

Ю.А. Барсуков<sup>1</sup>, С.И. Ткачев<sup>1</sup>, З.З. Мамедли<sup>1</sup>, В.А. Алиев<sup>1</sup>, О.А. Власов<sup>2</sup>, Н.Д. Олтаржевская<sup>3</sup>, М.А. Коровина<sup>3</sup>

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ РАДИОМОДИФИКАЦИИ В СХЕМАХ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ФОНЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ООО «Колетекс», Москва

Контактное лицо: Юрий Андреевич Барсуков, e-mail: u\_barsukov@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** оценить эффективность «короткого» курса неоадьювантной лучевой терапии (ЛТ) с использованием двух радиомодификаторов с разными механизмами радиомодулирующего действия на фоне лекарственной терапии.

**Материал и методы:** Для повышения эффективности ЛТ создан новый вариант комбинированного лечения пациентов раком прямой кишки с использованием концепции полирадиомодификации, предложенной в 1982 г. профессором С.П. Ярмоненко [1]. Применены два радиомодификатора (локальная сверхвысокочастотная гипертермия и внутривидеальное введение метронидазола в составе полимерной композиции) на фоне неоадьювантной ЛТ и перорального приема Капситабина с последующим выполнением операции через 4–6 недель после окончания ЛТ. Эта концепция была реализована в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2004 г. Для внутривидеального подведения метронидазола к опухоли было создано новое медицинское изделие – биополимерная композиция в виде гидрогеля с физически иммобилизованной в ней субстанцией метронидазола (патент РФ № 2007139304, 2007 г.).

**Результаты:** В исследование включено 520 пациентов: у 114 проведен новый вариант комбинированного лечения с модуляцией эффекта облучения двумя разными радиомодификаторами на фоне лекарственной терапии (КЛ+ПРМ), у 193 – предоперационная лучевая терапия в монорежиме (КЛ), у 213 пациентам – предоперационная лучевая терапия в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией (КЛ+СВЧ). Токсические проявления при КЛ+ПРМ диагностированы у 38 (33,3 %) из 114 пациентов, общетоксические проявления III степени – у 13 (11,4 %) из 114. Послеоперационные осложнения в группе КЛ+ПРМ отмечены у 21 (18,4 %) из 114 пациентов, что достоверно меньше, чем в группе КЛ [у 78 (40,4 %) из 193 ( $p=0,0001$ )] и в группе КЛ+СВЧ [у 78 (36,6 %) из 213 ( $p=0,0006$ )]. При медиане наблюдения 54,6 мес. у 114 пациентов в группе КЛ+ПРМ рецидивов рака не выявлено, что достоверно меньше чем в группе КЛ [у 17 (8,8 %) из 193 больных ( $p=0,0011$ )] и в группе КЛ+СВЧ [у 10 (4,7 %) из 213 пациентов ( $p=0,0188$ )]. При этом количество сфинктеросохраняющих операций (ССО) в группе КЛ+ПРМ составило 84,2 %, а в группах КЛ и КЛ+СВЧ – 53,4 % ( $p=0,00001$ ) и 56,8 % ( $p=0,00001$ ) соответственно. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе КЛ+ПРМ составила 82,9 %, а в группах КЛ и КЛ+СВЧ – 65,3 % ( $p=0,01106$ ) и 61,1 % ( $p=0,00276$ ) соответственно.

**Заключение:** Предложенный вариант лечения эффективен в улучшении локального противоопухолевого контроля заболевания и повышении показателей безрецидивной выживаемости по сравнению с другими вариантами КЛ.

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

**Для цитирования:** Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З., Алиев В.А., Власов О.А., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием двухкомпонентной радиомодификации в схемах неоадьювантной лучевой терапии на фоне лекарственной терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 69–73. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-69-73

Yu.A. Barsukov<sup>1</sup>, S.I. Tkachev<sup>1</sup>, Z.Z. Mammadli<sup>1</sup>, V.A. Aliev<sup>1</sup>, O.A. Vlasov<sup>2</sup>, N.D. Oltarzhevskaya<sup>3</sup>, M.A. Korovina<sup>3</sup>

## Combined Treatment of Rectal Cancer Using Two-component Radiomodification with Neoadjuvant Radiation Therapy Together with a Chemotherapy

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>“Coletex” Ltd., Moscow, Russia

Contact person: Yu.A. Barsukov, e-mail: u\_barsukov@mail.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** to evaluate the effectiveness of a “short” course of neoadjuvant radiation therapy using two radio modifiers with different mechanisms of radio-modulating action together with a drug therapy.

