

## Комбинированное лечение рака прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации и показатели лечебного патоморфоза

Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.С. Гордеев, А.Г. Перевошиков, В.Ф. Царюк, В.А. Алиев  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Олег Александрович Власов vlasoff@mail.ru

**Цель исследования** — оценка отдаленных результатов комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации в зависимости от показателей лечебного патоморфоза.

**Материалы и методы.** В исследование включен 241 пациент, получивший комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации резектабельного рака прямой кишки; все пациенты имели T2–3N0–2M0 стадии заболевания и гистологическую форму «аденокарцинома различной степени дифференцировки». Все больные получили курс предоперационной лучевой терапии по схеме 5 × 5 Гр в сочетании с химиотерапией капецитабином и применением метронидазола в составе полимерной композиции 10 г/м<sup>2</sup> per rectum в 3-й и 5-й дни. Дополнительно части пациентов проводили локальную гипертермию. Всего использовали 4 варианта лечения с полирадиомодификацией. Оценивали частоту рецидивов, метастазов, безрецидивную выживаемость в зависимости от степени лечебного патоморфоза и стадии заболевания.

**Результаты.** Медиана наблюдения составила 48,5 мес. Рецидив отмечен только у 1 пациента с лечебным патоморфозом III степени. Отдаленные метастазы были диагностированы у 35 (19,7 %) из 178 больных с лечебным патоморфозом 0–II степени, а при лечебном патоморфозе III–IV степени — у 4 (6,3 %) из 63 пациентов; различие статистически достоверно ( $p = 0,01$ ). При этом у больных с патоморфозом IV степени отдаленных метастазов не выявлено. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у больных раком прямой кишки стадий T2–3N1–2M0 была достоверно выше при достижении лечебного патоморфоза III–IV степени по сравнению с патоморфозом 0–II степени: 95,7 % против 56,7 % ( $p = 0,00422$ ).

**Выводы.** Разработанная программа лечения позволяет обеспечить высокий локальный контроль заболевания. У пациентов с лечебным патоморфозом III–IV степени отмечается достоверное снижение частоты развития метастазов и улучшение безрецидивной выживаемости.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, комбинированное лечение, полирадиомодификация, лечебный патоморфоз, отдаленные результаты лечения

**Для цитирования:** Барсуков Ю.А., Власов О.А., Гордеев С.С. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации и показатели лечебного патоморфоза. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):42–9.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-42-49

### Polyradiomodification in combined treatment for rectal cancer and the role of therapeutic pathomorphosis

Yu.A. Barsukov, O.A. Vlasov, S.S. Gordeev, A.G. Perevoschikov, V.F. Tsaryuk, V.A. Aliev  
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;  
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Objective:** to evaluate the long-term outcomes of combined treatment with polyradiomodification in patients with rectal cancer depending on the grade of therapeutic pathomorphosis.

**Materials and methods.** The study included 241 patients that received combined treatment with polyradiomodification for T2–3N0–2M0 resectable rectal adenocarcinoma of varying degree of differentiation. All patients received a course of preoperative radiation therapy (5 × 5 Gy) combined with capecitabine and metronidazole (in a polymer composition at a dose of 10 g/m<sup>2</sup> per rectum) on days 3 and 5. Some patients additionally underwent local hyperthermia. Four different polyradiomodification regimens were used. We assessed the frequency of relapses, metastases, and relapse-free survival depending on the grade of therapeutic pathomorphosis and cancer stage.

**Results.** Median follow-up time was 48.5 months. One patient with stage III therapeutic pathomorphosis had relapse. Distant metastases were diagnosed in 35 (19.7 %) out of 178 participants with grade 0–II therapeutic pathomorphosis and 4 (6.3 %) out of 63 participants with grade III therapeutic pathomorphosis; the difference between these groups was statistically significant ( $p = 0.01$ ). No metastases were observed in patients with grade IV therapeutic pathomorphosis. Among patients with T2–3N1–2M0 rectal cancer, the five-year relapse-free survival was higher in the group with grade III–IV therapeutic pathomorphosis compared to the group with grade 0–II pathomorphosis: 95.7 % versus 56.7 % ( $p = 0.00422$ ).

**Conclusion.** Our treatment strategy ensures good local disease control. Patients with grade III–IV therapeutic pathomorphosis have significantly lower frequency of relapses and metastases and better relapse-free survival.

