

Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, А.Г. Перевошиков, Н.Д. Олтаржевская, О.А. Власов, В.А. Алиев, М.А. Коровина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

ООО «Колетекс»; Россия, 115093 Москва, ул. Павловская, 21

Контакты: Юрий Андреевич Барсуков и barsukov@mail.ru

Цель исследования — улучшить результаты комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование, основанное на данных проспективно заполняемой базы данных, включено 905 больных, из которых у 241 проведено комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации, у 271 пациента ранее проведено комбинированное лечение с использованием только предоперационной лучевой терапии в монорежиме, и у 393 — только хирургическое лечение. Комбинированное лечение с применением программы полирадиомодификации включало проведение курса лучевой терапии в разовой очаговой дозе 5 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 25 Гр, внутривидеальной сверхвысокочастотной гипертермии в дни 3 и 5, введение биополимерной композиции, содержащей метронидазол в дозе 10 г/м², с экспозицией ее в прямой кишке в течение 5 ч в дни 3 и 5, а также проведение химиотерапии капецитабином в дозе 2 г/м² в дни 1–14 с последующим оперативным вмешательством в сроки от 4 до 6 нед. Анализировали частоту послеоперационных осложнений, 5-летнюю безрецидивную выживаемость, частоту рецидивов.

Результаты. Частота послеоперационных осложнений ППВ степени тяжести в группе комбинированного лечения с применением программы полирадиомодификации была ниже по сравнению с группой хирургического лечения ($p = 0,0023$) и группой комбинированного лечения без применения программы полирадиомодификации ($p = 0,0003$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе комбинированного лечения с применением программы полирадиомодификации составила 80,5 % по сравнению с 64,9 % в группе комбинированного лечения без использования полирадиомодификации ($p = 0,00315$) и 60,1 % в группе хирургического лечения ($p = 0,000001$). Частота рецидивов составила 0,4 %, 8,5 % ($p = 0,00001$) и 13,7 % ($p = 0,00001$) соответственно. Частота отдаленного метастазирования достоверно не различалась между группами.

Выводы. Созданный вариант комбинированного лечения с применением программы полирадиомодификации не приводит к увеличению общего количества осложнений и в рамках проведенного ретроспективного исследования обеспечивает более высокие показатели безрецидивной выживаемости за счет усиления локорегионарного контроля.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, полирадиомодификация, метронидазол

Для цитирования: Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З. и др. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(3):34–45.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-34-45

Combination treatment of rectal cancer using polyradiomodification and short courses of neoadjuvant radiotherapy

Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeev, A.G. Perevoshchikov, N.D. Oltarzhetskaya, O.A. Vlasov, V.A. Aliev, M.A. Korovina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;

24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

Koleteks LLC; 21 Pavlovskaya St., Moscow, 115093, Russia

Objective: to improve the outcomes of combination treatment of patients with rectal cancer using polyradiomodification and short courses of neoadjuvant radiotherapy.

Materials and methods. A total of 905 patients were included into this retrospective study based on the data retrieved from a prospective database. Of them, 241 patients underwent combination treatment with polyradiomodification (CT + PRM); 271 patients underwent combination treatment with preoperative radiotherapy alone (CT); 393 patients underwent surgical treatment only (ST). Combination treatment

with polyradiomodification included a course of radiotherapy with a total dose of 25 Gy delivered in 5 fractions (5 Gy each), rectal administration of biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² (5-h exposure in the rectum on days 3 and 5), and chemotherapy with capecitabine at a dose of 2 g/m² on days 1–14 followed by surgery within the next 4–6 weeks. We analyzed the incidence of postoperative complications, 5-year relapse-free survival, and frequency of relapses.

Results. The incidence of grade III/IV postoperative complications was significantly lower in patients who underwent combination treatment with polyradiomodification than in those who had surgery only ($p = 0.0023$) and those who had combination therapy without polyradiomodification ($p = 0.0003$). The 5-year relapse-free survival rate was 80.5 % in the group of CT + PRM compared to 64.9 % in the group of CT ($p = 0.00315$) and 60.1 % in the group of ST ($p = 0.000001$). The frequency of relapses was 0.4 %, 8.5 % ($p = 0.00001$), and 13.7 % ($p = 0.00001$) in the groups CT + PRM, CT, and ST respectively. There were no significant differences in the incidence of distant metastasis between the groups.

Conclusions. The developed variant of combination treatment with polyradiomodification did not increase the number of complications and ensured better relapse-free survival due to improved locoregional control.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, polyradiomodification, metronidazole

For citation: Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z. et al. Combination treatment of rectal cancer using polyradiomodification and short courses of neoadjuvant radiotherapy. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(3):34–45.

Введение

Хирургический метод, являясь основным в лечении рака прямой кишки на рубеже XXI в., столкнулся с серьезной проблемой – отсутствием весомых успехов в улучшении отдаленных результатов лечения. Определенные надежды на улучшение результатов хирургического лечения (ХЛ) возлагались на использование комбинированного лечения (КЛ) с применением неoadъювантной лучевой терапии у больных с резектабельными формами рака прямой кишки, и эти надежды отчасти оправдались. Однако опубликованный N.N. Rahbari и соавт. метаанализ 17 проспективных рандомизированных исследований по оценке эффективности лечения 8568 пациентов, разделенных на 2 группы: получивших предоперационную лучевую терапию и получивших только ХЛ, не выявил улучшения отдаленных результатов, констатировав лишь снижение частоты возникновения локорегионарных рецидивов рака (отношение рисков (ОР) 0,53; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,39–0,72) [1].

Одним из возможных путей улучшения результатов КЛ является использование противоопухолевых препаратов в сочетании с неoadъювантной лучевой терапией. В настоящее время химиолучевой компонент в схемах КЛ рекомендован в качестве стандарта в лечении многих злокачественных новообразований, в том числе и рака прямой кишки, причем, учитывая значительную долю запущенных форм рака прямой кишки (T3N0M0 и T2–3N1–2M0), неoadъювантную лучевую терапию целесообразно проводить в режиме пролонгированных курсов облучения [2]. Однако данный вариант КЛ удлиняет период терапии и приводит у части пациентов к ее преждевременному окончанию вследствие развития лучевых реакций. Помимо этого, проведенный метаанализ 5 проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих применение предоперационной лучевой терапии и неoadъювантной химиолучевой терапии, не выявил улучшения

отдаленных результатов лечения, показав лишь снижение частоты локорегионарных рецидивов рака (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,39–0,72) [1].

