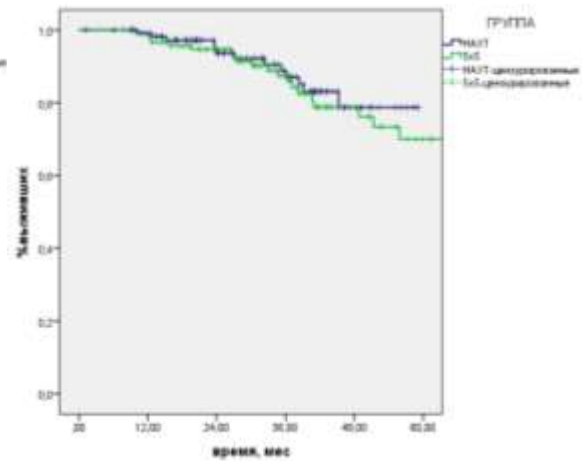
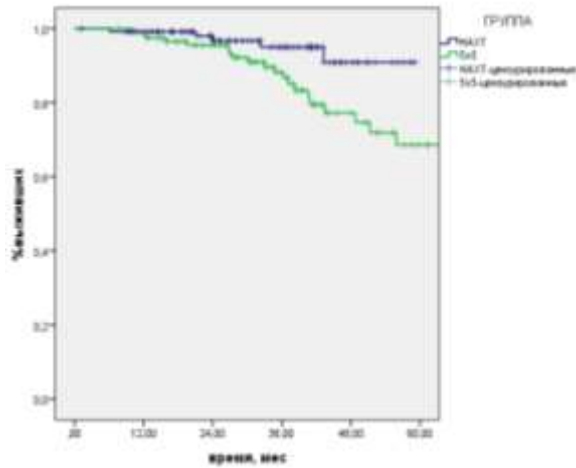
**Таблица 5** – Сравнительный анализ частоты соблюдения режима адъювантной химиотерапии в исследуемой и контрольной группах

Длительность адъювантного лечения	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Менее 3 месяцев	53 (46,3%)	3 (1,3%)	< 0,005
Более 3 месяцев	64(54,7%)	114 (98,7%)	

### Отдаленные результаты лечения

Медиана наблюдения составила в исследуемой группе 37, 7 месяцев, в контрольной группе 64,2 месяца (от 1 мес. до 95,4 мес.).

За данный период у 13 (11,1%) пациентов в группе НАХТ и у 21 (17,9%) пациентов в контрольной группе при обследовании выявлены отдаленные метастазы. 3-летняя ОВ составила 95% в группе НАХТ и 88,2% в контрольной группе (ОР 2,578; 95%-й ДИ 1,028–6,465;  $p = 0,026$ ), а 3-летняя БРВ составила 88,8% и 87,4%, соответственно (ОР 1,220; 95%-й ДИ 0,603–2,471;  $p = 0,580$ ). Графики 3-летней ОВ и БРВ в зависимости от вида неoadъювантного лечения представлены на рисунках 2 и 3.



**Рисунок 2** – Общая выживаемость      **Рисунок 3** – Безрецидивная выживаемость

Нами был проведен однофакторный анализ критериев, которые могли повлиять на показатели 3-летней ОВ (Таблица 6) и 3-летней БРВ (Таблица 7) в обеих лечебных группах, чтобы в дальнейшем включить их в многофакторный анализ и оценить роль вида предоперационного лечения, учитывая дополнительные индивидуальные особенности пациентов.

**Таблица 6** – Однофакторный анализ критериев, которые могли повлиять на показатели 3-летней общей выживаемости

Фактор	ОР	95%-й ДИ	p
Вид предоперационного лечения	2,578	1,028–6,465	0,026
Локализация опухоли	1,248	0,583–1,247	0,570
pT	1,260	1,040–1,528	0,128
pN	2,078	1,326–3,256	0,006
TRG	1,219	1,010–1,470	0,039
pCR	1,424	0,950–2,135	0,05
Несостоятельность анастомоза	1,518	0,001–2,304	0,028
Адьювантная химиотерапия	1,510	1,084–2,104	0,015
Осложнения НАХТ	2,944	1,303–6,651	0,011

**Таблица 7** – Однофакторный анализ критериев, которые могли повлиять на показатели 3-летней безрецидивной выживаемости

Фактор	ОР	95%-й ДИ	p
Вид предоперационного лечения	1,220	0,603–2,471	0,580
Локализация опухоли	0,838	0,413–1,690	0,618
pT	1,092	0,938–1,271	0,087
pN	1,405	1,006–1,964	0,001
TRG	1,055	0,910–1,222	0,479
pCR	1,033	0,740–1,442	0,848
Несостоятельность анастомоза	1,079	0,770–1,510	0,660
Адьювантная химиотерапия	1,126	0,867–1,462	0,373
Осложнения НАХТ	2,944	1,303–6,651	0,05

Некоторые из проанализированных в нашем исследовании прогностических критериев были актуальны только для группы с применением НАХТ. Так, нами был проведен анализ отдалённых результатов лечения в зависимости от развития осложнений 3-4-й степени во время проведения НАХТ. За счет плохой переносимости и возникновения осложнений 3-4-й степени на фоне НАХТ часто возникала невозможность соблюдения плана лечения.