**Key words:** rectal cancer, combined treatment, polyradiomodification, therapeutic pathomorphosis, long-term outcomes

**For citation:** Barsukov Yu.A., Vlasov O.A., Gordeev S.S. et al. Polyradiomodification in combined treatment for rectal cancer and the role of therapeutic pathomorphosis. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):42–9.

Одним из наиболее важных показателей, определяющих эффективность предоперационного химиолучевого лечения злокачественных опухолей, является лечебный патоморфоз опухолей. Стремление к достижению максимального патоморфологического ответа (III и IV степени) обусловлено его взаимосвязью с отдаленными результатами терапии [1, 2]. По данным разных авторов, частота полных патоморфологических ответов колеблется от 10 до 25 % [3–7], что связано, скорее всего, с применением различных вариантов неoadъювантной лучевой и химиолучевой терапии. По данным метаанализа М. Маас и соавт. [8], в ходе 5-летнего наблюдения за пациентами, у которых был достигнут полный патоморфологический ответ, установлено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) с 65,6 до 83,3 % и общей выживаемости с 76,4 до 87,6 %, а также снижение частоты возникновения локальных рецидивов с 9,7 до 2,8 %. Улучшение отдаленных результатов в отношении уменьшения частоты местных рецидивов чаще достигается у пациентов с высокими показателями лечебно-го патоморфоза [9].

**Цель исследования** – изучить отдаленные результаты комбинированного метода лечения в сочетании с программой полирадиомодификации в зависимости от показателей лечебного патоморфоза.

#### Материалы и методы

В исследование включен 241 пациент, получивший комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации резектабельного рака прямой кишки; все пациенты имели T2–3N0–2M0 стадии заболевания и гистологическую форму «аденокарцинома различной степени дифференцировки». Программа полирадиомодификации в сочетании с предоперационной крупнофракционной лучевой терапией в режиме «коротких» курсов с разовой очаговой дозы 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр была разработана в отделении онкопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России в 2004 г.

Используемые варианты полирадиомодификации варьировали в зависимости от доз метронидазола и капецитабина, наличия локальной СВЧ-гипертермии и сроков выполнения оперативных вмешательств.

Программа полирадиомодификации **Kc5 + M3** была применена у 86 пациентов и включала 5-дневный

прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м<sup>2</sup> и внутриванальное введение биополимерной композиции с метронидазолом 10 г/м<sup>2</sup> (в 3-й и 5-й дни курса лучевой терапии) с выполнением оперативного вмешательства через 2–3 нед.

Программа полирадиомодификации **Kc5 + M3 + ГТ** была применена у 73 пациентов и включала 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м<sup>2</sup>, 3-кратное применение локальной СВЧ-гипертермии (в 3-й, 4-й и 5-й дни курса лучевой терапии) и 2-кратное внутриванальное введение биополимерной композиции с метронидазолом 10 г/м<sup>2</sup> (в 3-й и 5-й дни курса лучевой терапии) с выполнением оперативного вмешательства через 2–3 нед.

Программа полирадиомодификации **Kc14 + M3** была использована у 30 пациентов и включала 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м<sup>2</sup> и 2-кратное внутриванальное введение биополимерной композиции с метронидазолом 10 г/м<sup>2</sup> (в 3-й и 5-й дни курса лучевой терапии) с последующим оперативным вмешательством через 4–6 нед.

Программа полирадиомодификации **Kc14 + M3 + ГТ** была использована у 52 пациентов и включала 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м<sup>2</sup>, 3-кратное применение локальной СВЧ-гипертермии (в 3-й, 4-й и 5-й дни курса лучевой терапии) и 2-кратное внутриванальное введение биополимерной композиции с метронидазолом 10 г/м<sup>2</sup> (в 3-й и 5-й дни курса лучевой терапии) с последующим оперативным вмешательством через 4–6 нед.

Двухкомпонентную программу полирадиомодификации применяли у больных с верхнеампулярной локализацией рака или при наличии опухолевого стеноза, что не позволяло проводить сеансы локальной СВЧ-гипертермии. В остальных случаях применяли все 3 радиомодификатора.

Оценку лечебного повреждения опухоли провели в соответствии с критериями лучевого патоморфоза злокачественных новообразований, предложенными Г.А. Лавниковой и соавт. [10] и О. Dworak и соавт. [11]. Оценивали частоту достижения лечебного патоморфоза при использовании различных программ лечения, частоту рецидивов и метастазов, БРВ у пациентов с лечебным патоморфозом различной степени.

