

На правах рукописи

Сычев Сергей Игоревич

**ТОТАЛЬНАЯ НЕО-АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ
КИШКИ**

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

профессор РАН, доктор медицинских наук
доктор медицинских наук

Рыбаков Евгений Геннадиевич
Пономаренко Алексей Алексеевич

Официальные оппоненты:

Стойко Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Институт усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургии с курсом хирургической эндокринологии

Сидоров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №7 «Онкологический центр № 1» – филиала государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больницы имени С. С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » июня 2024 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2) и на сайте <http://www.new.gnck.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак прямой кишки по-прежнему является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний не только в мире, но и в России, занимая в структуре онкологической заболеваемости не менее 5% от всех впервые выявленных случаев. Летальность от рака прямой кишки также остается на высоком уровне и составляет не менее 5,5% от всей онкологической смертности (Каприн А.Д. и др., 2019; Siegel R.L. et al., 2017).

«Золотым стандартом» в лечении больных раком средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки III стадии или II стадии с компрометированной латеральной границей резекции является комбинация нео-адьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) и хирургического лечения в объеме тотальной мезоректумэктомии, что позволило добиться приемлемого уровня локального контроля в 3-5%. Вместе с этим, отдаленные метастазы являются причиной смерти у трети пациентов (Bosset J.F. et al., 2014; Cedermark B. et al., 1997). Назначение системной химиотерапии в адьювантном режиме несколько увеличивает продолжительность жизни у этой категории больных, однако, необходимость проведения химиолучевой терапии в нео-адьювантном режиме сказывается на переносимости и комплаентности адьювантной химиотерапии, в связи с чем запланированный курс системного лечения получает не более 70% пациентов (Федянин М.Ю. и др., 2014; Breugnot A.J. et al., 2015).

Перспективным методом лечения является тотальная нео-адьювантная терапия (ТНТ), при которой системная химиотерапия назначается индукционным или консолидирующим курсом в неоадьювантном режиме в дополнение к предоперационной ХЛТ с последующим хирургическим вмешательством. Преимуществом данного подхода является возможность проведения системной химиотерапии в нео-адьювантном режиме, что повышает комплаентность лечения и приводит к более выраженному лечебному патоморфозу, который ассоциируется с лучшей выживаемостью и позволяет улучшить результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки (Расулов А.О. и др., 2016; Карачун А.М. и др., 2013; Martin S.T. et al., 2012).

Другим потенциальным преимуществом ТНТ является большее число пациентов с полным клиническим ответом рака прямой кишки, которым можно предложить динамическое наблюдение в рамках стратегии «watch and wait». Следует отметить, что такое лечение является экспериментальным и возможно только в условиях специализированных научных центров, где накоплен необходимый опыт и имеются в распоряжении все необходимые инструментальные методы обследования.

Степень ее разработанности

Тотальная нео-адьювантная терапия является предметом изучения многочисленных исследований. Изучаются варианты с применением консолидирующей и индукционной химиотерапии, а также комбинации короткого курса лучевой терапии с системной химиотерапией. Опубликованы результаты исследований, в том числе рандомизированных, что подчеркивает актуальность темы. При этом следует отметить, что продемонстрированные результаты существенно различаются в зависимости от выбранного режима ТНТ. Так по данным только рандомизированных исследований частота полного патоморфологического ответа варьирует от 12% (Chakrabarti D. et al., 2021) – до 28% (Conroy T. et al., 2021; Bahadoer R.R. et al., 2021), в связи с чем, остается открытым вопрос оптимального режима назначения химиотерапии.

Другим преимуществом тотальной нео-адьювантной терапии является возможность органосохраняющего лечения у больных раком прямой кишки. Так с момента публикации Habr-Gama A. и соавт. результатов лечения 265 больных раком прямой кишки, убедительным образом была отображена возможность динамического наблюдения без операции в рамках стратегии «watch and wait» у пациентов с полным клиническим ответом опухоли. По достижении 10 лет наблюдения полный клинический ответ отмечен авторами у 27% пациентов при 97% общей и 84% безрецидивной выживаемости (Habr-Gama A. et al., 2004). При этом стоит отметить, что на данный момент в отечественной литературе отсутствуют опубликованные отдаленные результаты такого подхода у больных раком прямой кишки.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных раком прямой кишки за счет увеличения частоты полных ответов (клинических и патоморфологических).

Задачи исследования

1. Провести систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ сравнения ТНТ и стандартной ХЛТ.
2. Оценить частоту осложнений лучевой и химиотерапии 3-4 степени по шкале RTOG и шкале токсичности NCI-CTC ТНТ в сравнении со стандартной ХЛТ.
3. Изучить частоту полных клинических и патоморфологических ответов опухоли после ТНТ и ХЛТ и факторы, влияющие на них.
4. Изучить влияние нео-адьювантной терапии (ТНТ, ХЛТ) на безопасность хирургического лечения больных раком прямой кишки.

5. На основании патоморфологического исследования изучить частоту R0 резекций после ТНТ и ХЛТ.

Научная новизна

Впервые проведен сетевой мета-анализ рандомизированных исследований, в результате которого, путем опосредованного сравнения, были наглядным образом проиллюстрированы преимущества режимов ТНТ с консолидирующей химиотерапией в сравнении со стандартной ХЛТ за счет большей частоты полных патоморфологических ответов, которая составила 22% в группе ТНТ в сравнении с 12% в группе ХЛТ (ОШ=2,54; 95% ДИ 1,26 – 5,08).

Впервые проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование эффективности тотальной нео-адьювантной терапии с пролонгированной химиолучевой терапией и тремя курсами консолидирующей химиотерапии с возможностью отбора пациентов для динамического наблюдения в рамках стратегии «watch and wait» у больных раком прямой кишки. На репрезентативном клиническом материале показаны преимущества ТНТ перед стандартной ХЛТ за счет увеличения частоты клинических и патоморфологических полных ответов до 23% против 7% ($p=0,008$) и 20% против 8% ($p=0,05$), соответственно.

Мультивариантный анализ выявил два независимых фактора полного ответа: проведение ТНТ (ОШ=4,8; 95% ДИ 1,85-13,5; $p=0,002$) и отсутствие вовлечения потенциальной латеральной границы резекции (ОШ=3,4; 95% ДИ 1-12; $p=0,04$).

На основании выявленных факторов путем регрессионного анализа была построена прогностическая шкала полного ответа на нео-адьювантное лечение рака прямой кишки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведение тотальной нео-адьювантной терапии является научно обоснованной альтернативой стандартной химиолучевой терапии и должно рекомендоваться в качестве основного метода нео-адьювантного лечения для больных локализованным раком нижеампулярного и среднеампулярного отдела прямой кишки.

Повышение числа больных с полным патоморфологическим ответом рака прямой кишки потенциально увеличит шансы на безрецидивную и общую выживаемость пациентов, а большее число больных с полным клиническим ответом позволит активнее применять органосохраняющее лечение.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде проспективного, рандомизированного, исследования с включением достаточного числа клинических наблюдений. Проведен систематический анализ

литературы и сетевой мета-анализ рандомизированных исследований, в результате которого определен наиболее оптимальный режим ТНТ с консолидирующей химиотерапией. Установлено качественное и количественное соответствие результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертации. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В работе применено значительное количество современных статистических методик для тщательной обработки и интерпретации полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение пролонгированного курса ХЛТ с тремя курсами консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX в режиме тотальной нео-адьювантной терапии повышает частоту клинических и патоморфологических полных ответов рака прямой кишки.
2. Применение тотальной нео-адьювантной терапии не ухудшает результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки и сопровождается удовлетворительной переносимостью и комплаентностью нео-адьювантного лечения.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Область диссертационного исследования охватывает оценку влияния тотальной нео-адьювантной терапии на эффективность и безопасность высоко технологичного хирургического лечения больных раком прямой кишки, что соответствует п.6 «Экспериментальная и клиническая разработка современных высоко технологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических» Паспорта специальности 3.1.9. Хирургия.

Область диссертационного исследования охватывает комплексное совершенствование методов комбинированного нео-адьювантного лечения больных раком прямой кишки с применением химиолучевой и консолидирующей химиотерапии, что соответствует п. 7 «Разработка и совершенствование различных вариантов лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения» Паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность сформулированных выводов исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, продолжительностью наблюдения за

пациентами после лечения, использованием объективных методов инструментальной диагностики, а также применением методов медицинской статистики. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы подкреплены данными, представленными в рисунках и таблицах и закономерно вытекают из полученных результатов.

