

## Запущенный рак дистального отдела прямой кишки: возможности сфинктеросохраняющего лечения в условиях неoadъювантной терапии

Ю.А. Барсуков<sup>1</sup>, С.И. Ткачев<sup>1</sup>, З.З. Мамедли<sup>1</sup>, О.А. Власов<sup>2</sup>, В.А. Алиев<sup>1</sup>, А.Г. Перевошиков<sup>1</sup>, С.В. Гончаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Юрий Андреевич Барсуков и barsukov@mail.ru

**Цель исследования** — изучить результаты сфинктеросохраняющих операций у больных с запущенным раком дистального отдела прямой кишки при различных вариантах лечения.

**Материалы и методы.** В исследование включено 289 пациентов с запущенным раком (стадии T3N0–2M0) дистальной локализации, у которых выполнены сфинктеросохраняющие операции с использованием 3 вариантов лечения. При одном варианте комбинированное лечение с коротким курсом неoadъювантной лучевой терапии дополнено 3 разнонаправленными радиомодификаторами (локальной сверхвысокочастотной гипертермией, внутривидеальным подведением электроакцепторного соединения метронидазола в составе полимерной композиции и противоопухолевого препарата капецитабина), при другом варианте неoadъювантная лучевая терапия использована в монорежиме. Результаты комбинированных вариантов лечения сопоставлены с результатами лечения пациентов с аналогичными характеристиками и локализациями опухолевого процесса в прямой кишке, ранее оперированных в онкопроктологическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Результаты.** Установлены достоверное снижение до 0,8 % частоты локорегионарных рецидивов рака по сравнению с 7,9 % при комбинированном и с 18,2 % при хирургическом лечении и увеличение показателя безрецидивной выживаемости до 79,6 % в условиях созданного варианта комбинированного лечения по сравнению с 2 другими вариантами (52,6 и 51 %). Созданный вариант комбинированного лечения не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Лучший локальный контроль заболевания при использовании созданного варианта комбинированного лечения получен при выполнении сфинктеросохраняющих операций и локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки: ни у одного из 81 пациента не выявлено рецидивов рака, а показатель безрецидивной выживаемости составил 83 % по сравнению с 56,9 % при одном комбинированном лечении и 41,7 % при хирургическом.

**Выводы.** Созданный вариант лечения на базе короткого курса неoadъювантной лучевой терапии с модуляцией эффекта облучения 3 разнонаправленными модификаторами может быть использован как один из вариантов, повышающих эффективность лучевого, а следовательно, и комбинированного метода лечения у пациентов с запущенным раком прямой кишки при выполнении сфинктеросохраняющих операций.

**Ключевые слова:** запущенный рак прямой кишки, сфинктеросохраняющие операции, комбинированное лечение, программа полирадиомодификации, неoadъювантная терапия

**Для цитирования:** Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З. и др. Запущенный рак дистального отдела прямой кишки: возможности сфинктеросохраняющего лечения в условиях неoadъювантной терапии. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(1):28–36.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-28-36



### Advanced distal rectal cancer: possibilities of sphincter-sparing surgeries in combination with neoadjuvant therapy

Yu.A. Barsukov<sup>1</sup>, S.I. Tkachev<sup>1</sup>, Z.Z. Mamedli<sup>1</sup>, O.A. Vlasov<sup>2</sup>, V.A. Aliev<sup>1</sup>, A.G. Perevoshchikov<sup>1</sup>, S.V. Goncharov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

**Objective:** to analyze the outcomes of sphincter-sparing surgeries in patients with advanced distal rectal cancer depending on the therapy they receive.

**Materials and methods.** This study included 289 patients with advanced (stage T3N0–2M0) distal rectal cancer who have undergone sphincter-sparing surgeries. Patients were divided into three groups according to their treatment scheme. In group 1, we used combination treatment that included a short course of neoadjuvant radiotherapy supplemented by 3 multidirectional radiomodifiers (local microwave hyperthermia, rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole, and chemotherapy with capecitabine). Patients in group 2 received combination treatment that included neoadjuvant radiotherapy alone. Treatment outcomes in patients receiving combination therapy was compared to those of patients with similar characteristics and location of rectal tumors who have undergone surgery alone in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (group 3).

**Results.** We observed a significant decrease in the incidence of locoregional cancer metastasis in patients from group 1 compared to those from groups 2 and 3 (0.8 % vs 7.9 % and 18.2 % respectively). Moreover, patients in group 1 demonstrated better relapse-free survival than participants in groups 2 and 3 (79.6 % vs 52.6 % and 51 % respectively). The new scheme of combination therapy developed by our team (used in group 1) did not increase the incidence of postoperative complications. The best local disease control in group 1 was achieved in patients with middle rectal cancer who have undergone sphincter-sparing surgeries: none of 81 patients developed relapses, whereas the relapse-free survival rate reached 83 % compared to 56.9 % in group 1 and 41.7 % in group 3.