Комбинированное лечение с использованием коротких курсов неoadъювантной лучевой терапии в разовой очаговой дозе 5 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 25 Гр является более удобным для пациентов и экономически выгодным по сравнению с пролонгированной лучевой терапией [2]. Однако попытки использовать в схемах КЛ предоперационную лучевую терапию в режиме коротких курсов, по мнению ряда авторов, не могут обеспечить заметного повреждения опухоли, а главное, стойкого подавления субклинических метастазов в зонах, не подлежащих оперативному вмешательству, и улучшить отдаленные результаты лечения [3]. В связи с предстоящей операцией прибегнуть к простому увеличению суммарной очаговой дозы при данном варианте облучения нельзя из-за опасности повреждения нормальных тканей. Поэтому одним из перспективных направлений, способных повысить эффективность КЛ в схемах лучевой терапии, особенно при использовании облучения в режиме коротких курсов, является применение различных химических и физических радиомодификаторов, направленных на селективное повышение радиочувствительности опухоли за счет гибели наиболее радиорезистентных (особенно гипоксических) клеток аденокарциномы. Повысив радиочувствительность опухоли таким образом, можно реально рассчитывать на повышение эффективности лучевой терапии, поскольку эффективность облучения во многом зависит именно от радиочувствительности опухоли [4].

Среди радиомодификаторов в схемах лучевой терапии наиболее часто используются локальная сверхвысокочастотная (СВЧ) гипертермия, электроноакцепторное соединение метронидазол (МЗ) и ряд противоопухолевых препаратов [5–8]. Однако

полученные первоначально обнадеживающие данные по применению таких радиомодификаторов, как, например, локальная СВЧ-гипертермия или МЗ, в схемах лучевой терапии в конечном итоге по отдельности не смогли обеспечить улучшения отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки [9, 10]. Среди причин, препятствующих прогрессу в улучшении результатов лучевой терапии при использовании данных радиомодификаторов, — невозможность обеспечить необходимый уровень радиосенсибилизации в течение длительного времени (например, при использовании МЗ) или вызвать выраженное повреждение опухоли (при использовании локальной СВЧ-гипертермии) и, таким образом, действительно повысить радиочувствительность опухоли.

Принципиально новый подход к повышению радиочувствительности опухоли и улучшению результатов лучевой терапии был предложен профессором С.П. Ярмоненко в 1982 г., который обосновал концепцию полирадиомодификации (ПРМ), основанную на одновременном или последовательном применении двух или нескольких разнонаправленных радиомодифицирующих агентов [11]. В основе концепции ПРМ лежат данные о супрааддитивном взаимодействии в процессе лучевой терапии радиомодифицирующих агентов, обладающих самостоятельными разнонаправленными векторами противоопухолевого действия. Именно суммация и взаимное усиление радиобиологических эффектов каждого из используемых радиомодификаторов обеспечивают усиление поражения наиболее радиорезистентных клеток опухоли [12]. Однако в настоящее время в клинической практике отсутствуют данные о применении ПРМ в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии для улучшения отдаленных результатов в схемах КЛ больных раком прямой кишки.

Исходя из вышеизложенного, **целью работы** явилось изучение результатов КЛ больных раком прямой кишки с использованием программы ПРМ в сочетании с короткими курсами неoadъювантной лучевой терапии.

Материалы и методы

Представлен ретроспективный анализ проспективно собранной базы данных результатов лечения 905 больных раком прямой кишки, из которых у 241 пациента проведено КЛ с применением программы ПРМ (КЛ с ПРМ), у 271 — КЛ с использованием предоперационной лучевой терапии в монорежиме, у 393 — только ХЛ. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1980 г. (наиболее ранний период — группа ХЛ) по 2013 г.

Для реализации программы ПРМ в схемах КЛ больных раком прямой кишки в сочетании с короткими курсами облучения использованы 3 разнонаправ-

ленных по механизму действия радиомодификатора: локальная СВЧ-гипертермия, препарат фторпиримидинового ряда капецитабин (кселода) и электроноакцепторное соединение МЗ. Однако с применением МЗ в качестве радиомодификатора возникли определенные трудности, поскольку ни один из способов его подведения не позволял реализовать все основные свойства данного радиомодификатора (радиосенсибилизацию, хемосенсибилизацию и синергизм радиосенсибилизирующих эффектов при совместном применении нескольких радиомодификаторов) за счет быстрой элиминации его из опухоли с током крови. Это послужило основанием для создания совместно с сотрудниками ООО «Колетекс» нового медицинского изделия, представляющего собой гидрогелевую биополимерную композицию с физически иммобилизованной в ней субстанцией МЗ для внутривидеальной подведения его к опухоли. В данном медицинском изделии используется гидрогель на основе биополимера альгината натрия с вязкостью 2,63 Па с добавлением 2 % раствора диметилсульфоксида и 9 % МЗ (патент РФ № 2352359 «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях», 2007 г.).

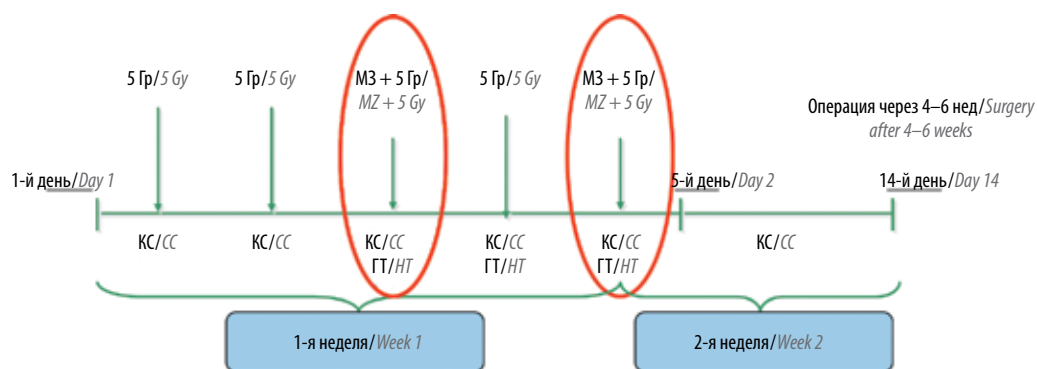
После создания биополимерной композиции и изучения фармакокинетики накопления МЗ в опухолях прямой кишки [9] в 2004 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России совместно с сотрудниками отделения радиологии был создан новый вариант КЛ больных раком прямой кишки с использованием в режиме короткого курса неoadъювантной лучевой терапии в разовой очаговой дозе 5 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 25 Гр, программы ПРМ, включавшей 3-кратное применение внутривидеальной СВЧ-гипертермии, 2-кратное внутривидеальное введение биополимерной композиции, содержащей МЗ в дозе 10 г/м², с экспозицией ее в прямой кишке в течение 5 ч и пероральный прием капецитабина в дозе 2 г/м² в течение 2 нед с последующим оперативным вмешательством в сроки от 4 до 6 нед (патент РФ № 2477641) (рис. 1).