Апробация работы состоялась 10 июня 2023 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих

Основные положения работы доложены на 16-м съезде Европейской ассоциации колопроктологов (ESCP 2021 virtual conference 22-24 сентября), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Российский Колопроктологический Форум» (г. Москва 7-9 октября 2021г.), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» (ФГБУ «НМИЦ Хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, 26 марта 2022 г.), 13-м съезде Онкологов и Радиологов стран СНГ и Евразии (27-29 апреля 2022г, Казахстан), 12-м съезде Онкологов России (18-20 мая 2023, г. Самара), Российском конгрессе по колоректальному раку – 2023 (ФГБУ НМИЦ Онкологии имени Н.Н. Блохина, 30 ноября – 2 декабря 2023 года, г. Москва).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, а также в клиническую работу колопроктологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения города Москвы.

Личный вклад автора

Соискателем был выполнен систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ данных рандомизированных исследований по теме диссертационной работы. На основании имеющихся литературных данных и актуальности изучаемой темы, автором был разработан дизайн исследования. Автор лично проводил рандомизацию пациентов, вошедших в исследование, принимал непосредственное участие в обсуждении клинических случаев на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме, и выполнял хирургическое лечение у ряда пациентов. Автором работы проведено обследование пациентов, включенных в исследование: изучены анамнестические и демографические данные, клинические проявления, проанализированы результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Кроме того, лично выполнен полный математический анализ полученных данных, разработана

прогностическая шкала вероятности получения полного ответа, а также изложены практические рекомендации по результатам исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы в периодических изданиях, в том числе 2 в журнале, рекомендуемом ВАК для размещения материалов докторских и кандидатских диссертаций и 1 в журнале, входящем в международную наукометрическую базу данных SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Список литературы включает 87 источников. Работа иллюстрирована 48 рисунками и 21 таблицей (в том числе 5 таблиц в приложениях)..

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ данных

Систематический обзор и мета-анализ выполнены в соответствии с рекомендациями «The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses» (PRISMA) (Liberati A. et al., 2009). Поиск оригинальных исследований для анализа проводился в электронных базах данных Medline.

Всего было найдено 2070 англоязычных публикаций за период с 1993 г. – по 2022 г. В результате поиска было отобрано 10 рандомизированных исследований за период с 2010 – по 2022 гг. и выделено четыре группы сравнения: 1) группа ХЛТ (стандартный курс пролонгированной ХЛТ СОД 50-54 Гр + капецитабин); 2) группа индукционной ТНТ (иТНТ) (индукционная ПХТ + пролонгированный курс ХЛТ СОД 50 54 Гр+капецитабин); 3) группа консолидирующей ТНТ (кТНТ) (пролонгированный курс ХЛТ СОД 50-54 Гр + консолидирующая ПХТ); 4) группа модифицированной ТНТ (мТНТ) (короткий курс ЛТ СОД 25 Гр + консолидирующая ПХТ).

Общее число включенных участников 2719, из них мужчин 1758 (64%), женщин 961 (36%). Общее число участников в группах: ХЛТ – 1191 пациента (44%), иТНТ – 506 (18%), кТНТ – 230 (9%), мТНТ – 792 (29%). Характеристика исследований представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Автор, год	Режим ТНТ	N=2719				Пол (м/ж)	Локализация опухоли: нижнеамп. отдел среднеамп. отдел верхнеамп. отдел unknown	T4 стадия	N+ стадия	CRM+	Степень дифференцировки: G1 G2 G3 G4	pCR	R0-резекции	медиана наблюдения (месяцы/годы)	Общая выживаемость	Частота местных рецидивов	Частота отдаленного метастазирования
		ХЛТ n = 1191 (44%)	ИТНТ n = 506 (18%)	кТНТ n = 230 (9%)	мТНТ n = 792 (29%)												
		основная группа/группа контроля															
Marechal et al, 2011 [34]	FOLFOLX 2 курса + ХЛТ 50 Гр	29	28	н/д	н/д	21/16	11/13 13/9	2/3	26/25	н/д	1/2 7/9 18/16	8/7	н/д	н/д	н/д	н/д	
Fernandez-Martos et al, 2010 [35]	XELOX 4 курса + ХЛТ 50 Гр	52	56	н/д	н/д	39/34	н/д	7/3	31/31	0/5	11/12 11/12 28/27	8/7	48/45	22 мес	51/46	1/1	10/5
Kim et al, 2018 [18]	ХЛТ 50 Гр + XELOX 2 курса	53	н/д	55	н/д	36/46	н/д	9/10	50/51	14/16	11/11 42/39 2/3	6/3	н/д	н/д	н/д	н/д	
Moore et al, 2017 [19]	CRT 50 Гр + 5FU/LV 3 курса	24	н/д	25	н/д	18/18	н/д	1/5	25/22	7/8	-/- -/- 21/19	6/4	23/22	н/д	н/д	н/д	
Fokas et al, 2019 [36]	ИТНТ: FOLFOLX 3 курса + ХЛТ 50 Гр кТНТ: ХЛТ 50 Гр + FOLFOLX 3 курса	н/д	156	150	н/д	106/100	64/62 67/73 25/15	18/28	140/136	48/33	6/12 125/113 11/8	27/38	130/128	н/д	н/д	н/д	
Bujko et al, 2016 [32] Cisel et al, 2019 [20]	ХЛТ 25 Гр+FOLFOLX 3 курса	254	н/д	н/д	261	183/169	148/138 106/99 7/16	173/171	н/д	н/д	н/д	41/30	202/178	8 лет	128/124	17/12	91/83
Bahadoer et al, 2020 [31]	ХЛТ 25 Гр + XELOX 6 курсов/FOLFOLX 9 курсов	450	н/д	н/д	462	300/312	103 181 146 32	147/137	420/415	285/271	62/82 167/189 44/35	120/57	382/360	4.6 лет	н/д	38/27	92/120
Conroy et al, 2021 [37]	FOLFIRINOX 6 курсов + ХЛТ 50 Гр	230	231	н/д	н/д	150/156	87/83 114/118 30/29	40/35	207/208	48/54	н/д	59/26	201/202	46.5 мес	210/202	10/13	39/57
D. Chakrabarti et al, 2021 [37]	CRT 25 Гр + 2 курса XELOX	71	н/д	н/д	69	300/312	51/57 18/14 -/-	41/49	47/51	28/32	25/22 33/35 11/14	8/7	60/64	н/д	н/д	н/д	н/д
Мамедли и соавт, исследование не завершено	XELOX 2 курса + ХЛТ 50 Гр	28	35	н/д	н/д	25/19	н/д	23/15	24/11	26/22	н/д	4/4	35/28	н/д	н/д	н/д	н/д

Сетевой мета-анализ проводился с использованием байесовского анализа по алгоритмам Монте-Карло в WinBUGS 1.6.1 и программы Microsoft-Excel (NetMetaXL). Суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР). Размеры эффектов для байесовского сетевого мета-анализа были описаны с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Статистическая значимость гарантировалась в том случае, когда 95% ДИ не включал 1.

По данным проведенного сетевого мета-анализа продемонстрированы преимущества всех режимов ТНТ, при этом наибольшая частота полных патоморфологических ответов была в группе больных кТНТ, где она составила 22% (ОШ=2,5; 95%ДИ 1,2 – 5), что оказалось статистически значимо больше в сравнении с 12% полных патоморфологических ответов в группе стандартной ХЛТ (рисунок 1).

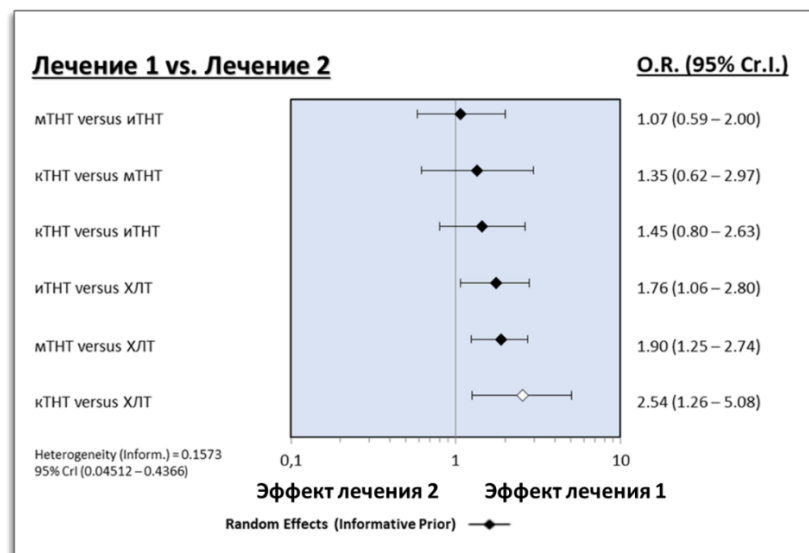


Рисунок 1 – Частота полных патоморфологических ответов (pCR)

Для оценки влияния частоты полных патоморфологических ответов на отдаленные результаты лечения был проведен сетевой мета-анализ общей и безрецидивной выживаемости, а также частоты метастазирования. В анализ включено 4 рандомизированных исследования, содержащих данные об отдаленных результатах, в которых стандартная ХЛТ сравнивалась с иТНТ и мТНТ. Число пациентов в группе иТНТ составило 287 (14%), в группе мТНТ 723 (37%) и 986 (49%) в группе ХЛТ.