У пациентов с токсичностью 3-4-й степени на фоне НАХТ были достоверно ниже показатели как ОВ ( $p = 0,011$ ), так и БРВ ( $p = 0,05$ ). 3-летняя ОВ снижалась с 91,5% до 49,8% ( $p = 0,011$ ) в группе пациентов с осложнениями 3-4 степени, 3-летняя БРВ снижалась с 90,3% до 45,5% ( $p = 0,05$ ).

В исследуемой группе было 13 пациентов, у которых выявлены отдаленные метастазы. Из них у 1 пациента отмечено прогрессирование заболевания в сроки 6 месяцев, у 4 пациентов отмечено прогрессирование в сроки 12 месяцев, у 2 - в сроки 24 и 48 месяцев после операции. У 1 пациента в связи с продолженным ростом после прогрессирования на фоне НАХТ выполнена ХЛТ и операция, при

патоморфологическом исследовании послеоперационного материала выявлен лечебный патоморфоз 3-й степени. Пациент жив без признаков прогрессирования, период наблюдения после хирургического лечения – 42 месяца.

Таким образом, на основании однофакторного анализа нами были выделены параметры, достоверно влияющие на ОВ пациентов: вид предоперационного лечения, морфологическая стадия T и N, степень лечебного патоморфоза по шкале Dworak, развитие несостоятельности колоректального анастомоза, объем адъювантной ПХТ, наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ. Перечисленные параметры, а также вид предоперационного лечения, были включены в многофакторный анализ (Таблица 12).

**Таблица 12** – Многофакторный анализ параметров общей выживаемости

Фактор	ОР	95%-й ДИ	p
Вид предоперационного лечения	0,461	0,003–69,505	0,762
pT	1,225	0,755–1,988	0,411
pN	3,505	1,357–9,049	0,010
TRG	0,682	0,376–1,235	0,207
Несостоятельность анастомоза	1,089	0,253–4,682	0,909
Адъювантная химиотерапия	1,117	0,380–3,282	0,840
Осложнения НАХТ	4,755	2,093–10,805	< 0,0001

Как следует из проведённого многофакторного анализа, свое влияние на ОВ подтвердили только следующие критерии: морфологическая стадия по критерию N, наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ. Выбор в пользу НАХТ или ЛТ для проведения на дооперационном этапе достоверно не влиял на общую выживаемость ( $p = 0,762$ ).

На основании однофакторного анализа нами были выделены следующие параметры, достоверно влияющие на БРВ пациентов: морфологическая стадия по критерию N, наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ. Перечисленные параметры, а также вид предоперационного лечения были включены в

многофакторный анализ (Таблица 13).

**Таблица 13** – Многофакторный анализ параметров безрецидивной выживаемости

Фактор	ОР	95%-й ДИ	p
Вид предоперационного лечения	0,468	0,005–48,253	0,748
pT	1,529	0,982–2,381	0,060
pN	3,641	1,679–7,897	0,001
TRG	0,570	0,340–0,954	0,032
Несостоятельность анастомоза	0,764	0,181–3,218	0,713
Адьювантная химиотерапия	1,002	0,384–2,612	0,997
Осложнения НАХТ	4,846	2,161–10,863	< 0,0001

При проведенном многофакторном анализе, достоверно влияли на БРВ следующие параметры: морфологическая стадия по критерию pN ( $p = 0,001$ ), степень фиброза по шкале Dworak ( $p = 0,032$ ), наличие тяжёлых осложнений на фоне НАХТ ( $p < 0,0001$ ). Проведение на дооперационном этапе НАХТ или ЛТ достоверно не влияло на показатель 3-летней БРВ ( $p=0,748$ ).

## ВЫВОДЫ

1. 3-летняя общая выживаемость составила 95% и 88,2% (отношение рисков 3,068; 95%-й ДИ 1,144–8,228;  $p = 0,026$ ), а 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 88,8% и 87,4% соответственно (ОР 1,220; 95%-й ДИ 0,603–2,471;  $p = 0,580$ ).