В исследование включали пациентов с гистологически верифицированной аденокарциномой прямой кишки с клинической стадией cT2–3N0–2M0 вне зависимости от локализации опухоли в прямой кишке. Из исследования исключали пациентов младше 18 лет и старше 80 лет, а также пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями.

Для стадирования рака прямой кишки до 2012 г. использовали ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, компьютерную томографию малого таза.

Послеоперационные осложнения оценивали по классификации D. Dindo и соавт. [13].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета Statistica 8 (Stat



- 1) Предоперационная лучевая терапия в разовой очаговой дозе 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр; интервал до операции 4–6 нед./Preoperative radiotherapy with a total dose of 25 Gy divided into 5 Gy fractions; preoperative interval of 4–6 weeks.
- 2) Капецитабин (кселода) 2 г/м² per os 1–14-й дни./Capecitabine (xeloda) 2 g/m² per os on days 1–14.
- 3) Электроноакцепторное соединение метронидазол (10 г/м²) per rectum № 2./Electron acceptor metronidazole (10 g/m²) per rectum No. 2.
- 4) Сверхвысокочастотная гипертермия в 3, 4 и 5-й дни лучевой терапии./Microwave hyperthermia on days 3, 4, and 5 of radiotherapy.

Рис. 1. Схема комбинированного лечения рака прямой кишки с применением локальной сверхвысокочастотной гипертермии (ГТ), внутривенным подведением биополимерной композиции с метронидазолом (МЗ) и 14-дневным приемом капецитабина (КС) (патент РФ № 2477641)
Fig. 1. Scheme of combination treatment for rectal cancer using local microwave hyperthermia (HT), rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole (MZ), and 14-day course of capecitabine (CC) (patent of the Russian Federation No. 2477641)

Soft Inc., США). Использованы следующие статистические методы: таблицы 2×2 , критерий χ^2 , для малых выборок рассчитывали критерий Фишера, выживаемость оценивали по методу Kaplan–Meier (достоверными считали различия с вероятностью не менее 95 % или $p < 0,05$).

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

При анализе представленных данных установлено, что в группе КЛ с ПРМ было достоверно меньше больных с локализацией рака в нижеампулярном отделе прямой кишки, чем в группах ХЛ ($p = 0,0012$) и КЛ без ПРМ ($p = 0,006$), и достоверно больше больных с локализацией рака в среднеампулярном отделе прямой кишки по сравнению с группами ХЛ ($p = 0,00001$) и КЛ без ПРМ ($p = 0,0001$). При локализации рака в верхнеампулярном отделе между 3 группами пациентов достоверных различий не получено.

Пациентов со стадией заболевания T2N0M0 в группе КЛ с ПРМ было достоверно меньше, чем в группе ХЛ ($p = 0,0144$), а по сравнению с группой КЛ без ПРМ имеется лишь тенденция к достоверности ($p = 0,0633$).

Достоверных различий в числе пациентов со стадией заболевания T3N0M0 между группой КЛ с ПРМ и группами ХЛ и КЛ без ПРМ не отмечено ($p = 0,5795$ и $0,9703$ соответственно).

Пациентов со стадией заболевания T2–3N1–2M0 в группе КЛ с ПРМ было достоверно больше, чем в группе ХЛ ($p = 0,0075$), но без достоверных различий по сравнению с группой КЛ без ПРМ ($p = 0,1423$).

Таким образом, созданная программа КЛ с ПРМ реже применялась при лечении пациентов с локализованными формами рака (T2N0M0) и достоверно чаще — у пациентов с наличием регионарных метастазов (T2–3N1–2M0). По остальным характеристикам опухолевого процесса достоверных различий между 3 группами пациентов не получено.

В табл. 2 представлена структура послеоперационных осложнений по классификации D. Dindo и соавт. при различных вариантах лечения.

Из представленных данных видно, что общее количество осложнений при КЛ без ПРМ (34,3 %) достоверно ($p = 0,0503$) выше, чем при ХЛ (27,2 %). В то же время при использовании КЛ с ПРМ общее количество осложнений (14,5 %) достоверно меньше, чем при ХЛ ($p = 0,0002$) и КЛ без ПРМ ($p = 0,00001$). Это происходит, главным образом, за счет более низкой частоты осложнений IIIВ степени тяжести (7,9 %) по сравнению с 16,2 % при ХЛ ($p = 0,0023$) и 18,8 % при КЛ без ПРМ ($p = 0,0003$). Частично это может быть объяснено тем, что в группе КЛ с ПРМ пациенты получали терапию в более позднем периоде.

По мнению С.А. Холдина (1977 г.) [14], основным критерием эффективности лечения должны считаться отдаленные результаты. Безрецидивная выживаемость больных при использовании 3 вариантов лечения представлена на рис. 2.

Как свидетельствуют представленные данные, созданный вариант КЛ с ПРМ позволяет достоверно улучшить показатели 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению как с КЛ без ПРМ (на 15,6 %), так и с ХЛ (на 20,4 %), а также показатели 10-летней безрецидивной выживаемости — на 17,8 и 27,5 % соответственно. Улучшение показателей выживаемости