**Conclusions.** The new treatment scheme that includes neoadjuvant radiotherapy supplemented by 3 multidirectional radiomodifiers can be used as one of the options increasing efficacy of radiotherapy and, therefore, efficacy of combination treatment in patients with advanced rectal cancer who undergo sphincter-sparing surgeries.

**Key words:** advanced rectal cancer, sphincter-sparing surgeries, combination treatment, polyradiomodification, neoadjuvant therapy

**For citation:** Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z. et al. Advanced distal rectal cancer: possibilities of sphincter-sparing surgeries in combination with neoadjuvant therapy. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2020;10(1):28–36. (In Russ.).

## Введение

Возрастающее число пациентов с запущенным раком прямой кишки (РПК), высокая частота локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов при использовании хирургического метода лечения (ХЛ) побудили исследователей к разработке и использованию различных вариантов комбинированного лечения (КЛ) РПК. История поиска оптимального алгоритма КЛ данной патологии насчитывает не одно десятилетие, и показания к КЛ в различных рекомендациях постоянно меняются в зависимости от степени местного распространения опухолевого процесса. Так, если первоначально в американских стандартах NCCN в 2015 г. [1] при запущенном РПК (Т3–4) была рекомендована предоперационная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 52–56 Гр на фоне химиотерапии 5-фторурацилом или капецитабином с последующими послеоперационными курсами химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX, то в 2019 г. наряду с этим вариантом КЛ уже возможно применение в предоперационном периоде и короткого курса неoadъювантной лучевой терапии (5 Гр × 5 дней) с последующими 4 курсами химиотерапии по схеме FOLFOX [2]. Неоднократно уточнялись показания к проведению короткого курса лучевой терапии и в европейских рекомендациях (ESMO). Так, если в представленных в 2009 г. европейских рекомендациях короткий курс лучевой терапии был рекомендован лишь при локализации рака в верхне- и среднеампулярной части прямой кишки и стадии Т3N0M0 [3], то в 2013 г. короткие курсы лучевой терапии рекомендованы при таких негативных факторах опухолевого прогноза, как стадия заболевания Т3с/d при любой локализации рака, стадия Т2 при нижнеампулярной локализации опухоли, поражение лимфатических узлов N1–2 при средне- и нижнеампулярной локализации, а также экстрамуральная сосудистая инвазия [4]. Однако такое расширение показаний к использованию коротких курсов лучевой терапии, особенно у больных с негативными факторами прогноза заболевания, по мнению ряда авторов, не может обеспечить заметного повреждения опухоли,

а главное, стойкого подавления субклинических метастазов в зонах, не подлежащих оперативному вмешательству, особенно при раке прямой кишки III стадии [5].

Поэтому в дальнейшем, в 2017 г., в клинические рекомендации ESMO был внесен ряд изменений, и теперь режим короткого курса лучевой терапии рекомендован при местно-распространенном РПК со стадией заболевания Т3с/d при отсутствии инвазии леваторов, при локализации рака в среднеампулярной части прямой кишки, при поражении лимфатических узлов N1–2 и интрамуральной сосудистой инвазии. При запущенном РПК стадии Т3, положительном циркулярном крае резекции, вовлечении леваторов, поражении тазовых лимфатических узлов (экстрафасциальная группа лимфатических узлов) рекомендованы 2 режима КЛ: короткий курс лучевой терапии (5 Гр × 5 дней) с последующими курсами химиотерапии по схеме FOLFOX или неoadъювантная лучевая терапия в стандартном пролонгированном режиме в сочетании с химиотерапией [6].

В клинических рекомендациях, представленных онкологами Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence), определены следующие показания к КЛ [7]. При стадии заболевания Т3b при отсутствии вовлечения потенциального края резекции, при любом N при отсутствии вовлечения латерального края резекции и поражения экстрамуральных вен рекомендованы 2 режима КЛ: короткий курс неoadъювантной лучевой терапии с последующим оперативным вмешательством у пациентов со средним риском прогрессирования заболевания либо проведение пролонгированного курса предоперационной химиолучевой терапии с удлинением интервала до оперативного вмешательства для ожидания редукции опухоли.

Интерес к программе КЛ с применением короткого курса неoadъювантной лучевой терапии с последующей химиолучевой терапией у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания подтверждается и стартовавшим в 2019 г. рандомизированным исследованием RAPIDO-trial, непосредственные результаты

которого были представлены на 39-м Европейском конгрессе по хирургической онкологии (ESSO39-0251), состоявшемся в октябре 2019 г. в Роттердаме [8].

Таким образом, в последние годы продолжается изучение варианта КЛ с применением короткого курса неоадьювантной лучевой терапии и повышения его эффективности с использованием нескольких курсов адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России улучшение результатов короткого курса неоадьювантной лучевой терапии было основано на повышении радиочувствительности опухолей с использованием разнонаправленных химических и физических радиомодификаторов в процессе облучения [9].