Медиана наблюдения варьировала от 22 месяцев (Fernandez-Martos et al, 2010) до 8 лет (Cisel et al, 2019). Статистически значимых различий в отдаленных результатах лечения выявлено не было, однако, отмечена тенденция к лучшим показателям выживаемости в группе иТНТ (рисунок 2).

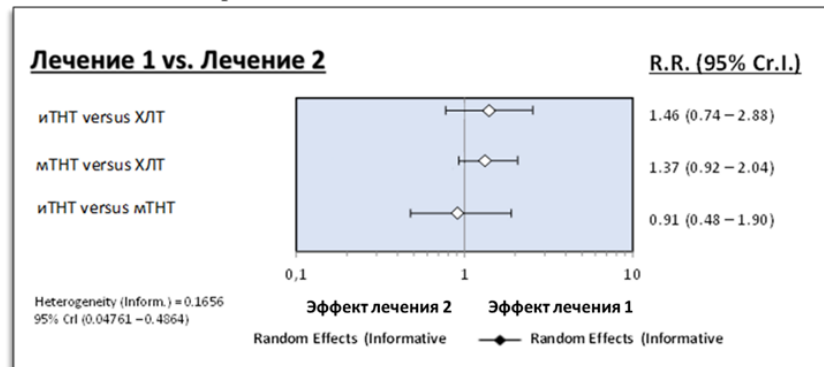
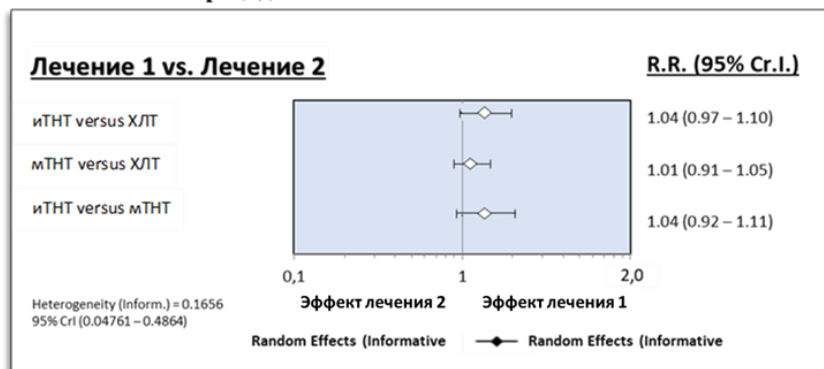
Общая выживаемость**Частота метастазирования****Частота местных рецидивов**

Рисунок 2 – Отдаленные результаты лечения при сравнении стандартной ХЛТ с иТНТ и мТНТ

В результате проведенного сетевого мета-анализа были выявлены преимущества режимов ТНТ в большей частоте полных патоморфологических ответов в сравнении со стандартной ХЛТ, при этом наибольшая частота pCR была отмечена у пациентов, которым химиотерапию проводили консолидирующим курсом после пролонгированного курса ХЛТ. Однако, большая частота полных ответов не привела к улучшению отдаленных результатов лечения, что может быть следствием небольшого числа опубликованных исследований, а также наличия существенных различий в медиане наблюдения (от 1,5 – до 8 лет). Небольшое количество опубликованных данных, а также их разнородность существенно ограничили анализ.

Материалы и методы исследования

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России в период с октября 2020 по октябрь 2023 гг. проведено проспективное, рандомизированное исследование, в которое было набрано 183 больных раком прямой кишки: 91 в группе ТНТ и 92 в группе ХЛТ. В общей сложности из исследования исключено 52 пациента (28%), в результате в анализ включен 131 пациент (рисунок 3).

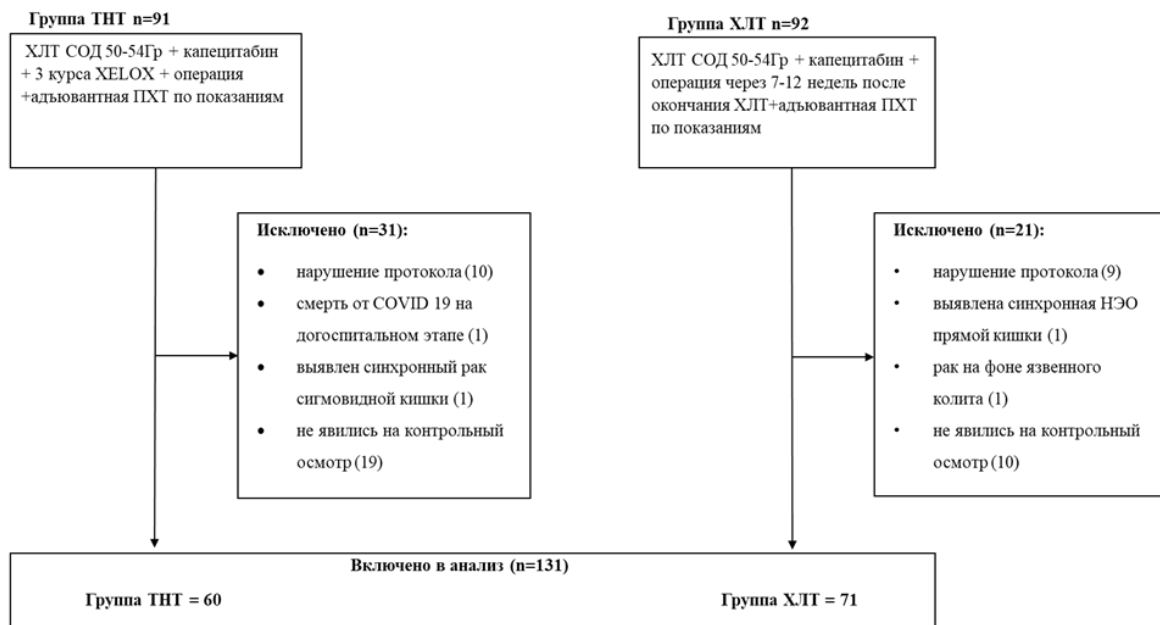


Рисунок 3 – Блок-схема исследования

Критерии включения:

- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- гистологически подтвержденная аденокарцинома среднеампулярного и нижнеампулярного отдела прямой кишки cT2-4N0-2M0;
- оценка общего состояния больного по шкале ECOG не более 2 баллов;
- Критерии исключения:
- возраст моложе 18 и старше 75 лет;
- рецидив рака прямой кишки;
- наличие синхронных опухолей других локализаций;
- предшествующая лучевая терапия на органы малого таза;
- беременность или лактация;
- наличие отдаленных метастазов;
- наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной системы, почек и печени в стадии декомпенсации.

Первичная точка исследования: частота полных ответов опухоли (клинических и патоморфологических).

Вторичные точки исследования: частота и структура интра- и послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo, частота осложнений 3-4 степени лучевой терапии по шкале RTOG и химиотерапии по шкале токсичности NCI-CTCv5.0 ТНТ и ХЛТ, частота R0-резекций.

После получения добровольного информированного согласия пациентов рандомизировали в две группы: 1) группа ТНТ – пролонгированный курс лучевой терапии СОД 50-54Гр с приемом капецитабина 825 мг/м² в два приема в сутки внутрь в дни лучевой терапии и 3 консолидирующих курса химиотерапии по схеме XELOX в выжидательный период после окончания лучевой терапии; 2) группа ХЛТ – стандартный пролонгированный курс неoadъювантной химиолучевой терапии СОД 50-54Гр с приемом капецитабина 825 мг/м² в два приема в сутки внутрь в дни лучевой терапии.