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Patient characteristics

Характеристика пациентов по основным показателям опухолевого процесса Main patient characteristics	Группа хирургического лечения Group of surgical treatment	Группа комбинированного лечения Group of combination treatment	Группа комбинированного лечения с полирадиомодификацией Group of combination treatment with polyradiomodification
Число пациентов Number of patients	393	271	241
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	214 (54,4)	148 (56,6)	127 (52,7)
женский female	179 (45,6)	123 (45,4)	114 (47,3)
Возраст, лет Age, years			
медиана median	57	58	56
диапазон range	20–79	20–79	20–79
Морфологическое строение опухоли, n (%): Morphological structure of the tumor, n (%):			
высокодифференцированная аденокарцинома well differentiated adenocarcinoma	59 (15,0)	32 (11,8)	15 (6,2)
умеренно дифференцированная аденокарцинома moderately differentiated adenocarcinoma	295 (75,1)	196 (72,3)	219 (90,9)
низкодифференцированная аденокарцинома poorly differentiated adenocarcinoma	8 (2,0)	7 (2,6)	3 (1,2)
слизеобразующая аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	31 (7,9)	36 (13,3)	4 (1,7)
Расстояние от переходной складки (см), n (%): Distance from the transitory fold (cm), n (%):			
3,0–6,0	180 (45,8)	121 (44,6)	79 (32,8)
6,1–10,0	95 (24,2)	72 (26,6)	104 (43,1)
10,1–12,0	118 (30,0)	78 (28,8)	58 (24,1)
Стадия опухолевого процесса, n (%): Tumor stage, n (%):			
T2N0M0	92 (23,4)	59 (21,8)	37 (15,4)
T3N0M0	185 (47,1)	121 (44,6)	108 (44,8)
T2–3N1–2M0	116 (29,5)	91 (33,6)	96 (39,8)
Медиана продолжительности наблюдения, мес Median follow-up time, months	44,8	49,7	49,7

при КЛ с ПРМ достигается за счет достоверного уменьшения частоты локорегионарных рецидивов рака без достоверных различий в частоте возникновения отдаленных метастазов (табл. 3).

Как видно из представленных данных, при использовании КЛ с ПРМ достигнуто достоверное уменьшение частоты локорегионарных рецидивов рака до 0,4 % по сравнению с 13,7 % при ХЛ ($p = 0,00001$) и 8,5 % при КЛ без ПРМ ($p = 0,00001$). При этом КЛ также достоверно ($p = 0,0377$) снижает частоту рецидивов рака по сравнению с ХЛ. Достоверных различий в частоте отдаленных метастазов при 3 вариантах лечения не получено ($p = 0,5670$; $0,4992$ и $0,1740$).

Известно, что на отдаленные результаты лечения оказывает влияние совокупность многих факторов

местного распространения опухолевого процесса, которые находятся в непосредственной взаимосвязи между собой и по-разному влияют на результаты лечения. Проведенный многофакторный анализ данной группы пациентов позволил установить те показатели опухолевого процесса, которые достоверно влияют на риск возникновения рецидивов рака. К ним относятся:

- стадия опухолевого процесса (ОР 2,124; 95 % ДИ 1,013–4,453; $p = 0,046$);
- локализация опухоли (ОР 0,237; 95 % ДИ 0,082–0,689; $p = 0,008$);
- проведение неoadъювантной лучевой терапии (ОР 0,06; 95 % ДИ 0,009–0,399; $p = 0,004$).

С учетом этих данных проведен сравнительный анализ эффективности 3 методов лечения в зависимо-

Таблица 2. Структура послеоперационных осложнений в 3 группах пациентов (по классификации D. Dindo и соавт. (2004)), n (%)
 Table 2. Incidence of postoperative complications in the three groups of patients (according to D. Dindo et al. (2004)), n (%)

Степень тяжести осложнения Grade	Группа хирургического лечения (n = 393) Group of surgical treatment (n = 393)	Группа комбинированного лечения (n = 271) Group of combination treatment (n = 271)	Группа комбинированного лечения с полирадиоимодификацией (n = 241) Group of combination treatment with polyradiomodification (n = 241)
I	1 (0,3)	—	1 (0,4)
II	37 (9,4)	36 (12,3)	4 (1,7)
IIIА	3 (0,8)	6 (2,2)	10 (4,2)
IIIВ	64 (16,2)	51 (18,8)	19 (7,9)
IVА	1 (0,3)	—	1 (0,4)
IVВ	—	—	—
V	—	—	—
Всего Total	107 (27,2)	93 (34,3)	35 (14,5)

сти от стадии опухолевого процесса и локализации новообразования у пациентов, имевших наихудший прогноз заболевания. К ним относятся пациенты с запущенными формами рака (стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0), локализуемого в средне- и нижнеампулярном отделах прямой кишки.

Рак среднеампулярного отдела прямой кишки диагностирован у 271 (30,5 %) из 905 пациентов. Стадия T3N0M0 рака среднеампулярного отдела прямой кишки выявлена у 128 (47,2 %) пациентов из 271 при 3 вариантах лечения.

Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при раке стадии T3N0M0, локализуемом в среднеампулярной части прямой кишки, представлена на рис. 3.

Как свидетельствуют представленные данные, при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки и стадии T3N0M0 КЛ с ПРМ достоверно ($p = 0,01245$) увеличивает показатели безрецидивной выживаемости на 26,7 % по сравнению с КЛ без ПРМ и на 34,4 % по сравнению с ХЛ ($p = 0,00137$). Столь значительное улучшение результатов лечения

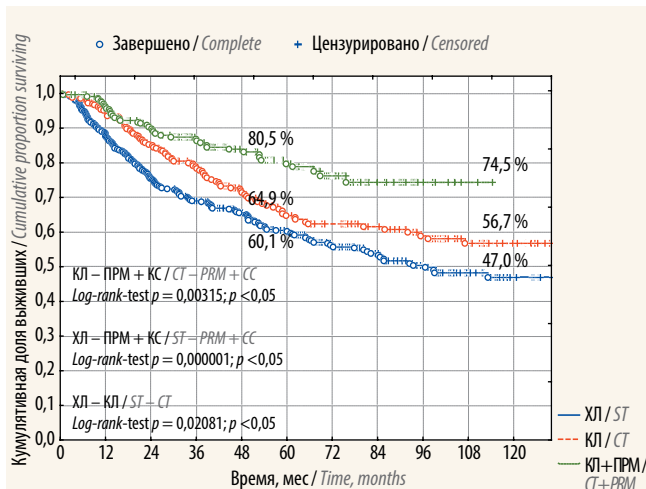


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта терапии: хирургического лечения (ХЛ), комбинированного лечения (КЛ) и комбинированного лечения с полирадиоимодификацией (КЛ с ПРМ). КС – капецитабин

Fig. 2. Relapse-free survival depending on the type of treatment: surgical treatment (ST), combination treatment (CT), and combination treatment with polyradiomodification (CT + PRM). CC – capecitabine