**Целью** данной работы являлась оценка результатов сфинктеросохраняющих операций у пациентов с запущенным РПК дистальной локализации с использованием различных вариантов лечения.

**Материалы и методы**

Данное когортное исследование основано на ретроспективном анализе проспективно поддерживаемой базы данных пациентов.

В 2004 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России создан вариант КЛ пациентов с РПК (патент РФ № 247761) на базе короткого курса неоадьювантной лучевой терапии с применением 3 разнонаправленных радиомодификаторов с целью усиления канцероцидного действия облучения у пациентов с запущенным РПК дистальной локализации (рис. 1).

Эффективность созданного варианта КЛ изучена в группе пациентов, ранее оперированных в онко-

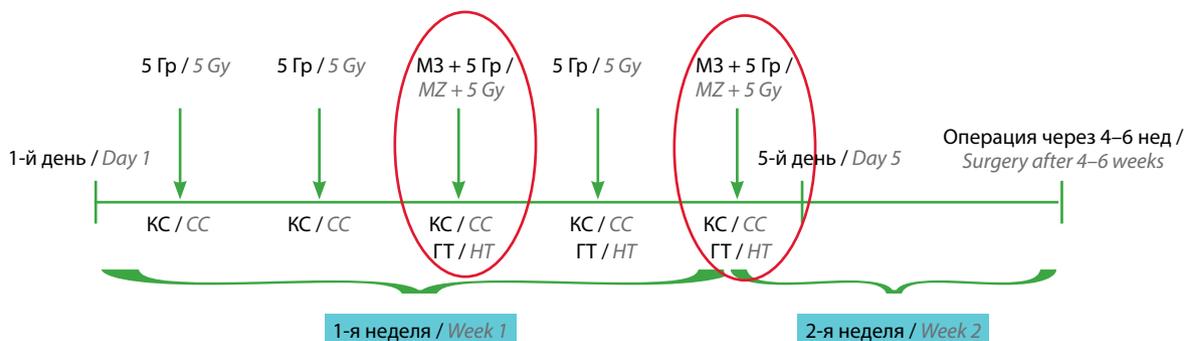
проктологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», с аналогичными стадиями заболевания и локализацией опухоли в дистальном отделе прямой кишки, которым выполнены сфинктеросохраняющие операции.

В исследование включали пациентов в возрасте до 75 лет с гистологически верифицированной аденокарциномой ниже- и среднеампулярного отдела прямой кишки (до 10 см от анального края). Обязательным было наличие 1 из критериев по классификации TNM: сT3 и/или сN<sup>+</sup>. В анализ были включены только те пациенты, которым были выполнены сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства. Из исследования исключали пациентов с отдаленными метастазами, первично-множественными злокачественными новообразованиями, семейным аденоматозом (диффузным полипозом), инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека.

Основным оцениваемым параметром была частота рецидивов. Дополнительно оценивали частоту послеоперационных осложнений, безрецидивную выживаемость, частоту развития метастазов, частоту лечебно-го патоморфоза III–IV степени.

Использовали классификацию послеоперационных осложнений, предложенную в 2004 г. D. Dindo и соавт. [10]. Лечебный патоморфоз оценивали по классификации Г.А. Лавниковой [11].

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США). Для сравнения частоты осложнений, рецидивов и метастазов использовали тест  $\chi^2$ , достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Всегда использовали двусторонний  $p$ . Безрецидивную выживаемость рассчитывали от даты включения пациента в исследование до даты выявления прогрессирования заболевания



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. КС 2 г/м<sup>2</sup> в 1–14-й дни. / CC 2 g/m<sup>2</sup> on days 1–14.
3. Электроноакцепторное соединение МЗ (10 г/м<sup>2</sup>). / Electron acceptor MZ (10 g/m<sup>2</sup>).
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), внутриректальным 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)

или смерти. Показатели выживаемости сравнивали с использованием *log-rank*-теста.

### Результаты

В анализ включено 289 пациентов (табл. 1).

Как видно из представленных данных, наименьшее число пациентов с нижеампулярной локализацией рака (35,2 %) наблюдалось в группе КЛ с полирадиомодификацией (ПРМ), однако без достоверных отличий от 38,2 % пациентов в группе КЛ ( $p = 0,6724$ ) и 40,9 % в группе ХЛ ( $p = 0,3969$ ). Не различалось и число больных с такой же локализацией рака между группами ХЛ и КЛ ( $p = 0,7195$ ). Отсутствие достоверных различий отмечено и между группами при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки (64,8 % в группе КЛ + ПРМ, 59,1 % в группе ХЛ и 61,8 % в группе КЛ).