Обе группы были сопоставимы по основным клиническим параметрам и характеристикам опухоли (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов

Параметр	Группа ТНТ N=60 (46%)	Группа ХЛТ N=71 (54%)	P
Возраст, Ме (Q1, Q3)	64 (52, 68)	64 (57, 71)	0,3
Пол, n(%)			
женский	25 (42%)	25 (35%)	0,5
мужской	35 (58%)	46 (65%)	
ИМТ, Ме (Q1, Q3)	26 (23, 27)	26 (23, 28)	0,8
ASA, n (%)			0,6
ASAI	7 (16%)	6 (10%)	
ASAII	32 (73%)	39 (66%)	
ASAIII	5 (11%)	13 (22%)	
ASAIV	0 (0%)	1 (2%)	
неизвестно	16	12	
Уровень онкомаркеров, Ме (Q1, Q3)			
РЭА, нг/мл	4.4 (2.4, 4.9)	3.2 (2.5, 5.4)	0,9
неизвестно	33	44	
СЭА 19-9, Ед/мл	4 (0, 16)	6 (1, 7)	0,8
неизвестно	33	44	
сТ стадия, n (%)			
сТ2	18 (30%)	15 (21%)	0,3
сТ3	27 (45%)	35 (49%)	
сТ4	15 (25%)	21 (30%)	
сN стадия, n (%)			
сN0	24 (40%)	19 (27%)	0,2
сN1	17 (28%)	25 (35%)	
сN2	19 (32%)	27 (38%)	

Продолжение таблицы 2

сTNM, n (%)	I	12 (20%)	9 (12%)	0,3
	II	12 (20%)	10 (15%)	
	III	32 (60%)	52 (73%)	
Дифференцировка опухоли, n (%)	G1	14 (23%)	16 (22%)	0,8
	G2	39 (65%)	48 (68%)	
	G3	5 (8%)	5 (7%)	
	G4	2 (4%)	2 (3%)	
CRM+ по данным МРТ, n (%)		25 (42%)	38 (54%)	0,2
Высота опухоли от края ануса (мм), Me (Q1, Q3)		51 (28, 62)	54 (37, 65)	0,3
Протяженность опухоли (мм), Me (Q1, Q3)		46 (39, 61)	48 (40, 56)	0,9

На амбулаторном этапе исследования пациентам выполняли полный спектр клинично-лабораторного и инструментального обследования. Диагностическое обследование включало в себя видеокOLONоскопию, которую выполняли с целью проведения прицельной биопсии, а также оценки эффекта нео-адьювантного лечения.

Для стадирования рака прямой кишки применяли магнитно-резонансную томографию малого таза с напряжением магнитного поля не менее 1,5 Т без контрастирования. Эффект от неоадьювантной терапии также оценивали по данным МРТ, по шкале mrTRG: mrTRG1 – отсутствуют признаки остаточной опухоли (100% фиброз); mrTRG2 – плотная фиброзная ткань с гипоинтенсивным сигналом с минимальными признаками остаточной опухоли (фиброз 75%-100%); mrTRG3 – более 50% фиброзных или слизистых изменений на месте опухоли с участками смешанного сигнала, соответствующими опухолевой ткани, доля фиброза больше доли остаточной опухолевой ткани (фиброз 50-75%); mrTRG4 – минимальные признаки фиброзных изменений или наличия слизи на месте опухоли, доля опухолевой ткани больше доли фиброза (фиброз 25-50%); mrTRG5 – вид опухоли схож с исходным видом, без явных признаков фиброзных изменений (фиброз <25%) (Yoen H. et al., 2020). Для диагностики отдаленных метастазов применяли мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием и/или МРТ брюшной полости с контрастированием.

Лучевая терапия

подавляющее большинство пациентов (108 из 131) проходили лучевую терапию (ЛТ) на базе ФГБУ «НМИЦ Онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, оставшиеся пациенты (23 из 131) получали ЛТ в онкологических диспансерах по месту жительства. У всех пациентов ЛТ проводили в режиме стандартного фракционирования, технологию интенсивно-

модулированной лучевой терапии (IMRT) проводили у пациентов, получавших ЛТ в ФГБУ «НМИЦ Онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Разовая Доза (РД) составляла 2Гр, СОД 50-54Гр, на фоне приема капецитабина в качестве радиомодификатора, в дозе 825мг/м² два раза в сутки в дни ЛТ. Объем облучения включал первичную опухоль, пораженные регионарные и периферические лимфоузлы: пресакральные, параректальные, запирательные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные лимфоузлы (рисунок 4). Для оценки лучевых реакций применяли шкалу RTOG (Cox J.D. et al., 1995).

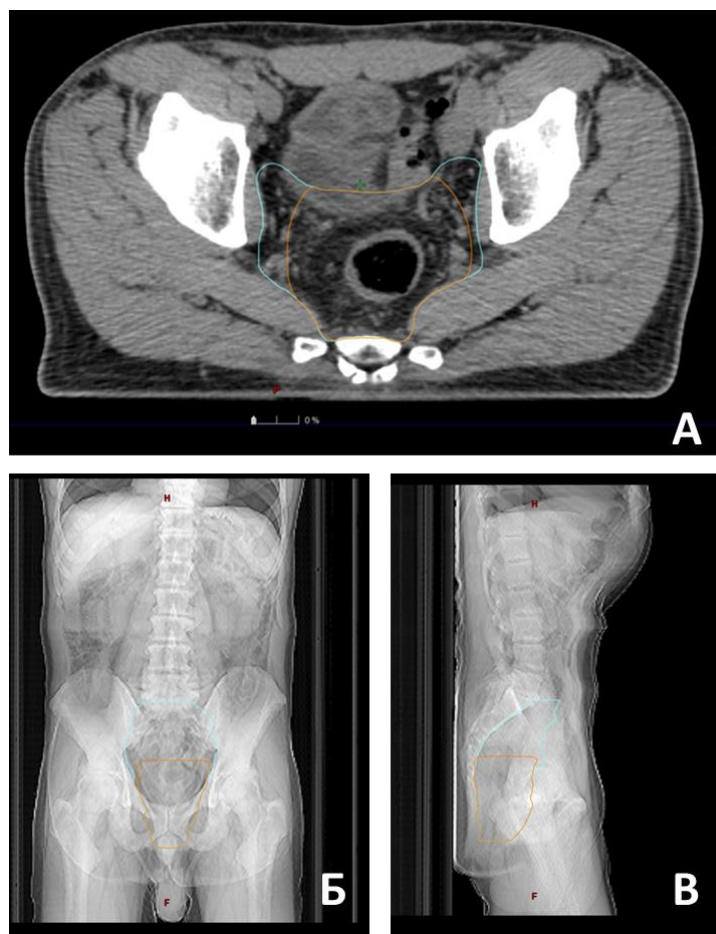


Рисунок 4 – Клинический объем мишени – CTV (Clinical target volume). План облучения с использованием данных МРТ (А) и КТ (Б и В). Бирюзовая зона: базовый объем, включает первичную опухоль, регионарные и периферические экстрафасциальные лимфоузлы, РД 2 Гр до СОД 46 Гр; Оранжевая зона: зона «буста» с РД 2 Гр до СОД 4-8 Гр, включает первичную опухоль и пораженные лимфоузлы

Химиотерапия

Все пациенты из группы тотальной нео-адьювантной терапии получали химиотерапию в отделении лекарственной противоопухолевой терапии ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Консолидирующую химиотерапию в основной группе

проводили по схеме XELOX, адъювантную химиотерапию по стандартным протоколам с применением дуплета фторпиримидинов и оксалиплатина. Для оценки токсических реакций использовали шкалу NCI-CTCv5.0 [Cancer Therapy Evaluation Program (СТЕР)]. Оперированным больным с III стадией по данным патоморфологического исследования и больным I-II стадией с факторами риска: лимфоваскулярная инвазия, R1 резекция, муцинозная аденокарцинома – назначали адъювантную химиотерапию.

Динамическое наблюдение больных в рамках стратегии «наблюдения и выжидания»

Оперативное вмешательство предлагали всем пациентам после окончания нео-адъювантного лечения. Пациентов с полным клиническим ответом опухоли по данным пальцевого исследования, эндоскопии (рисунок 5) и МРТ малого таза (рисунок 6) информировали о возможности альтернативного подхода в рамках стратегии «наблюдения и выжидания», которое включает в себя обязательное выполнение МРТ малого таза и эндоскопического исследования каждые 3 месяца, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с усилением каждые 6 месяцев на протяжении первых трех лет динамического наблюдения.