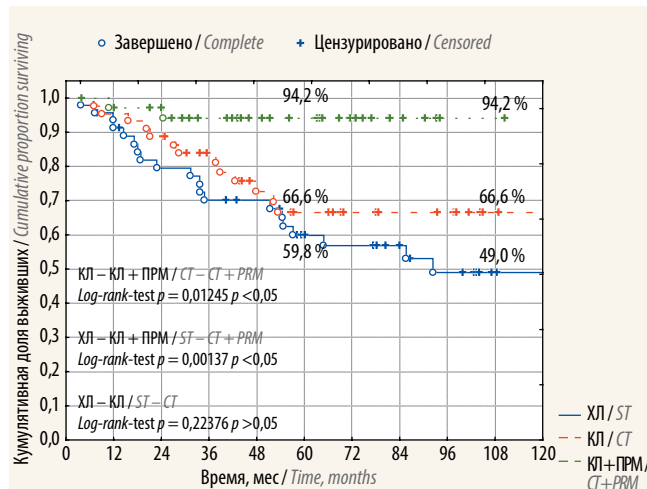


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при локализации рака в среднеампулярной части прямой кишки и стадии T3N0M0. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ с ПРМ – комбинированное лечение с полирадиоимодификацией

Fig. 3. Relapse-free survival of patients with stage T3N0M0 middle rectal cancer depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

Таблица 3. Частота рецидивов и метастазов рака в зависимости от варианта лечения, n (%)

Table 3. Frequency of cancer relapses and metastasis depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 393) Surgical treatment (n = 393)	54 (13,7)	57 (14,5)
Комбинированное (n = 271) Combination treatment (n = 271)	23 (8,5)	50 (18,5)
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 241) Combination treatment with polyradiomodification (n = 241)	1 (0,4)	39 (16,2)
Всего (n = 905) Total (n = 905)	78 (8,6)	146 (16,1)

Таблица 4. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от варианта лечения при среднеампулярной локализации рака и стадии T3N0M0, n (%)

Table 4. Frequency of relapses and metastasis in patients with stage T3N0M0 middle rectal cancer depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 47) Surgical treatment (n = 47)	6 (12,8)	4 (8,5)
Комбинированное (n = 44) Combination treatment (n = 44)	4 (9,1)	7 (15,9)
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 37) Combination treatment with polyradiomodification (n = 37)	0	2 (5,4)
Всего (n = 128) Total (n = 128)	10 (7,8)	13 (10,2)

при использовании КЛ с ПРМ связано с отсутствием при данном варианте терапии локорегионарных рецидивов рака у данной категории пациентов. Причем эти различия носят достоверный характер по отношению к ХЛ ($p = 0,0241$) и имеют тенденцию к достоверному различию по отношению к КЛ без ПРМ ($p = 0,06$) (табл. 4).

Достоверных различий по частоте рецидивов рака между КЛ без ПРМ и ХЛ не получено ($p = 0,22376$). Также не получено достоверных различий между 3 вариантами лечения по частоте возникновения отдаленных метастазов ($p = 0,6900$; $0,3444$ и $0,1700$).

Полученные высокие показатели локального контроля заболевания при данной стадии опухолевого процесса и локализации новообразования позволили достоверно ($p = 0,0091$) расширить при КЛ с ПРМ показания к проведению сфинктеросохраняющих операций (брюшно-анальной и чрезбрюшной резекции прямой кишки) и выполнить их у 91,9 % (34 из 37) пациентов, в то время как при КЛ без ПРМ данные оперативные вмешательства были выполнены у 68,2 % (30 из 44) пациентов. Причем такое расширение показаний при КЛ с ПРМ не привело к возникновению локорегионарных рецидивов рака ни у одного из 34 пациентов, в то время как при КЛ без ПРМ рецидив

рака диагностирован у 3,3 % (1 из 30) пациентов, правда без достоверных различий между 2 вариантами лечения ($p = 0,4688$).

Рак среднеампулярного отдела прямой кишки стадии T2–3N1–2M0 диагностирован у 111 (41 %) пациентов из 271 при 3 вариантах лечения.

Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при среднеампулярной локализации рака и стадии T2–3N1–2M0 представлена на рис. 4.

Как свидетельствуют представленные данные, применение КЛ с ПРМ достоверно увеличивает ($p = 0,04248$) безрецидивную выживаемость на 34,4 % по сравнению с КЛ без ПРМ и на 42 % ($p = 0,00003$) по сравнению с ХЛ.

Улучшение показателей безрецидивной выживаемости при использовании КЛ с ПРМ достигается за счет достоверного снижения частоты локорегионарных рецидивов рака по сравнению с КЛ без ПРМ ($p = 0,0381$) и ХЛ ($p = 0,00001$) (табл. 5).

Достоверных различий по частоте возникновения отдаленных метастазов при 3 вариантах лечения не получено ($p = 0,4557$; $0,5607$ и $0,9237$).

Столь выраженный локальный контроль позволил увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операции (брюшно-анальной и чрезбрюшной

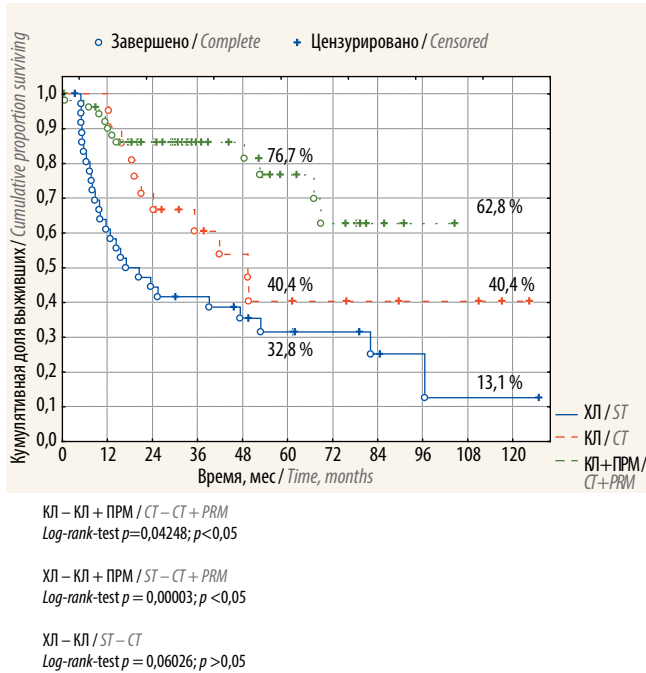


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при среднеампулярной локализации рака и стадии T2–3N1–2M0. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ с ПРМ – комбинированное лечение с поли радиомодификацией