В отношении частоты выполненных сфинктеросохраняющих операций установлено, что чрезбрюшная резекция выполнялась достоверно реже в группе

КЛ + ПРМ (21,6 %), чем в группах КЛ (44,7 %;  $p = 0,0005$ ) и ХЛ (37,5 %;  $p = 0,0111$ ). В то же время брюшно-анальная резекция достоверно чаще выполнялась в группе КЛ + ПРМ (78,4 %) по сравнению с группами КЛ (55,3 %;  $p = 0,0005$ ) и ХЛ (62,5 %;  $p = 0,0111$ ).

Таким образом, все 3 группы пациентов были сопоставимы по таким показателям опухолевого процесса, как стадия заболевания и локализация опухоли в прямой кишке. Не было отмечено различий и в частоте послеоперационных осложнений в 3 группах пациентов (табл. 2).

Как видно из представленных данных, частота послеоперационных осложнений в группе КЛ + ПРМ составила 11,2 %, что было достоверно меньше, чем в группах ХЛ (34,1 %;  $p = 0,00001$ ) и КЛ (30,3 %;  $p = 0,0007$ ). Частота послеоперационных осложнений в группах ХЛ и КЛ достоверно не различалась ( $p = 0,6012$ ).

При использовании созданного варианта КЛ + ПРМ частота такого грозного послеоперационного

**Таблица 1.** Характеристика включенных в исследование пациентов с запущенным раком прямой кишки (T3N0–2M0) дистальной локализации, у которых выполнены сфинктеросохраняющие операции

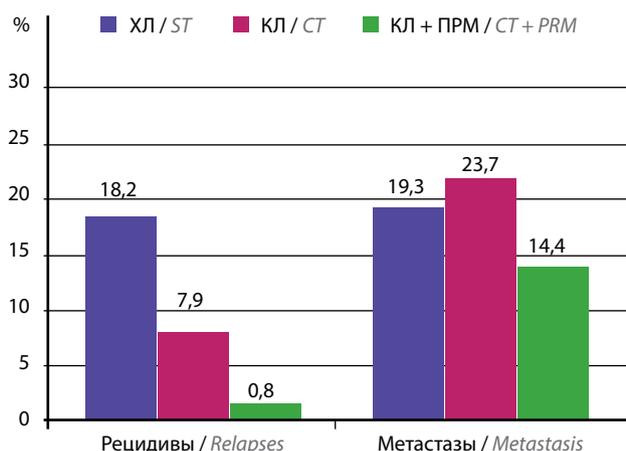
**Table 1.** Characteristics of patients with advanced distal rectal cancer (T3N0–2M0) who have undergone sphincter-sparing surgeries

Характеристика пациентов по основным показателям опухолевого процесса Main patients' characteristics	Группа хирургического лечения (n = 88) Group of surgical treatment (n = 88)	Группа комбинированного лечения (n = 76) Group of combination treatment (n = 76)	Группа комбинированного лечения с полирадиомодификацией (n = 125) Group of combination treatment with polyradiomodification (n = 125)
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	88 (30,4)	76 (26,3)	125 (43,3)
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	53 (60,2)	35 (46,1)	69 (55,2)
женский female	35 (39,8)	41 (53,9)	56 (44,8)
Медиана возраста, лет Median age, years	53,1	55,6	56,7
Морфологическое строение опухоли, n (%): Morphological structure of the tumor, n (%):			
высокодифференцированная аденокарцинома well differentiated adenocarcinoma	9 (10,2)	6 (7,9)	10 (8,0)
умеренно-дифференцированная аденокарцинома moderately differentiated adenocarcinoma	72 (81,8)	63 (82,9)	110 (88,0)
низкодифференцированная аденокарцинома poorly differentiated	7 (8,0)	7 (9,2)	5 (4,0)
Сфинктеросохраняющая операция, n (%): Sphincter-saving operation, n (%):			
чрезбрюшная резекция abdominal resection	33 (37,5)	34 (44,7)	27 (21,6)
брюшно-анальная резекция abdominal anal resection	55 (62,5)	42 (55,3)	98 (78,4)
Расстояние от переходной складки (см), n (%): Distance from the transitory fold (cm), n (%):			
0–6,0	36 (40,9)	29 (38,2)	44 (35,2)
6,1–10,0	52 (59,1)	47 (61,8)	81 (64,8)
Медиана продолжительности наблюдения, мес Median follow-up time, months	78,8	68,1	53,3

**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 осложнений Grade	Группа хирургического лечения (n = 88) Group of surgical treatment (n = 88)	Группа комбинированного лечения (n = 76) Group of combination treatment (n = 76)	Группа комбинированного лечения с полирадиомодификацией (n = 125) Group of combination treatment with polyradiomodification (n = 125)
I	–	–	–
II	6 (6,8)	3 (4,0)	4 (3,2)
IIIА	5 (5,7)	1 (1,3)	4 (3,2)
IIIВ	18 (20,5)	19 (25,0)	6 (4,8)
IVА	1 (1,1)	–	–
IVВ	–	–	–
V	–	–	–
Всего	30 (34,1)	23 (30,3)	14 (11,2)



**Рис. 2.** Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) дистальной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

**Fig. 2.** Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with distal rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

осложнения, как недостаточность швов анастомоза, после чрезбрюшной резекции составила 2 (7,4 %) случая из 27 наблюдений и достоверно не отличалась ( $p = 0,16$ ) от частоты некрозов низведенной кишки, которые диагностированы у 2 (2 %) из 98 пациентов.