**Material and methods:** To increase the effectiveness of radiation therapy there was created a variant of combined treatment of patients with rectal cancer, using the concept of polyradiomodification. Two radio modifiers have been applied (local microwave hyperthermia and intrarectal Metronidazole administration as part of a polymer composition) together with neoadjuvant radiation therapy and oral administra-

tion of Capecitabine, followed by surgical intervention 4–6 weeks after the end of radiation therapy. For intrarectal delivery of Metronidazole to the tumor, a new medical device was created, which is a biopolymer composition in the form of a hydrogel with a Metronidazole substance physically immobilized in it (RF Patent No. 2007139304, 2007).

**Results:** The study included 520 patients, of whom 114 underwent a new variant of combined treatment with modulation of the effect of irradiation with two different radiomodifiers together with a drug therapy (group-1), 193 patients underwent only single-mode radiation therapy (group-2), and 213 patients underwent a combination of radiation therapy with local microwave hyperthermia (group-3). Toxic manifestations in group-1 was diagnosed in 38 (33,3 %) of 114 patients, general toxic manifestations of the III degree – in 13 (11,4 %) of 114. Postoperative complications in the group-1 was observed in 21 (18,4 %) of 114 patients, which was significantly less than in the group-2 and group-3, where they occurred in 78 (40,4 %) of 193 ( $p=0,0001$ ) and in 78 (36,6 %) of 213 ( $p=0,0006$ ). With a median follow-up of 54,6 months. relapses of cancer in the group-1 was not detected in any of 114 patients, which is significantly less than in the group-2, in which cancer relapses were diagnosed in 17 (8,8 %) of 193 patients ( $p=0,0011$ ), and in the group-3, where they were detected in 10 (4,7 %) of 213 patients ( $p=0,0188$ ). This made it possible to increase the number of sphincter-preserving operations performed in the group-1 to 84,2 %, which is significantly more compared to 53,4 % in the group-2 ( $p=0,00001$ ) and 56,8 % in the group-3 ( $p=0,00001$ ). It was also possible to significantly increase the rate of five-year relapse-free survival in the group-1 up to 82,9 % compared to 65,3 % at group-2 ( $p=0,01106$ ) and 61,1 % at group-3 ( $p=0,00276$ ).

**Conclusion:** The treatment option using polyradiomodification is effective in improving local antitumor control of the disease and increasing relapse-free survival rates compared to other combined treatment options.

**Keywords:** rectal cancer, combined treatment, radiomodifiers, therapeutic pathomorphosis, long-term results

**For citation:** Barsukov YuA, Tkachev SI, Mammadli ZZ, Aliev VA, Vlasov OA, Oltarzhenskaya ND, Korovina MA. Combined Treatment of Rectal Cancer Using Two-component Radiomodification with Neoadjuvant Radiation Therapy Together with a Chemotherapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):69-73. (In Russian) DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-4-69-73

### Актуальность работы

Президент Российской Федерации Владимир Владимирович Путин на пленарном заседании XI съезда Российского союза ректоров в Санкт-Петербургском Политехническом университете 26 апреля 2018 г. перед отечественными учеными поставил задачу о «необходимости создания технологического прорыва, так как имеющиеся разработки позволяют чувствовать себя уверенно лишь в ближайшие два-три десятилетия». И далее, «если мы не сделаем этот прорыв, то мы безнадежно отстанем, реально отстанем» [2].

Для решения поставленной задачи Президент Российской Федерации Владимир Владимирович Путин подписал указ от 7 мая 2018 года о создании «Национальной программы по борьбе с онкологическими заболеваниями».

Согласно данному указу Минздравсоцразвития № 485, в разделе 9 определены основные цели, направленные на совершенствование хирургического, комбинированного и комплексного методов лечения злокачественных новообразований с применением различных физических факторов (лучевой терапии, лазерной деструкции, криодеструкции, гипертермии, радиочастотной абляции и т.д.).