Выживаемость анализировали с использованием метода Каплана–Мейера. Для сравнения уровней выживаемости использовали *log-rank*-тест. БРВ считали от момента включения пациента в исследование

до даты смерти или прогрессирования заболевания. Статистическую достоверность различий ( $p$ ) значений признаков в группах оценивали с помощью теста  $\chi^2$ ; для малых выборок рассчитывали непараметрический точный критерий Фишера. Во всех случаях применяли 95 % доверительный интервал и двустороннее значение  $p$ . Различия сравниваемых величин считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Характеристики пациентов, получивших комбинированное лечение с программой полирадиомодификации, представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Характеристики больных, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации ( $n = 241$ )

**Table 1.** Characteristics of patients that received combined treatment with polyradiomodification ( $n = 241$ )

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n/%: Gender, n/%:	
мужской male	127/52,7
женский female	114/47,3
Морфологическое строение опухоли, n/%: Tumor morphological structure, n/%:	
высокодифференцированная аденокарцинома	15/6,2
well differentiated adenocarcinoma	219/90,9
умеренно дифференцированная аденокарцинома	3/1,2
moderately differentiated adenocarcinoma	4/1,7
низкодифференцированная аденокарцинома	
poorly differentiated adenocarcinoma	
слизистобразующая аденокарцинома	
mucosal adenocarcinoma	
Расстояние от переходной складки в см, n/%: Distance from the transitory fold, cm, n/%:	
3,0–6,0	79/32,8
6,1–10,0	104/43,1
10,1–15,0	58/24,1
Размер опухоли, диапазон, см Tumor size, range, cm	2,5–8,0
медиана, см median, cm	4,8
Стадия опухолевого процесса, n/%: Tumor stage, n/%:	
T2–3N0M0	145/60,2
T2–3N1–2M0	96/39,8
Продолжительность наблюдения, медиана, мес Mean follow-up time, months	48,5

Распределение пациентов по группам в зависимости от используемой программы полирадиомодификации представлено в табл. 2.

**Таблица 2.** Варианты программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки ( $n = 241$ )

**Table 2.** Variants of polyradiomodification regimens in combined treatment for rectal cancer ( $n = 241$ )

Вариант программы полирадиомодификации Polyradiomodification regimen	Число пациентов, n/% Number of patients, n/%
Kc5 + M3 Cc5 + MZ	86/35,7
Kc5 + M3 + ГТ Cc5 + MZ + HT	73/30,3
Kc14 + M3 Cc14 + MZ	30/12,4
Kc14 + M3 + ГТ Cc14 + MZ + HT	52/21,6

**Примечание.** Kc5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе; Kc14 – 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе; M3 – биополимерная композиция с метронидазолом 10 г/м<sup>2</sup>; ГТ – 3-кратная локальная СВЧ-гипертермия.  
**Note.** Cc5 – 5-day course of capecitabine in radiosensitizing dose; Cc14 – 14-day course of capecitabine in therapeutic dose; MZ – biopolymer composition with metronidazole 10 g/m<sup>2</sup>; HT – 3 sessions of local microwave hyperthermia.

Показатели лечебного патоморфоза изучены у всех включенных в исследование пациентов (табл. 3).

**Таблица 3.** Показатели лечебного патоморфоза у больных раком прямой кишки, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации ( $n = 241$ )

**Table 3.** Therapeutic pathomorphosis in patients with rectal cancer that received combined treatment with polyradiomodification ( $n = 241$ )

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число случаев, n/% Number of cases, n/%
0 (нет патоморфоза) 0 (no pathomorphosis)	6/2,5
I	73/30,3
II	99/41,1
III	45/18,7
IV	18/7,4
III–IV	63/26,1

Как видно из представленных данных, невыраженные показатели лечебного патоморфоза (патоморфоз 0–II степени) выявлены у 178 (73,9 %) из 241 пациента. Преобладание столь низких показателей лечебного патоморфоза связано с небольшим сроком до начала выполнения оперативного вмешательства (2–3 нед). С удлинением срока до начала выполнения оперативного вмешательства (4–6 нед) показатели лечебного патоморфоза в опухолях возрастали. Так, лечебный патоморфоз III степени диагностирован у 43 (18,7 %) больных, IV степени – у 18 (7,4), а в сумме лечебный

патоморфоз III–IV степени диагностирован у 63 (26,1 %) больных, т. е. у каждого 4-го пациента.

Взаимосвязь показателей лечебного патоморфоза с частотой рецидивов рака у включенных в исследование пациентов представлена в табл. 4.