При использовании созданного варианта КЛ с модуляцией эффекта лучевой терапии 3 разнонаправленными радиомодификаторами (КЛ + ПРМ) получены следующие результаты частоты прогрессирования заболевания по сравнению с другими 2 группами лечения (рис. 2, табл. 3).

**Таблица 3.** Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком (Т3N0–2M0) дистальной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения, n (%)

Table 3. Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with distal rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 88) Surgical treatment (n = 88)	16 (18,2)	17 (19,3)
Комбинированное (n = 76) Combination treatment (n = 76)	6 (7,9)	18 (23,7)
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 125) Combination treatment with polyradiomodification (n = 125)	1 (0,8)	18 (14,4)
Всего (n = 289) Total (n = 289)	23 (8,0)	53 (18,3)

Как видно из представленных данных, при использовании КЛ + ПРМ и выполнении сфинктеросохраняющих операций у больных РПК с дистальной локализацией опухоли и стадией заболевания Т3N0–2M0 рецидив рака выявлен у 1 (0,8 %) пациента из 125, что достоверно ниже по сравнению с группой одного КЛ (7,9 %;  $p = 0,0078$ ) и группой ХЛ (18,2 %;  $p = 0,00001$ ). При этом частота рецидивов рака в группе КЛ была также достоверно ниже, чем в группе ХЛ (7,9 и 18,2 % соответственно,  $p = 0,0539$ ). Частота возникновения отдаленных метастазов в 3 группах пациентов достоверно не различалась ( $p = 0,4962$ ;  $0,3402$ ;  $0,0960$ ).

Это привело к достоверному улучшению показателя безрецидивной выживаемости больных РПК дистальной локализации при запущенных стадиях заболевания

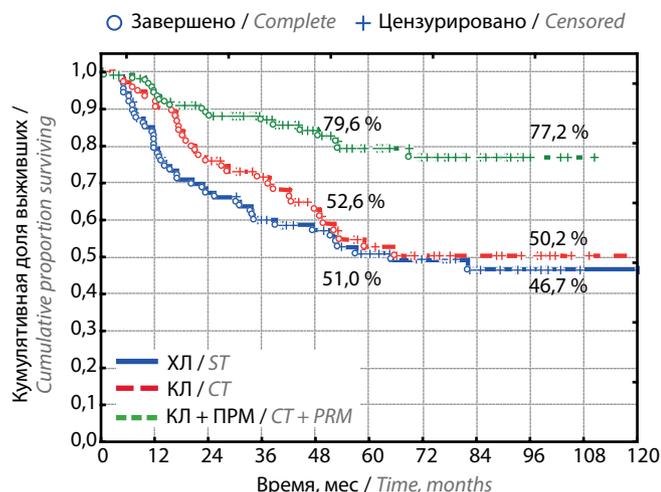


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) дистальной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

Fig. 3. Relapse-free survival of patients with distal rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

(Т3N0–2M0) и выполнении сфинктеросохраняющих операций (рис. 3).

Как видно из представленных данных, 5-летняя безрецидивная выживаемость достоверно увеличилась при использовании КЛ + ПРМ на 27 % по сравнению с одним КЛ и на 28,6 % по сравнению с ХЛ.

Чем можно объяснить столь выраженное снижение частоты возникновения локорегионарных рецидивов рака и улучшение показателя безрецидивной выживаемости в условиях КЛ + ПРМ по сравнению с одним КЛ и ХЛ?

В определенной степени ответ на этот вопрос дают показатели лечебного патоморфоза, отражающие лучевое повреждение опухоли. Так, лечебный патоморфоз III–IV степени в группе КЛ + ПРМ диагностирован у 31 (24,8 %) пациента из 125, а у 7,2 % пациентов в удаленных препаратах не было найдено элементов опухоли, в то время как при использовании одной лучевой терапии ни у одного пациента не выявлено данных показателей лечебного патоморфоза (табл. 4).

При какой локализации опухоли в прямой кишке (при ниже- или среднеампулярной) наиболее эффективно применение созданного варианта КЛ + ПРМ при выполнении сфинктеросохраняющих операций у больных с запущенным РПК?

При локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки при использовании созданного варианта КЛ получены следующие результаты (рис. 4, табл. 5).

