



А.А. Загидуллина^{1,2}, С.С. Гордеев^{1,3}, З.З. Мамедли¹

Эффективность применения адъювантной химиотерапии у пациентов с перстневидноклеточным раком толстой кишки: ретроспективное исследование

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
³ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

A.A. Zagidullina^{1,2}, S.S. Gordeev^{1,3}, Z.Z. Mamedli¹

The Efficiency of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Signet-Ring Cell Colorectal Cancer: A Retrospective Study

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation
³Tyumen State Medical University, Tyumen, the Russian Federation

Актуальность. Перстневидноклеточный рак толстой кишки (ПРТК) — редкая опухоль данной локализации, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к нехирургическим методам лечения.

Цель. В нашем исследовании мы постарались оценить вероятность улучшения прогноза при применении адъювантной химиотерапии (АХТ), данные об эффективности которой противоречивы.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ПРТК, проходивших лечение в НИИ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 по 2020 гг. Критериями включения были гистологически верифицированный первичный ПРТК, стадия заболевания II-III, хирургическое лечение на первом этапе лечения, локализация опухоли в толстой кишке. Основным оцениваемым параметром была общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ).

Результаты. Исследовали 2 группы пациентов: 25 (47,2 %) получали АХТ (XELOX, FOLFOX), 26 (49 %) — без АХТ. Медиана наблюдения составила 100,0 мес. 5-летняя ОВ — 24,6 % в группе с АХТ и 42,0 % — при отсутствии АХТ ($p = 0,072$), 5-летняя БРВ — 24,9 % и 35,5 % соответственно ($p = 0,161$).

Выводы. В нашем случае АХТ не влияла на прогноз, однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения полученных результатов.

Ключевые слова: перстневидноклеточный рак; толстая кишка; адъювантная химиотерапия; общая выживаемость

Для цитирования: Загидуллина А.А., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Эффективность применения адъювантной химиотерапии у пациентов с перстневидноклеточным раком толстой кишки: ретроспективное исследование. Вопросы онкологии. 2023;69(5):871–875. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-871-875

✉ Контакты: Загидуллина Альбина Азатовна, zagidullinalalbina2@gmail.com

Введение

Колоректальный рак занимает четвертое место в мире по встречаемости и характеризуется

Introduction. Signet-ring cell carcinoma (SRCC) is a rare tumor and is associated with poor prognosis and low sensitivity to non-surgical treatment methods.

Aim. The purpose of our study was to investigate whether adjuvant chemotherapy (ACT) could enhance the prognosis, despite the conflicting data on its efficacy.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of medical records for patients diagnosed with SRCC who received treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2000 and 2020. Inclusion criteria were histologically verified primary SRCC, stage II-III disease, initial surgical treatment, and tumor localization in the colon. The main evaluated parameters were overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS).

Results. We studied two patient groups: 25 (47.2 %) received ACT (XELOX, FOLFOX) and 26 (49 %) did not receive ACT. The median follow-up time was 100.0 months. The 5-year OS was 24.6 % in the ACT group and 42.0 % in the non-ACT group ($p = 0.072$), 5-year RFS was 24.9 % and 35.5 %, respectively ($p = 0.161$).

Conclusion. In our study, ACT did not impact the prognosis. However, additional research is needed to confirm the obtained results.

Keywords: signet-ring cell cancer; colon; adjuvant chemotherapy; overall survival

For citation: Zagidullina AA, Gordeev SS, Mamedli ZZ. The efficiency of adjuvant chemotherapy in patients with signet-ring cell colorectal cancer: a retrospective study. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):871–875. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-871-875

многообразием гистологических подтипов [1, 2]. Перстневидноклеточный рак прямой кишки — редкий вариант аденокарциномы, характеризующийся возникновением у пациентов более моло-

дого возраста (младше 40 лет) [3], более плохим прогнозом и слабой чувствительностью к применению нехирургических методов лечения.

В современных международных клинических рекомендациях отдельно не рассматриваются особенности лечения данного гистологического типа опухоли, т. к. она встречается крайне редко, в связи с чем нет возможности проведения крупных рандомизированных контролируемых исследований [4, 5]. Хирургическое лечение остается основным методом лечения при данном заболевании, однако предпринимаются попытки улучшения прогноза, одна из которых внедрение адъювантной химиотерапии (АХТ) [6, 7]. Применение АХТ улучшает выживаемость у пациентов с колоректальным раком и обычно применяется у пациентов с II-III стадией заболевания при наличии факторов неблагоприятного прогноза [8]. Так Hugen и соавт. оценили эффективность АХТ при ПРТК, которые также указали на пользу адъювантной химиотерапии у пациентов с ПРТК III стадии [9]. Между тем Тао и соавт. продемонстрировали лучшую выживаемость после химиотерапии у пациентов с метастатическим ПРТК [10]. В нашем исследовании мы постарались оценить вероятность улучшения прогноза у пациентов с ПРТК при применении АХТ.