**Таблица 4.** Частота возникновения рецидивов рака в зависимости от показателей лечебного патоморфоза при комбинированном лечении с применением программы полирадиомодификации

**Таблица 4.** Frequency of relapses depending on the grade of therapeutic pathomorphosis in patients that received combined treatment with polyradiomodification

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число случаев рецидивирования, n/% Frequency of relapses, n/%
0–II (n = 178)	0
III (n = 45)	1/2,2
IV (n = 18)	0
III–IV (n = 63)	1/1,6

При анализе частоты возникновения рецидивов рака при комбинированном лечении рака прямой кишки с применением программы полирадиомодификации в зависимости от показателей лечебного патоморфоза выявлен лишь 1 (2,2 %) рецидив при лечебном патоморфозе III степени, а из 178 пациентов с патоморфозом 0–II степени не выявлено ни одного рецидива рака. Эти данные свидетельствуют о том, что используемая методика полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения даже при наличии у 178 (73,9 %) из 241 пациента невыраженных показателей лечебного патоморфоза (патоморфоза 0–II степени) позволяет обеспечить выраженный локальный контроль заболевания.

Частота возникновения отдаленных метастазов в зависимости от показателей лечебного патоморфоза представлена в табл. 5.

**Таблица 5.** Частота возникновения отдаленных метастазов в зависимости от показателей лечебного патоморфоза при комбинированном лечении с применением программы полирадиомодификации

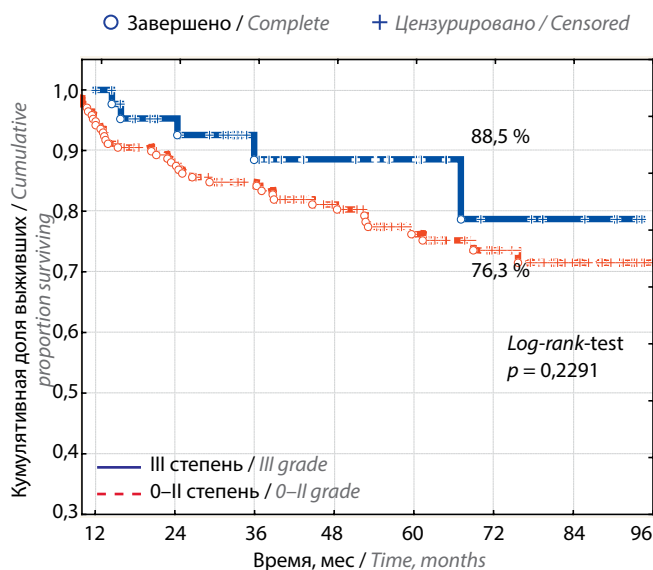
**Table 5.** Frequency of distant metastases depending on the grade of therapeutic pathomorphosis in patients that received combined treatment with polyradiomodification

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число случаев отдаленного метастазирования, n/% Frequency of distant metastases, n/%
0–II (n = 178)	35/19,7
III (n = 45)	4/8,9
IV (n = 18)	0
III–IV (n = 63)	4/6,3

Отдаленные метастазы были диагностированы у 35 (19,7 %) из 178 больных с лечебным патоморфозом 0–II степени, а при патоморфозе III степени – у 4 (8,9 %) из 45 пациентов; различия имеют тенденцию к достоверности ( $p = 0,09$ ). При патоморфозе IV степени отдаленных метастазов не выявлено. При суммировании показателей лечебного патоморфоза III–IV степени метастазы выявлены у 4 (6,3 %) из 63 пациентов, что достоверно ( $p = 0,01$ ) меньше по сравнению с показателями лечебного патоморфоза у 178 пациентов с патоморфозом 0–II степени, у 35 (19,7 %) из которых диагностированы отдаленные метастазы. Полученные данные позволяют утверждать, что для снижения частоты отдаленных метастазов рака прямой кишки при комбинированном лечении с использованием программы полирадиомодификации необходимо добиваться увеличения выраженных показателей лечебного патоморфоза (патоморфоза III–IV степени).

Взаимосвязь показателей лечебного патоморфоза с показателями БРВ представлена на рис. 1.