Как видно из представленных данных, при использовании КЛ + ПРМ у больных с запущенным РПК (Т3N0–2M0) среднеампулярной локализации после

Таблица 4. Лечебный патоморфоз у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) дистальной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций при использовании 2 вариантов комбинированного лечения, n (%)

Table 4. Therapeutic pathomorphism in patients with rectal cancer of distal localization of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations, depending on two types of combined treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Степень лечебного патоморфоза Therapeutic pathomorphism grade				
	0	I	II	III	IV
Комбинированное (n = 76) Combination treatment (n = 76)	74 (97,4)	1 (0,3)	1 (0,3)	–	–
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 125) Combination treatment with polyradiomodification (n = 125)	1 (0,8)	48 (38,4)	45 (36,0)	22 (17,6)	9 (7,2)

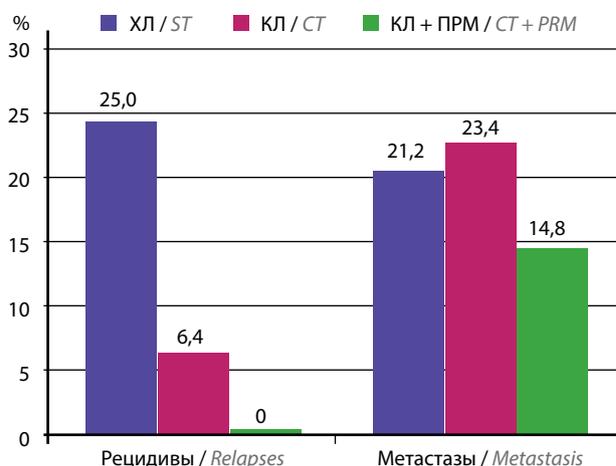


Рис. 4. Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) среднеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

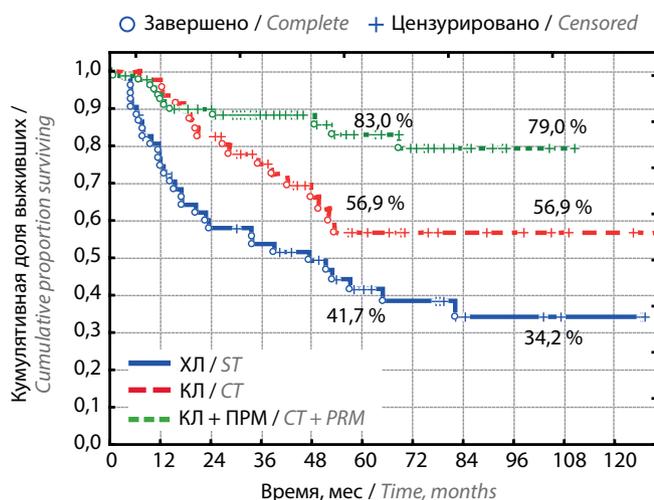
Fig. 4. Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with mid-ampullary rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

выполнения сфинктеросохраняющих операций рецидивов рака не выявлено ни у одного из 81 пациента, что было достоверно меньше по сравнению с 6,4 % при одном КЛ ( $p = 0,0214$ ) и 25 % при ХЛ ( $p = 0,00001$ ). Частота рецидивов рака после КЛ (6,4 %) также была достоверно ниже по сравнению с 25 % при ХЛ ( $p = 0,0120$ ). При этом частота возникновения отдаленных метастазов рака в группе КЛ + ПРМ была

**Таблица 5.** Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) среднеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения, n (%)

Table 5. Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with mid-ampullary rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations, depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 52) Surgical treatment (n = 52)	13 (25,0)	11 (21,2)
Комбинированное (n = 47) Combination treatment (n = 47)	3 (6,4)	11 (23,4)
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 81) Combination treatment with polyradiomodification (n = 81)	0	12 (14,8)
<b>Всего (n = 180) Total (n = 180)</b>	<b>16 (8,9)</b>	<b>34 (18,9)</b>



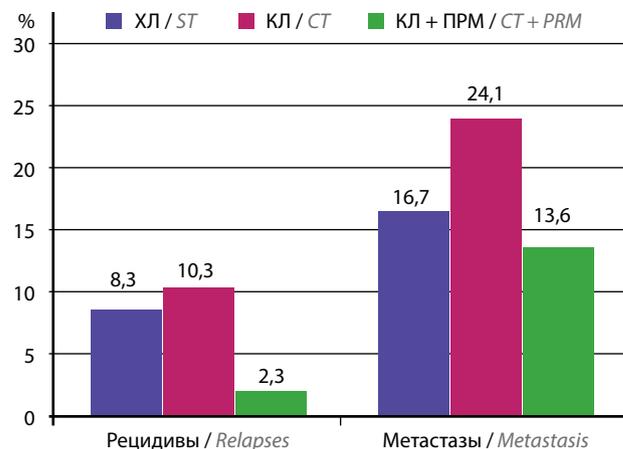
**Рис. 5.** Безрецидивная выживаемость пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) среднеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

Fig. 5. Relapse-free survival of patients with mid-ampullary rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment. СТ – combination treatment, ST – surgical treatment, СТ + PRM – combination treatment with polyradiomodification

наименьшей (14,8 %), однако не имела достоверного отличия от 23,4 % в группе КЛ ( $p = 0,2224$ ) и 21,2 % в группе ХЛ ( $p = 0,3451$ ).