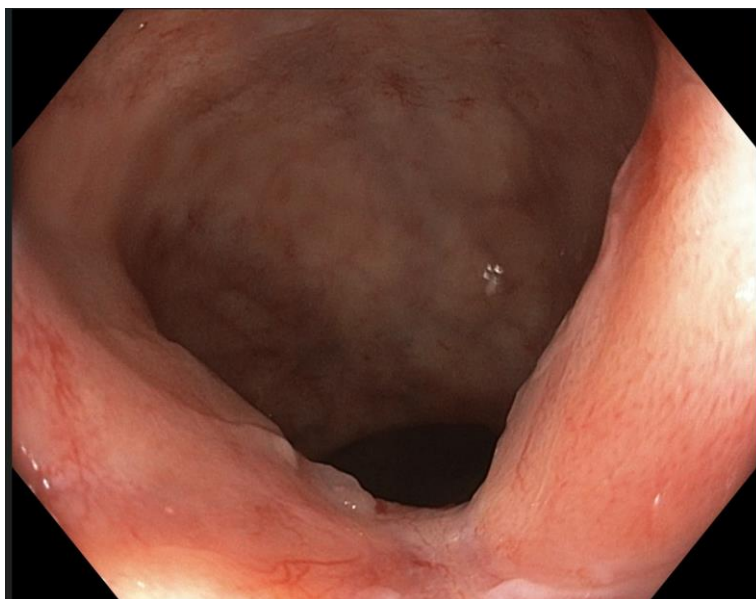


Рисунок 5 – Эндофото больного 46 лет с диагнозом рак прямой кишки нижеампулярного отдела с полным клиническим ответом после нео-адъювантной ХЛТ. На месте опухоли определяется плоский рубец

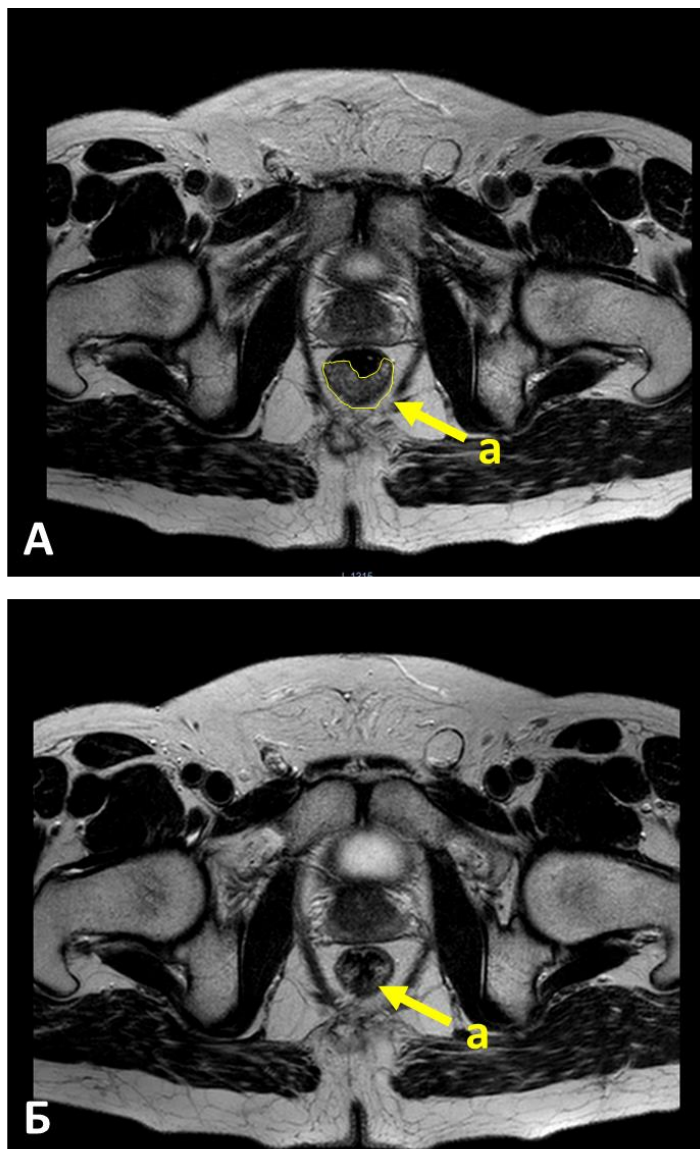


Рисунок 6 – МРТ малого таза больного 42 лет с диагнозом рак прямой кишки на 6 см от края ануса: А (первичное исследование) – опухоль (а) определяется в виде утолщения стенок нижнеампулярного отдела прямой кишки с 3 – до 10 ч по условному циферблату, дистальный полюс определяется на 58 мм от анального края и на 13 мм от верхнего края пуборектальной петли, опухоль прорастает все слои кишечной стенки с инвазией в мезоректальную клетчатку на глубину до 3 мм без вовлечения латерального края резекции. Измененные мезоректальные и экстрафасциальные лимфоузлы не определяются. МР-стадия Т3bN0 CRM-; Б (контрольное исследование, 2 неделя после завершения ГНТ и 12 неделя после завершения лучевой терапии) – остаточная опухоль (а) на фоне выраженных фиброзных изменений не визуализируется, TRG1 (полный регресс)

Пациенты были информированы о возможных рисках рецидива опухоли и отдаленного метастазирования, необходимости строгого соблюдения графика динамического наблюдения. Подчеркивалось, что стандартно всем больным раком прямой кишки по окончании неoadьювантного лечения рекомендуется выполнение оперативного вмешательства. Обязательным условием являлось подписание пациентом добровольного информированного согласия.

Окончательное решение о выборе тактики лечения принимали на онкологическом консилиуме.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство выполняли в объеме тотальной мезоректумэктомии или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии и тотальной или частичной мезоректумэктомией (Heald R. et al., 1998). Сфинктеросохраняющие резекции с тотальной мезоректумэктомией и колоректальным анастомозом завершали формированием превентивной кишечной стомы. Колоректальный анастомоз формировали техникой двойного скрепочного шва. Применяли циркулярные сшивающие аппараты диаметром от 28 до 31 мм.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали по шкале Clavien-Dindo (Dindo D. et al., 2004). При выявлении несостоятельности колоректального анастомоза последнюю оценивали в соответствии с классификацией Международной исследовательской группы по изучению рака прямой кишки (А, В или С степени) (Rahbari N.N. et al., 2010).

Патоморфологическое исследование операционных препаратов

Качество ТМЭ оценивали в соответствии с градацией Quirke P. (Campa-Thompson M. et al., 2015). Стадирование осуществлялось согласно классификации TNM 8-го пересмотра (Amin M.V. et al., 2017).

Лечебный патоморфоз оценивали по шкале Ryan: TRG0 (полный регресс) – опухолевые клетки не определяются (рисунок 7); TRG1 (почти полный регресс) – определяются опухолевые клетки или их мелкие группы на фоне преобладающего фиброза; TRG2 (частичный ответ) – на фоне выраженного фиброза определяются множественные опухолевые клетки или их группы; TRG3 (незначительный ответ или его отсутствие) – распространенный резидуальный рак без очевидной регрессии опухоли (Ryan J.E. et al., 2015).

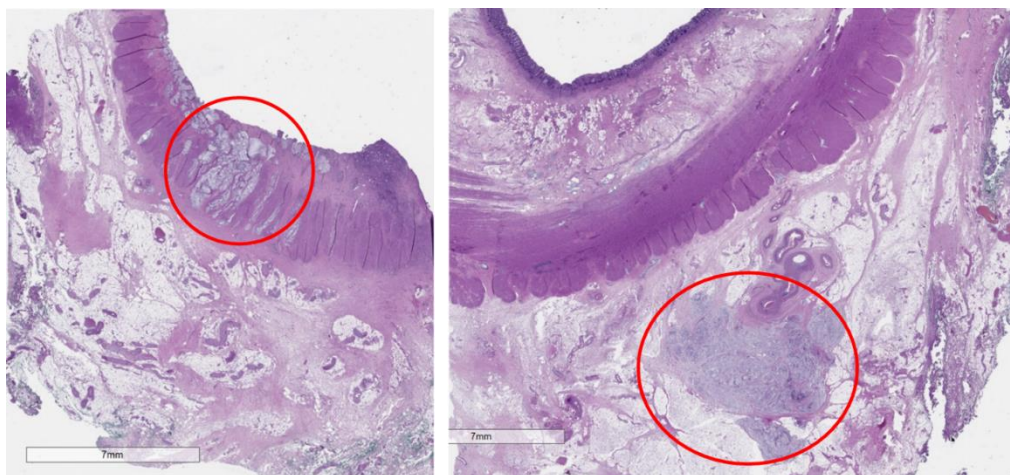


Рисунок 7 – Рак прямой кишки с полным патоморфологическим ответом после неoadьювантного лечения (TRG0 по шкале Ryan). Полное замещение фиброзом первичной опухоли (рисунок слева) и пораженного лимфоузла в мезоректуме (рисунок справа)

Результаты исследования и их обсуждение

В представленном исследовании химиотерапия назначалась консолидирующим курсом в выжидательный период после окончания лучевой терапии, при этом полный курс лечения в группе ТНТ завершили 51 из 60 (85%) пациентов против 70 из 71 (99%) пациентов из группы ХЛТ ($p=0,006$). Тяжелых лучевых реакций в группе больных ТНТ отмечено не было. У одного пациента из группы ХЛТ лечение было прервано в связи с развитием лучевого энтероколита 3 степени. Общая частота осложнений лучевой терапии составила 35/60 (58%) в группе ТНТ против 50/71 (70%) в группе ХЛТ ($p=0,2$). Большинство 51/60 (85%) пациентов в группе ТНТ завершили все 3 курса консолидирующей химиотерапии, 7 пациентов (12%) завершили 2 курса химиотерапии и 2 пациента (3%) завершили только один курс. Только в одном случае химиотерапия была прекращена по причине развития токсических реакций. Общей частота токсических реакций составила 26/60 (43%) в группе ТНТ против 12/71 (17%) в группе ХЛТ ($p=0,003$). Тяжелые токсические реакции 3-4 степени отмечены только в группе ТНТ у двух пациентов (3%) и были обусловлены гематологической токсичностью (таблица 3).