Fig. 4. Relapse-free survival of patients with stage T2–3N1–2M0 middle rectal cancer depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

Таблица 5. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от варианта лечения при среднеампулярной локализации рака и стадии T2–3N1–2M0, n (%)

Table 5. Frequency of relapses and metastasis in patients with stage T2–3N1–2M0 middle rectal cancer depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 37) Surgical treatment (n = 37)	11 (29,7)	11 (29,7)
Комбинированное (n = 22) Combination treatment (n = 22)	3 (13,6)	6 (27,3)
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 52) Combination treatment with polyradiomodification (n = 52)	0	11 (21,2)
Всего (n = 111) Total (n = 111)	14 (12,6)	28 (25,2)

резекции) при КЛ с ПРМ до 94,2 % (42 пациента из 52), в то время как при КЛ без ПРМ этот показатель составил 77,3 % (17 пациентов из 22), но без достоверных различий между ними ($p = 0,2503$). При увеличении частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций в условиях КЛ с ПРМ ни у одного из 42 пациентов не выявлено локорегионарных рецидивов

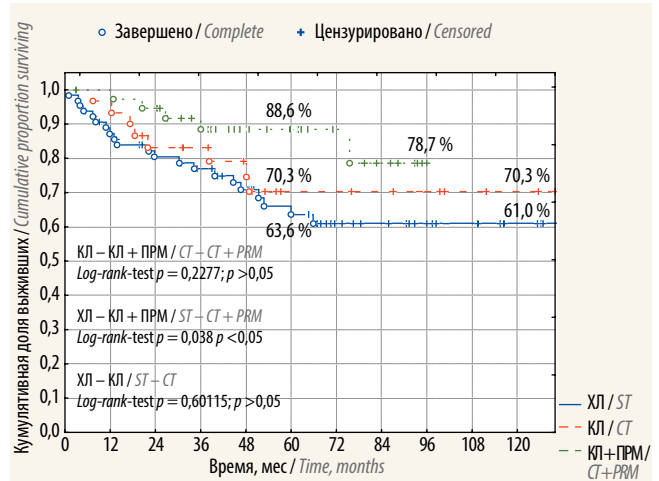


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки и стадии T3N0M0. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ с ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

Fig. 5. Relapse-free survival of patients with stage T3N0M0 lower rectal cancer depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

рака, и различия имеют тенденцию к достоверности ($p = 0,0795$) по отношению к КЛ без ПРМ, после которого они диагностированы у 11,8 % (2 из 17) пациентов.

При локализации рака в нижнеампулярном отделе прямой кишки отдаленные результаты ХЛ в силу ряда анатомических особенностей данного отдела кишки (невыраженность параректальной клетчатки, близость органов мочеполовой системы и т.д.), как известно, являются наихудшими по сравнению с результатами, получаемыми при локализации рака в проксимальных отделах прямой кишки.

Рак нижнеампулярного отдела прямой кишки в нашем исследовании диагностирован у 380 (42 %) из 905 пациентов.

Безрецидивная выживаемость при локализации рака в нижнеампулярном отделе прямой кишки и стадии T3N0M0 изучена у 132 (34,7 %) пациентов из 380 и представлена на рис. 5.

Как показывают представленные данные, при стадии T3N0M0 в группе КЛ с ПРМ отмечена достоверно более высокая безрецидивная выживаемость ($p = 0,038$) по сравнению с ХЛ. Достоверных различий между КЛ с ПРМ и КЛ без ПРМ не получено ($p = 0,2277$)

Частота рецидивов и метастазов в зависимости от варианта лечения при нижнеампулярной локализации рака и стадии T3N0M0 представлена в табл. 6.

Как видно из представленных данных, достигнуто достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов рака лишь между КЛ с ПРМ и ХЛ ($p = 0,0481$), между КЛ с ПРМ и КЛ без ПРМ же достоверных различий по частоте рецидивов рака не получено

Таблица 6. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от варианта лечения при нижеампулярной локализации рака и стадии T3N0M0, n (%)

Table 6. Frequency of relapses and metastasis in patients with stage T3N0M0 lower rectal cancer depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 64) Surgical treatment (n = 64)	6 (9,4)	5 (7,8)
Комбинированное (n = 30) Combination treatment (n = 30)	3 (10,0)	4 (13,3)
Комбинированное с полирадио- модификацией (n = 38) Combination treatment with polyradiomodification (n = 38)	1 (2,6)	4 (10,5)
Всего (n = 132) Total (n = 132)	10 (7,6)	13 (9,8)

($p = 0,2531$), хотя при КЛ с ПРМ рецидивы рака диагностируются в 3,9 раза реже, чем при одном КЛ. Также не получено достоверных различий между 3 вариантами лечения по частоте возникновения отдаленных метастазов ($p = 0,7239$; $0,7243$ и $0,4598$).

Снижение при КЛ с ПРМ частоты локорегионарных рецидивов рака при данной стадии опухолевого процесса и локализации новообразования позволило достоверно ($p = 0,0003$) увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операции (брюшно-анальной и чрезбрюшной резекции) до 73,7 % (28 из 38 пациентов), в то время как при КЛ без ПРМ этот показатель составил всего 26,7 % (8 из 30 пациентов). Причем при увеличении частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций в условиях КЛ с ПРМ локорегионарный рецидив рака выявлен лишь у 1 (3,6 %) пациента из 28, в то время как при КЛ без ПРМ рецидивов рака не выявлено ни у одного пациента из 8, однако различия не носят достоверного характера ($p = 0,4980$).

При метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов (стадия T2–3N1–2M0) безрецидивная выживаемость при локализации рака в нижеампулярном отделе прямой кишки представлена на рис. 6.

Как свидетельствуют представленные данные, достоверных различий по показателям безрецидивной выживаемости между 3 вариантами лечения не получено, хотя при КЛ с ПРМ локорегионарных рецидивов рака не было выявлено ни у одного пациента, однако высокая частота отдаленных метастазов (37,5 %) не позволила улучшить показатели безрецидивной выживаемости по отношению к ХЛ и КЛ без ПРМ (табл. 7).

