

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-5-10

Цитирование: Гордеев С. С., Загидуллина А. А., Нагуслаева А. А., Мамедли З. З., Стилиди И.С. Эффективность предоперационной лучевой терапии у пациентов с перстневидноклеточным раком прямой кишки: ретроспективное исследование случай-контроль. Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (3) : 5–10.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

С.С. Гордеев¹, А.А. Загидуллина², А.А. Нагуслаева¹, З.З. Мамедли¹, И.С. Стилиди¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Введение: Перстневидноклеточный рак прямой кишки (ПРПК) — редкая опухоль данной локализации, в связи с чем информации о ведении пациентов с подобным диагнозом крайне мало. Один из вопросов, который может возникнуть у специалистов — стоит ли проводить лучевую терапию (ЛТ) на первом этапе, т.к. данные литературы о чувствительности перстневидноклеточного рака к ЛТ противоречивы.

Материалы и методы: Мы провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ПРПК, проходивших лечение в НИИ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1998 по 2020 гг. Критериями включения были: гистологические верифицированный первичный ПРПК, стадия заболевания I–III, проведение на 1 этапе ЛТ или химиолучевой терапии (ХЛТ). Методом «случай-контроль» подобрана контрольная группа пациентов с аденокарциномой прямой кишки, каждый случай контрольной группы сопоставлен с исследуемой по следующим критериям: год лечения, клиническая стадия cT, cN, ЛТ или ХЛТ. Основным оцениваемым параметром была частота достижения лечебного патоморфоза 3–4 степени (по шкале Dworak), дополнительными — 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ).

Результаты: В исследуемую и контрольную группу было включено по 16 пациентов. В каждой группе 14 (87,5%) пациентов получали ХЛТ и 2 (12,5%) — ЛТ, клиническая стадия cT3 была у 7 (43,8%), cT4 — у 9 (56,3%) пациентов, cN0 — у 3 (18,8%), cN1–2 — у 13 (81,2%) пациентов. У 8 (50%) пациентов в группе ПРПК и у 4 (25%) пациентов контрольной группы отмечен лечебный патоморфоз 3–4 степени ($p = 0,273$), при этом у 1 (6,3%) пациента в каждой группе — полный морфологический ответ на лечение ($p > 0,99$). 5-летняя ОВ составила 34,9% в группе ПРПК и 51,4% в контрольной группе ($p = 0,833$), 5-летняя БРВ — 30,8% и 35,6% соответственно ($p = 0,094$).

Выводы: ПРПК имеет чувствительность к ЛТ/ХЛТ не ниже, чем аденокарцинома прямой кишки, для которой предоперационная ЛТ/ХЛТ является стандартом лечения, проведение комбинированного лечения позволяет достигнуть сопоставимых отдалённых результатов.

Ключевые слова: перстневидноклеточный рак, аденокарцинома, лучевая терапия, прямая кишка

ВВЕДЕНИЕ

Перстневидноклеточный рак прямой кишки (ПРПК) — относительно редкий гистологический вид опухоли данной локализации, который составляет приблизительно 0,1–1,2% пациентов с колоректальным раком и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к нехирургическим методам лечения по сравнению с наиболее частым гистологическим вариантом — аденокарциномой [1–3]. В современных международных клинических рекомендациях отдельно не рассматриваются

особенности лечения данного гистологического типа опухоли. В частности, может возникнуть вопрос по поводу применения лучевой терапии (ЛТ) [4]. Хирургическое лечение является основным методом лечения первичного рака прямой кишки [5]. Однако в исследовании W.S. Lee et al. было показано, что отдалённые результаты лечения перстневидноклеточного рака прямой кишки после хирургического лечения остаются низкими [6]. Согласно имеющимся данным литературы, неоадъювантная лучевая терапия позволяет добиться лучших результатов лечения местнораспространённого РПК [5]. В нашем исследовании

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

мы постарались оценить эффективность ЛТ или химио-лучевой терапии (ХЛТ) у пациентов ПРПК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы сделали запрос в архив НИИ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России о медицинских записях пациентов по коду МКБ-Х С20 и С21.1 и МКБ-О 8490/3, 8490/3.1, 8490/3 за период с 1998 по 2020 гг., после чего провели ретроспективный анализ отобранных историй болезни.