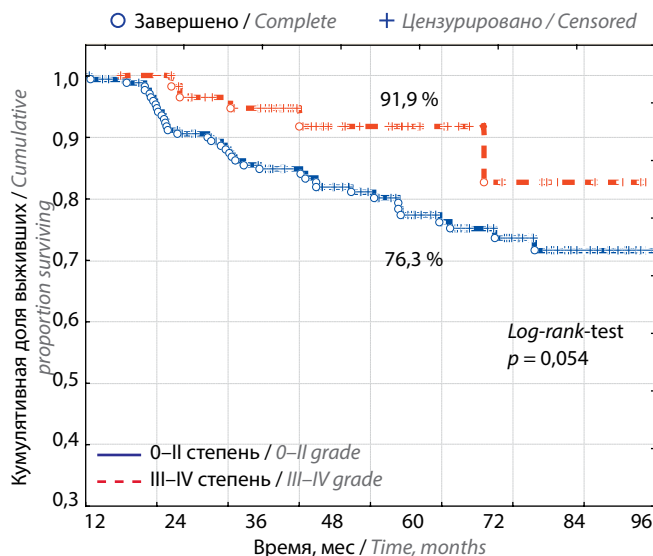
Как видно из представленного графика, при сравнении пациентов с лечебным патоморфозом III степени и пациентов, имевших невысокие показатели (0–II степень) лечебного патоморфоза, по показателям БРВ не получено достоверных различий. При лечебном патоморфозе IV степени ни у одного из 18 пациентов в условиях проведения программы полирадиомодификации не выявлено рецидивов или метастазов рака, в связи с чем подсчет БРВ представляется невозможным. При суммировании показателей лечебного патоморфоза III–IV степени получено улучшение БРВ



**Рис. 1.** Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III степени, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации (определение по методу Kaplan–Meier)

**Fig. 1.** Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification





**Рис. 2.** Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III–IV степени, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации (определение по методу Kaplan–Meier)

**Fig. 2.** Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III–IV therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification

с высокой тенденцией к достоверности различий ( $p = 0,054$ ) по сравнению с пациентами, у которых выявлены начальные показатели (0–II степень) лечебного патоморфоза (рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о прямой зависимости показателей БРВ от степени выраженности лечебного патоморфоза. Поэтому перспективным направлением в дальнейшем улучшении отдаленных результатов комбинированного метода лечения является изыскание способов максимального повреждения опухолевой ткани и увеличения частоты достижения лечебного патоморфоза III–IV степени путем поиска новых эффективных радиомодифицирующих агентов в программе полирадиомодификации.

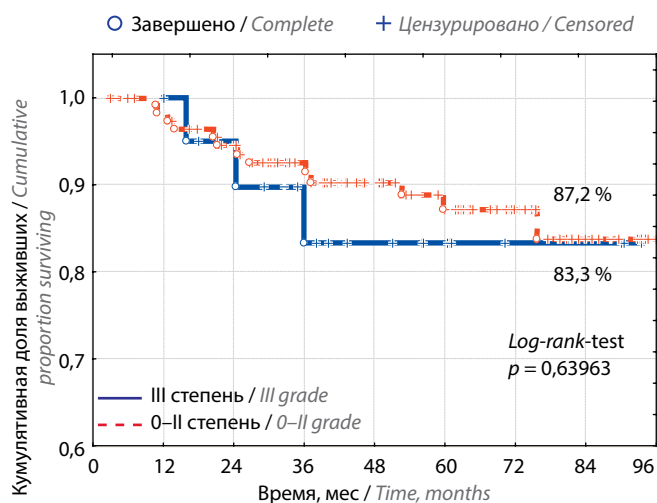
Эффективность комбинированного метода лечения у больных раком стадий T2–3N0M0 в зависимости от показателей лечебного патоморфоза представлена в табл. 6.

Как видно из представленной таблицы, при комбинированном лечении рака прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации достигается выраженный локальный контроль заболевания: рецидивы рака выявлены лишь у 1 больного с лечебным патоморфозом III степени. При анализе частоты метастазов обращает на себя внимание отсутствие отдаленных метастазов при лечебном патоморфозе IV степени. При остальных показателях лечебного патоморфоза частота метастазов колеблется от 10,4 (при патоморфозе 0–II степени) до 9,5 % (при патоморфозе III степени). При патоморфозе III–IV степени частота метастазов снижается до 6,7 %, однако без достоверных различий по сравнению с патоморфозом 0–II степени ( $p = 0,5337$ ).