Материалы и методы

Мы сделали запрос в архив НИИ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России о медицинских записях пациентов по коду МКБ-Х С18-20 и МКБ-О 8490/3, 8490/3.1, 84903 за период с 2000 по 2020 гг., после чего провели ретроспективный анализ отобранных историй болезни.

Критериями включения были гистологически верифицированный первичный ПРТК, стадия заболевания II-III, проведение на I этапе хирургического лечения.

Из исследования исключали пациентов с ПМЗНО, с наличием отдалённых метастазов на момент начала лечения, со стадией заболевания I, IV, пациентов с гистологически неподтвержденным ПРТК и амбулаторных пациентов (рис. 1).

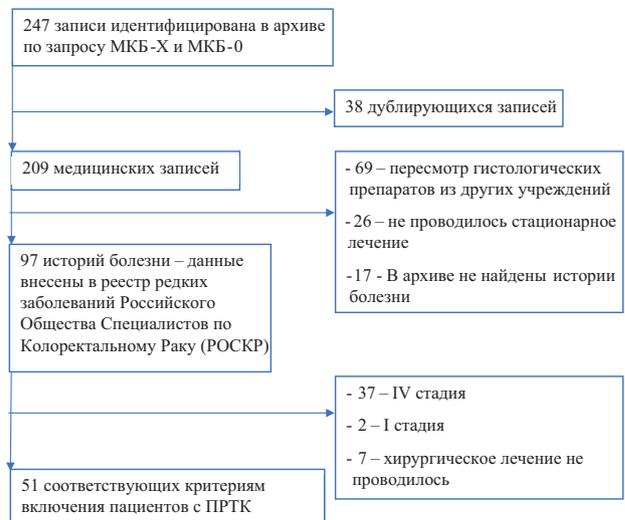


Рис. 1. Блок-схема отбора историй болезни для исследования

В архиве по созданному запросу было идентифицировано 245 медицинских записей. 38 записей было исключено в связи с дублированием (повторное взятие биопсии у одного и того же пациента), ещё 69 случаев были исключены, т. к. 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 было проанализировано 95 историй 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 37 исходно имели IV стадию заболевания, 2 — I стадию и в 7 случаях хирургическое лечение не проводилось (рис. 1).

Для анализа статистических данных двух групп пациентов нами применялась программа для обработки статистических данных — IBM SPSS Statistics 26. Кривые 5-летней ОВ и БРВ были построены с помощью применения метода Каплан – Майера. Данные о выживаемости были рассчитаны с момента 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. Количественные переменные сравнивались с помощью критерия Манна – Уитни.

Таблица 1. Сравнительная характеристика группы с проведением АХТ и группы без проведения АХТ

| Категория | АХТ | | Без АХТ | | p |
|----------------------|-----|------|---------|------|-------|
| | №. | % | №. | % | |
| Количество пациентов | 25 | 47,2 | 26 | 49,0 | 0,999 |
| сТ | | | | | |
| 3 | 15 | 60,0 | 9 | 34,6 | 0,069 |
| 4 | 10 | 40,0 | 17 | 65,4 | |
| сN | | | | | |
| 0 | 5 | 20,0 | 12 | 46,2 | 0,111 |
| 1-2 | 20 | 80,0 | 14 | 53,8 | |
| Отдел кишки | | | | | |
| Прямая кишка | 12 | 48,0 | 16 | 61,5 | 0,372 |
| Ободочная кишка | 13 | 52,0 | 10 | 38,5 | |

АХТ проводилась на 28–30 сутки после хирургического вмешательства в течение 6 мес. по следующим схемам:

– XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки в 1–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день.

– FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч. с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Как следует из табл. 1, между группами не было значимых различий по основным клиническим характеристикам.

Результаты

Медиана наблюдения составила 100,0 мес. 5-летняя ОВ составила 24,6 % в группе с АХТ и 42,0 % при отсутствии АХТ (ОР 1,856, 95 % ДИ 0,937–3,675, p = 0,072). График ОВ пациентов с ПРТК в зависимости от проведения АХТ представлен на рис. 2.

