

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МИРЗАХАНОВА Инга Сергеевна

**КРУПНОФРАКЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ
С ОНКОТЕРМИЕЙ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ХИМИОЛУЧЕВОМ
ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

академик РАН, д.м.н, профессор

Солодкий Владимир Алексеевич

Москва - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ (обзор литературы)	10
1.1. Эпидемиология и клиническая значимость рака прямой кишки	10
1.2. Эволюция терапии рака прямой кишки: от изолированного хирургического подхода к предоперационной лучевой терапии в составе комбинированного лечения рака прямой кишки	11
1.3. Пролонгированный курс химиолучевой терапии и «короткий» курс лучевой терапии: сравнительная эффективность и ограничения	14
1.4. Лекарственная терапия и радиосенсибилизация в предоперационном лечении рака прямой кишки	17
1.5. Интервал до операции, опухолевый регресс и ограничения хирургического этапа	20
1.6. Адьювантная химиотерапия и предпосылки перехода к тотальной неоадьювантной терапии	21
1.7. Тотальная неоадьювантная терапия: современные модели и нерешённые вопросы	23
1.8. Онкотермия (локальная модулируемая электрогипертермия) как метод физической радио- и химиомодификации при раке прямой кишки	28
1.9. Крупнофракционные высокодозные режимы в лучевой терапии рака прямой кишки: от клинических предпосылок к современным ограничениям.....	34
1.10. Радиобиологическое и клинико-дозиметрическое обоснование крупнофракционной лучевой терапии с разовой очаговой дозой 10 Грей однократно в составе комплексной предоперационной терапии рака прямой кишки	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. Дизайн исследования.....	45
2.1.1. Этические аспекты	45
2.1.2. Критерии включения и исключения.....	46
2.1.3. Описание дизайна исследования	47
2.2. Методы обследования пациентов.....	52
2.2.1. Клиническое, эндоскопическое и морфологическое обследование.....	53
2.2.2. Лабораторное и рентгенологическое обследование	53
2.2.3. Магнитно-резонансная томография малого таза	53
2.3. Регистрируемые клинико-морфологические характеристики	55
2.4. Предлучевая подготовка	56
2.4.1. Подготовка к лучевой терапии и топометрическая компьютерная томография.....	56
2.4.2. Оконтуривание мишеней и органов риска	57
2.4.3. Дозиметрическое планирование и верификация	59
2.5. Характеристика методов лечения	60
2.5.1. Пролонгированный и короткий курсы лучевой терапии в предоперационном лечении рака прямой кишки.....	60
2.5.2. Комплексная программа предоперационной лучевой терапии с однократной крупнофракционной лучевой терапией	61
2.5.3. Методика онкотермии (локальной модулируемой электрогипертермии)....	64
2.5.4. Неоадьювантная полихимиотерапия в исследуемой подгруппе «высокодозной» лучевой терапии	66
Клинический пример реализации разработанной методики крупнофракционной лучевой терапии в сочетании с онкотермией	67
2.5.5. Хирургический этап.....	70
2.6. Методы оценки эффективности лечения.....	71

2.6.1. Магнитно-резонансная оценка ответа.....	71
2.6.2. Морфологическая оценка лечебного патоморфоза.....	71
2.6.3. Оценка результатов лечения	72
2.7. Оценка безопасности, токсичности и послеоперационных осложнений	74
2.8. Организационно-экономическая оценка лучевого этапа	78
2.9. Методы статистической обработки.....	78
ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНОЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ - РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	80
3.1. Непосредственные результаты лечения в подгруппах «высокодозной» лучевой терапии.....	80
3.1.1. Магнитно-резонансная оценка опухолевого ответа	80
3.1.2. Оценка опухолевого ответа после хирургического этапа лечения.	82
3.1.3. Морфологический ответ и лечебный патоморфоз.....	83
3.2. Оценка токсичности и послеоперационных осложнений.....	89
3.2.1. Ранние и поздние лучевые повреждения в группе «высокодозной» лучевой терапии	89
3.2.2. Гематологическая токсичность в период неоадьювантной полихимиотерапии в группе «высокодозной» лучевой терапии.....	91
3.2.3. Послеоперационные осложнения	92
3.2.4. Оценка переносимости онкотермии.....	93
3.2.5. Общая оценка переносимости лечения, обсуждение результатов оценки переносимости лечения	94
3.3. Оценка отдалённых результатов лечения.....	96
3.3.1. Общая выживаемость	97
3.3.2. Болезнь-специфическая выживаемость	98
3.3.3. Безрецидивная выживаемость	100
3.3.4. Обсуждение отдалённых результатов лечения	104
3.4. Организационно-экономическая оценка лучевого этапа.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
ВЫВОДЫ	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 — Хронологическая схема программы лечения с применением короткого курса лучевой терапии с разовой очаговой дозой 5 грей в пяти фракциях ...	139
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 — Хронологическая схема разработанной комплексной программы лечения с применением крупнофракционной лучевой терапии и онкотермии (локальной модулируемой электрогипертермии, ЛМЭГТ).....	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Рак прямой кишки (РПК) относится к числу наиболее распространённых злокачественных новообразований и сохраняет высокую медико-социальную значимость. В 2025 году в Российской Федерации впервые зарегистрировано 25 893 случая злокачественных новообразований прямой кишки, ануса и анального канала. При этом 34,4 % опухолей были выявлены на III стадии и 19,5 % - на IV стадии заболевания [22].

Основным методом радикального лечения РПК остаётся хирургическое вмешательство. Внедрение тотальной мезоректумэктомии позволило значительно улучшить локорегионарный контроль, но при местнораспространённом раке прямой кишки результаты лечения определяются также степенью регресса опухоли и риском отдалённого метастазирования. Это послужило основанием для широкого применения предоперационной лучевой и химиолучевой терапии [66, 75, 98, 103].

В настоящее время основными вариантами предоперационной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) являются пролонгированный курс химиолучевой терапии (ХЛТ) и короткий курс ДЛТ с разовой очаговой дозой (РОД) 5 Гр за 5 фракций [67, 113]. Сохраняющийся риск отдалённого метастазирования стал основанием для переноса системной полихимиотерапии (ПХТ) на предоперационный этап и формирования концепции тотальной неоадьювантной терапии, эффективность которой изучена в исследованиях RAPIDO, PRODIGE-23, OPRA и STELLAR [80, 83, 88, 116].

В рамках тотальной неоадьювантной терапии особое значение приобретает продолжительность лучевого этапа и возможность раннего начала системной лекарственной терапии. Короткий курс ДЛТ позволяет существенно уменьшить количество сеансов, поэтому дальнейшее сокращение продолжительности ДЛТ при сохранении противоопухолевой

эффективности и приемлемой токсичности представляет клинический интерес.

В отечественной онкологии ранее изучались режимы предоперационной крупнофракционной ДЛТ с использованием однократных доз 7,5-13 Гр [3, 6, 26]. При этом хирургическое лечение выполнялось непосредственно после ДЛТ или в течение 24 часов. Однако опыт применения «высокодозной» 10 Гр однократной ДЛТ в рамках современной концепции тотальной неоадьювантной терапии (с последующей консолидирующей ПХТ и отсроченным хирургическим этапом лечения) в отечественной и зарубежной литературе отсутствует.

Одним из способов усиления противоопухолевого эффекта лучевой и лекарственной терапии является применение физических модификаторов. В ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России накоплен опыт применения онкотермии (локальной модулируемой электрогипертермии, ЛМЭГТ) в качестве метода радио- и химиомодификации при глиомах высокой степени злокачественности и рака шейки матки [15, 16].

Вместе с тем, результаты применения онкотермии в качестве радиосенсибилизации при ДЛТ и химиосенсибилизации в процессе неоадьювантной ПХТ в программах предоперационного лечения РПК изучены лишь в отдельных завершенных зарубежных исследованиях [33, 72, 135].

Необходимость изучения безопасности и эффективности применения в программе тотальной неоадьювантной терапии РПК крупнофракционной однократной ДЛТ с РОД 10 Гр с последующей консолидирующей неоадьювантной ПХТ на фоне радиосенсибилизации и химиосенсибилизации онкотермией; оценка непосредственных результатов комплексного лечения после завершающего отсроченного хирургического этапа послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизировать предоперационное химиолучевое лечение у больных раком прямой кишки в рамках тотальной неоадьювантной терапии.

Задачи исследования

1. Обосновать и разработать комплексную методику предоперационного химиолучевого лечения с использованием «высокодозной» дистанционной лучевой терапии в режиме крупного фракционирования с РОД 10 Грей однократно с применением радиосенсибилизации в виде онкотермии и химиорадиосенсибилизацией капецитабином в день проведения лучевой терапии.

2. Разработать и применить методику последующей неоадьювантной полихимиотерапии после лучевой терапии в сочетании с онкотермией в рамках программы тотальной неоадьювантной терапии.

3. Оценить непосредственные результаты тотальной неоадьювантной терапии в подгруппах «высокодозной» лучевой терапии.

4. Оценить показатели общей, безрецидивной, болезнь-специфической выживаемости больных раком прямой кишки, которым проведена тотальная неоадьювантная терапия в группах пролонгированного курса химиолучевой терапии и «высокодозной» лучевой терапии.

Научная новизна

Впервые разработана методика комплексной предоперационной терапии рака прямой кишки, включающая проведение крупнофракционной лучевой терапии с РОД 10 Гр однократно в сочетании с отсроченным хирургическим лечением после неоадьювантной полихимиотерапии.

Впервые при тотальной неоадьювантной терапии рака прямой кишки применена онкотермия в качестве компонента радиосенсибилизации на этапе предоперационной дистанционной лучевой терапии и в качестве

химиосенсибилизации при последующей неоадьювантной полихимиотерапии.

Теоретическая и практическая значимость

В работе получены новые данные о возможности применения крупнофракционной предоперационной дистанционной лучевой терапии с РОД 10 Гр однократно в составе тотальной неоадьювантной терапии рака прямой кишки. Изучены непосредственные и отдалённые результаты комплексной программы тотальной неоадьювантной терапии, включающей ДЛТ, радиосенсибилизацию онкотермией, химиорадиосенсибилизацию капецитабином, последующую системную ПХТ в комбинации с онкотермией и отсроченное хирургическое лечение. Полученные результаты дополняют существующие представления о применении крупнофракционных режимов предоперационной ЛТ при РПК.

Изучена возможность применения онкотермии на двух этапах предоперационного лечения: в качестве компонента радиосенсибилизации при проведении крупнофракционной ЛТ и в качестве химиосенсибилизатора на фоне последующей системной ПХТ. Полученные данные характеризуют переносимость такого сочетания в разработанной программе комплексного лечения.

Разработана и клинически применена программа комплексного предоперационного лечения больных РПК, включающая крупнофракционную ЛТ с РОД 10 Гр однократно в сочетании с онкотермией и капецитабином, последующее проведение четырёх курсов ПХТ по схеме CAPEOX с применением онкотермии на фоне первых трёх курсов и отсроченное хирургическое вмешательство.