Таблица 3 – COMPLAINTS AND TOLERABILITY OF NEO-ADJUVANT THERAPY

Особенности неоадьювантного лечения	Группа ТНТ N=60	Группа ХЛТ N=71	P
Полный курс нео-адьювантного лечения	51/60 (85%)	70/71 (99%)	0,006
Прерывание лучевой терапии	-	1/71 (1%)	1
Общая частота лучевой токсичности по шкале RTOG, n (%)			
Grade 1-2	35/60 (58%)	49/71 (69%)	0,2
Grade 3-4	-	1/71 (1%)	
Общая частота токсических реакций по шкале NCI-CTC, n (%)			
Grade 1-2	24/60 (40%)	12/71 (17%)	0,002
Grade 3-4	2/60 (3%)	-	
Гематологическая токсичность, n (%)			
Grade 1-2	6/60 (10%)	1/71 (1%)	0,01
Grade 3-4	2/60 (3%)	-	
Диарея, n (%)			
Grade 1-2	14/60 (23%)	10/71 (14%)	0,2
Периферическая полинейропатия, n (%)			
Grade 1-2	5/60 (8%)	10/71 (14%)	0,4
Тошнота, n (%)			
Grade 1-2	5/60 (8%)	1/71 (1%)	0,1

При анализе полного клинического ответа по шкале mrTRG 1 степень была отмечена у 24/60 (40%) пациентов в группе ТНТ и у 16/71 (23%) в группе ХЛТ ($p=0,04$) (таблица 4).

Таблица 4 – Оценка полного ответа по шкале mrTRG

Степень	Группа ТНТ N=60	Группа ХЛТ N=71	P
mrTRG1. Полный ответ	24 (40%)	16 (23%)	0,04
mrTRG2. Выраженный ответ	17 (28%)	11 (15%)	0,2
mrTRG3. Умеренный ответ	14 (24%)	27 (38%)	0,03
mrTRG4. Минимальный ответ	5 (8%)	16 (23%)	0,04
mrTRG5. Ответ на проводимое лечение отсутствует/прогрессирование	0 (0%)	1 (1%)	0,4

Во всех случаях диагностический комплекс дополняли данным эндоскопии. В результате, 18 из 60 (30%) пациентов из группы ТНТ и 8 из 71 (11%) из группы ХЛТ предпочли отказаться от операции в пользу динамического наблюдения в рамках стратегии «watch & wait» в связи с полным клиническим ответом, который оказался статистически значимо больше в группе ТНТ ($p=0,003$).

Немаловажным фактором, подчеркивающим необходимость системного лечения пациентов во время периода «ожидания» после окончания лучевой терапии, является меньшая частота прогрессирования у больных во время проведения ТНТ. Так в группе ТНТ прогрессирование отмечено у одного пациентов против 4 случаев в группе ХЛТ. Таким образом прогрессирование в группе ТНТ отмечено в 1/60 (2%) наблюдений, в сравнении с 4/71 (6%) в группе ХЛТ, однако, различия не достигли статистически значимых различий ($p=0,4$). Непосредственно после окончания нео-адьювантного лечения операция выполнена у 41 пациента в группе ТНТ и у 63 пациентов из группы ХЛТ. В процессе динамического наблюдения в рамках стратегии «watch & wait» хирургическое лечение было выполнено в связи с появлением признаков продолженного роста опухоли у 4/18 (22%) пациентов в группе ТНТ в сроки через 6 ($n=1$), 12 ($n=2$) и 18 ($n=1$) месяцев и у 3/8 (37%) пациентов из группы ХЛТ через 6 ($n=1$) и 12 ($n=2$) месяцев после окончания нео-адьювантного лечения. Ме (Q1, Q3) времени наблюдения составила 24 (14; 28) месяцев (рисунки 8–9).

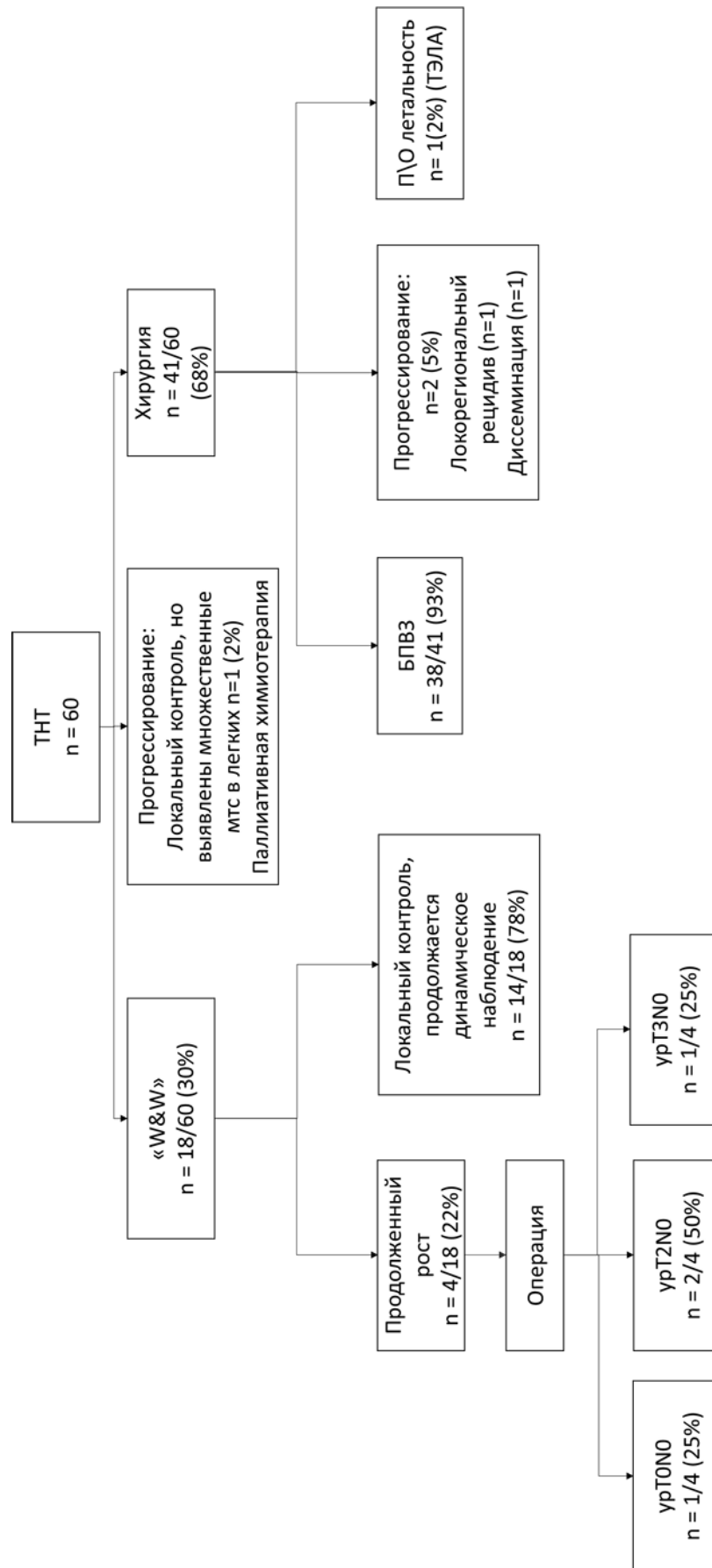


Рисунок 8 – Блок-схема результатов нео-адьювантного лечения пациентов в группе ТНТ: БПВЗ
– без признаков возврата заболевания