Критериями включения были: гистологические верифицированный первичный ПРПК, стадия заболевания I–III, проведение на 1 этапе ЛТ или ХЛТ, локализация опухоли в среднеампулярном или нижеампулярном отделе прямой кишки (табл. 1).

Критерии исключения включали следующие характеристики: ПМЗНО, наличие отдалённых метастазов на момент начала лечения, проведение ЛТ в анамнезе, проведение на 1 этапе хирургического лечения, гистологически неподтвержденный ПРПК, амбулаторное ведение пациентов.

Методом «случай-контроль» подобрана контрольная группа пациентов с аденокарциномой прямой кишки, каждый случай контрольной группы сопоставлен с исследуемой по следующим критериям: год лечения, клиническая стадия cT, cN, применение ЛТ или ХЛТ, год проведения лечения (использовали первую из последовательных за-

писей, отвечающих критериям включения), локализация опухоли (среднеампулярный или нижеампулярный отдел прямой кишки).

Основным оцениваемым параметром была частота достижения лечебного патоморфоза 3–4 степени (по шкале Dworak [7]), дополнительными — 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ).

Клиническое стадирование по критерию cM осуществляли на основании данных КТ грудной и брюшной полости с в/в контрастированием. Клиническое стадирование по критериям cT, cN до 2008 года осуществляли на основании данных КТ малого таза, после 2008 года — на основании данных МРТ малого таза.

Курс лучевой терапии до 2008 года проводили с использованием трёхмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT), после 2008 года — с использованием лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT). Разовая очаговая доза (РОД) составляла 2 Гр, суммарная (СОД) — 50–54 Гр. На фоне лучевой терапии в дни облучения проводили химиотерапию капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки per os. Хирургическое лечение проводили через 7–12 недель после завершения курса ЛТ/ХЛТ. Все операции выполняли с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo [8].

Для анализа статистических данных двух групп пациентов нами применялась программа для обработки статистических данных — SPSS. Кривые 5-летней ОВ и БРВ были построены в этой же программе с помощью применения метода Каплан–Майера. Выживаемость рассчитывали от даты постановки диагноза до первого события, за событие принимались рецидив, выявление метастазов и смерть пациента от любых причин для БРВ, только смерть пациента для ОВ. Достоверность различий по выживаемости была оценена с помощью применения log-rank-теста, значимость различий между категориальными критериями рассчитывалась по методу χ^2 , использовался двухсторонний p, медианы сравнивали с использованием теста Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В архиве по созданному запросу была идентифицирована 231 медицинская запись, 38 записей были исключены в связи с дублированием (повторное взятие биопсии у одного и того же пациента), ещё 69 случаев были исключены, так как являлись записями по поводу пересмотра стёкол из других учреждений, в 26 случаях не проводилось стационарное лечение, и 17 историй не были найдены в архиве. В связи с этим нами была проанализирована 81 история болезни, данные которых были внесены в реестр редких опухолей Российского Общества Специалистов по Колоректальному Раку (РОСКР). Однако в ходе дальнейшего анализа нами были исключены ещё 65 случаев, из которых 47 соответствовали раку ободочной кишки, 9 исходно имели IV стадию заболевания, и в 9 случаях не проводилось ЛТ/ХЛТ (рис. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемой и контрольной групп.

Категория	ПРПК		Контроль		p
	№.	%	№.	%	1,0
Количество пациентов	16	100	16	100	
Пол					
Мужской	14	87,50	9	56,25	0,11
Женский	2	12,50	7	43,25	
Возраст					
Медиана	45		62		0,012
Мин-Макс	21–85		39–77		
cT					
3	7	43,25	7	43,25	1,0
4	9	56,25	9	56,25	
cN					
0	3	18,8	3	18,8	1,0
1–2	13	81,2	13	81,2	
Отдел кишки					
Прямая кишка	16		16		1,0
Среднеампулярный	6	37,50	6	37,50	
Нижнеампулярный	10	62,50	10	62,50	
Неоадьювантное лечение					
ХЛТ	14	87,5	14	87,5	1,0
ЛТ	2	12,5	2	12,5	