Разработанная программа тотальной неоадьювантной терапии при РПК может быть воспроизведена в специализированных онкологических учреждениях, располагающих линейным ускорителем и оборудованием для проведения онкотермии. Определены последовательность лечебных этапов,

сроки начала системной ПХТ, методика проведения онкотермии, принципы предлучевой подготовки, оконтуривания и дозиметрического планирования.

По результатам проведённого исследования применение однократного крупнофракционного режима ДЛТ не сопровождалось увеличением выраженности острых лучевых реакций и гематологической токсичности по сравнению с классическим коротким курсом ЛТ. Полученные данные позволяют использовать разработанную методику ДЛТ в предоперационном лечении рака прямой кишки.

Применение крупнофракционного режима позволяет сократить число сеансов ДЛТ с пяти до одного, расчётная стоимость лучевого этапа лечения при этом снижается на 80 %. Сокращение продолжительности лучевого этапа позволяет в более ранние сроки перейти к последующей системной полихимиотерапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная в рамках программы тотальной неоадьювантной терапии рака прямой кишки методика «высокодозной» ДЛТ в режиме однократного крупного фракционирования с РОД 10 Гр с применением радиосенсибилизации онкотермией обладает хорошей переносимостью и сопоставимой эффективностью в сравнении с классическими режимами химиолучевого лечения.

2. Применение онкотермии на этапе предоперационной крупнофракционной дистанционной лучевой терапии с РОД 10 Гр однократно в качестве радиосенсибилизации и на этапе неоадьювантной полихимиотерапии тотальной неоадьювантной терапии рака прямой кишки в качестве химиосенсибилизации характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием токсичности и может быть рассмотрено в качестве перспективного компонента комплексного лечения рака прямой кишки.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертации внедрены в деятельность отделения дистанционной радиотерапии взрослых ФГБУ «Российский научный центр

рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, использованы в учебном процессе при подготовке ординаторов, аспирантов и практикующих врачей, повышающих квалификацию.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях: VI Международный Форум онкологии и радиотерапии (Москва, сентябрь 2023); I Конгрессе Международного общества клинической физиологии и патологии (ISCPP2023) (Москва, октябрь 2023); Междисциплинарная научно-практическая онкологическая конференция «Волжские огни IX» (Нижний Новгород, октябрь 2026 г.).

Апробация диссертации состоялась 15.10.2026 г. на совместном заседании научно-практической конференции и учёного совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России протокол № 5. Работа рекомендована к защите.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы, представленные в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание учёной степени. 1 статья опубликована в журнале, входящем в систему SCOPUS, а также подана и принята к рассмотрению заявка на выдачу патента РФ № 2026117053.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 135 источников, из них 27 отечественных и 108 иностранных. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 21 рисунком.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология и клиническая значимость рака прямой кишки

Колоректальный рак (КРР) относится к числу наиболее распространённых злокачественных новообразований и сохраняет высокую медико-социальную значимость в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. По оценкам проекта GLOBOCAN за 2024 год, опубликованным Sung и соавт. в 2026 году, в мире произошло 2 041 007 новых случаев КРР и 917 895 смертей от этого заболевания. КРР занял третье место в структуре онкологической заболеваемости и второе место среди причин смерти от злокачественных опухолей [58].

Рак прямой кишки (РПК) представляет собой самостоятельную клиническую проблему внутри группы КРР. Это связано не только с его распространённостью, но и с анатомическими особенностями малого таза, высоким значением локорегионарного контроля, риском отдалённого метастазирования и существенным влиянием лечения на функциональные результаты. Терапия РПК определяет не только онкологические исходы, но и качество жизни пациента (включая функцию дефекации, мочеполовую функцию), учитывает вероятность формирования постоянной колостомы и возможность органосохраняющего подхода.

В Российской Федерации в 2025 году впервые в жизни было выявлено 721 690 случаев злокачественных новообразований, что на 3,3% больше, чем в 2024 году [4, 22]. На долю рака прямой кишки приходилось 3,6% контингента пациентов, состоявших под диспансерным наблюдением. Распространённость злокачественных новообразований прямой кишки, ануса и анального канала (C20–C21) составила 111,2 на 100 тыс. населения. В 2025 году в этой группе локализаций впервые выявлено 25 893 случая; III стадия была установлена в 34,4%, IV - в 19,5% случаев. Таким образом, суммарная доля III–IV стадий составила 53,9%. Одногодичная летальность для более

широкой группы локализаций C19–C21 снизилась с 23,8% в 2015 году до 15,9% в 2025 году [22]. В структуре ЗНО мужского населения Российской Федерации РПК и рак анального канала занимают 9-е место и составляют 4,3% всех впервые выявленных случаев. У женщин удельный вес данной локализации составляет 3,3%, что также позволяет отнести её к числу наиболее распространённых опухолей [4].

При РПК эффективность лечения определяется не только радикальностью удаления первичной опухоли, но и качеством локорегионарного контроля, своевременным воздействием на микрометастазы и сохранением функциональных результатов. Эти обстоятельства обусловили развитие периоперационных мультимодальных стратегий и постепенный отход от изолированного хирургического подхода. В связи с этим дальнейшее рассмотрение целесообразно начать с эволюции терапии РПК и определения роли предоперационной лучевой терапии в составе комбинированного лечения РПК.

1.2. Эволюция терапии рака прямой кишки: от изолированного хирургического подхода к предоперационной лучевой терапии в составе комбинированного лечения рака прямой кишки

Первые убедительные данные о преимуществах комбинированного подхода были получены в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) послеоперационной терапии. В исследовании GITSG G1-7175 227 пациентов после радикального хирургического лечения были проспективно рандомизированы в 1975-1980 гг. в четыре группы: наблюдение без адъювантной терапии, послеоперационная ЛТ, химиотерапия либо химиолучевая терапия (ХЛТ). В опубликованных результатах 1985 г. частота рецидивов была максимальной в группе только хирургического лечения (55%) и минимальной при комбинированной адъювантной терапии (33%); время до рецидива было статистически значимо больше при сочетании лучевой и химиотерапии по сравнению с одной операцией ($p < 0,009$), при этом статистически значимых различий в общей выживаемости между всеми

четырьмя группами на данном этапе наблюдения не получено [57]. В исследовании NSABP R-02 (2000 г.) добавление ЛТ к послеоперационной химиотерапии снизило 5-летнюю частоту локорегионарных рецидивов с 13 до 8%, хотя значимого улучшения ОВ получено не было [112].

Эти исследования показали, что хирургическое лечение само по себе не обеспечивает достаточного локорегионарного контроля у части больных РПК. Вместе с тем, проведение послеоперационной ЛТ является сложной задачей, что обусловлено изменившимися анатомо-топографическими особенностями после хирургического лечения: в зону послеоперационного ложа могут смещаться петли тонкой кишки, что увеличивает дозовую нагрузку на критические структуры и повышает риск развития ранних и поздних лучевых осложнений, включая развитие несостоятельности анастомоза, стриктуры и свищи.

На этом фоне стала развиваться концепция предоперационной ЛТ. В исследовании группы шведских ученых (Swedish Rectal Cancer Trial 1987-1990 гг, основные результаты были опубликованы в 1997 г., $n=1168$ больных) предоперационная ЛТ (5 Гр x 5 фракций) с последующим хирургическим этапом позволила достоверно снизить частоту местных рецидивов (11% против 27%; $p < 0,001$) и улучшить пятилетнюю ОВ в сравнении с изолированным хирургическим лечением (58% против 48%; $p < 0,004$) [121]. Следует учитывать, что набор пациентов завершился до широкого внедрения стандартизированной ТМЭ, развитие которой в начале 1990-х годов существенно улучшило качество хирургического лечения [76]. Поэтому высокая частота местных рецидивов в контрольной группе могла быть частично связана с особенностями хирургической техники того периода. Тем не менее исследование имело принципиальное значение, показав способность предоперационного облучения снижать риск локорегионарного рецидива [121].

Дальнейшее подтверждение роли предоперационной ЛТ было получено в нидерландском исследовании Dutch TME trial, включившем 1861 пациента с

резектабельным РПК, рандомизированных в 1996-1999 гг. в группу короткого курса ЛТ с последующей ТМЭ и группу только ТМЭ. Первичные результаты исследования были опубликованы Kapiteijn и соавт. в 2001 г. [99]. При последующем длительном наблюдении той же рандомизированной когорты, опубликованном van Gijn и соавт. в 2011 г. [100], 10-летняя кумулятивная частота локальных рецидивов составила 5% после предоперационной ЛТ против 11% после одной ТМЭ ($p < 0,0001$), при отсутствии статистически значимого улучшения ОВ в общей популяции.

Ключевым рандомизированным исследованием, сравнившим предоперационную и послеоперационную ХЛТ, стало CAO/ARO/AIO-94 (2004 г.). У 823 пациентов с резектабельным местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) предоперационная ХЛТ не улучшила пятилетнюю ОВ по сравнению с послеоперационной, однако достоверно снизила частоту локальных рецидивов - 6% против 13% ($p = 0,006$), а также сопровождалась меньшей частотой острых и поздних токсических реакций III-IV степени: 27% против 40% ($p = 0,001$) и 14% против 24% ($p = 0,01$) соответственно, а также увеличением частоты сфинктерсохраняющих операций (39% против 15%, $p = 0,004$) [104].

Отдельное значение имеет мультицентровое исследование 2009 года MRC CR07/NCIC - CTG C016, в котором сравнивались предоперационный короткий курс ЛТ и селективный послеоперационный курс ХЛТ у пациентов с неблагоприятными патоморфологическими факторами (прежде всего с вовлечением циркулярного края резекции (ЦКР)). Предоперационный подход улучшил 3-летнюю БРВ - 77,5% против 71,5% ($p = 0,013$) - и снизил частоту локальных рецидивов - 4,4% против 10,6% ($p < 0,0001$). Это подтвердило преимущество предоперационного облучения для профилактики локорегионарного рецидива при РПК [101].

Современный отечественный опыт применения предоперационной дистанционной ЛТ (ДЛТ) представлен исследованием ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, включившим 128 больных раком прямой кишки,

получавших комплексное лечение в 2014- 2023 гг. При медиане наблюдения 29 месяцев 3-летняя общая выживаемость составила $83,9 \pm 4,0\%$, БСВ - $87,1 \pm 3,7\%$, БРВ - $77,8 \pm 4,3\%$, а выживаемость без локорегионарного прогрессирования - $90,7 \pm 3,2\%$. При этом ранних и поздних постлучевых реакций III степени и выше не отмечено, изолированных локальных и регионарных рецидивов не зарегистрировано, а прогрессирование заболевания было связано преимущественно с отдалённым метастазированием. Эти данные подтверждают значимость предоперационной ЛТ как эффективного локального компонента комплексного лечения и одновременно подчёркивают актуальность дальнейшей системной интенсификации терапии в рамках тотальной неoadъювантной терапии (ТНТ) [20].

Таким образом предоперационная ЛТ/ХЛТ является важным компонентом комбинированного лечения РПК, поскольку позволяет снизить риск локорегионарного рецидива, уменьшить вероятность положительного ЦКР, повысить вероятность выполнения резекции без микроскопического определения остаточной опухоли (R0-резекции) и создать условия для возможного сфинктеросохраняющего хирургического лечения.