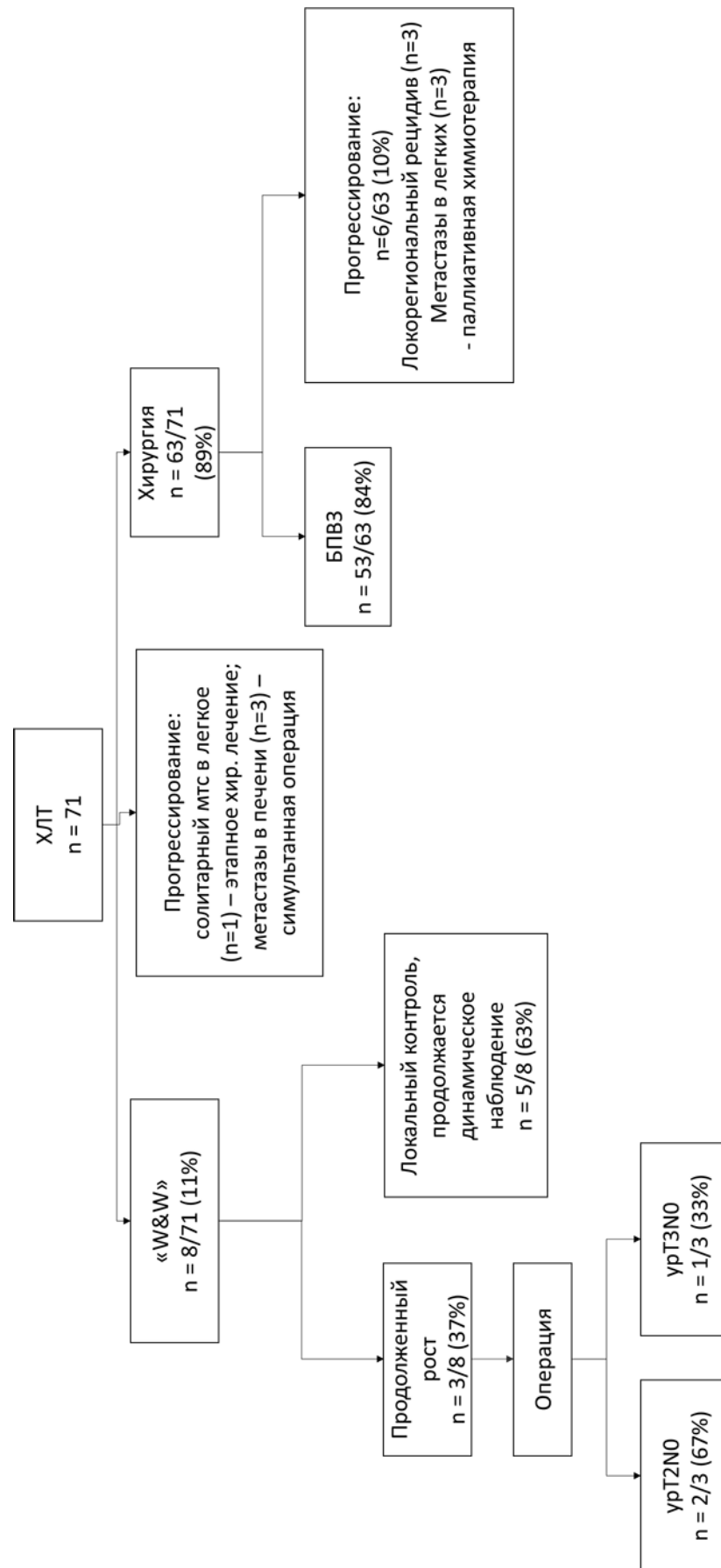


Рисунок 91 – Блок-схема результатов нео-адьювантного лечения пациентов в группе ХЛТ:

БПВЗ – без признаков возврата заболевания

Интраоперационные данные между группами статистически значимо не различались. Равным образом, не было выявлено различий и в частоте послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo, которая составила 33% в группе ТНТ против 27% в группе ХЛТ ($p=0,6$), при этом самым частым осложнением был парез ЖКТ с частотой возникновения 11% в группе ТНТ и 14% в группе ХЛТ ($p=0,8$). Несостоятельность анастомоза отмечена у одного пациента (3%) в группе ХЛТ и у двух (9%) пациентов в группе ТНТ, при этом она соответствовала В степени. Летальность составила 2% (1/60) в группе ТНТ и обусловлена развитием тромбоэмболии легочной артерии.

Результаты патоморфологического исследования выявили преимущества тотальной неоадьювантной терапии в большей частоте полных патоморфологических ответов, которая составила 9/45 (20%) в сравнении с 5/66 (8%) в группе ХЛТ ($p=0,05$). По частоте R0-резекций статистически значимых различий получено не было (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов

Параметр	Группа ТНТ N=45	Группа ХЛТ N=66	P
урТ стадия, n (%)			
урТ0	11 (24%)	5 (8%)	0,2
урТ1	3 (7%)	3 (5%)	
урТ2	8 (18%)	18 (27%)	
урТ3	22 (49%)	37 (55%)	
урТ4	1 (2%)	3 (5%)	
урN стадия, n (%)			
урN0	33 (73%)	42 (64%)	0,5
урN1	7 (16%)	14 (21%)	
урN2	5 (11%)	10 (15%)	
Периневральная инвазия (PN), n (%)	6 (14%)	16 (24%)	0,2
Лимфоваскулярная инвазия (LV), n (%)	18 (40%)	39 (59%)	0,02
TRG по Раун, n (%)			
TRG0	9 (20%)	5 (7%)	0,04
TRG1	9 (20%)	12 (18%)	
TRG2	18 (40%)	40 (61%)	
TRG3	9 (20%)	8 (12%)	
TRG4	0 (0%)	1 (2)	
Полный патоморфологический ответ (pCR), n (%)	9 (20%)	5 (8%)	0,05
Частота R0-резекций, n (%)			
R0	41 (91%)	59 (89%)	0,9
R1	4 (9%)	7 (11%)	

Общая частота полных ответов (клинических и патоморфологических) отмечена у 23 из 60 (38%) больных в группе ТНТ и у 10 из 71 (14%) в группе ХЛТ, различия была статистически значимы ($p=0,001$) (таблица 6).

Таблица 6 – Частота ответов при сравнении двух групп

Признак	ТНТ (n=60)	ХЛТ (n=71)	P
Частота полного клинического ответа, n (%)	14 (23%)	5 (7%)	0,008
Частота полного патоморфологического ответа, n (%)	9/45 (20%)	5/66 (8%)	0,05
Общая частота полных ответов, n (%)	23 (38%)	10 (14%)	0,001

При унивариантном анализе было отмечено, что увеличивает вероятность получения полного ответа такие факторы, как применение ТНТ (ОШ=5,18; 95% ДИ 2,25-12,7; $p=0,001$), отсутствие вовлечения циркулярной границы резекции (ОШ=7,4; 95% ДИ 3-21; $p<0,001$), отсутствие глубокой инвазии опухоли (сТ2-Т3b) (ОШ=6; 95% ДИ 2,4-17; $p=0,001$), отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов (ОШ=5,7; 95% ДИ 2,4-13; $p=0,001$), а также I стадия TNM (ОШ=8; 95% ДИ 2,8-25; $p=0,001$). Такие факторы, как уровень онкомаркеров (РЭА и СА 19-9), протяженность опухоли и степень дифференцировки не оказали статистически значимого влияния на частоту полных ответов (рисунок 10).

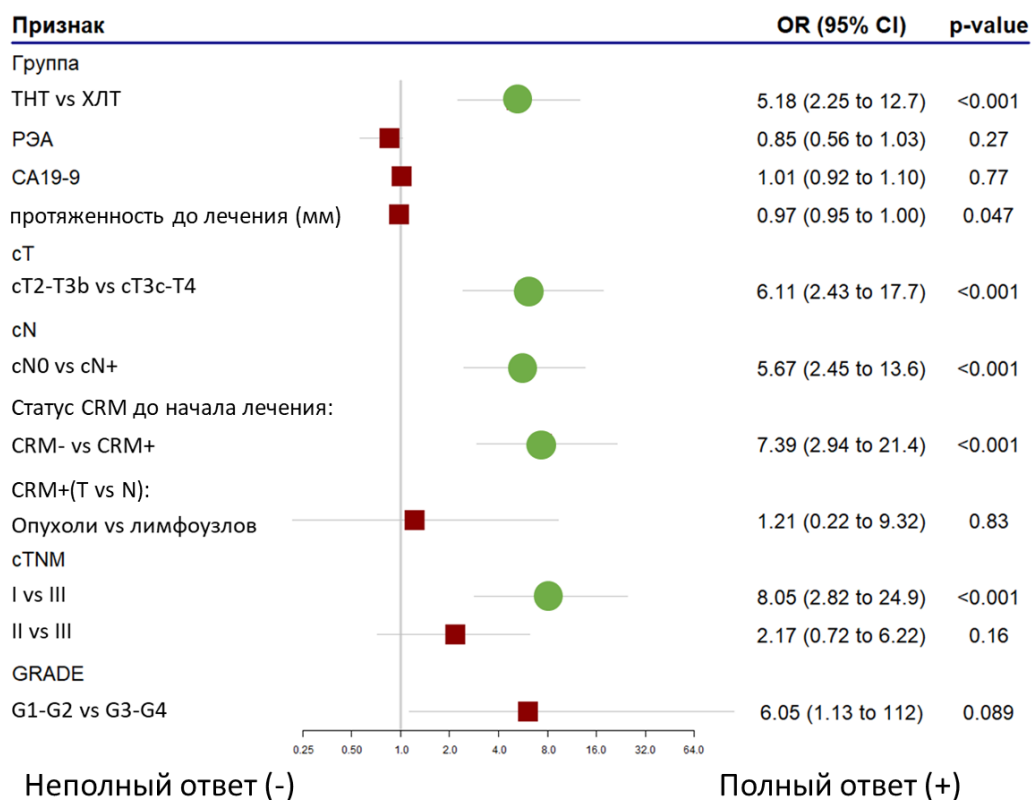


Рисунок 10 – Унивариантный анализ факторов общего полного ответа (патоморфологического + клинического) опухоли

назначены следующие баллы: проведение ТНТ – 82 балла, отсутствие вовлечения потенциальной латеральной границы резекции (CRM-) – 100 баллов. При сочетании этих двух факторов (проведение ТНТ у пациентов с опухолью, не вовлекающей потенциальную латеральную границу резекции) сумма баллов равняется 182, а максимальная вероятность получения полного ответа составляет 65% (рисунок 12).