При КЛ с ПРМ получено лишь достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов рака

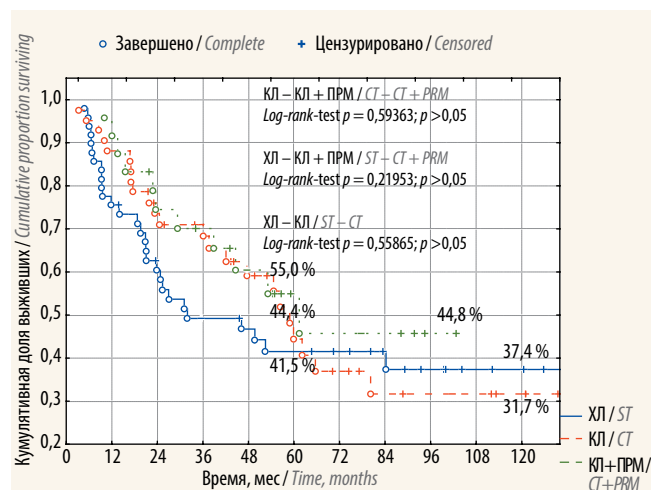


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лечения при нижеампулярной локализации рака и стадии T2–3N1–2M0. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ с ПРМ – комбинированное лечение с полирадиоимодификацией

Fig. 6. Relapse-free survival of patients with stage T2–3N1–2M0 lower rectal cancer depending on the type of treatment. СТ – combination treatment, СТ – surgical treatment, СТ + ПРМ – combination treatment with polyradiomodification

Таблица 7. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от варианта лечения при нижеампулярной локализации рака и стадии T2–3N1–2M0

Table 7. Frequency of relapses and metastasis in patients with stage T2–3N1–2M0 lower rectal cancer depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 49) Surgical treatment (n = 49)	11 (22,5)	12 (24,5)
Комбинированное (n = 42) Combination treatment (n = 42)	5 (11,9)	11 (26,2)
Комбинированное с полирадио- модификацией (n = 24) Combination treatment with polyradiomodification (n = 24)	0	9 (37,5)
Всего (n = 115) Total (n = 115)	16 (13,9)	23 (20,0)

по отношению к пациентам, получившим только ХЛ ($p = 0,03$), и недостоверное – по отношению к КЛ без ПРМ ($p = 0,2024$). Тем не менее следует признать, что проведение КЛ с ПРМ является более предпочтительным, нежели КЛ без ПРМ, поскольку позволяет добиться более выраженного локального контроля заболевания. Это позволило при данной стадии опухолевого процесса и локализации новообразования в условиях КЛ с ПРМ увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операции (брюшно-анальной и чрезбрюшной резекции) до 70,8 % (17 из 24 пациентов), в то время как при КЛ без ПРМ данные виды

оперативного вмешательства выполнены у 50 % (21 из 42) пациентов, правда без достоверных различий между 2 вариантами лечения ($p = 0,1247$). При таком расширении показаний к выполнению сфинктеросохраняющих операций в условиях КЛ с ПРМ после их выполнения локорегионарных рецидивов рака не выявлено ни у одного из 17 пациентов, в то время как при КЛ без ПРМ рецидивы рака диагностированы у 3 (14,3 %) пациентов из 21, однако без достоверных различий ($p = 0,2383$).

Чем можно объяснить столь выраженный локальный контроль заболевания при КЛ с ПРМ, позволивший расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций? Ответ на этот вопрос дают данные по частоте возникновения лечебного патоморфоза при созданном варианте КЛ с ПРМ. Так, лечебный патоморфоз III–IV степени, который является наиболее значимым в отражении повреждения опухоли в процессе лучевого воздействия, диагностирован у 32 % (77 из 241) пациентов, причем у 28 (11,6 %) пациентов элементов опухоли в удаленных препаратах не было найдено. Это результат усиления повреждающего действия ионизирующего излучения на опухоль при использовании радиомодифицирующих агентов (реализация радиосенсибилизирующего эффекта). При использовании же одной лучевой терапии изменения, соответствующие лечебному патоморфозу III степени, выявлены лишь у 4,2 % пациентов, а лечебный патоморфоз IV степени не был диагностирован ни у одного пациента.

Обсуждение

В связи с ростом заболеваемости колоректальным раком в большинстве экономически развитых странах мира основным приоритетным направлением является создание новых высокоэффективных вариантов КЛ, направленных на повышение эффективности терапии. Повысить эффективность комбинированного химиолучевого лечения возможно путем повышения радиочувствительности опухоли за счет применения физических и химических радиомодификаторов. Данное направление в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России начали разрабатывать более 30 лет назад, и связано оно с применением при КЛ рака прямой кишки таких радиомодифицирующих агентов, как МЗ [5, 6] и локальная СВЧ-гипертермия [7, 8].

В 1988 г. сотрудником ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России А.И. Кожушковым была разработана методика локального подведения МЗ, растворенного в диметилсульфоксиде, на фоне проведения локальной СВЧ-гипертермии в процессе пролонгированной лучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки. Созданная программа сочетанного применения локальной СВЧ-гипертермии и МЗ на фоне лучевой терапии явилась

одной из первых работ в РФ по реализации концепции ПРМ в схемах КЛ местно-распространенного рака прямой кишки. По мере проведения сеанса локальной СВЧ-гипертермии в течение 60 мин осуществлялось насыщение МЗ опухоли. Однако, несмотря на теоретическую обоснованность и перспективность, данная методика не получила дальнейшего развития из-за технического несовершенства предлагаемого автором устройства для совместного применения МЗ с локальной СВЧ-гипертермией и невозможности в течение длительного времени поддерживать необходимый уровень радиосенсибилизации в опухоли (насыщение МЗ опухоли осуществлялось лишь в течение 60 мин в период проведения локальной СВЧ-гипертермии) [6].

Для внутриректального и пролонгированного подведения МЗ к опухоли специалистами ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России совместно с Н.Д. Олтаржевской и соавт. (ООО «Колетекс») в 2004 г. было создано новое медицинское изделие, представляющее собой гидрогелевую биополимерную композицию с физически иммобилизованной в ней субстанцией МЗ. В данном медицинском изделии, как уже упоминалось выше, используется гидрогель на основе биополимера альгината натрия с вязкостью 2,63 Па с добавлением 2 % раствора диметилсульфоксида и 9 % МЗ (патент РФ № 2 352 359 «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях», 2007 г.).

В том же году был разработан новый вариант КЛ рака прямой кишки с использованием концепции ПРМ, основанной на включении в схему короткого курса лучевой терапии 3 радиомодификаторов: локальной СВЧ-гипертермии, фторпиримидинового соединения капецитабина и созданной биополимерной композиции, содержащей МЗ (патент РФ № 2 477 641).