Наряду с применением различных физических факторов в совершенствовании комбинированного и комплексного методов лечения нельзя не принять во внимание и экспертное заключения специалистов ВОЗ о том, что эффективность лучевой терапии примерно на 50 % зависит от радиочувствительности опухоли, на 25 % – от аппаратного оснащения и на 25 % – от выбора рационального плана лечения и точности его воспроизведения от сеанса к сеансу облучения [3]. Поэтому одним из реальных путей в улучшении результатов лучевого, а, следовательно, и комбинированного метода лечения является рациональное применение различных радиомодификаторов, селективно повышающих радиочувствительность опухолей [4].

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в течение более 30 лет изучалась эффективность применения таких радиомодификаторов как локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ-ГТ), пероральное применение таблетированной формы электроноакцепторного препарата Метронидазола (МЗ) и препарата фторпиримидинового ряда Капецитабина (кселода) в схемах лучевой терапии [5, 6, 7, 8].

При этом первоначальное отсутствие прогресса в улучшении результатов комбинированного метода лечения, по нашему мнению, связано, скорее всего, с невысоким радиосенсибилизирующим потенциалом радиомодификаторов, используемых по отдельности.

Путь повышения эффективности лучевой терапии предложил в 1982 г профессор С.П. Ярмоненко, который сформулировал концепцию полирадиомодификации (ПРМ), основанную на одновременном или последовательном применении нескольких радиомодифицирующих агентов с различными механизмами действия, каждый из которых обладает клинически доказанной радиосенсибилизирующей активностью [1]. В результате одновременного их применения достигается выраженное взаимное усиление (потенцирование) радиобиологических эффектов, повышающее гибель опухолевых клеток, в том числе и радиорезистентных.

Цель исследования: оценить эффективность комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки при совместном применении двух радиомодификаторов с разными механизмами радиомодулирующего действия неадъювантной лучевой терапии на фоне лекарственной терапии.

### Материал и методы

В предложенной профессором С.П. Ярмоненко концепции полирадиомодификации, к сожалению, нет конкретных указаний на то, какие радиомодификаторы и в каком количестве должны быть использованы, чтобы повысить радиочувствительность опухоли и улучшить результаты предоперационной лучевой терапии, а, следовательно, и комбинированного лечения.

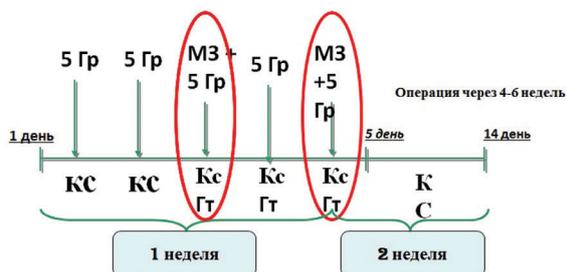
Поэтому в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было предложено в схеме полирадиомодификации использовать два радиомодификатора с разными механизмами действия – локальную сверхвысокочастотную гипертермию (СВЧ-ГТ) и Метронидазол (МЗ), подводимый к опухоли внутриванально в составе полимерной композиции в сочетании с ежедневным пероральным приемом Капецитабина (кселода). Сеансы СВЧ-ГТ проводились в режиме СВЧ-радиоволн с частотой электромагнитных колебаний 915 и 460 МГц на отечественных аппаратах «Ялик», «Яхта-3» и «Яхта-4» при температуре 45 °С на протяжении 60 мин ежедневно на фоне 5-дневного курса крупнофракционной лучевой терапии РОД 5 Гр СОД 25 Гр в течение 3 дней,

начиная с 3-го сеанса облучения. Лекарственная терапия проводилась путем перорального приема Капецитабина (кселоды) в ежедневной дозе 1,5–2,0 г/м<sup>2</sup>. Оперативное вмешательство выполнялось спустя 6–8 недель после завершения лучевой терапии.