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

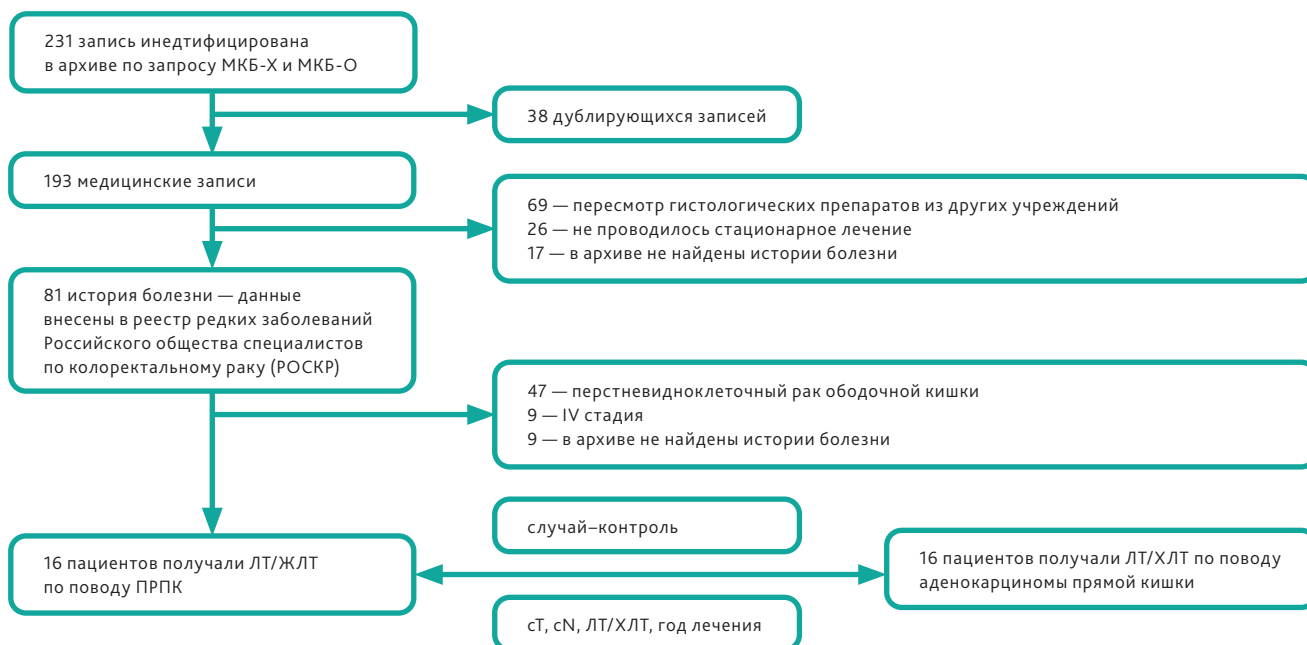


Рисунок 1. Блок-схема отбора историй болезни для исследования.

В исследуемую и контрольную группу было включено по 16 пациентов (табл. 1). В каждой группе 14 (87,5%) пациентов получали ХЛТ и 2 (12,5%) ЛТ, клиническая стадия была cT3 у 7 (43,8%), cT4 — у 9 (56,3%) пациентов, cN0 — у 3 (18,8%), cN1 — у 8 (50%), cN2 — у 5 (31,3%) пациентов. У всех пациентов опухоль локализовалась ниже 10 см от переходной анальной складки. При этом у 11 (68,8%)

пациентов в каждой группе опухоль локализовалась в нижнеампулярном отделе прямой кишки ($p > 0,99$). Следует отметить, что ПРПК достоверно чаще развивался у лиц более молодого возраста, медиана возраста составила 45 лет по сравнению с 62 годами в контрольной группе.

Осложнений ЛТ/ХЛТ 3 степени и выше не отмечено.

У 8 (50%) пациентов в группе ПРПК и у 4 (25%) пациентов контрольной группы отмечен лечебный патоморфоз 3–4 степени ($p = 0,273$), при этом у 1 (6,3%) пациента в каждой группе — полный морфологический ответ на лечение ($p > 0,99$).