**Таблица 6.** Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки T2–3N0M0 стадий в зависимости от показателей лечебного патоморфоза при комбинированном лечении с применением программы полирадиомодификации

**Table 6.** Frequency of relapses and distant metastases depending on the grade of therapeutic pathomorphosis in patients with T2–3N0M0 rectal cancer that received combined treatment with polyradiomodification

Стадия лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число случаев рецидивирования, n/% Frequency of relapses, n/%	Число случаев отдаленного метастазирования, n/% Frequency of distant metastases, n/%
0–II (n = 115)	0	12/10,4
III (n = 21)	1/4,8	2/9,5
IV (n = 9)	0	0
III–IV (n = 30)	1/3,3	2/6,7



**Рис. 3.** Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III степени, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации по поводу рака прямой кишки стадий T2–3N0M0 (определение по методу Kaplan–Meier)

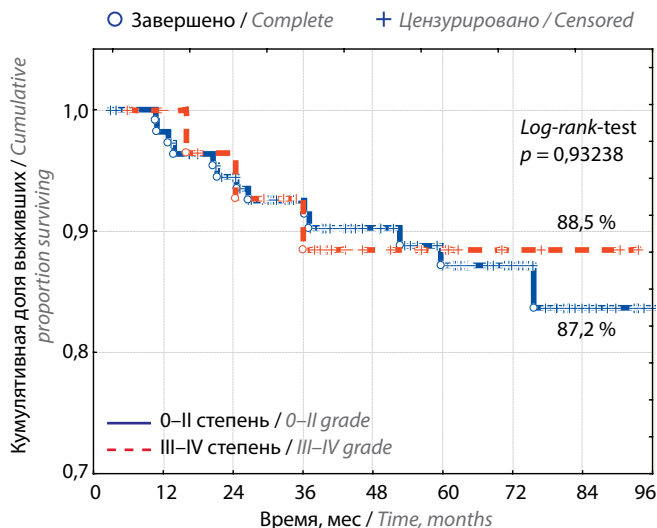
**Fig. 3.** Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification for T2–3N0M0 rectal cancer

Показатели БРВ при раке стадий T2–3N0M0 между группами пациентов, имевших лечебный патоморфоз 0–II и III степени, представлены на рис. 3.

Как видно из представленного рисунка, не выявлено достоверных различий при стадиях заболевания T2–3N0M0 между показателями БРВ при лечебном патоморфозе 0–II и III степени.

Не получено достоверных различий при данных стадиях заболевания при показателях лечебного патоморфоза 0–II и III–IV степени (рис. 4).

Результаты, полученные у пациентов с более запущенным опухолевым процессом T2–3N1–2M0 при комбинированном лечении с применением программы полирадиомодификации, отражены в табл. 7.



**Рис. 4.** Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III–IV степени, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации по поводу рака прямой кишки стадий T2–3N0M0 (определение по методу Kaplan–Meier)

**Fig. 4.** Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III–IV therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification for T2–3N0M0 rectal cancer

**Таблица 7.** Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком стадий T2–3N1–2M0 в зависимости от показателей лечебного патоморфоза при комбинированном лечении с применением программы полирадиомодификации

**Table 7.** Frequency of relapses and distant metastases depending on the grade of therapeutic pathomorphosis in patients with T2–3N1–2M0 rectal cancer that received combined treatment with polyradiomodification

Стадия лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число случаев рецидивирования, n/% Frequency of relapses, n/%	Число случаев отдаленного метастазирования, n/% Frequency of distant metastases, n/%
0–II (n = 63)	0	23/36,5
III (n = 24)	0	2/8,3
IV (n = 9)	0	0
III–IV (n = 33)	0	2/6,1

Как видно из представленных данных, при стадиях T2–3N1–2M0 не выявлено ни одного рецидива рака при лечебном патоморфозе любой степени, что свидетельствует о высокой эффективности используемой программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки.

При анализе частоты отдаленных метастазов при лечебном патоморфозе III степени удалось добиться достоверного ( $p = 0,0088$ ) их уменьшения в 4,4 раза (36,5 % против 8,3 %) по сравнению с пациентами, у которых показатели лечебного патоморфоза диагностированы на уровне 0–II степени. При лечебном патоморфозе IV степени отдаленные метастазы не выявлены ни у одного пациента. У пациентов с показате-

лями лечебного патоморфоза III–IV степени частота отдаленных метастазов достоверно ( $p = 0,0012$ ) снижена в 6 раз (с 36,5 до 6,1 %). Представленные данные позволяют утверждать, что с увеличением частоты достижения патоморфоза III–IV степени удается добиться снижения частоты отдаленных метастазов.