Это позволило достоверно улучшить показатели безрецидивной выживаемости при данной локализации опухолевого процесса при созданном варианте КЛ (рис. 5).

Как видно из представленных данных, 5-летняя безрецидивная выживаемость достоверно увеличилась



**Рис. 6.** Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) среднеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

Fig. 6. Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with lower ampullary rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment. СТ – combination treatment, ST – surgical treatment, СТ + PRM – combination treatment with polyradiomodification

при использовании КЛ + ПРМ на 26,1 % по сравнению с одним КЛ и на 41,3 % по сравнению с ХЛ.

При локализации рака в нижеампулярной части прямой кишки, особенно при запущенном опухолевом процессе, отдаленные результаты являются наименее хорошими, что связано с анатомическими особенностями этого отдела кишки (невыраженность параректальной клетчатки и тесная взаимосвязь опухоли прямой кишки с органами мочеполовой системы).

Использование созданного варианта КЛ хоть и снижает частоту локорегионарных рецидивов рака, однако эти различия недостоверны (рис. 6, табл. 6).

Как видно из представленных данных, частота рецидивов у больных РПК с нижеампулярной локализацией опухоли и стадией заболевания Т3N0–2M0 после выполнения сфинктеросохраняющих операций в группе КЛ + ПРМ была наименьшей (2,3 %), однако без достоверных отличий от 8,3 % в группе ХЛ ( $p = 0,2160$ ) и 10,3 % в группе одного КЛ ( $p = 0,1381$ ). Показатели частоты рецидивов рака в группах КЛ и ХЛ также достоверно не различались ( $p = 0,7806$ ). Не отмечено различий и по частоте возникновения отдаленных метастазов рака ( $p = 0,4541; 0,7057; 0,2511$ ). Это привело к отсутствию достоверных различий показателей безрецидивной выживаемости между 3 вариантами лечения при локализации запущенного рака в нижеампулярной части прямой кишки (рис. 7).

Тем не менее, как видно из представленных данных, при использовании КЛ + ПРМ по сравнению с одним КЛ отмечаются более высокие показатели безрецидивной выживаемости с выраженной тенденцией к достоверности ( $p = 0,0637$ ).

**Таблица 6.** Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) нижеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения, n (%)

**Table 6.** Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with lower ampullar rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 36) Surgical treatment (n = 36)	3 (8,3)	6 (16,7)
Комбинированное (n = 29) Combination treatment (n = 29)	3 (10,3)	7 (24,1)
Комбинированное с полирадио- модификацией (n = 44) Combination treatment with polyradiomodification (n = 44)	1 (2,3)	6 (13,6)
<b>Всего (n = 109) Total (n = 109)</b>	<b>7 (6,4)</b>	<b>19 (17,4)</b>

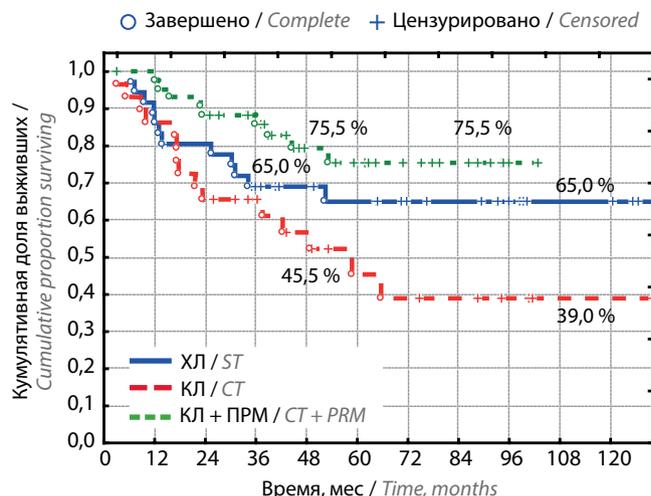
### Обсуждение и выводы

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с целью усиления канцерцидного действия коротких курсов неoadъювантной лучевой терапии создана программа КЛ с применением 3 разнонаправленных радиомодификаторов (локальной сверхвысокочастотной гипертермии, внутриректального применения метронидазола в полимерной композиции и противоопухолевого препарата капецитабина). Проспективно-ретроспективное исследование данного варианта КЛ проведено у 128 пациентов с запущенным РПК дистального отдела, у которых выполнены сфинктеросохраняющие операции. Полученные результаты сопоставлены с ретроспективными результатами, полученными у 76 пациентов с аналогичными характеристиками и локализациями опухолевого процесса, которым проведена одна неoadъювантная лучевая терапия, а у 88 выполнены только хирургические вмешательства.