Всем пациентам выполнен хирургический этап лечения, у всех удалось выполнить резекцию в объеме R0. Семи (43,8%) пациентам в группе ПРПК и 9 (56,3%) больным в группе РПК были выполнены сфинктеросохраняющие операции ($p = 0,724$). В послеоперационном периоде летальных случаев не наблюдалось в обеих группах, однако в группе ПРПК осложнения 3–4 степени (несостоятельность швов анастомоза ($n = 1$) и отек легких ($n = 1$)) наблюдались у 2 (12,5%) пациентов. В контрольной группе осложнения 3–4 степени развились также у 2 пациентов (пузырно-прямокишечный свищ после комбинированной операции с резекцией мочевого пузыря у одного и послеоперационное кровотечение, потребовавшее реоперации у другого, $p > 0,99$).

Медиана наблюдения составила 41,7 месяцев. За это время у 3 (18,75%) пациентов в группе ПРПК и у 3 (18,75%) пациентов в группе РПК развились рецидивы ($p > 0,99$), у 8 (50,0%) и у 6 (37,5%) человек соответственно — отдаленные метастазы ($p = 0,722$).

Пятилетняя ОВ составила 34,9% в группе ПРПК и 51,4% в контрольной группе ($p = 0,833$, рис. 2), 5-летняя БРВ — 30,8% и 35,6% соответственно ($p = 0,094$, рис. 3).

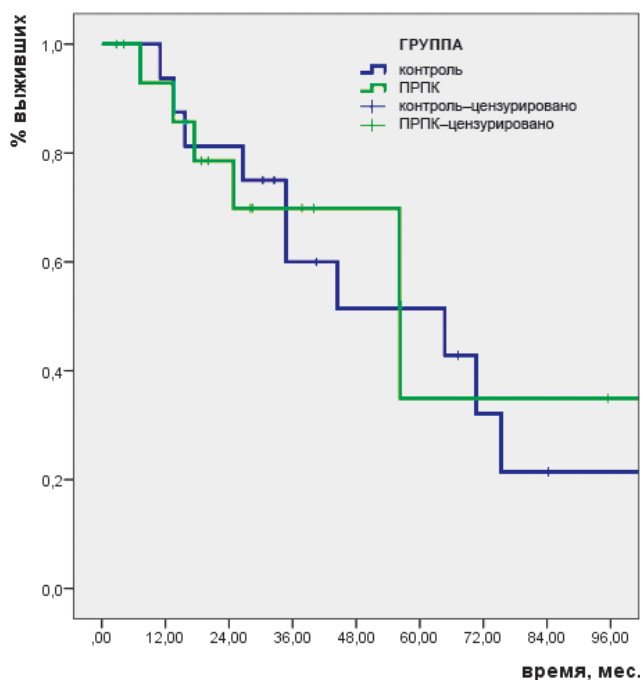


Рисунок 2. Кривые общей выживаемости Каплан-Майера: синяя линия — ОВ контрольной группы; зеленая линия — ОВ группы ПРПК.

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы сравнивали две группы пациентов с I–III стадией РПК, при их сравнении было выявлено, что чувствительность ПРПК к ЛТ/ХЛТ сопоставима с таковой при аденокарциноме.

Известно, что пациенты с ПРПК имеют более неблагоприятный прогноз по сравнению с теми, у кого выявлена аденокарцинома прямой кишки [1,9]. Однако в нашем случае частота достижения лечебного патоморфоза 3–4 степени составила 50% в группе ПРПК, что является прогностически благоприятным фактором. В исследовании Sang-Gang Wu et al. было показано, что применение неоадьювантной ЛТ ассоциировано с лучшим прогнозом и ОВ при III стадии заболевания, однако в сравнении с аденокарциномой выживаемость хуже: 34,5% против 53,9% в группе пациентов с аденокарциномой [10], что сопоставимо с нашими результатами — 34,9% против 51,4% соответственно. Ling Chun-Run et al. выявили, что опухолеспецифичная выживаемость выше при проведении хирургического лечения после проведенной неоадьювантной ЛТ, чем при отсутствии предоперационного лечения (ОР, 0,611; 95% ДИ, 0,407–0,919; $P = 0,018$) [2].

Однако, согласно другим источникам литературы, было выявлено, что показатели ОВ при ПРПК сравнительно ниже, чем при низкодифференцированной аденокарциноме [6] — 25,3% против 68,6% соответственно. В нашем случае этот показатель был равен 34,9% в группе ПРПК и 51,4% — в контрольной группе. Это может быть объяснено тем, что при ПРПК нарушается межклеточная адгезия, путем разрушения молекулярной связи Е-кадгерина/ β -катенина, в связи с чем у пациентов с ПРПК чаще развиваются перитонеальные метастазы, которые в свою очередь значительно ухудшают прогноз [2,11].