После обоснования целесообразности предоперационного подхода к ЛТ/ХЛТ следующим принципиальным вопросом является определение оптимального режима ЛТ – пролонгированный курс ЛТ (ПКЛТ) или короткий курс ЛТ.

1.3. Пролонгированный курс химиолучевой терапии и «короткий» курс лучевой терапии: сравнительная эффективность и ограничения

В клинической практике сформировались два основных режима предоперационного лучевого воздействия: пролонгированный курс химиолучевой терапии (ХЛТ) в режиме классического фракционирования и короткий курс ЛТ в режиме гипофракционирования [21]. Пролонгированный курс ХЛТ предполагает подведение СОД $45-50,4$ Гр за 25-28 фракций на фоне лекарственной радиосенсибилизации фторпиримидинами. Короткий курс ЛТ

подразумевает проведение ЛТ с РОД 5 Гр за 5 последовательных фракций до СОД 25 Гр [13].

Существование двух стандартных режимов предоперационной ЛТ объясняется их различной клинической логикой. Пролонгированный курс ХЛТ исторически рассматривался как предпочтительный вариант в ситуациях, когда необходимо добиться выраженного регресса опухоли, снижения стадии заболевания, уменьшения риска получения положительного циркулярного края резекции (ЦКР) и повышения вероятности R0-резекции. Пролонгированный курс ХЛТ создаёт условия для постепенной реализации опухолевого ответа, а одновременное применение фторпиримидинов на фоне ЛТ усиливает радиочувствительность опухолевых клеток.

Короткий курс ЛТ получил широкое распространение благодаря организационной простоте, меньшей длительности и возможности быстрого перехода к следующему этапу лечения. Данный режим не только обладает организационными преимуществами для пациента и лечебного учреждения, но и обеспечивает возможность более ранней интеграции системной полихимиотерапии (ПХТ), что особенно важно в современном подходе - тотальной неоадьювантной терапии (ТНТ). По данным отечественной литературы изучались различные режимы гипофракционирования, в частности с РОД 4 Гр до СОД 40 Гр, продемонстрировавшие возможность сокращения продолжительности неоадьювантной ХЛТ. В данном исследовании авторы сопоставили непосредственные результаты классического пролонгированного курса ХЛТ и гипофракционированного режима ХЛТ с РОД 4 Гр при МРРПК [11].

Одним из первых рандомизированных исследований, непосредственно сравнивших пролонгированный курс ХЛТ и короткий курс ЛТ при МРРПК, стало исследование Вујко и соавт. (2006 г.), включившее 312 пациентов. Больные были рандомизированы в группу короткого курса ЛТ в режиме 5 Гр x 5 фракций с последующим хирургическим лечением в течение 7 дней либо в группу пролонгированного курса ХЛТ до СОД 50,4 Гр на фоне 5-фторурацила

и лейковорина с операцией через 4-6 недель. При медиане наблюдения 48 месяцев статистически значимых различий между группами по ОВ, БРВ, частоте локальных рецидивов и поздней тяжёлой токсичности выявлено не было [74].

В другом рандомизированном исследовании Polish II (2016 г.) у пациентов с клинической стадией cT4 или cT3 опухолями сравнивали короткий курс ЛТ 5 Гр x 5 фракций с последующей консолидирующей ПХТ FOLFOX и пролонгированный курс ХЛТ до СОД 50,4 Гр. При медиане наблюдения 35 месяцев, ОВ выше в группе короткий курс ЛТ 73% против 65% ($p=0,046$), острая токсичность ниже в группе короткого курса ЛТ 75% против 83% ($p = 0.006$) [70]. При медиане наблюдения 7 лет этого же исследования: различия в ОВ стали статистически незначимыми, а на 8-летнем рубеже ОВ составила 49% в обеих группах; различий по БРВ, частоте локорегионарных рецидивов и отдалённого метастазирования также не выявлено [71].

В рандомизированном исследовании TROG 01.04 сравнивали короткий курс ЛТ 25 Гр за 5 фракций с ранним хирургическим лечением и пролонгированный курс ХЛТ до СОД 50,4 Гр на фоне 5-фторурацила с операцией через 4-6 недель. Пролонгированный курс ХЛТ обеспечил более высокую частоту полного патоморфологического ответа (pCR) - 15% против 1%, а также более выраженное снижение стадии опухоли - 45% против 28%. При этом значимых различий по частоте положительного ЦКР, частоте выполнения сфинктеросохраняющих операций, поздней токсичности и отдалённым результатам выявлено не было. В подгрупповом анализе была отмечена тенденция к лучшему локальному контролю после пролонгированного курса ХЛТ у пациентов с опухолями, расположенными менее чем в 5 см от анального края [113].

Особое значение для понимания роли короткого курса ЛТ имеет интервал между завершением ЛТ и хирургическим этапом. В исследовании Stockholm III (2017 г.) пациенты были распределены между 3 группами: короткого курса ЛТ с последующей операцией в течение одной недели,

короткого курса ЛТ с отсроченной операцией через 4-8 недель и пролонгированный курс ХЛТ с операцией через 4-8 недель. При медиане наблюдения 5,2 года статистически значимых различий между тремя группами по частоте локальных рецидивов ($p=0,52$), отдалённого метастазирования ($p=0,33$), ОВ ($p=0,62$) и БРВ ($p=0,92$) получено не было. При этом короткий курс ЛТ с отсроченной операцией сопровождался меньшей частотой послеоперационных осложнений по сравнению с коротким курсом ЛТ с хирургическим этапом в ранние сроки (41% против 53%, $p=0,001$) [87].

Наличие двух стандартных подходов формирует основание для дальнейшего анализа способов усиления эффекта предоперационной ЛТ. Первым и наиболее изученным направлением такого усиления является лекарственная радиосенсибилизация фторпиримидинами. Физические методы радиомодификации требуют отдельного рассмотрения в контексте современных мультимодальных программ лечения.

1.4. Лекарственная терапия и радиосенсибилизация в предоперационном лечении рака прямой кишки

Одним из ключевых направлений развития предоперационного лечения РПК стало сочетание ЛТ с ПХТ. Наибольшее клиническое значение в этом контексте получили препараты фторпиримидинового ряда: 5- фторурацил и капецитабин, обладающие радиосенсибилизирующим действием. Значение фторпиримидинов было подтверждено в исследовании FFCD 9203 (2006 г.), где сравнивали предоперационную ЛТ с одновременной ХЛТ с использованием фторпиримидинов. Добавление химиотерапии сопровождалось улучшением локального контроля (ЛК): частота локальных рецидивов составила 8,1% против 16,5% в группе только ЛТ ($p = 0,004$). Кроме того, была отмечена более высокая частота pCR - 11,4% против 3,6% ($p < 0,0001$). Эти данные стали одним из оснований для закрепления фторпиримидинов в качестве стандартных радиосенсибилизаторов при предоперационной ХЛТ [102].

Капецитабин, являясь пероральным пролекарством 5-фторурацила, занял важное место в предоперационном лечении благодаря удобству применения и возможности поддержания цитостатического воздействия в дни проведения ЛТ. На основе этого был сформирован базовый алгоритм предоперационной ХЛТ: ЛТ обеспечивает локальное воздействие, а фторпиримидины усиливают её эффект за счёт лекарственной радиосенсибилизации.

Однако дальнейшие попытки повысить результативность предоперационной ХЛТ добавлением новых препаратов оказались менее однозначными. Наиболее активно изучалось включение оксалиплатина, обладающего самостоятельной активностью при КРР. В исследовании ACCORD 12/0405 - PRODIGE 2 (2012 г.) добавление оксалиплатина к капецитабину на фоне предоперационной ХЛТ не привело к значимому улучшению частоты pCR, локального контроля (ЛК), БСВ и частоты сфинктерсохраняющих операций [39]. В исследованиях STAR-01 (2011 г.) и NSABP R-04 (2015 г.) добавление оксалиплатина к фторпиримидину во время предоперационной ХЛТ не улучшило изученные показатели эффективности, но сопровождалось увеличением токсичности [82, 105]. В исследовании PETACC-6 (2021 г.), где оксалиплатин добавляли как на предоперационном этапе, так и к послеоперационной химиотерапии, улучшения БРВ также не получили; переносимость лечения при этом ухудшилась [96].

Более благоприятные результаты были получены в исследовании CAO/ARO/AIO-04 (2015 г.), где включение оксалиплатина в периоперационную программу сопровождалось улучшением 4-летней БРВ в исследовательской группе (75,9% против 71,2%, $p=0,03$). Однако различий по 3 - летней ОВ выявлено не было (88,7% против 88,0%, отношение рисков (OR) =0,96), в то же время не было отмечено различий между группами в общей частоте и тяжести токсических реакций, что сохраняет вопрос о возможности применения оксалиплатина как компонента радиосенсибилизации [89].

Попытки улучшить эффект ХЛТ за счёт иринотекана и моноклональных антител также не привели к лучшим результатам лечения МРРПК при их сочетании с ЛТ. В исследованиях II фазы сочетание иринотекана с фторпиримидинами и предоперационной ЛТ демонстрировало противоопухолевую активность [28, 98]. В адъювантном рандомизированном исследовании III фазы добавление иринотекана к 5-фторурацилу и лейковорину на фоне послеоперационной ХЛТ не улучшило ОВ, БРВ и ЛК и сопровождалось большей гематологической токсичностью [29]. Окончательные результаты рандомизированного исследования III фазы ARISTOTLE, опубликованные в 2026 г., также не подтвердили клинического преимущества добавления иринотекана к капецитабину на фоне предоперационной ХЛТ: при медиане наблюдения 78 месяцев 36-месячная БРВ составила 68% в группе иринотекана и 67% в группе стандартной ХЛТ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,68-1,23; $p=0,54$), тогда как токсичность III степени и выше отмечалась чаще при добавлении иринотекана (78% против 52%) [31]. Применение цетуксимаба, панитумумаба и бевацизумаба в периоперационном лечении РПК также не дало убедительного преимущества [30, 79, 94, 97, 127].

Накопленные клинические данные подтвердили роль фторпиримидинов как стандартных лекарственных радиосенсибилизаторов при предоперационной ХЛТ РПК. Вместе с тем дальнейшая интенсификация ХЛТ за счёт добавления оксалиплатина, иринотекана или таргетных препаратов не продемонстрировала устойчивого повышения эффективности, сопоставимого с риском увеличения токсичности. Это сформировало необходимость дальнейшего поиска способов усиления противоопухолевого эффекта предоперационного лечения. Одним из таких направлений поиска стал пересмотр временной структуры предоперационного этапа комбинированного лечения: интервал после предоперационной ХЛТ до операции с учетом возможности реализации опухолевого регресса и проведения консолидирующей ПХТ до хирургического вмешательства.

1.5. Интервал до операции, опухолевый регресс и ограничения хирургического этапа

Значение интервала между завершением предоперационной ЛТ/ХЛТ и хирургическим вмешательством определяется тем, что опухолевый регресс после лучевого воздействия продолжается во времени, а сам интервал может быть использован для проведения консолидирующей системной терапии.