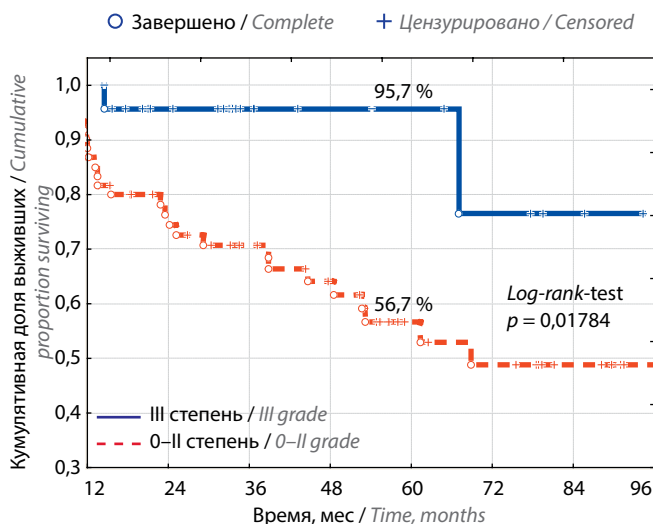
Показатели БРВ при стадиях заболевания T2–3N1–2M0 между группами с лечебным патоморфозом 0–II и III степени представлены на рис. 5.

Как видно из представленного рисунка, при стадиях заболевания T2–3N1–2M0 выявлены достоверные ( $p = 0,01784$ ) различия между показателями БРВ у пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III степени.

Достоверные различия ( $p = 0,00422$ ) по показателям БРВ получены при данных стадиях заболевания между пациентами, имеющими показатели патоморфоза 0–II и III–IV степени (рис. 6).

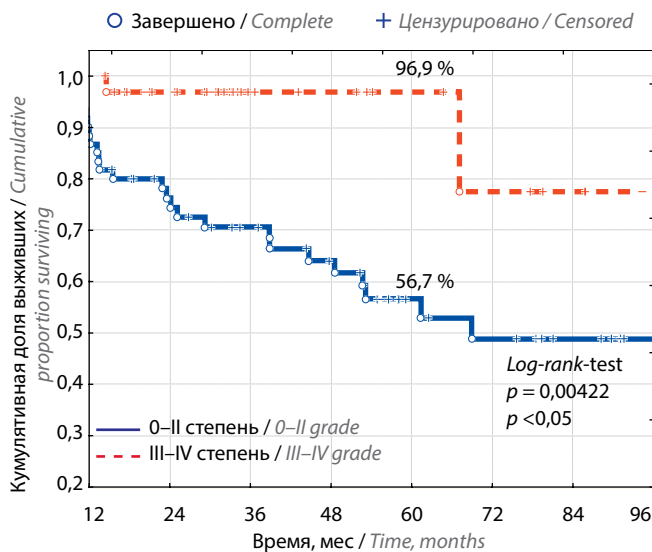
### Выводы

Таким образом, применение комбинированного лечения рака прямой кишки в сочетании с программой полирадиомодификации позволяет достигнуть показателей лечебного патоморфоза III степени у 18,7 % пациентов, IV степени – у 7,4 % и у 26,1 % суммарно. Следует отметить, что эти показатели выше или на уровне наиболее высоких результатов, опубликованных в литературе. В исследовании D. Pettersson и соавт. полный лечебный патоморфоз после короткого курса в сочетании с химиотерапией и отсроченным хирургическим лечением был достигнут у 11,8 % больных, в исследовании S. Faria и соавт. – у 10 % [12, 13].



**Рис. 5.** Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III степени, получивших комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации по поводу рака прямой кишки стадий T2–3N1–2M0 (определение по методу Kaplan–Meier)

**Fig. 5.** Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification for T2–3N1–2M0 rectal cancer



**Рис. 6.** Безрецидивная выживаемость пациентов с лечебным патоморфозом 0–II и III–IV степени, получивших комбинированное лечение в сочетании с программой полирадиомодификации по поводу рака прямой кишки стадий T2–3N1–2M0 (определение по методу Kaplan–Meier)

**Fig. 6.** Kaplan–Meier survival curves for relapse-free survival in patients with grade 0–II and grade III–IV therapeutic pathomorphosis that received combined treatment with polyradiomodification for T2–3N1–2M0 rectal cancer

При сопоставлении показателей лечебного патоморфоза с частотой возникновения локорегионарных рецидивов установлено, что при использовании программы полирадиомодификации в сочетании с лучевой терапией достигается выраженный локальный контроль над заболеванием, который не зависит от показателей лечебного патоморфоза.