При анализе непосредственных результатов лечения (по классификации D. Dindo и соавт.) установлено, что частота послеоперационных осложнений в группе КЛ + ПРМ была достоверно ниже, чем при ХЛ ( $p = 0,00001$ ) и одном КЛ ( $p = 0,0007$ ).

Получен выраженный локальный контроль заболевания при использовании КЛ + ПРМ при выполнении сфинктеросохраняющих операций у больных РПК Т3N0–2M0 дистальной локализации (частота рецидивов рака составила 0,8 %) по сравнению с 7,9 % при одном КЛ ( $p = 0,0078$ ) и 18,2 % при ХЛ ( $p = 0,00001$ ). Частота возникновения отдаленных метастазов в 3 группах пациентов достоверно не различалась ( $p = 0,4962$ ;  $0,3402$ ;  $0,0960$ ).

Выраженный локальный контроль заболевания позволил достоверно повысить безрецидивную



**Рис. 7.** Безрецидивная выживаемость пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) нижеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

**Fig. 7.** Relapse-free survival of patients with lower ampullar rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations, depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

выживаемость до 79,6 % у больных РПК дистальной локализации при запущенных стадиях заболевания (Т3N0–2M0) и выполнении сфинктеросохраняющих операций по сравнению с 52,6 % при одном КЛ и 51 % при ХЛ. Наиболее обоснованным показанием для применения созданного варианта КЛ у пациентов с таким распространением опухолевого процесса при выполнении сфинктеросохраняющих операций является локализация опухоли в среднеампулярной части прямой кишки: ни у одного из 81 пациента не выявлено локорегионарных рецидивов рака, что позволило увеличить безрецидивную выживаемость до 83 % по сравнению с 56,9 % при одном КЛ и 41,7 % при ХЛ.

Такой прогресс в улучшении результатов КЛ больных РПК с одновременным использованием нескольких радиомодификаторов объясняется несколькими причинами. Во-первых, совместное применение нескольких радиомодификаторов приводит к потенцированию радиосенсибилизации опухоли и усилению повреждающего действия лучевой терапии. Во-вторых, у всех пациентов, учитывая запущенный характер опухолевого процесса, мобилизация кишки с опухолью осуществлялась экстрафасциально. В контексте повышения эффективности КЛ нельзя не учитывать и техническое переоснащение лучевой терапии. Современные линейные ускорители электронов, воспринимающие программы объемного планирования, позволяют использовать современные методики конформной лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка и визуализировать и контролировать, например, с помощью

компьютерной томографии точность подведения дозы при каждом сеансе лучевого воздействия. В то время как при применении одной лучевой терапии в схемах КЛ использовались гамма-терапевтические аппараты «Рокус» и оперативные вмешательства выполнялись в течение недели, при использовании созданного варианта КЛ интервал до оперативного вмешательства удлинялся до 6–8 нед.

При локализации рака в нижнеампулярном отделе прямой кишки достигнуть улучшения показателей безрецидивной выживаемости при выполнении сфинктеросохраняющих операций в условиях созданного варианта КЛ не удалось, что свидетельствует о необходимости включения в схему лечения либо в послеоперационном периоде нескольких различных по механизму действия химиотерапевтических препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Benson A.B., Venook A.P., Bekaii-Saab T. et al. Rectal cancer, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(6):719–28. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0087.
- Benson A.B. Rectal cancer, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Natl Compr Canc Netw* 2018;16(7):874–901.
- Glimelius B., Oliveira J., ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):iv54–6.
- Glimelius B., Turet E., Cervantes A. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi81–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt240.
- Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями. Методические рекомендации. М., 1996. 12 с. [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V. et al. Radiomodification in radiotherapy for malignant tumors (guidelines). Moscow, 1996. 12 p. (In Russ.)].
- Glynn-Jones R., Wyrwicz L., Turet 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/mdx 224.
- Hammarström K., Imam I., Korsavidou Hult N. et al. Determining the use of preoperative (chemo) radiotherapy in primary rectal cancer according to national and international guidelines. *Radiother Oncol* 2019;136:106–12. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.03.036.
- Van der Valk M. ESSO39-0251: Compliance, acute toxicity and postoperative complications of short-course radiotherapy followed chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer. Results of the randomized RAPIDO-trial. 39 Congress of the European Society of Surgical Oncology, Rotterdam, October 2019.
- Барсуков Ю.А. Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения. М., 2019. С. 346–590. [Barsukov Yu.A. Cancer of the rectum and anal canal: outlooks of combination treatment. Moscow, 2019. Pp. 346–590. (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. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. Медицинская радиология 1977;(3):6–9. [Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V. Histological method of quantitative assessment of radiation damage to tumor. *Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1977;(3):6–9. (In Russ.)].

### ORCID авторов / ORCID of authors

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

**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.

### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 08.01.2020. **Принята к публикации:** 07.02.2020.

**Article submitted:** 08.01.2020. **Accepted for publication:** 07.02.2020.