Одним из первых РКИ, подтвердивших значение интервала до операции, стало французское исследование Lyon R90-01 (1999 г.). Пациентам проводилось предоперационное облучение до СОД 39 Гр за 13 фракций с последующей операцией через 2 недели или через 6 - 8 недель. Более длительный интервал сопровождался увеличением частоты клинических частичных и полных регрессий опухоли - 71% против 53% ($p=0,007$), а также улучшением патоморфологических результатов - 26% против 10,3% ($p=0,0054$). Частота послеоперационных осложнений была сопоставима между группами [64].

Значение сроков до хирургического вмешательства было дополнительно изучено в Stockholm III (2017 г.). В данном исследовании пациенты были распределены между тремя группами: короткого курса ЛТ с операцией в течение одной недели, короткого курса ЛТ с отсроченной операцией через 4-8 недель и пролонгированный курс ХЛТ с операцией через 4-8 недель. Значимых различий по локальным рецидивам, отдалённому метастазированию, ОВ и БРВ выявлено не было. Однако короткий курс ЛТ с отсроченной операцией сопровождался меньшей частотой послеоперационных осложнений по сравнению с операцией в ранние сроки [87].

Дальнейшие исследования продемонстрировали возможность использования интервала между ЛТ/ХЛТ и операцией для проведения консолидирующей ПХТ. Garcia- Aguilar и соавт. (2004 - 2012 гг., $n=259$) показали, что после завершения предоперационного ПКЛТ добавление 6 курсов mFOLFOX6 до хирургического этапа сопровождалось увеличением

частоты pCR. Наибольшая частота pCR была отмечена в группе с шестью курсами mFOLFOX6 - 38% против 18% у пациентов без консолидирующей химиотерапии [49].

Вместе с тем чрезмерное удлинение интервала не всегда приводит к значимым результатам. В исследовании GRECCAR- 6 (2012- 2015 гг., n=265) сравнивались 7-недельный и 11-недельный интервалы до операции после пролонгированного курса ХЛТ у пациентов с T3/T4 или Tх N+ РПК. Увеличение интервала не повысило частоту pCR: 15,0% против 17,4% соответственно ($p=0,598$). При этом в группе 11-недельного интервала была выше частота послеоперационных осложнений - 44,5% против 32,0% ($p=0,040$) [50].

Интервал между завершением предоперационной ЛТ/ХЛТ и хирургическим этапом стал терапевтически значимым компонентом лечебной стратегии, поскольку в этот период продолжается реализация опухолевого регресса и может проводиться системная ПХТ. Вместе с тем перенос части системного лечения в дооперационный период был связан не только с использованием интервала до операции, но и с ограничениями традиционной послеоперационной АХТ, что требует отдельного рассмотрения.

1.6. Адьювантная химиотерапия и предпосылки перехода к тотальной неоадьювантной терапии

Несмотря на снижение частоты локорегионарных рецидивов после внедрения ТМЭ и предоперационной ХЛТ, проблема отдалённого метастазирования остаётся одной из основных причин неудач лечения РПК, что обосновывает необходимость интеграции системной ПХТ в мультимодальную стратегию лечения данной группы больных.

Логичным этапом развития комбинированного лечения стало изучение роли адьювантной химиотерапии (АХТ). Теоретически её проведение после операции должно было уменьшить риск отдалённого метастазирования, однако результаты клинических исследований оказались неоднозначными. В исследовании EORTC 22921 (2014 г.) при первоначальном анализе отмечалась

тенденция к улучшению ОВ и выживаемости без прогрессирования у пациентов, получавших АХТ. Однако при более длительном наблюдении с медианой 10,4 года статистически значимого влияния АХТ на результаты лечения не оказала [54].

Метаанализ Petersen и соавт. (2012 г.), включающий 21 РКИ, показал снижение риска прогрессирования при использовании АХТ (на 17 %), однако большинство включённых исследований проводилось до широкого внедрения ТМЭ и не предусматривало обязательной предоперационной терапии, что ограничивает переносимость этих данных на современную клиническую практику [95].

Польза послеоперационной АХТ после предоперационной ХЛТ оценивалась в других исследованиях. В итальянском рандомизированном исследовании, результаты которого представлены Cionini и соавт. в 2010 г., 10-летняя ОВ составила 63,4 % в группе послеоперационной АХТ и 63,0 % в группе наблюдения. Эти данные не показали преимущества послеоперационной АХТ, однако источник представляет собой опубликованный тезис конференции, что следует учитывать при оценке убедительности результата [38].

Важной практической проблемой является не только спорная эффективность адъювантной терапии, но и её реальная выполнимость. После хирургического лечения пациенты могут сталкиваться с осложнениями, снижением функционального статуса, нарушением питания, наличием кишечной стомы и другими факторами, ограничивающими своевременное начало и завершение системного лечения. Ограниченная доказательная ценность адъювантной химиотерапии и снижение комплаентности после операции стали важными предпосылками переноса системного лечения на предоперационный этап. Эта логика легла в основу ТНТ, при которой ЛТ и системная ПХТ переносятся на дооперационный этап и рассматриваются как элементы единой мультимодальной стратегии лечения вместе с последующим хирургическим вмешательством.

1.7. Тотальная неоадьювантная терапия: современные модели и нерешённые вопросы

Тотальная неоадьювантная терапия (ТНТ) стала закономерным этапом развития предоперационного лечения МРРПК. Несмотря на существенное снижение частоты локорегионарных рецидивов после внедрения ТМЭ, предоперационной ЛТ и ХЛТ, проблема отдалённого метастазирования остаётся одной из основных причин неудач лечения [76, 99, 104]. Это определило необходимость более раннего воздействия на микрометастатический процесс и послужило основанием для переноса системной ПХТ на дооперационный этап.

ТНТ подразумевает проведение всей или значительной части системной ПХТ до хирургического вмешательства в сочетании с предоперационной ЛТ в различных режимах фракционирования - короткий курс ЛТ или пролонгированный курс ХЛТ [13, 85]. Такой подход позволяет раньше начать системное лечение, повысить вероятность завершения ПХТ в полном объёме, увеличить интервал до операции и создать условия для более выраженного опухолевого регресса. Дополнительное значение имеет возможность повышения частоты полного клинического ответа (сCR) и полного патоморфологического ответа (pCR), что расширяет перспективы органосохраняющего лечения у тщательно отобранных пациентов [44, 75, 77].

Одним из ранних исследований, продемонстрировавших реализуемость переноса системной ПХТ на предоперационный этап, стало испанское рандомизированное исследование II фазы GCR-3 (2015 г.). В нём сравнивали традиционную последовательность лечения - пролонгированный курс ХЛТ с последующей операцией и АХТ (группа А, n = 52) - с индукционной ПХТ перед ЛТ и хирургическим этапом (группа В, n = 56). При сопоставимых показателях ОВ ($p = 0,64$) и БРВ ($p = 0,85$) индукционная схема характеризовалась лучшей комплаентностью и более благоприятным профилем ранней токсичности. Это исследование не сформировало

окончательный стандарт, однако подтвердило безопасность и клиническую реализуемость переноса ПХТ в предоперационный период [37].

Дальнейшее развитие концепции ТНТ связано с крупными рандомизированными исследованиями III фазы. Одним из наиболее значимых стало исследование RAPIDO (2021 г.), в которое включались пациенты с МРРПК высокого риска прогрессирования, включая сТ4, сN2, вовлечение мезоректальной фасции (МРФ) и признаки экстрамуральной венозной инвазии (ЭМВИ). В экспериментальной группе проводился короткий курс ЛТ с последующей консолидирующей ПХТ - 6 курсов CAPOX или 9 курсов FOLFOX - и последующей ТМЭ. В контрольной группе проводился пролонгированный курс ХЛТ с последующей ТМЭ и адъювантной ПХТ FOLFOX/CAPOX. В первичном анализе исследования RAPIDO трёхлетняя частота неблагоприятных исходов, связанных с заболеванием, была ниже в группе тотальной неоадъювантной терапии, при этом частота отдалённых метастазов составила 20,0% и 26,8% соответственно ($p = 0,0048$) [116].

Особое значение имеют пятилетние результаты RAPIDO. При отсутствии значимых различий в ОБ - 81,7% против 80,2% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,70–1,19; $p = 0,50$) - была отмечена более высокая частота локорегионарных рецидивов в группе короткого курса ЛТ в составе ТНТ: 10% против 6% ($p = 0,027$) [69]. Эти данные имеют принципиальное значение для дальнейшего развития ТНТ: сокращение лучевого этапа и ранняя интеграция системной терапии могут улучшать контроль отдалённого метастазирования, однако требуют тщательной оценки локорегионарной безопасности.

В исследовании PRODIGE-23 461 пациент был рандомизирован между программой ТНТ и стандартным лечением. В экспериментальной группе шесть циклов индукционной mFOLFIRINOX предшествовали пролонгированному курсу ХЛТ и операции; после операции проводили адъювантную ПХТ. В контрольной группе выполняли пролонгированный курс ХЛТ, операцию и адъювантную ПХТ. Первичный анализ показал повышение частоты полного патоморфологического ответа до 27,8 % против

12,1 % [83]. При медиане наблюдения 82,2 месяца в обновлённом анализе семилетняя выживаемость без признаков заболевания составила 67,6 % против 62,5 % ($p = 0,048$), общая выживаемость - 81,9 % против 76,1 % ($p = 0,033$) [130]. Разные сроки анализа следует учитывать при интерпретации этих показателей.

Отдельное значение имеет последовательность ПХТ относительно лучевого этапа. В современных схемах ТНТ выделяют индукционную, консолидирующую и комбинированную, или «сэндвич»-модель. Индукционная ПХТ проводится до ЛТ/ХЛТ и направлена прежде всего на ранний контроль микрометастатического процесса. Консолидирующая ПХТ выполняется после завершения лучевого этапа и до операции, что позволяет увеличить интервал до хирургического вмешательства и дать время для реализации опухолевого регресса. Комбинированная модель предполагает проведение системной терапии как до, так и после лучевого этапа [129]. В исследовании 3.3. Мамедли, А.В. Плыновского, С.И. Ткачёва и соавт. представили лучшие результаты в группах пациентов, которым проводилась ХЛТ с консолидирующей и «сэндвич» ПХТ, в сравнении с группами больных классического пролонгированного курса ХЛТ на фоне химиорадиомодификации капецитабином и группой больных, которым проведена ХЛТ с радиомодификацией CAPEOX. Проведение CAPEOX в неoadьювантном лечении РПК сопровождалось увеличением частоты pCR до 17,48% против 7,95-8,28% ($p=0,021$) в контрольных группах и более высокой 5-летней БРВ - 71,5% против 56,9-65,6% [2].

Клиническое значение консолидирующей ПХТ было показано в исследовании OPRA (2022 г.), в которое включали ранее нелеченых пациентов со II–III стадией РПК. Сравнивались две последовательности ТНТ: индукционная ПХТ до ХЛТ и консолидирующая ПХТ после ХЛТ. При сопоставимых показателях БРВ и выживаемости без отдалённого метастазирования консолидирующая схема сопровождалась большей частотой cCR ($p = 0,007$) [88].