Для внутривенного введения МЗ к опухоли было создано новое медицинское изделие, представляющее собой биополимерную композицию в виде гидрогеля с физически иммобилизованной в ней субстанцией Метронидазола (патент РФ № 2007139304, 2007 г.). В данном медицинском изделии использован гидрогель на основе биополимера альгината натрия вязкостью 2,63 Па с добавлением 2 % раствора ДМСО и 9 % Метронидазола, что обеспечивало длительную радиосенсибилизирующую концентрацию МЗ в опухоли. Это подтверждено при количественном определении концентрации МЗ в удаленных образцах опухолевой ткани методом дифференциальной спектроскопии.

Так, при внутривенном введении полимерной композиции, содержащей Метронидазол в дозах 6, 8 и 10 г/м<sup>2</sup>, было показано, что лишь при дозе 10 г/м<sup>2</sup> через 3 ч экспозиции достигается необходимая радиосенсибилизирующая концентрация препарата (150–200 мг/м<sup>2</sup>), способная сохраняться в опухоли в течение 8 часов [9].

Таким образом, используя полимерную композицию с Метронидазолом, подводимую внутривенно, совместно с применением внутривенной локальной сверхвысокочастотной СВЧ-гипертермии (СВЧ-ГТ) и с пероральным приемом Капецитабина был создан новый вариант комбинированного лечения рака прямой кишки на основе «короткого» курса неoadьювантной лучевой терапии (патент № 2477641, 2013 г.) (рис 1).



- 1) Предоперационная ЛТ РОД 5Гр до СОД 25Гр; интервал до операции 4-6 недель;
- 2) Капецитабин (2,0 г/м<sup>2</sup> в 1-14 дни);
- 3) ЭАС-Метронидазол (10 г/м<sup>2</sup>);
- 4) СВЧ-гипертермия в 3, 4 и 5 дни курса ЛТ

Рис. 1. Схема нового созданного варианта комбинированного лечения рака прямой кишки

Fig. 1. Scheme of a newly created variant of the combined treatment of rectal cancer

Для устранения токсических проявлений Метронидазола в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была предложена сопроводительная терапия, проводившаяся сразу после внутривенного введения полимерной композиции с МЗ, которая заключалась во внутривенном введении не менее 2,0–2,5 л растворов кристаллоидов для элиминации МЗ из кровяного русла в сочетании с использованием антиэметиков и небольших доз кортикостероидов.

В проспективное не рандомизированное пилотное исследование включено 114 пациентов, у которых имелись гистологически верифицированная первично-резектабельная аденокарцинома дистальных отделов прямой кишки (среднеампулярного и нижеампулярного) с различной степенью дифференцировки и со стадиями заболевания T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и T<sub>2-3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> при отсутствии отдаленных метастазов, поражения мезоректальной фасции

Таблица 1

**Характеристика групп пациентов по основным прогностическим факторам**  
**Characteristics of patient groups according to the main prognostic factors**

Характеристика пациентов по основным показателям опухолевого процесса	Комбинированное лечение (КЛ)		Термордиотерапия (КЛ+СВЧ)		Комбинированное лечение + полирадиомодификация (КЛ+ПРМ)	
	Число	%	Число	%	Число	%
Кол-во пациентов	193	37,1 %	213	41,0 %	114	21,9 %
Пол						
Муж.	104	53,9 %	117	54,9 %	61	53,5 %
Жен.	89	46,1 %	96	45,1 %	53	46,5 %
Медиана возраста, лет	54,2		55,2		56,3	
Стадия опухолевого процесса						
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (I стадия)	55	28,5 %	49	23,0 %	26	22,8 %
T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (II стадия)	74	38,3 %	90	42,3 %	44	38,6 %
T <sub>2-3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub> (III стадия)	64	33,2 %	74	34,7 %	44	38,6 %
Операции						
Сфинктеросохраняющие операции (ССО)	103	53,4 %	121	56,8 %	96	84,2 %
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (БПЭ)	90	46,6 %	92	43,2 %	18	15,8 %
Локализация (расстояние от переходной складки)						
0–5 см (н/а локализация рака)	121	62,7 %	189	88,7 %	65	57,0 %
5,1–10 см (с/а локализация рака)	72	37,3 %	24	11,3 %	49	43,0 %
Медиана наблюдения	56,9 мес.		47,3 мес.		54,6 мес.	