В разных исследованиях показатель БРВ различен. Так, при исследовании опухолевой регрессии при ректальных карциномах 5-летняя БРВ была равна 88% ($p = 0,06$) при достижении опухолевой регрессии 2–3 степени при применении неоадьювантной ХЛТ [12], в то время как оценка этого

показателя среди пациентов с ПРПК показала, при применении ХЛТ этот показатель составил 56,5% ($p = 0,151$) [13], что выше наших показателей.

Некоторые исследователи полагают, что чувствительность ПРПК к ЛТ/ХЛТ можно оценить с помощью молекулярных маркеров, таких, как обнаружение мутаций в белках семейства RAS и микросателлитной нестабильностью [14,15], что не было учтено при сравнении пациентов.

Наше исследование имеет ряд недостатков. В рамках ретроспективного одноцентрового исследования возможно наличие неучтенных субъективных критериев эффективности проведенного лечения — на результат могут повлиять такие факторы, как профессионализм и опытность врачей, уровень обеспеченности медучреждения необходимым оборудованием и препаратами и т.д., невозможность оценки качества мезоректумэктомии ретроспективно. Кроме того, ввиду редкой встречаемости опухоли была исследована малая группа пациентов, что, несомненно, необходимо учитывать при рассмотрении результатов. Также, стоит отметить, что на момент прохождения лечения в стационаре не было обязательным определение уровня РЭА, что является важным прогностическим критерием.

ВЫВОДЫ

Была исследована узкая когорта пациентов по методу случай-контроль, благодаря чему мы смогли оценить роль конкретного фактора в лечении данной нозологии. ПРПК имеет чувствительность к ЛТ/ХЛТ не ниже, чем аденокарцинома прямой кишки, для которой предоперационная ЛТ/ХЛТ является стандартом лечения, проведение комбинированного лечения позволяет достигнуть сопоставимых отдаленных результатов. В отсутствии других доказательных данных, показания к проведению ЛТ/ХЛТ ПРПК при мультидисциплинарных обсуждениях не должны отличаться от таковых для аденокарциномы прямой кишки.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей С. Гордеев, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Альбина А. Загидуллина, студент, международный факультет, ФГАОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Александра А. Нагуслева, ординатор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Заман З. Мамедли, к. м. н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Иван С. Стилиди, академик РАН, профессор, д. м. н., директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-5-10

For citation: Gordeev S. S., Zagidullina A. A., Naguslaeva A. A., Mamedli Z. Z., Stilidi I. S. The efficacy of neoadjuvant radiotherapy in patients with signet ring cell carcinoma of the rectum: a retrospective case control study. *Malignant Tumors* ; 12 (3) : 5–10 (In Russ.).

THE EFFICACY OF NEOADJUVANT RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH SIGNET RING CELL CARCINOMA OF THE RECTUM: A RETROSPECTIVE CASE CONTROL STUDY

S. S. Gordeev¹, A. A. Zagidullina², A. A. Naguslaeva¹, Z. Z. Mamedli¹, I. S. Stilidi¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction: Signet ring cell carcinoma of the rectum (SRCCR) is a rare rectal tumor, therefore, only limited information is available on the management of patients with this diagnosis. Since literature data on the susceptibility of signet ring cell carcinoma to radiation therapy (RT) are controversial, one of the questions that specialists may have is whether the RT is effective as the first stage of treatment.

Materials and methods: We conducted a retrospective analysis of medical records of patients with SRCCR treated at Research Institute FSBI «N. N. Blokhin Oncology Center» of the Ministry of Health of Russia from 1998 to 2020. The inclusion criteria were as follows: histologically confirmed primary SRCCR, disease stage I–III, use of RT or chemoradiotherapy at the first stage. A case control study design was used to select a control group of patients with rectal adenocarcinoma, and each case of the control group was compared with the study group by the following criteria: the year of treatment, the cT and cN clinical stage, the use of RT or CRT. The main endpoint was the rate of Dworak tumor regression grade 3–4; secondary endpoints included 5-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates.