Важным подтверждением практической применимости короткого курса ЛТ в составе ТНТ стало исследование STELLAR (2022 г.), в котором сравнивали короткий курс ЛТ с 4 курсами CAPOX в консолидирующем режиме и пролонгированный курс ХЛТ. После операции в группе короткого курса ЛТ назначали 2 курса адъювантной CAPOX, в группе пролонгированного курса ХЛТ - 6 курсов CAPOX. При медиане наблюдения 35 месяцев были получены статистически значимые различия в ОБ в пользу короткого курса ЛТ с ПХТ - 86,5% против 75,1% ($p = 0,033$), при сопоставимых показателях БРВ, частоты метастазов и локальных рецидивов [80]. Результаты STELLAR дополнительно подтвердили возможность использования короткого курса ЛТ как компактного лучевого компонента ТНТ.

Вопрос оптимального объёма системной ПХТ в составе ТНТ остаётся предметом изучения. В проспективном шведском исследовании LARCT-US была применена укороченная по сравнению с RAPIDO программа: короткий курс ЛТ с РОД 5 Гр x 5 с последующим проведением четырех курсов CAPOX либо шестью курсами FOLFOX-6 и дальнейшим хирургическим лечением или динамическим наблюдением у пациентов с устойчивым полным клиническим ответом. В основной когорте LARCT-US частота полного ответа, включавшего pCR и устойчивый cCR, составила 24 %, а частота локорегионарных рецидивов - 6 %. При медиане наблюдения 4,8 года полученные результаты не свидетельствовали об ухудшении онкологических исходов при сокращении числа курсов CAPOX с шести, использованных в RAPIDO, до четырёх [132].

При последующем длительном наблюдении пациентов LARCT-US медиана наблюдения достигла 6,5 года. Пятилетняя частота локорегионарного рецидива составила 5,9 %, отдалённого метастазирования - 24,7 %. У пациентов с полным клиническим или патоморфологическим ответом локорегионарные рецидивы не зарегистрированы, а частота отдалённого метастазирования составила 3,7 % [68]. Эти данные подтверждают

возможность применения четырёх курсов САРОХ после короткого курса ЛТ как одного из клинически изученных вариантов системного компонента ТНТ.

Четыре курса САРОХ использовались и в других современных программах ТНТ. В исследовании II фазы NO-CUT пациентам со II-III стадией РПК проводили четыре курса САРОХ с последующей ХЛТ; полный объём ТНТ завершили 92 % пациентов [128]. В то же время вопрос оптимального числа курсов остаётся открытым. В опубликованном в 2026 г. ретроспективном сравнительном исследовании четырёх и шести курсов САРОХ увеличение числа курсов сопровождалось более высокой частотой полного патоморфологического ответа, тогда как двухлетняя БРВ статистически значимо не различалась [131]. Таким образом, 4 курса САРОХ обладают подтверждённой клинической реализуемостью.

Различия в дизайне RAPIDO, PRODIGE-23, OPRA и STELLAR затрудняют прямое сопоставление результатов и не позволяют рассматривать ТНТ как единый стандартизированный режим. Современная ТНТ представляет собой терапевтическую стратегию, внутри которой сохраняются нерешённые вопросы выбора режима ЛТ, последовательности системной ПХТ, локорегионарной безопасности и переносимости лечения. Особое значение имеет баланс между ранним воздействием на микрометастатический процесс, достижением выраженного локального опухолевого ответа и сохранением приемлемого профиля токсичности.

С клинической точки зрения короткий курс ЛТ обладает организационными преимуществами и позволяет сократить сроки комбинированного лечения РПК, однако данные RAPIDO подчёркивают необходимость контроля локорегионарной безопасности у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза. Пролонгированный курс ХЛТ традиционно ассоциируется с более выраженным опухолевым регрессом и чаще применяется при необходимости усиления локального ответа, особенно при низко расположенных опухолях. При этом ни один из подходов не решает

полностью проблему недостаточного клинического или патоморфологического ответа у части пациентов.

Следовательно, дальнейшее развитие ТНТ связано не только с выбором между коротким курсом ЛТ и пролонгированным курсом ХЛТ или изменением последовательности ПХТ, но и с поиском способов усиления локального опухолевого ответа без чрезмерного увеличения токсичности. В этом контексте особый интерес представляют два направления: крупнофракционные режимы ЛТ и физические методы радио- и химиомодификации, которые могут быть интегрированы в мультимодальные программы лечения и требуют отдельного рассмотрения.

1.8. Онкотермия (локальная модулируемая электрогипертермия) как метод физической радио- и химиомодификации при раке прямой кишки

Одним из направлений усиления противоопухолевого эффекта без прямой эскалации суммарной очаговой дозы (СОД) и чрезмерной интенсификации системной ПХТ являются физические методы радио- и химиомодификации. В современной радиобиологии термин «радиомодификация» используется как обобщающее понятие, обозначающее воздействия, способные изменять биологический эффект ионизирующего излучения. Радиосенсибилизация является частным вариантом радиомодификации и предполагает повышение чувствительности опухолевых клеток к ЛТ. В свою очередь, химиосенсибилизация отражает возможность усиления противоопухолевого действия лекарственной терапии.

Предоперационная ЛТ, ХЛТ в составе ТНТ позволяют снижать риск локорегионарного рецидива, повышать степень опухолевого регресса и создавать предпосылки для органосохраняющих подходов [88, 99, 104, 116]. Однако дальнейшее усиление противоопухолевого эффекта за счёт эскалации дозы ЛТ или интенсификации лекарственного лечения ограничивается риском токсичности и ухудшением переносимости комплексной терапии [84]. В этих условиях особый интерес представляют методы, способные повышать

биологическую эффективность лучевого и лекарственного воздействия без прямого увеличения СОД и без чрезмерного усиления системной ПХТ [82, 105].

Одним из наиболее изученных физических радиомодифицирующих методов является локальная гипертермия. Её потенциальный противоопухолевый эффект связывают с улучшением оксигенации опухолевой ткани, изменением микроциркуляции, нарушением репарации сублетальных повреждений ДНК, влиянием на клеточный цикл, повышением проницаемости клеточных мембран и усилением цитотоксичности ряда химиопрепаратов. Особое значение имеет воздействие гипертермии на гипоксические опухолевые клетки, которые отличаются сниженной чувствительностью к ЛТ [118]. Поэтому гипертермия рассматривается преимущественно не как самостоятельный противоопухолевый метод, а как физический фактор, способный за счет радиосенсибилизирующего и химиосенсибилизирующего воздействия усиливать эффект стандартного лучевого и лекарственного лечения.

Клинический интерес к гипертермии при РПК подтверждается рядом исследований, в которых изучалось её сочетание с ЛТ и ХЛТ [45, 73]. Song и соавт. (2001 г.) рассматривали улучшение оксигенации опухоли при мягкой гипертермии как один из механизмов повышения радиочувствительности [118]. Эти данные послужили основанием для дальнейшего изучения гипертермии как компонента предоперационных программ лечения РПК.

Отдельное значение имеет отечественный опыт применения локальной гипертермии в составе полирадиомодификации (ПРМ). Концепция ПРМ, разработанная С.П. Ярмоненко (1982 г.), предполагает сочетанное применение нескольких радиомодифицирующих воздействий с различными механизмами действия, направленных на повышение повреждения опухолевых клеток, включая радиорезистентные клеточные популяции. В отличие от изолированной радиосенсибилизации, ПРМ предполагает многофакторное воздействие на опухолевую ткань: через изменение оксигенации,

микроциркуляции, метаболического состояния, лекарственной чувствительности и репаративных процессов [27].

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина данная концепция была реализована в программах комбинированного лечения больных РПК с использованием короткого курса ЛТ (5 Гр x 5 фракций до СОД 25 Гр) и нескольких радиомодификаторов: локальной внутриместной СВЧ-гипертермии, внутриместного подведения метронидазола в составе полимерной композиции и перорального приёма капецитабина. В исследование Ю.А. Барсукова, С.И. Ткачёва, З.З. Мамедли и соавт. (2021 г.) был включен 241 пациент. Применение ПРМ сопровождалось общей токсичностью 33,4%, частотой послеоперационных осложнений 14,9%, выраженным ЛК с частотой локорегионарного рецидива 0,4% и 5-летней БРВ 80,5%. Сфинктеросохраняющие операции были выполнены у 86,7% пациентов. Лечебный патоморфоз III-IV степени был достигнут у 63 из 241 пациента (26,1%); в этой группе частота отдалённого метастазирования составила 6,3% против 19,7% при патоморфозе II степени и ниже ($p=0,01$) [111].

Клиническая реализуемость такого подхода была ранее показана в исследовании II фазы Ю.А. Барсукова, С.С. Гордеева, С.И. Ткачёва и соавт. (2013 г.), где ХЛТ сочеталась с локальной гипертермией и метронидазолом у больных МРРПК. Двухлетняя ОВ составила 91%, а двухлетняя БРВ - 83%. Результаты этих двух исследований, выполненных в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России подтверждает возможность включения физической радиомодификации в предоперационные программы лечения РПК [93].

В дальнейшем отечественная концепция ПРМ была реализована в лечении у пациентов с различным риском прогрессирования РПК. У больных высокого риска О.А. Власов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачёв и соавт. (2024 г.) применяли программу, включавшую пролонгированную ХЛТ в режиме 4 Гр x 10 фракций до СОД 40 Гр, системную лекарственную терапию, локальную

СВЧ-гипертермию и внутримектальное введение метронидазола. Лечебный патоморфоз III-IV степени был достигнут у 76,1% пациентов, 5-летняя БРВ составила 81,0%, частота локорегионарных рецидивов - 2,2%. Токсичность IV степени не была зарегистрирована, а запланированное лечение было завершено у всех больных [7].

При этом интенсификация ПРМ может сопровождаться увеличением токсичности. В исследовании Ю.А. Барсукова, З.З. Мамедли, В.А. Алиева, О.А. Власова и соавт. (2025 г.) у пациентов среднего риска токсические проявления были зарегистрированы у 31,3% больных при применении короткого курса ЛТ в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией, внутримектальным метронидазолом и капецитабином против 13,2% при коротком курсе ЛТ в монорежиме ($p=0,00001$). Несмотря на увеличение токсичности, запланированное лечение было завершено у всех пациентов [25]. Эти данные демонстрируют возможность усиления предоперационной ЛТ физическими и лекарственными радиомодификаторами, но одновременно подчёркивают необходимость сохранения приемлемого профиля переносимости и не позволяют изолированно оценить вклад каждого компонента ПРМ.

Несмотря на накопленный клинический опыт, классическая локальная гипертермия имеет ряд ограничений. К ним относятся сложность равномерного нагрева опухолевого объёма, необходимость температурного контроля, температурное воздействие на окружающие здоровые ткани, возможность болевого синдрома, ожогов и локальной токсичности. Эти факторы ограничивают широкое внедрение метода и обосновывают интерес к более современным вариантам физического воздействия, включая онкотермию [32, 134].