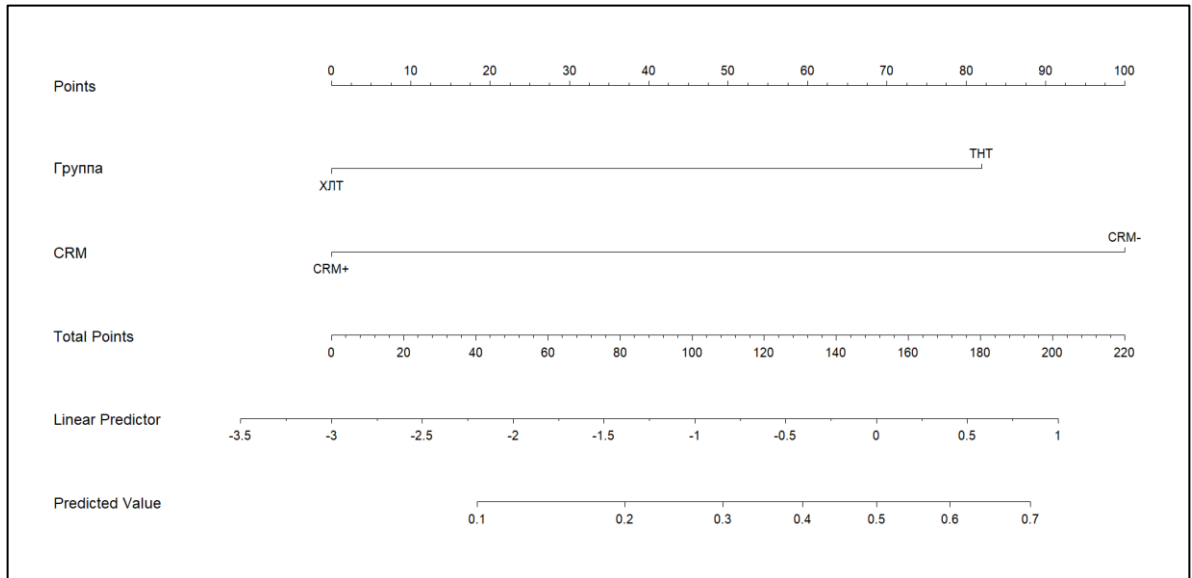


Рисунок 12 – Номограмма полного ответа опухоли

Для определения качества построенной номограммы посредством построения ROC-кривой была вычислена площадь под кривой (рисунок 13), которая была равна 0,79 (95% ДИ 0,65-0,9, $p=0,0001$), что соответствует номограмме хорошей предсказательной точности.

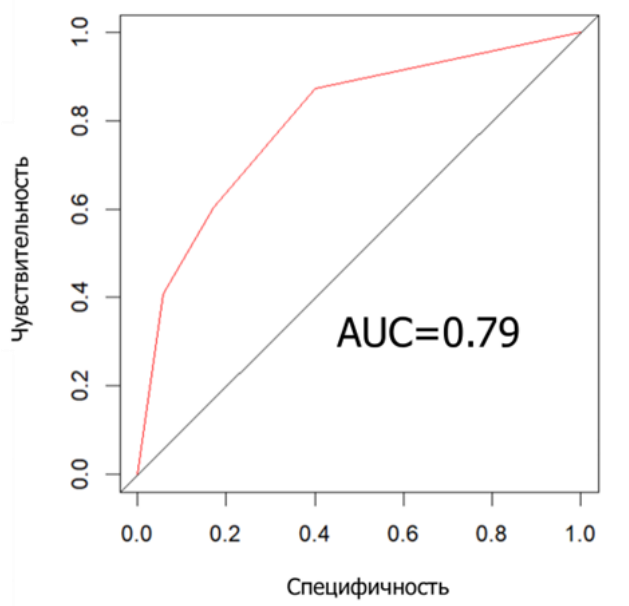


Рисунок 132 – ROC-кривая качества построенной номограммы

В заключение следует добавить, что дополнительным преимуществом применения ТНТ являются более ранние сроки хирургической реабилитации больных. В группе ТНТ время до ликвидации превентивной кишечной стомы Me (Q1, Q3) составило 5,2 (4, 7) месяцев против 10 (7,5; 19) месяцев в группе ХЛТ ($p=0,001$). При мультивариантном анализе единственным независимым фактором, ассоциированным с меньшим временем до ликвидации кишечной стомы оказалось проведение тотальной нео-адьювантной терапии (ОШ=0,3; 95% ДИ 0,1-0,6; $p=0,003$).

ВЫВОДЫ

1. Мета-анализ и систематический обзор литературы показал, что наиболее эффективным, в отношении частоты полных ответов опухоли, является режим тотальной неоадьювантной терапии в виде пролонгированного курса ХЛТ и консолидирующей химиотерапии: 22% против 12% (ОШ=2,54; 95% ДИ 1,26 – 5,08) в группе ХЛТ.

2. Частота осложнений химиотерапии 3-4 степени по шкале NCI-CTC в группе ТНТ составила 3% и была сопоставима с 0% в группе ХЛТ ($p=0,9$). Частота осложнений лучевой терапии 3-4 степени по шкале RTOG составила 0% в группе ТНТ в сравнении с 1% в группе ХЛТ ($p=0,9$).

3. Преимущества ТНТ реализовались как в большей частоте полного клинического, так и патоморфологического ответа: 23% против 7% ($p=0,008$) и 20% против 8% ($p=0,05$) по сравнению со стандартной ХЛТ. Общая частота полных ответов (клинических и патоморфологических) в группе ТНТ составила 38% против 14% в группе ХЛТ ($p=0,001$). Независимыми факторами, влияющими на частоту полного ответа, являются тотальная нео адьювантная терапия ($p=0,001$) и негативный латеральный край резекции ($p=0,014$).

4. Применение ТНТ не увеличивает частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений, которая составила 33% против 27% ($p=0,6$).

5. Тотальная нео-адьювантная терапия не ухудшает онкологические результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки. Частота R0-резекций в группе ТНТ составила 91% в сравнении с 89% в группе ХЛТ ($p=0,9$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Тотальная нео-адьювантная терапия повышает шанс получения полного клинического и патоморфологического ответа и может рассматриваться в качестве основного метода лечения в том случае, когда необходима максимальная реализация эффекта от нео-адьювантной терапии,

особенно в случае локализации опухоли в нижеампулярном отделе вблизи запирающего аппарата прямой кишки. Несмотря на большую частоту развития токсических реакций 1-2 степени, они не являются серьезным препятствием для проведения лечения, а меньшее число адъювантных курсов химиотерапии повышает комплаентность всего лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сычев, С.И. Безопасность тотальной нео-адъювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Предварительные результаты рандомизированного исследования / С.И. Сычев, С.В. Чернышов, А.И. Арзамасцева [и др.] // Колопроктология. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 76-84.
2. Сычев, С.И. Эффективность тотальной нео-адъювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Результаты рандомизированного исследования / С.И. Сычев, Е.Г. Рыбаков, М.В. Алексеев [и др.] // Колопроктология. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 10-20.
3. Sychev, S. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a network meta-analysis of randomized trials / S. Sychev, A. Ponomarenko, S. Chernyshov [et al.] // J Korean Soc Coloproctol. Korean Society of Coloproctology. – 2023. – № 39(4). – P. 289-300.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЛТ – лучевая терапия

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

РД – разовая доза

РЭА – раково-эмбриональный антиген

СА 19-9 – карбогидратный антиген

СОД – суммарная очаговая доза

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия

ТНТ – тотальная нео-адъювантная терапия

ХЛТ – нео-адъювантная химиолучевая терапия

CRM – circumferential resection margins (циркулярный край резекции)

pCR – pathologic complete response (полный патоморфологический ответ)