5-летняя БРВ — 24,9 % и 35,5 % (ОР 1,608, 95 % ДИ 0,822–3,145, p = 0,161) (рис. 3).

В нашем исследовании мы сравнивали две группы пациентов со II-III стадией ПРТ, при их сравнении было выявлено, что применение АХТ

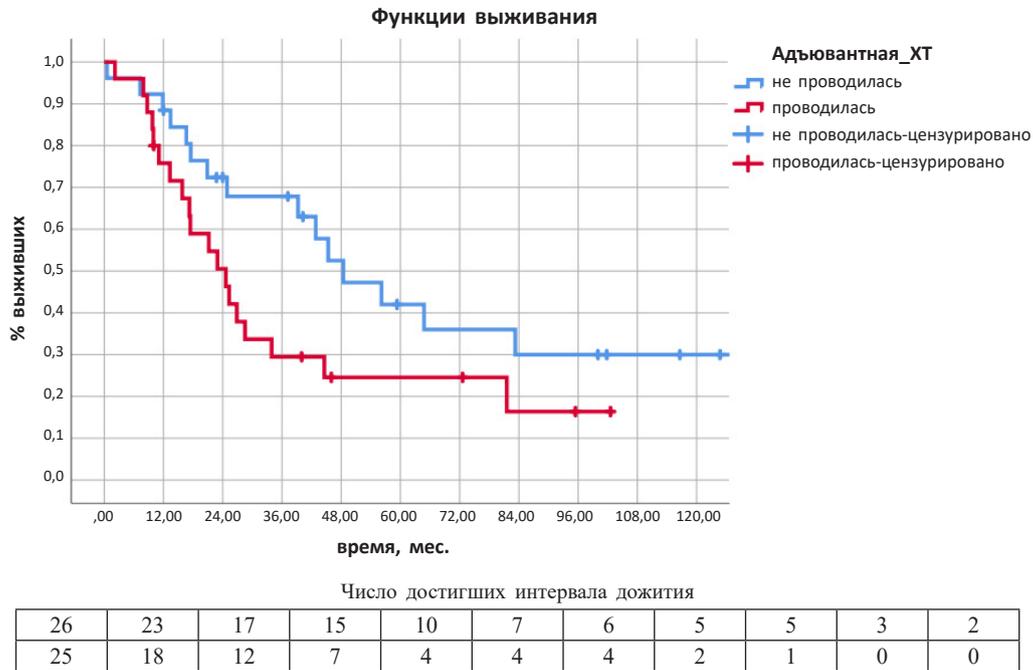


Рис. 2. Кривые общей выживаемости Каплана – Майера: синяя линия — АХТ не проводилась, красная линия — АХТ проводилась