Онкотермия представляет собой метод физического воздействия, основанный на применении высокочастотного модулированного электромагнитного поля с частотой 13,56 МГц. Метод был предложен для клинического применения в 2001 году и рассматривается как вариант мягкой

гипертермии. В отличие от классической гипертермии, где основной терапевтической целью является достижение заданной температуры в опухоли, при онкотермии предполагается сочетание термозависимых и нетермических электромагнитных механизмов воздействия [23, 60].

По данным опубликованных работ, онкотермия характеризуется приемлемым профилем переносимости, как правило, не требует инвазивной термометрии и может применяться как дополнительный компонент комплексного лечения [33, 72]. Биологический эффект метода связывают не столько с повышением температуры, как, в основном, с электромагнитным воздействием на опухолевую ткань, включая влияние на клеточные мембраны, межклеточные контакты, опухолевое микроокружение и распределение энергии в тканях с различными электрическими характеристиками [122].

При этом данные о нетермических механизмах онкотермии и её селективном воздействии на опухоль остаются предметом дальнейшего изучения. Онкотермия не рассматривается как альтернатива классической гипертермии, а позиционируется как перспективный физический радио- и химиомодифицирующий метод, клиническая роль которого при РПК требует дальнейшего подтверждения в рамках проспективных и сравнительных исследований [46, 115].

В ФГБУ «РНЦРР» накоплен опыт применения онкотермии при других ЗНО. При глиомах высокой степени злокачественности добавление онкотермии к ХЛТ не сопровождалось ухудшением переносимости лечения и в определённой степени ассоциировалось с регрессом неврологической симптоматики и улучшением функционального состояния пациентов [15]. При местнораспространённом раке шейки матки (МРРШМ) IIB–IVA стадии FIGO применение онкотермии также характеризовалось удовлетворительной переносимостью и сопровождалось увеличением частоты полных и частичных регрессий, а также улучшением показателей БРВ и ЛК по сравнению с контрольной группой [16]. Успешный опыт интеграции онкотермии в протоколы лечения глиом высокой степени злокачественности головного

мозга, а также МРРШМ формирует предпосылки для изучения онкотермии при РПК как потенциального метода физической радиосенсибилизации с приемлемым профилем переносимости.

Особый интерес представляет применение онкотермии в неоадьювантной терапии РПК. В проспективном корейском исследовании 2021 г. онкотермия применялась 2 - 3 раза в неделю на фоне предоперационной ХЛТ до СОД 40 Гр у пациентов с МРРПК. Авторы показали сопоставимый опухолевый регресс при сниженной СОД и приемлемой токсичности по сравнению с традиционными схемами. Эти данные были интерпретированы как свидетельство того, что онкотермия может выступать в качестве радиосенсибилизатора, потенциально позволяющего уменьшить лучевую нагрузку при сохранении непосредственных показателей опухолевого ответа, что требует дальнейшего подтверждения [[135](#)].

При дальнейшем анализе этой исследовательской группы (2021 г.) добавление онкотермии сопровождалось большей частотой снижения стадии заболевания - 80,7% против 67,2%. В подгруппе пациентов с исходным объёмом опухоли более 65 см³ выраженная опухолевая регрессия отмечена у 31,6% больных в группе онкотермии и не наблюдалась в контрольной группе (0%; $p=0,024$). Кроме того, частота гастроинтестинальной токсичности была ниже при использовании онкотермии - 64,5% против 87,9% ($p=0,010$) [[33](#)].

Долгосрочные результаты применения онкотермии в предоперационном лечении РПК представлены в исследовании Lee и соавт. (2022 г.). В него были включены 60 пациентов с РПК cT3–4 и/или cN+, завершивших протокол лечения, включающий проведение ДЛТ малого таза до СОД 40 Гр, сеансы онкотермии два раза в неделю на фоне лучевой терапии и последующее хирургическое вмешательство через 6 - 8 недель. При медиане наблюдения 58 месяцев полный или почти полный патоморфологический ответ отмечен у 33,3% пациентов, включая 9 случаев полного патоморфологического ответа; снижение Т- стадии отмечено у 66,6%, снижение N- стадии - у 88,3% больных. Пятилетняя ОВ и БРВ составили 94,0% и 77,1% соответственно [[72](#)].

Актуальность изучения онкотермии подтверждается также регистрацией клинических исследований, посвящённых ее применению при неoadъювантном лечении РПК. В исследовании NCT02546596 изучается возможность применения онкотермии на фоне предоперационной ЛТ с оценкой безопасности и степени опухолевой регрессии. В рандомизированном исследовании III фазы NCT07372300 онкотермия изучается уже в рамках ТНТ: добавление метода к стандартной ТНТ сравнивается с ТНТ без онкотермии с оценкой снижения стадии, частоты pCR и отдалённых результатов лечения [40, 41].

С учётом имеющихся экспериментальных и клинических исследований онкотермия представляет интерес как физический метод радио- и химиомодификации в предоперационном лечении РПК. В отличие от классической локальной гипертермии, применение которой ограничено трудностями равномерного нагрева, необходимостью температурного контроля и риском локальной токсичности, онкотермия потенциально может быть более воспроизводимым вариантом физического воздействия. Наличие отечественного опыта применения метода при других опухолевых локализациях, опубликованных исследований корейских авторов при РПК, а также продолжающихся клинических исследований обосновывает целесообразность дальнейшего изучения онкотермии как компонента комплексных неoadъювантных программ, включающих ЛТ и ПХТ в рамках ТНТ. При этом её роль должна оцениваться не изолированно, а в составе конкретной мультимодальной схемы лечения.

1.9. Крупнофракционные высокодозные режимы в лучевой терапии рака прямой кишки: от клинических предпосылок к современным ограничениям

В условиях стремления к сокращению продолжительности предоперационного этапа особое значение приобретает возможность сочетания радиомодифицирующего воздействия с компактными крупнофракционными режимами ЛТ, включая однофракционные подходы.

Одним из направлений таких исследований является эскалация СОД неoadъювантной ЛТ. Систематический обзор, посвящённый эскалации дозы при МРРПК, показал, что применение современных методик планирования (VMAT, IMRT) и визуализации (Cone-Beam CT, IGRT), позволяет безопасно подводить эквивалентные дозы $EQD2 \geq 54-58,9$ Гр с приемлемой токсичностью и потенциальным увеличением частоты pCR и регрессии опухоли. Вместе с тем дальнейшая эскалация СОД выше 58,9 Гр может сопровождаться увеличением послеоперационных осложнений [84].

Другим направлением поиска стали протоколы короткого курса ЛТ с бустом на первичную опухоль. В зарубежной литературе описаны исследования (2019 г.), в которых изучаются режимы с разовой очаговой дозой 6, 7 и 8 Гр за 5 фракций с последующим проведением четырёх курсов mFOLFOX6 в рамках тотальной неoadъювантной терапии. Эти публикации пока не содержат окончательных клинических результатов, однако отражают современную исследовательскую тенденцию: усиление локального лучевого воздействия в коротком курсе ЛТ с ранним переходом к системной ПХТ [48].

Отечественный опыт сочетания короткого курса ЛТ с ПХТ, физической радиомодификацией и отсроченным хирургическим вмешательством представлен исследованием II фазы А.О. Расулова и соавт. (2016 г.). Авторы изучили предоперационную схему, включавшую проведение короткого курса ЛТ, химиотерапию, СВЧ- гипертермию и пролонгированный интервал до операции. В исследование включён 81 пациент; полный патоморфологический ответ достигнут у 19,8%, полный или практически полный патоморфологический ответ - у 47,5%, R0- резекция выполнена у 77 из 80 оперированных больных. При медиане наблюдения 40,9 месяца локальные рецидивы не зарегистрированы. Статистически значимых различий по частоте pCR, токсичности и послеоперационных осложнений между пациентами, получавшими и не получавшими локальную гипертермию, авторы не выявили. Работа демонстрирует клиническую реализуемость сочетания короткого курса ЛТ с капецитабином, гипертермией и отсроченной операцией.

Принципиально, что в этом исследовании использовалась классическая локальная гипертермия на аппарате «Яхта- 4» с трансректальным аппликатором, частотой 433 МГц, температурным диапазоном 41-45 °С и инвазивным температурным мониторингом, а не онкотермия [103].

Интерес к высоким РОД определяется не только увеличением биологически эффективной дозы (BED), но и потенциальным включением дополнительных механизмов опухолевого повреждения. При дозах ≥ 8 -10 Гр эффект облучения не может полностью описываться классической линейно-квадратичной моделью, поскольку возрастает значение сосудистых, иммунных механизмов опухолевого микроокружения [66]. ЛТ способна не только непосредственно повреждать ДНК опухолевых клеток, но и модулировать противоопухолевый иммунный ответ, индуцировать воспалительные реакции и влиять на опухолевое микроокружение [42, 63].

Surace и соавт. (2015 г.) показали, что радио-индуцированная гибель опухолевых клеток сопровождается транзиторной активацией системы комплемента с образованием провоспалительных анафилатоксинов C3a и C5a, участвующих в стимуляции опухолеспецифического иммунного ответа [43]. Классическое фракционирование может сопровождаться лимфоцитарным истощением и ослаблением противоопухолевого иммунного ответа (2009 г.) [125]. Напротив, облучение высокими разовыми дозами в диапазоне 8-20 Гр способно усиливать апоптоз, некроз и процессы клеточного старения опухолевых клеток (2014 г.) [114]. Предполагаемые механизмы усиления противоопухолевого иммунного ответа включают изменение экспрессии молекулярных компонентов клеточной мембраны, высвобождение растворимых иммуномодулирующих факторов и активацию внутриклеточных сигнальных путей (2013 г.) [62]. В исследовании J.J. Parker и соавт. (2013 г.) было показано, что высокодозное облучение способно индуцировать иммуногенную гибель опухолевых клеток, ассоциированную с изменением фосфорилирования белков нуклеарного фактора транскрипции (NF- κ B) [36]. Эти данные не являются прямым доказательством эффективности

крупнофракционной ЛТ при РПК, но формируют биологическое обоснование для изучения высоких РОД в составе комбинированных программ лечения.

В пользу реализуемости исследования однократной крупнофракционной ЛТ при РПК свидетельствует опыт интраоперационной радиотерапии, при которой однократное облучение в дозе 10-12 Гр и выше проводится непосредственно на послеоперационное ложе после ТМЭ. Опыт интраоперационной радиотерапии показывает принципиальную возможность локального подведения высоких разовых доз к области предполагаемой микроскопической опухолевой диссеминации с целью улучшения ЛК [53, 59, 61, 78, 110, 133].

Интраоперационная радиотерапия, безусловно, не может рассматриваться как прямой аналог предоперационной ДЛТ. Она проводится при прямой визуализации операционного поля, зоны высокого риска микроскопических остаточных опухолевых клеток и при возможности механического отведения критических структур. В ряде исследований сообщалось о серьёзных осложнениях, включая кишечные свищи, радиационный остеонекроз крестца, постлучевые стриктуры мочеочника с развитием гидронефроза, нейропатию пояснично-крестцового сплетения и хронический болевой синдром, особенно при подведении РОД свыше 12,5-15 Гр. Интраоперационная радиотерапия также требует специального оборудования, размещения радиотерапевтической аппаратуры в операционной и синхронизированной работы хирургов, анестезиологов и радиотерапевтов, что ограничивает использование метода за пределами специализированных центров [53, 59, 61, 78, 110, 133].