2. Режим периоперационной химиотерапии позволяет достоверно увеличить вероятность соблюдения режима адьювантной химиотерапии (3 и более месяца): 64 (54,7%) в контрольной группе и 114 (97,4%) в исследуемой ( $p = 0,005$ ).

3. Частота полного лечебного патоморфоза достоверно не отличалась в исследуемой и контрольной группах: 12 (10,3%) и 11 (9,4%), ( $p = 0,83$ ). Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость была наиболее высокой – при степени лечебного патоморфоза по шкале Dworak TRG4 (94,7% и 92,6% для ОБ,

90,7 и 89,5 для БРВ%) и пропорционально снижалась в зависимости от степени фиброза: наиболее низкие показатели были при TRG1 (90,5% и 83,6% для ОВ, 83,6% и 87,5% для БРВ) ( $p = 0,025$ ). Наличие pCR увеличивало показатели трехлетней общей ( $p = 0,087$ ) и безрецидивной выживаемости ( $p = 0,735$ ), однако, не имело статистической достоверности.

4. Дополнительными факторами, влияющими на общую выживаемость были: морфологическая стадия по критерию N, наличие осложнений III и более степени на фоне неoadъювантной химиотерапии. Факторами, влияющими на безрецидивную выживаемость были: морфологическая стадия по критерию pN, степень фиброза по шкале Dworak, наличие осложнений III и более степени на фоне неoadъювантной химиотерапии.

5. Выбор метода лечения в пользу неoadъювантной химиотерапии или лучевой терапии не влияет на риск послеоперационных осложнений при операбельном раке верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки с наличием неблагоприятных факторов прогноза ( $p = 0,108$ ). В группе неoadъювантной химиотерапии частота несостоятельности анастомоза составляла 7,7%, против 5,3% в контрольной группе ( $p = 0,596$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендуется применение неoadъювантной химиотерапии с целью повышения вероятности соблюдения режима адъювантной химиотерапии, как альтернативный метод лечения вместо лучевой терапии при операбельном раке прямой кишки верхне- и среднеампулярного отделов с неблагоприятными факторами прогноза.
2. У тщательно отобранной когорты пациентов следует отказаться от проведения лучевой терапии в пользу неoadъювантной химиотерапии с целью минимизации ранних и поздних осложнений после лучевой терапии и улучшения качества жизни. К факторам неблагоприятного прогноза относятся: глубина инвазии опухоли, низкая степень дифференцировки, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, наличие

опухолевых депозитов, экстрамуральной и периневральной сосудистой инвазии, исходно высокий уровень РЭА.

3. При развитии токсичности 3-4-й степени после первого курса от проведения неоадьювантной химиотерапии стоит отказаться от продолжения неоадьювантной химиотерапии в пользу лучевой терапии. В случае развития токсичности после нескольких курсов, следует выполнить МРТ органов малого для оценки эффекта лечения. Если отмечается положительная динамика с уменьшением размеров первичной опухоли и нивелирования неблагоприятных факторов прогноза показана операция. Если отсутствует динамика или отмечается продолженный рост показано проведение курса ДЛТ/ХЛТ.
4. У пациентов после локального прогрессирования на фоне неоадьювантной химиотерапии рекомендуется проведение пролонгированного курса ХЛТ с последующим проведением через 8–10 недель хирургического лечения.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Кочкина, С.О.** Комбинированное лечение операбельного рака прямой кишки с негативными факторами прогноза: проспективное исследование / С.О. Кочкина, С.С. Гордеев, К.С. Петров, З.З. Мамедли // Сибирский онкологический журнал. — 2021. — Т.20, №4. — С. 49-56.
2. **Кочкина, С.О.** Результаты комбинированного лечения с применением неоадьювантной химиотерапии без лучевой терапии и короткого курса лучевой терапии у больных раком прямой кишки промежуточного риска / С.О. Кочкина, С.С. Гордеев, М.Ю. Федянин, Н.А. Козлов, А.Г. Малихов, З.З. Мамедли // Журнал имени Академика Б.В. Петровского. — 2021. — Т.9, №1. — С. 29-36.
3. Лебедько, М.С. Непосредственные результаты резекций прямой кишки по поводу рака в зависимости от восстановления целостности тазовой брюшины: ретроспективное исследование / М.С. Лебедько, С.С. Гордеев, С.Г. Гайдаров, З.З. Мамедли, В.Ю. Косарев, А.А. Анискин, **С.О. Кочкина** // Тазовая хирургия и онкология. — 2021. — Т. 11, № 3-4. — С. 23-28.