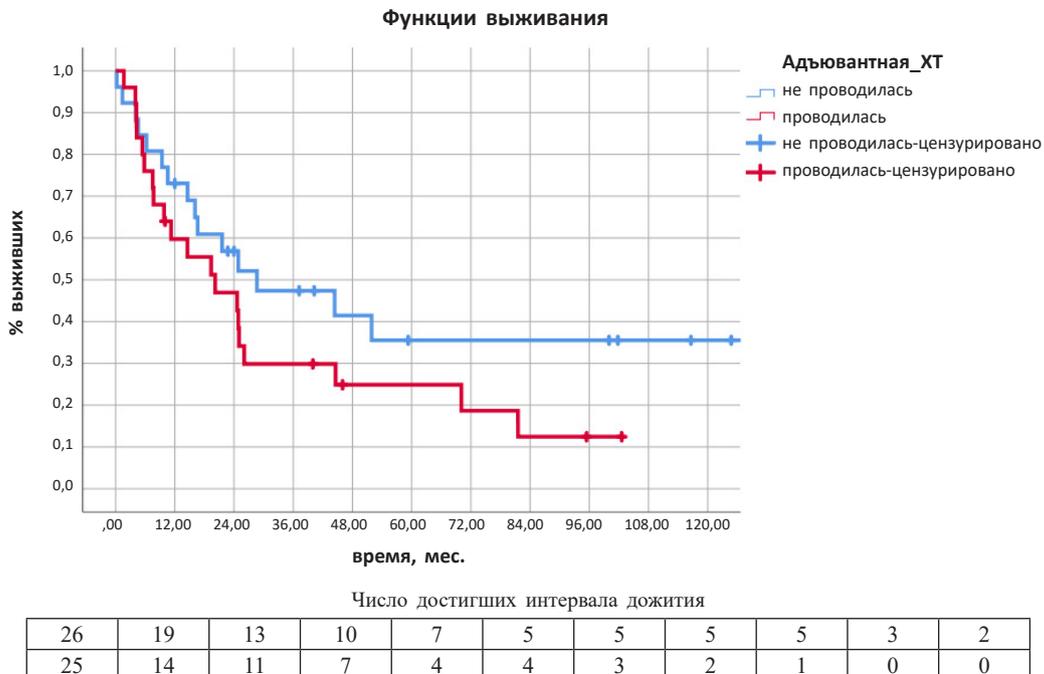


Рис. 3. Кривые безрецидивной выживаемости Каплана – Майера: синяя линия — АХТ не проводилась, красная линия — АХТ проводилась

при ПРТК не улучшает прогноз в сравнении с группой, при которой АХТ не применялась. Кроме того, отмечалась тенденция к худшим результатам лечения в группе АХТ.

Обсуждение

Исследования показали, что ПРТК относительно малочувствителен к обычно применяемым химиопрепаратам, таким как иринотекан, оксалиплатин и 5-фторурацил. Sabibi и соавт. продемонстрировали, что возможно такая лекарственная устойчивость связана с низкой пролиферативной активностью опухолевых клеток, поскольку анализ 15 образцов ПРТК показал очень низкий уровень экспрессии Ki-67 и слабую положительную реакцию на тимидилатсинтазу (ключевой фермент для синтеза ДНК), при низком уровне которой эффективность химиотерапии повышается [11, 12]. В то же время в нескольких крупных ретроспективных исследованиях было показано, что химиотерапия обеспечивает значительное улучшение выживаемости для определенных популяций ПРТК [6, 13]. Так Shi и соавт. при анализе регистра данных SEER, из которого было исследовано 1932 пациента с ПРТК, выявили, что применение химиотерапии была связана с лучшей выживаемостью при метастатическом ПРТК. В другом исследовании также было показано, что пациенты с ПРТК III стадии, получающие адъювантную химиотерапию, имели лучшую выживаемость по сравнению с пациентами без химиотерапии (5-летняя ОВ составила 52 % против 30 %) [13]. Мы использовали равноэффективные схемы химиотерапии, утвержденные в действующих клинических рекомендациях [12]. В нашем случае ОВ была хуже при применении АХТ, чем без неё: 24,6 % против 42,0 % в группе без АХТ.

Стоит учесть, что показатели ОВ при ПРТК сравнительно ниже, чем при других гистологических вариантах [5, 7]: 25,3 % против 68,6 % соответственно. Это может быть связано с тем, что при ПРТК нарушается межклеточная адгезия, путем разрушения молекулярной связи E-кадгерина/ β -катенина, в связи с чем у пациентов с ПРТК чаще развиваются перитонеальные метастазы, которые в свою очередь значительно ухудшают прогноз [16, 17].

Недостатками нашего исследования являются его ретроспективный характер и малое число пациентов, что было ожидаемо, учитывая редкость заболевания. В рамках ретроспективного одноцентрового исследования возможно наличие неучтенных субъективных критериев — на результат могут повлиять такие факторы, как изменение оборудования для проведения

лучевой терапии, эволюция методов хирургического лечения; невозможность оценки качества мезоректумэктомии ретроспективно. Тем не менее наша работа вносит вклад в изучение ПРТК — внесенные нами сведения в реестр редких злокачественных заболеваний Российского Общества Специалистов по Колоректальному Раку (РОСКР) расширяют доказательную базу для проведения дальнейших научных работ для улучшения принципов терапии и выживаемости пациентов с редкими ЗНО.

Выводы

В нашем исследовании применение АХТ не влияло на прогноз больных ПРТК, однако необходимо проведение более крупных работ для подтверждения полученных результатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Загидуллина А.А. — планирование научной работы, получение, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Гордеев С.С. — существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, получение, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи;

Мамедли З.З. — существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, получение, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Authors' contributions

Zagidullina A.A. — conducted the planning of the scientific work, data acquisition, statistical processing, and analysis, as well as the initial drafting of the manuscript and performed critical review with the addition of valuable intellectual content;

Gordeev S.S. — made a substantial contribution to the development of the research concept, participated in the planning of scientific work, contributed to data acquisition, performed statistical processing and analysis, and critically reviewed and improved the manuscript. He also provided the final approval of the published manuscript version;