Однократное крупнофракционное предоперационное облучение в дозе 7,5 Гр изучалось в отечественных исследованиях начиная с 1970-х годов, в том числе в диссертационных работах М.А. Зыбиной (1976) и О.В. Извековой (1997) [5, 6, 19]. Дальнейшее клиническое изучение данного подхода было продолжено Т.Г. Редди, В.П. Харченко, Г.А. Панышиным и соавт. В серии публикаций 2002 года были отдельно представлены данные о влиянии

однократного предоперационного облучения в дозе 7,5 Гр на течение послеоперационного периода и однолетние результаты комбинированного лечения [14, 18]. При однолетнем наблюдении общая выживаемость составила 88,1%, при этом 81,0% больных были живы без признаков прогрессирования заболевания. Результаты существенно зависели от состояния регионарных лимфатических узлов: однолетняя выживаемость при N0 достигала 93,3%, тогда как при N1–3 составляла 68,7%; частота отдалённого метастазирования в этих группах составляла соответственно 10,0 и 43,7% [14]. В дальнейшем В.П. Харченко, Г.А. Паньшин, Т.Г. Редди и соавт. представили трёхлетние результаты лечения 48 больных раком прямой кишки, которым до операции проводили однократное облучение в дозе 7,5 Гр, а хирургическое вмешательство выполняли в день облучения либо в течение последующих 24 часов. Авторы связывали противоопухолевый эффект такого воздействия с повреждением преимущественно хорошо оксигенированных опухолевых клеток, снижением их биологической и имплантационной активности, а также изменениями крово- и лимфообращения в зоне опухоли. При трёхлетнем наблюдении частота местных рецидивов составила 8,3%, общая выживаемость - 66,7%, тогда как отдалённые метастазы были выявлены у 37,5% больных [26]. Таким образом, накопленные данные свидетельствовали о возможности достижения выраженного локального противоопухолевого эффекта при использовании однократного предоперационного облучения в дозе 7,5 Гр, однако относительно высокая частота отдалённого прогрессирования, особенно у больных с поражением регионарных лимфатических узлов, подчёркивала ограниченность исключительно локального воздействия и необходимость включения системного компонента в программу комбинированного лечения.

Методологически близким является опыт А.А. Захарченко (2009 г.), где использовалась интенсивная предоперационная ЛТ с РОД 10 и 13 Гр в сочетании с локальной эндоваскулярной радиомодификацией. Хирургический этап также проводился в день облучения либо в течение 24 часов. Этот подход

представляет интерес как отечественный клинический прецедент применения РОД ≥ 10 Гр в комплексном лечении РПК. Его воспроизводимость в современной практике ограничена историческими особенностями того времени: отсутствием современных методик планирования, высокоточной визуализации и реализации ЛТ, различиями в методах радиомодификации и последовательности этапов комбинированного лечения [3].

Современное изучение практического применения однофракционных высоких РОД при ЛТ РПК требует баланса между противоопухолевым эффектом и соблюдением дозовых ограничений для органов риска. Высокие РОД могут усиливать прямое цитотоксическое повреждение, индуцировать иммуногенную гибель опухолевых клеток, активировать провоспалительные сигнальные пути и изменять опухолевое микроокружение. Однако клиническая применимость таких режимов определяется не только радиобиологическими предпосылками, но и возможностью безопасного ограничения дозы на тонкую кишку, мочевого пузыря, костный мозг таза и другие критические структуры за счет высокоточных методик планирования и реализации ЛТ. Вероятность тяжёлой гастроинтестинальной токсичности определяется не только максимальной дозой, но и объёмом кишечной стенки, получающим высокую дозу. В литературе по стереотаксической лучевой терапии для петель тонкой кишки представлены строгие ограничения доз, включая критерии максимальной дозы порядка 12,5 Гр [108, 117, 120, 124]. Эти данные получены преимущественно в контексте применения стереотаксической ЛТ и обосновывают необходимость строгого дозиметрического контроля при использовании однофракционных высокодозных режимов.

Дополнительное ограничение высокодозных режимов предоперационной ЛТ, включенных в структуру ТНТ, связано с сохранением резерва костного мозга, значительная часть которого располагается в костях таза. С учетом вышеизложенного РОД 10 Гр можно рассматривать как исследуемый уровень однофракционного воздействия, который существенно

превышает стандартное фракционирование 1,8-2 Гр, но остаётся более консервативной по сравнению с РОД 12-15 Гр и выше, при которых в сериях исследований по интраоперационной и стереотаксической ЛТ отмечено возрастание риска осложнений со стороны критических структур.

Таким образом, однократные и крупнофракционные подходы в ЛТ РПК отражают стремление сократить продолжительность лучевого этапа, повысить интенсивность локального воздействия, обеспечить более раннюю интеграцию системной терапии, однако имеющиеся данные неоднородны и относятся к различным дизайнам клинических исследований: короткий курс ЛТ в составе ТНТ, дозовой эскалации, интраоперационной радиотерапии, СВЧ-гипертермии, стереотаксической ЛТ, повторному облучению и историческим схемам однократного предоперационного облучения. Эти данные подтверждают принципиальную реализуемость высоких разовых доз, но не позволяют напрямую оценить современную схему однофракционной ЛТ с РОД 10 Гр в сочетании с онкотермией, капецитабином и последующей системной ПХТ. В связи с этим комплексное обоснование такого подхода требует дополнительного рассмотрения.

1.10. Радиобиологическое и клинико-дозиметрическое обоснование крупнофракционной лучевой терапии с разовой очаговой дозой 10 грей однократно в составе комплексной предоперационной терапии рака прямой кишки

Исследуемая схема ЛТ предполагает проведение однофракционной лучевой терапии с подведением РОД 10 Гр в составе комплексной предоперационной терапии РПК. Научная логика данного подхода основана на сочетании нескольких компонентов: физической радиомодификации с использованием онкотермии перед лучевой терапией в качестве радиосенсибилизатора, лекарственной радиосенсибилизации капецитабином в день ЛТ, последующей консолидирующей ПХТ САРОХ и продолжением применения онкотермии на фоне системного лечения как потенциального химиомодифицирующего фактора. В такой модели противоопухолевый

эффект рассматривается как результат совокупного влияния однократного высокодозного лучевого воздействия, физической модификации опухолевого микроокружения, лекарственной радиосенсибилизации в день ЛТ и при последующем системным лечением.

Исследуемый подход необходимо сопоставить с действующими отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями, в которых предоперационная ЛТ при МРРПК представлена двумя основными режимами: короткий курс ЛТ и пролонгированный курс ХЛТ на фоне радиосенсибилизации препаратами фторпиримидинового ряда. При необходимости усиления локального ответа, в том числе в программах органосохраняющего лечения, обсуждается эскалация СОД, которая реализуется преимущественно за счёт классического фракционирования, интегрированного буста или последовательного буста. В отечественных исследованиях одним из вариантов эскалации локальной дозы являлось применение брахитерапевтического буста после ДЛТ [1, 9, 12].

Однократная ДЛТ с подведением РОД 10 Гр на тазовый объём к стандартным режимам не относится. Поэтому целесообразность её применения требует самостоятельного радиобиологического, дозиметрического и клинического обоснования [17, 67, 81, 109].

Одним из ключевых элементов такого обоснования является радиобиологическая оценка исследуемого режима. При дозах 8-10 Гр и выше возможности линейно-квадратичной модели имеют определённые ограничения, поскольку интерпретация эффекта только через повреждение ДНК и репарацию недостаточна. Вклад сосудистых реакций, иммуногенной гибели опухолевых клеток и механизмов, связанных с опухолевым микроокружением, возрастает, что делает крупнофракционные подходы биологически отличными от стандартного фракционирования [66].

Вместе с тем расчёт BED/EQD2 сохраняет значение для ориентировочного сопоставления исследуемого режима со стандартными схемами. Расчёты показывают, что однократная РОД 10 Гр не является

эквивалентом стандартных неоадьювантных режимов. При $\alpha/\beta = 10$ Гр BED для опухоли составляет около 20 Гр, а EQD2₁₀ - около 16,7 Гр. Даже при использовании более низкого значения α/β для аденокарциномы прямой кишки, например около 5 Гр, эквивалентная доза остаётся существенно ниже стандартных схем. Для сравнения, короткий курс ЛТ с РОД 5 Гр x 5 фракций соответствует примерно EQD2₁₀ = 31,3 Гр, а пролонгированный курс ХЛТ в режиме 1,8 Гр x 28 фракций до СОД 50,4 Гр значение EQD2₁₀ составляет 49,6 Гр. Следовательно, 10 Гр однократно не позиционируется как биологически эквивалентная доза короткого курса ЛТ или пролонгированного курса ХЛТ [[17](#), [34](#), [55](#), [107](#), [109](#)].

Отсутствие эквивалентности стандартным режимам не исключает возможности изучения РОД 10 Гр как компонента мультимодального алгоритма ТНТ. В таком подходе однократное облучение рассматривается не изолированно, а в контексте ранее описанного сочетания физической и лекарственной модификации опухолевого ответа с последующей системной терапией. Поэтому предполагаемые сосудистые, иммунные и другие механизмы действия высоких РОД следует рассматривать как биологическое обоснование изучения режима, но не как прямое доказательство его клинической эффективности при РПК [[35](#), [36](#), [42](#), [56](#), [62](#), [66](#), [114](#)].

Клинические прецеденты использования высоких разовых доз при РПК существуют, однако относятся преимущественно к особым клиническим ситуациям: интраоперационной радиотерапии, отдельным вариантам стереотаксической ЛТ и повторному облучению. В этих случаях дозы порядка 10 Гр и выше реализуются за счёт малого объёма мишени, крутого градиента дозы или прямого контроля зоны облучения. Поэтому эти данные не могут быть напрямую перенесены на стандартную предоперационную ДЛТ малого таза, но подтверждают принципиальную клиническую применимость высоких разовых доз [[52](#), [53](#), [90](#), [119](#)].

Однократное подведение 10 Гр при РПК требует высокоточного планирования и воспроизводимой реализации ЛТ. Ключевое значение имеют

IMRT/VMAT, ежедневная визуализация, контроль наполнения мочевого пузыря и состояния прямой кишки, а также ограничение дозовой нагрузки на тонкую кишку, мочевой пузырь и костный мозг таза [109, 123]. Наиболее критичным органом риска при крупнофракционном облучении малого таза является тонкая кишка, а дополнительное значение имеет сохранение резерва костного мозга таза в связи с последующей системной ПХТ. Поэтому возможность применения РОД 10 Гр определяется не только величиной разовой дозы, но и планируемым объёмом облучения (PTV), расположением петель тонкой кишки, индивидуальной анатомией пациента и оптимизацией дозиметрического плана [109, 117, 120, 123].

С этих позиций РОД 10 Гр однократно при РПК - исследуемый крупнофракционный лучевой этап в структуре мультимодальной программы ТНТ. Его применение направлено на усиление локального противоопухолевого воздействия при необходимости строгого соблюдения дозовых ограничений для органов риска малого таза. Научная значимость такого подхода заключается в оценке клинико-дозиметрической реализуемости, острой токсичности, переносимости последующей ПХТ, влияния на опухолевый регресс и возможности своевременного проведения системной терапии.