(CRM-) и без вовлечения в опухолевый процесс средних и крупных венозных сосудов (EMVI-). Все эти пациенты ранее не получали химиотерапию и лучевую терапию. Контрольные группы составили пациенты с аналогичной локализацией и стадиями опухолевого процесса. У 213 из них была проведена предоперационная крупнофракционная лучевая терапия РОД 5 Гр до СОД 25 Гр на фоне 3 сеансов локальной СВЧ-гипертермии (термордиотерапия), а 193 – аналогичная предоперационная лучевая терапия в монорежиме (без модификаторов). Данные о сопоставимости групп пациентов по основным прогностическим факторам представлены в табл. 1

Как видно из представленной таблицы, пациенты в трех группах были сопоставимы по полу, возрасту и стадиям заболевания. Обращает на себя внимание, что количество выполняемых ССО у пациентов, получивших КЛ+ПРМ, составило 84,2 %, что достоверно больше по сравнению с 53,4 % в группе КЛ (p=0,00001) и по сравнению с 56,8 % в группе КЛ+СВЧ (p=0,00001), в то время как различия между группами КЛ и КЛ+СВЧ не достоверны (p=0,4865). При этом в группе КЛ+СВЧ преобладали пациенты с нижеампулярной локализацией рака (88,7 %), что достоверно отличалось от 62,7 % при КЛ (p=0,00001) и от 57,0 % при КЛ+ПРМ (p=0,00001), в то время как различия по этому параметру между двумя последними группами были не достоверны (p=0,3711).

### Результаты и обсуждение

Оценка токсических проявлений КЛ+ПРМ проведена в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального Института Рака США (NCI-CTC v 4.0, 2009) [10]. Токсических проявлений в группах КЛ и КЛ+СВЧ нами не отмечено, а в группе КЛ+ПРМ они возникли у 38 (33,3 %) из 114 пациентов. При этом общетоксические проявления III степени в группе КЛ+ПРМ наблюдались лишь у 13 (11,4 %) из 114 пациентов, постлучевой проктит III степени – у 2 (1,8 %), а лучевой цистит III степени не был отмечен ни у одного пациента.

Послеоперационные осложнения в группе КЛ+ПРМ были отмечены у 21 (18,4 %) из 114 пациентов, что было достоверно меньше чем в группе КЛ, где они возникли у 78 (40,4 %) из 193 больных ( $p=0,0001$ ), и чем в группе КЛ+СВЧ – у 78 (36,6 %) из 213 ( $p=0,0006$ ).

При медиане наблюдения 54,6 мес. рецидивов рака в группе КЛ+ПРМ не было выявлено ни у одного из 114 пациентов, в то время как в группе КЛ рецидивы рака были диагностированы у 17 (8,8 %) из 193 больных ( $p=0,0011$ ), а в группе КЛ+СВЧ – у 10 (4,7 %) из 213 ( $p=0,0188$ ). При этом частота рецидивов рака в группе КЛ+СВЧ при раке дистальных локализаций по сравнению с группой КЛ была ниже лишь с тенденцией к достоверности ( $p=0,0967$ ).

Различий в частоте отдаленных метастазов между тремя группами комбинированного лечения не отмечено. Так, отдаленные метастазы в группе КЛ+ПРМ диагностированы у 15 (13,2 %) из 114 пациентов, в группе КЛ – у 33 (17,1 %) из 193 ( $p=0,3584$ ), а в группе КЛ+СВЧ – у 33 (15,5 %) из 213 ( $p=0,6035$ ).

Тем не менее, за счет отсутствия локорегионарных рецидивов рака в группе КЛ+ПРМ удалось достигнуть достоверного увеличения пятилетней (на срок 60 мес) безрецидивной выживаемости (БРВ), которая составила 82,9%, по сравнению с группой КЛ (65,3%,  $p=0,01106$ ) и группой КЛ+СВЧ (61,1%,  $p=0,00276$ ) (Рис. 2).

При анализе эффективности программы КЛ+ПРМ была показана взаимосвязь частоты отдаленных метастазов с показателями лечебного патоморфоза (ЛП), степень которого оценивалась по классификации Лавниковой Г.А. [11] и Dworak O. с соавт. [12]. Так, из 28 пациентов, получивших КЛ+ПРМ и имевших ЛП III и IV степени, отдаленных метастазов не возникло ни у одного пациента, в то время как у остальных 86 пациентов, имевших I-II степень лечебного патоморфоза их появление отмечено у 15 (17,4 %), различие достоверно ( $p=0,0203$ , двусторонний критерий Фишера).