Mamedli Z.Z. — played a significant role in shaping the research concept and participated in the planning of scientific work. He was involved in data acquisition, conducted statistical processing and analysis, and contributed to drafting the manuscript with valuable intellectual content. In

addition, he critically reviewed and enhanced the manuscript and gave final approval to the published manuscript version.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Today [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars> (Accessed: March 3, 2023).
2. Weitz J, Koch M, Debus J, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005;365(9454):153-165. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17706-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17706-X).
3. Vallam KC, Desouza A, Bal M, et al. Adenocarcinoma of the rectum—a composite of three different subtypes with varying outcomes? *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(2):e47-52. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.12.004>.
4. Arifi S, Elmesbahi O, Amarti Riffi A. Primary signet ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Bull. Cancer*. 2015;102:880-8. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.07.005>.
5. Lee WS, Chun HK, Lee WY, et al. Treatment outcomes in patients with signet ring cell carcinoma of the colorectum. *Am J Surg*. 2007;194(3):294-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.12.041>.
6. Zhao Z, Yan N, Pan S, et al. The value of adjuvant chemotherapy in stage II/III colorectal signet ring cell carcinoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):14126. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70985-0>.
7. Дудаев З.А., Худоев Д.Х., Мамедли З.З., и др. Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с раком средней нижнеампулярного отделов прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом после комбинированной терапии. Тазовая хирургия и онкология. 2022;12(1):41-48 [Dudayev ZA, Khudoyevov DKh, Mammadli ZZ. Immediate and long-term results of treatment of patients with cancer of the middle and lower ampulla of the rectum with clinical and pathomorphological complete response after combination therapy. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(1):41-48 (In Russ.)].
8. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1797-806. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.059>.
9. Hugen N, Verhoeven RH, Lemmens VE, et al. Colorectal signet-ring cell carcinoma: benefit from adjuvant chemotherapy but a poor prognostic factor. *Int J Cancer*. 2015;136(2):333-9. <https://doi.org/10.1002/ijc.28981>.
10. Shi T, Huang M, Han D, et al. Chemotherapy is associated with increased survival from colorectal signet ring cell carcinoma with distant metastasis: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Cancer Med*. 2019;8(4):1930-40. <https://doi.org/10.1002/cam4.2054>.
11. Argilés G, Taberero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291-305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>.
12. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12:401-454 [Fedyanin MYu, Gladkov OA, Gordeev SS. Practical guidelines for the drug treatment of colorectal, rectosigmoid junction and rectal cancers. *Malignant Tumors: Practice Guidelines RUSSCO #3s2*. 2022;12:401-454 (In Russ.)].
13. Cabibi D, Calascibetta A, Campione M, et al. Clinical relevance of thymidylate synthase expression in the signet ring cell histotype component of colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2004;40(18):2845-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.07.034>.
14. Cabibi D, Calascibetta A, Aragona F, et al. Differing expression of metalloprotease and of adhesion molecules in signet-ring cell and intestinal colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 2009;29(11):4417-22.
15. Ling CR, Wang R, Wang MJ, et al. Prognosis and value of preoperative radiotherapy in locally advanced rectal signet-ring cell carcinoma. *Sci Rep*. 2017;7:45334. <https://doi.org/10.1038/srep45334>.
16. Börger ME, Gosens MJ, Jeuken JW, et al. Signet ring cell differentiation in mucinous colorectal carcinoma. *J Pathol*. 2007;212(3):278-86. <https://doi.org/10.1002/path.2181>.
17. Гордеев С.С., Загидуллина А.А., Нагуслаева А.А. и др. Эффективность предоперационной лучевой терапии у пациентов с перстневидноклеточным раком прямой кишки: ретроспективное исследование случай-контроль. Злокачественные опухоли 2022;12(3):5-10 [Gordeevm SS, Zagidullina AA, Naguslaeva AA, et al. The efficacy of neoadjuvant radiotherapy in patients with signet ring cell carcinoma of the rectum: a retrospective case control study. *Malignant tumours*. 2022;12(3):5-10 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3-5-10>.

Поступила в редакцию 06.05.2023

Прошла рецензирование 11.08.2023

Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Загидуллина Альбина Азатовна / Zagidullina Albina Azatovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6008-8492>, SPIN-код: 6569-7261, zagidullinalalbina2@gmail.com.

Гордеев Сергей Сергеевич / Gordeev Sergey Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>, SPIN-код: 6577-5540.

Мамедли Заман Заурович / Mamedli Zaman Zaurovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>, SPIN-код: 8124-4255.