Results: The study and control groups included 16 patients each. In each group, 14 (87,5%) patients received CRT and 2 (12,5%) received RT; cT3, cT4 stages were diagnosed in 7 (43,8%) and 9 (56,3%) patients, respectively; cN0 and cN1–2 stages were diagnosed in 3 (18,8%) and 13 (81,2%) patients, respectively. Eight (50%) patients in the SRCCR group and 4 (25,0%) patients in the control group had Dworak tumor regression grade 3–4 ($p = 0.273$), and one (6,3%) patient in each group showed pathological complete response ($p > 0.99$). The 5-year OS in the SRCCR group and the control group was 34,9% and 51,4%, respectively ($p = 0.833$); the 5-year PFS was 30,8% and 35,6%, respectively ($p = 0.094$).

Conclusions: SRCCR is at least as susceptible to RT / CRT as rectal adenocarcinoma, for which neoadjuvant RT / CRT is the standard of care; the use of combination therapy produces comparable long-term results.

Key words: signet ring cell carcinoma, adenocarcinoma, radiation therapy, rectum.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey S. Gordeyev, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Oncology of Surgical Methods of Treatment № 3 (Coloproctology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Albina A. Zagidullina, a student, International Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Alexandra A. Naguslaeva, Resident, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Zaman Z. Mamedli, MD, PhD, Head of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 3 (Coloproctology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ivan S. Stilidi, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, DSc, Director, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Huguen, N., et al., Colorectal signet-ring cell carcinoma : benefit from adjuvant chemotherapy but a poor prognostic factor. *Int J Cancer*, 2015. 136 (2) : p. 333–9.
2. Ling, C. R., et al., Prognosis and value of preoperative radiotherapy in locally advanced rectal signet-ring cell carcinoma. *Sci Rep*, 2017. 7 : p. 45334.
3. Zhao, Z., et al., The value of adjuvant chemotherapy in stage II/ III colorectal signet ring cell carcinoma. *Sci Rep*, 2020. 10 (1) : p. 14126.
4. Glynne-Jones, R., et al., Rectal cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018. 29 (Suppl 4) : p. iv263.
5. Valentini, V., et al., Evidence and research perspectives for surgeons in the European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Acta Chir Iugosl*, 2010. 57 (3) : p. 9–16.
6. Lee, W. S., et al., Treatment outcomes in patients with signet ring cell carcinoma of the colorectum. *Am J Surg*, 2007. 194 (3) : p. 294–8.
7. Dworak O, K. L., Hoffmann A., Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy.. *International Journal of Colorectal Disease*, 1997. 12 (March 1997) : p. 19–23.
8. Pierre A Clavien, J. B., Michelle L de Oliveira, Jean Nicolas Vauthey, Daniel Dindo, Richard D Schulick, Eduardo de Santibañes, Juan Pekolj, Ksenija Slankamenac, Claudio Bassi, Rolf Graf, René Vonlanthen, Robert Padbury, John L Cameron, Masatoshi Makuuchi, The Clavien – Dindo classification of surgical complications : five-year experience. *Annals of Surgery*, 2009. 250 : p. 187–196.
9. Mizushima, T., et al., Primary colorectal signet-ring cell carcinoma : clinicopathological features and postoperative survival. *Surg Today*, 2010. 40 (3) : p. 234–8.
10. Wu, S. G., et al., Preoperative radiotherapy improves survival in rectal signet-ring cell carcinoma-a population-based study. *Radiat Oncol*, 2017. 12 (1) : p. 141.
11. Borger, M. E., et al., Signet ring cell differentiation in mucinous colorectal carcinoma. *J Pathol*, 2007. 212 (3) : p. 278–86.
12. Rodel, C., et al., Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23 (34) : p. 8688–96.
13. Kazi, M., et al., Optimal neoadjuvant strategy for signet ring cell carcinoma of the rectum-Is TNT the solution? *J Surg Oncol*, 2021. 124 (8) : p. 1417–1430.
14. Huguen, N., et al., Modern Treatment of Rectal Cancer Closes the Gap Between Common Adenocarcinoma and Mucinous Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 2015. 22 (8) : p. 2669–2676.
15. Negri, F. V., et al., Biological predictive factors in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy. *Br J Cancer*, 2008. 98 (1) : p. 143–7.