С показателями ЛП также оказались тесно взаимосвязанными показатели безрецидивной выживаемости (БРВ). Так, в группе пациентов, получивших лечение по программе КЛ+ПРМ, безрецидивная выживаемость при достижении III-IV степени ЛП составила 100 %, что достоверно выше по сравнению с 78,3 % у пациентов, у которых показатели ЛП составили I-II степень ( $p=0,02003$  по Log-rank test).

Для улучшения результатов созданного нового варианта комбинированного лечения нам представляется целесообразным при достижении I-II степеней ЛП дополнить программу лечения проведением 6-8 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX в адъювантном режиме, что связано с достоверно более высокой частотой возникновения отдаленных метастазов и более низкими показателями БРВ у этой категории пациентов.

Таким образом, проведенный нами анализ позволил подтвердить эффективность в улучшении локального противоопухолевого контроля заболевания и повышении показателей безрецидивной выживаемости за счет

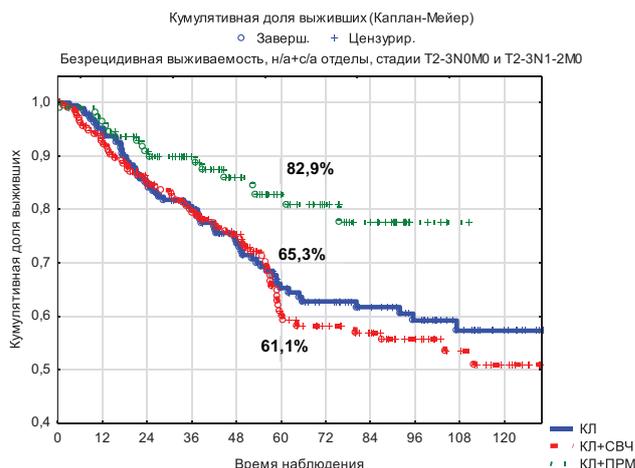


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости при трех вариантах комбинированного лечения

Fig. 2. Disease-free survival rates for three combination treatments

включения в схему неoadъювантной лучевой терапии методики полирадиомодификации с применением двух радиомодификаторов с разными механизмами действия на фоне противоопухолевой лекарственной терапии.

### Выводы

1. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России создана оригинальная программа комбинированного лечения с включением в схему «короткого» курса лучевой терапии в определенной последовательности нескольких разнонаправленных радиомодификаторов: локальной сверхвысокочастотной СВЧ-гипертермии, внутривидеальное введение полимерной композиции с Метронидазолом на фоне перорального приема Капецитабина.
2. Созданная программа полирадиомодификации обладает приемлемым профилем токсичности: в группе КЛ+ПРМ токсические проявления возникли у 38 (33,3 %) из 114 пациентов. При этом общетоксические проявления III степени в группе КЛ+ПРМ наблюдались лишь у 13 (11,4 %) из 114 пациентов.
3. Послеоперационные осложнения в группе пациентов, получавших КЛ+ПРМ были отмечены у 21 (18,4 %) из 114 пациентов, что было достоверно меньше чем в группе КЛ, где они возникли у 78 (40,4 %) из 193 больных ( $p=0,0001$ ), и в группе КЛ+СВЧ – у 78 (36,6 %) из 213 пациентов ( $p=0,0006$ ).
4. За счет отсутствия у пациентов, получивших КЛ+ПРМ локорегионарных рецидивов рака удалось достоверно улучшить показатели безрецидивной выживаемости до 82,9% по сравнению с одной лучевой терапией (65,3%,  $p=0,01106$ ) и ее сочетанием с локальной СВЧ-гипертермией (61,1%,  $p=0,00276$ ).
5. Эффективность созданной программы КЛ+ПРМ непосредственно взаимосвязана с показателями лечебного патоморфоза. При III-IV степени лечебного патоморфоза ни у одного пациента не выявлено отдаленных метастазов, а показатель пятилетней безрецидивной выживаемости составил 100 %.
6. При более низких показателях лечебного патоморфоза (I-II степени) для улучшения результатов созданного нового варианта комбинированного лечения целесообразно дополнительное проведение 6-8 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX в адъювантном режиме.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей // Материалы Всесоюзной конференции «Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей». Обнинск, 8-10 декабря, 1982 г. Обнинск, 1982. С. 126-127.
2. Материалы XI съезда Российского союза ректоров. Санкт-Петербург, 26 апреля, 2018 г. СПб, 2018.
3. Малеева К.П., Каримов Н.А., Мулатов А.А. и др. Радиочувствительность опухолей и способы радиомодификации // Международный студенческий научный вестник. 2018. № 2. С. 22.
4. 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.
5. Barsukov I.A., Tkachev S.I., Nikolaev A.V., et al. Preoperative Thermoradiotherapy in the Combined Treatment of Rectal Tumors Is the Inferior Ampullar Segment // Problems in Oncology. 1999. V.45, No. 6. P. 665-669.
6. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кныш В.И. и др. Лечение рака прямой кишки с использованием нескольких радиомодификаторов при предоперационной лучевой терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2008. Т.53, № 2. С. 25-31.
7. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кныш В.И. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиомодификации // Вопросы онкологии. 2008. Т.54, № 3. С. 350-353.
8. 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. Т. 9. № 3. С. 34-45.
9. Барсуков Ю.А. Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения. М., 2019. С. 274-341.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Version 4.0. 2009.
11. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // Вестник АМН СССР. 1976. № 6. С. 13-19.
12. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological Features of Rectal Cancer after Preoperative Radiochemotherapy // Int. J. Colorectal Dis. 1997. T.12, № 1. P. 19-23.