При анализе частоты отдаленных метастазов установлено, что наибольшая частота метастазов рака (19,7 %) выявляется при патоморфозе 0–II степени. При патоморфозе III степени частота отдаленных метастазов снизилась до 8,9 % с тенденцией к достоверности ( $p = 0,09$ ), а при патоморфозе IV степени отдаленных метастазов не было выявлено ни у одного пациента. При суммировании показателей лечебного патоморфоза III–IV степени из 63 пациентов метастазы были выявлены у 4 (6,3 %), что достоверно ( $p = 0,0012$ ) меньше по сравнению с показателями лечебного патоморфоза у 178 пациентов, из которых у 35 (19,7 %) больных с лечебным патоморфозом 0–II степени диагностированы отдаленные метастазы. Эти данные указывают на то, что при применении программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения достигается максимальная профилактика локорегионарных рецидивов рака, а достоверного снижения частоты возникновения отдаленных метастазов удается добиться только при достижении лечебного патоморфоза III и IV степени.

При сопоставлении показателей БРВ в зависимости от степени лечебного патоморфоза не выявлено достоверных различий при стадиях T2–3N0M0, однако обнаружены достоверные различия показателей БРВ в зависимости от степени патоморфоза при стадиях T2–3N1–2M0.

Дальнейшее улучшение отдаленных результатов лечения возможно при совершенствовании программ полирадиомодификации в направлении поиска и внедрения новых эффективных радиосенсибилизирующих препаратов с целью увеличения показателей лечебного патоморфоза III–IV степени.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Janjan N.A., Crane C., Feig B.W. et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24(2):107–12. PMID: 11319280.
- Marijnen C.A., Kapiteijn E., van de Velde C.J. et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(3):817–25. PMID: 11821466. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.817.
- Bosset J.-F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;335(11):1114–23. PMID: 16971718. DOI: 10.1056/NEJMoa060829.
- Gerard J.-P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–T4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24 (28):4620–5. PMID: 17008704. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629.
- O'Neill B.D. P., Brown G., Heald R.J. et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* 2007;8(7):625–33. PMID: 17613424. DOI: 10.1016/S1470-2045 (07)70202-4.
- Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40. PMID: 15496622. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
- Capirci C., Valentini V., Cionini L. et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):99–107. PMID: 18407433. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.019.
- Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11 (9):835–44. PMID: 20692872. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
- Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В. и др. Предоперационная термолучевая терапия в комбинированном лечении рака нижеампулярного отдела прямой кишки. *Вопросы онкологии* 1999;45(6):665–9. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Nikolaev A.V. et al. Preoperative thermoradiotherapy in combined treatment for cancer of the ampullary portion of the rectum. *Voprosy onkologii* =

- Problems in Oncology 1999;45(6):665–9. (In Russ.)].
10. Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. Медицинская радиология и радиационная безопасность 1977;(3):6–9. [Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V. Histological method for quantitative assessment of radiation damage to the tumor. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety 1977;(3):6–9. (In Russ.)].
11. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorect Dis 1997;12(1):19–23. PMID: 9112145.
12. Pettersson D., Lorinc E., Holm T. et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. Br J Surg 2015;102(8):972–8;discussion 8. PMID: 26095256. DOI: 10.1002/bjs.9811.
13. Faria S., Kopek N., Hijal T. et al. Phase II trial of short-course radiotherapy followed by delayed surgery for locoregionally advanced rectal cancer. Colorectal Dis 2014;16(2):O66–70. PMID: 24148225. DOI: 10.1111/codi.12466

#### Вклад авторов

Ю.А. Барсуков: разработка дизайна исследования, набор клинического материала;  
 О.А. Власов: получение данных для анализа, статистическая обработка, написание и оформление рукописи;  
 С.С. Гордеев: научное редактирование рукописи;  
 В.Ф. Царюк: обзор публикаций по теме статьи;  
 А.Г. Перевошиков: изучение лечебного патоморфоза в опухоли;  
 В.А. Алиев: набор клинического материала.

#### Authors' contributions

Yu.A. Barsukov: developing the research design, collecting of the clinical material;  
 O.A. Vlasov: obtaining data for analysis, statistical processing of obtained data, article writing and formatting;  
 S.S. Gordeev: scientific edition of the article;  
 V.F. Tsaryuk: reviewing of publications of the article's theme;  
 A.G. Perevoschikov: studying of therapeutic pathomorphosis in a tumor;  
 V.A. Aliev: collecting of the clinical material.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.