Среди зарубежных авторов японские исследователи Т. Takahashi и соавт. [15] и Д. Ichikawa и соавт. [16] предложили добавить в схему КЛ рака прямой кишки 2-компонентную программу ПРМ, включавшую использование на фоне лучевой терапии в режиме коротких курсов локальной СВЧ-гипертермии и внутриректальное введение свечей с 5-фторурацилом. Наряду с удовлетворительной переносимостью данного варианта лечения удалось достигнуть выраженного локального контроля заболевания.

Выводы

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России новый вариант лечения — КЛ с ПРМ на фоне коротких курсов неoadьювантной лучевой терапии — проведен у 241 пациента с раком прямой кишки. Получен выраженный локальный контроль заболевания (частота локорегионарных рецидивов рака составила 0,4 %), а показатель безрецидивной выживаемости достиг 80,5 %.

При анализе непосредственных результатов лечения (по классификации D. Dindo и соавт.) установлено, что при использовании КЛ с ПРМ частота послеоперационных осложнений не повышается, в исследуемой группе она была достоверно ниже, чем при ХЛ ($p = 0,0002$) и КЛ без ПРМ ($p = 0,00001$), преимущественно за счет снижения частоты осложнений III степени тяжести по сравнению с ХЛ ($p = 0,0023$) и одним КЛ ($p = 0,0003$).

Улучшение показателей безрецидивной выживаемости и снижение частоты локорегионарных рецидивов рака достигаются при КЛ с ПРМ в условиях короткого курса лучевой терапии по сравнению с ХЛ и КЛ без ПРМ в первую очередь у пациентов с запущенными стадиями опухолевого процесса (T3N0M0 и T2–3N1–2M0) при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки.

При локализации рака в нижеампулярном отделе прямой кишки достигнуть улучшения показателей безрецидивной выживаемости в условиях КЛ с ПРМ у пациентов с запущенными стадиями опухолевого процесса (T3N0M0 и T2–3N1–2M0) не удалось из-за высокой частоты отдаленных метастазов при

данном варианте лечения. Это обосновывает необходимость проведения у пациентов с данной локализацией рака и стадией опухолевого процесса адъювантной терапии для снижения системной диссеминации опухолевого процесса.

Повышение локального контроля заболевания в условиях КЛ с ПРМ позволило расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций при данных локализациях рака и стадиях опухолевого процесса. Так, при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки удалось повысить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций до 85,4 % по сравнению с 71,2 % при КЛ без ПРМ, а при нижеампулярной локализации – до 72,6 % по сравнению с 40,3 % при КЛ без ПРМ, без увеличения частоты локорегионарных рецидивов рака.

Отсутствие увеличения частоты послеоперационных осложнений и обнадеживающие отдаленные результаты терапии дают основания для включения КЛ с ПРМ в программу проспективного рандомизированного исследования для сравнения со стандартным вариантом предоперационного химиолучевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rahbari N.N., Elbers H., Askoxyllakis V. et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 2013;20(13):4169–82.
- Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv22–40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
- Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями. Методические рекомендации. М., 1996. 11 с. [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V. et al. Radiomodification in radiotherapy for malignant tumors (guidelines). Moscow, 1996. 11 p. (In Russ.)].
- Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей. *Российский онкологический журнал* 2000;(1):48–55. [Daryalova S.L., Boyko A.V., Chernichenko A.V. Current capabilities of radiation therapy for malignant tumors. *Rossiyskiy Onkologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2000;(1):48–55. (In Russ.)].
- Херхеулидзе З.Ш. Возможности лучевого и лекарственного лечения местнораспространенного неоперабельного рака прямой кишки с применением метронидазола и аллопуринола. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1983. С. 25. [Kherkheulidze Z.Sh. Capabilities of radiotherapy and pharmacotherapy for locally advanced non-resectable rectal cancer using metronidazole and allopurinol. Summary of thesis ... of candidate of medical science. Moscow, 1983. P. 25. (In Russ.)].
- Кожушков А.И. Лучевое и комбинированное лечение местно-распространенных форм рака прямой кишки в условиях полирадиомодификации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. С. 49. [Kozhushkov A.I. Radiotherapy and combination therapy for locally advanced rectal cancer using polyradiomodification. Summary of thesis ... of candidate of medical science. Moscow, 1988. P. 49. (In Russ.)].
- Николаев А.В. Сфинктеросохраняющие операции при комбинированном лечении рака нижеампулярного отдела прямой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 22 с. [Nikolaev A.V. Sphincter-sparing surgeries in combination treatment of lower rectal cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical science. Moscow, 1999. 22 p. (In Russ.)].
- Тамразов Р.И. Предоперационная терморрадиотерапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 25 с. [Tamrazov R.I. Preoperative thermoradiotherapy in combination treatment of patients with rectal cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical science. Moscow, 2001. 25 p. (In Russ.)].
- Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. М., 2011. 96 с. [Barsukov Yu.A. Combination and comprehensive treatment of patients with rectal cancer. Moscow, 2011. 96 p. (In Russ.)].
- Терапевтическая радиология: руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010. 552 с. [Therapeutic radiology: guideline for physicians. Ed. by A.F. Tsyb, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: MK LLC, 2010. 552 p. (In Russ.)].
- Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей: радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982. С. 126–127. [Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as a new approach to increase the effectiveness of radiotherapy for cancer: radiomodifiers in radiotherapy. Obninsk, 1982. Pp. 126–127. (In Russ.)].
- Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: «Высшая школа», 2004. 549 с. [Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. Human and animal radiobiology. Moscow: "Vysshaya shkola", 2004. 549 p. (In Russ.)].
- Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort

- of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13.
14. Холдин С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки. М., 1977. 504 с. [Kholdin S.A. Tumors of the rectum and sigmoid colon. Moscow, 1977. 504 p. (In Russ.)].
15. Takahashi T., Horie H., Kojima O., Itoh M. Preoperative combined treatment with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppositories for patients with rectal cancer. *Surg Today* 1993;23(12):1043–8.
16. Ichikawa D., Yamaguchi T., Yoshioka Y. et al. Prognostic evaluation of preoperative combined treatment for advanced cancer in the lower rectum with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppository. *Am J Surg* 1996;171(3):346–50.

ORCID авторов/ORCID of authors

З.З. Мамедли/Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

С.С. Гордеев/S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

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.