## REFERENCE

1. Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as a New Approach to Improving the Efficiency of Radiation Therapy of Tumors. *Materialy Vsesoyuznoy Konferentsii Radiomodifikatory v Luchevoy Terapii Opukholey* = Proceedings of the All-Union Conference Radiomodifiers in Radiation Therapy of Tumors. Obninsk, 8-10 December, 1982 g. Obninsk Publ., 1982. P. 126-127 (In Russian).
2. *Materialy XI Syezda Rossiyskogo Soyuza Rektorov* = Materials of the XI Congress of the Russian Union of Rectors. St. Petersburg, 26 April, 2018. St. Petersburg Publ., 2018 (In Russian).
3. Maleyeva K.P., Karimov N.A., Mulatov A.A., et al. Radiosensitivity of Tumors and Methods of Radiomodification. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik* = European Student Scientific Journal. 2018;2:22 (In Russian).
4. Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V., et al. *Radiomodifikatsiya pri Luchevoy Terapii Bolnykh so Zlokachestvennyimi Opukholyami* = Radio Modification in Radiation Therapy of Patients with Malignant Tumors. Guidelines. Moscow Publ., 1996. 11 p. (In Russian).
5. Barsukov I.A., Tkachev S.I., Nikolaev A.V., et al. Preoperative Thermoradiotherapy in the Combined Treatment of Rectal Tumors Is the Inferior Ampullar Segment. *Problems in Oncology*. 1999;45;6:665-669.
6. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Knysh B.I., et al. Combined Treatment of Rectal Cancer Applying Preoperative Irradiation and Several Radiomodifiers. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2008;53;2:25-31 (In Russian).
7. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Knysh B.I., et al. Combined Treatment for Rectal Cancer Using Different Radiomodification Means. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology. 2008;54;3:350-353 (In Russian).
8. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Knysh B.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 (In Russian).
9. Barsukov Yu.A. Cancer of the Rectum and Anal Canal: Prospects for Combined Treatment. Moscow Publ., 2019. P. 274-341. (In Russian).
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Version 4.0. 2009.
11. Lavnikova G.A. Some Patterns of Radiation Pathomorphosis of Human Tumors and Their Practical Use. *Vestnik AMN SSSR*. 1976;6:13-19 (In Russian).
12. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological Features of Rectal Cancer after Preoperative Radiochemotherapy. *Int. J. Colorectal Dis*. 1997;12;1:19-23.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 17.01.2022. Принята к публикации: 15.03.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 17.01.2022. Accepted for publication: 15.03.2022.