Таким образом, за последние годы философия лечения местнораспространённого рака прямой кишки существенно изменилась. Всё более значимое место занимает тотальная неоадьювантная терапия, позволяющая перенести системное лекарственное воздействие на предоперационный этап. В этих условиях поиск вариантов сокращения продолжительности лучевого этапа без ухудшения переносимости лечения и возможности выполнения радикального хирургического вмешательства представляет несомненный научный и практический интерес. Стремление к оптимизации результатов лечения МРРПК привели к созданию активно развивающейся концепции тотальной неоадьювантной терапии.

Накопленная теоретическая радиотерапевтическая база ФГБУ РНЦРР, опыт онкотермии нашего Центра, отсутствие токсичности при применения онкотермии - в разных схемах (в онкогинекологии и при глиальных злокачественных опухолях), большой «задел» по предоперационной ТНТ с отсроченным хирургическим лечением при раке прямой кишки в ФГБУ РНЦРР - все это является составляющими новой схемы и определило предпосылки и вектор нашей научной работы. Симультанное сочетание трех различных методик в предоперационном периоде у пациентов с РПК разработано, интегрировано в клиническую программу лечения, применяется впервые.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена как одноцентровое проспективно-ретроспективное нерандомизированное исследование, в которое включены 107 пациентов с гистологически верифицированным раком прямой кишки, получавших комплексное лечение в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Период включения пациентов составил с 1 марта 2017 г. по 10 сентября 2026 г.

Проспективно-ретроспективный характер исследования был обусловлен последовательным внедрением применявшихся лечебных программ. Сведения о пациентах, получивших пролонгированный курс ХЛТ и короткий курс ЛТ, получены из первичной медицинской документации и электронной медицинской информационной системы.

2.1.1. Этические аспекты

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, правилами надлежащей клинической практики и локальными нормативными актами учреждения. Проспективная исследовательская программа однократной крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр в сочетании с онкотермией применялась после одобрения протокола этическим комитетом ФГБУ РНЦРР (№ 3/2025 от 17.10.2025) и учёным советом учреждения (протокол № 7 от 10.11.2025). До включения в проспективную часть пациенту разъясняли исследовательский характер методики, предполагаемую последовательность лечения, возможные нежелательные явления и альтернативные варианты терапии; после этого оформлялось письменное информированное добровольное согласие. Ретроспективный анализ выполняли по деперсонифицированным данным медицинской документации. Персональные идентификаторы не использовали при статистической обработке.

2.1.2. Критерии включения и исключения

Критерии включения формулировали таким образом, чтобы обеспечить клиническую однородность групп и возможность сопоставления результатов лечения. Сравнение проводили среди больных неметастатической аденокарциномой среднеампулярного или верхнеампулярного отдела прямой кишки с категориями cT1-3 cN0-2 cM0.

Критерии включения:

- гистологически верифицированная аденокарцинома прямой кишки;
- клиническая стадия cT1-3 cN0-2 cM0, установленные по результатам комплексного обследования;
- локализация первичной опухоли в среднеампулярном и/или верхнеампулярном отделе прямой кишки;
- возможность проведения запланированной программы неoadъювантного лечения и последующего хирургического этапа;

Критерии исключения:

- наличие отдалённых метастазов на момент начала и в процессе лечения;
- первично-множественные злокачественные новообразования, способные повлиять на выбор лечебной тактики или оцениваемые исходы;
- предшествующая химиолучевая терапия по поводу рака прямой кишки;
- категория cT4 или локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки;
- общее состояние ECOG более 2 баллов;
- клинически значимые сопутствующие заболевания, требующие отказа от предусмотренной программы лечения;
- для подгруппы с применением онкотермии - имплантированный электрокардиостимулятор, массивные ферромагнитные имплантаты в зоне воздействия или индивидуальная непереносимость процедуры.

Дополнительным условием включения в итоговую аналитическую выборку служило выполнение хирургического этапа и наличие

послеоперационного морфологического заключения. Таким образом, выборка из 107 пациентов представляла когорту прооперированных больных и которым проводилась комплексная предоперационная терапия.

2.1.3. Описание дизайна исследования

Выбор варианта предоперационного лечения осуществлял мультидисциплинарный онкологический консилиум с участием онколога (химиотерапевта), хирурга и радиотерапевта. Учитывали локализацию и распространённость опухоли, соматический статус, техническую выполнимость и переносимость пациентами лечебной программы и клинические подходы, принятые в соответствующий период. Распределение пациентов по группам не было рандомизированным.

В зависимости от режима дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) выделены две основные группы. Первую группу составили 59 пациентов, получивших пролонгированный курс ХЛТ. Во вторую, объединённую группу, так называемой, «высокодозной» лучевой терапии, вошли 48 пациентов: 29 - после короткий курс ЛТ по 5 Гр за 5 фракций до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр; 19 - после однократного облучения в разовой очаговой дозе (РОД), равной СОД 10 Гр в сочетании с онкотермией и капецитабином. Обозначение «высокодозная ЛТ» использовали для объединения режимов короткий курс ЛТ и крупнофракционной ЛТ с высокой разовой дозой; оно не означало равенства их суммарных или биологически эквивалентных доз.

Схема исследования приведена на рисунке 1. Основным признаком группировки служил режим предоперационной лучевой терапии. Неоадьювантная ПХТ (НАПХТ) по схеме CAPEOX в контрольной группе проводили в индукционном, консолидирующем режимах, либо по принципу «сэндвич». В исследуемой группе регистрировали последовательность компонентов тотальной неоадьювантной терапии (ТНТ) и фактическое число циклов лекарственного лечения. В проспективной подгруппе крупнофракционной ДЛТ с РОД 10 Гр однократно применяли унифицированную программу: приём капецитабина и сеанс онкотермии в день

облучения, однократная ДЛТ 10 Гр, начало САРЕОХ через 7 суток, четыре 21-дневных цикла НАПХТ, контрольное обследование и хирургическое лечение. На фоне первых трёх циклов САРЕОХ предусматривалось проведение сеансов онкотермии. Параметры программы приведены в подразделах 2.4.6-2.4.8.

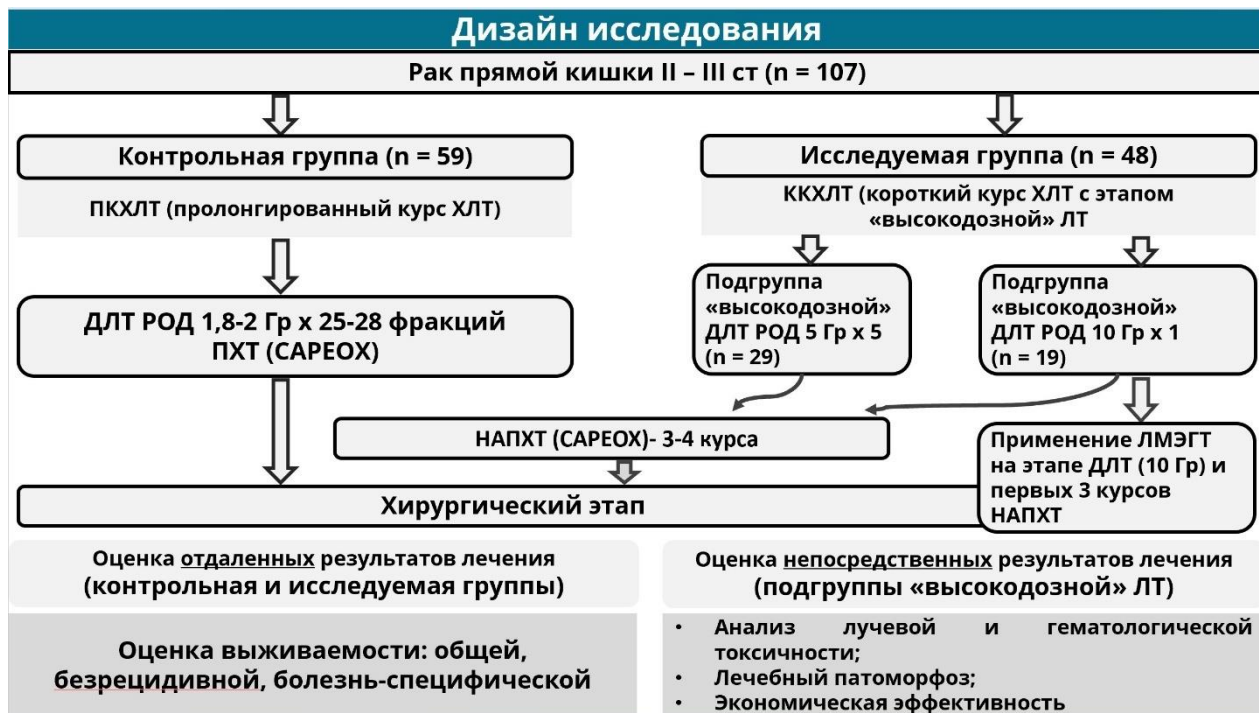


Рисунок 1 — Дизайн исследования комплексного лечения рака прямой кишки

Исходные характеристики основных групп и подгрупп представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 — Характеристика больных раком прямой кишки в основных группах лечения

Характеристика	Продолженный курс ХЛТ n=59	«Высокодозная» ЛТ, n=48	P
Пол, абс. (%)			
Мужчины	35 (59,3)	26 (54,2)	0,695
Женщины	24 (40,7)	22 (45,8)	0,695
Возраст и функциональное состояние			
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	62 [54; 69]	65 [57; 69,25]	0,331
ECOG 0-1, абс. (%)	42 (71,2)	36 (75,0)	0,827
ECOG 2, абс. (%)	17 (28,8)	12 (25,0)	0,827
Исходная характеристика опухоли			
G1 аденокарцинома	37 (62,7)	29 (60,4)	0,843
G2 аденокарцинома	20 (33,9)	18 (37,5)	0,839
G3 аденокарцинома	2 (3,4)	1 (2,1)	1,000

Продолжение таблицы 1

Характеристика	Пролонгированный курс ХЛТ n=59	«Высокодозная» ЛТ, n=48	p
Размер опухоли по МРТ до лечения, см, M $\pm$ SD	5,51 $\pm$ 2,07 (n=59)	5,40 $\pm$ 1,58 (n=48)	0,830
Локализация первичной опухоли, абс. (%)			
Верхнеампулярный отдел	8 (13,6)	9 (18,8)	0,596
Среднеампулярный отдел	51 (86,4)	39 (81,2)	0,596
Клиническая стадия cT, абс. (%)			
cT1	1 (1,7)	0 (0,0)	1,000
cT2	6 (10,2)	2 (4,2)	0,292
cT3	52 (88,1)	46 (95,8)	0,323
Клиническая стадия cN, абс. (%)			
cN0	8 (13,6)	3 (6,2)	0,338
cN1a	24 (40,7)	19 (39,6)	1,000
cN1b	17 (28,8)	14 (29,2)	1,000
cN2a	2 (3,4)	5 (10,4)	0,239
cN2b	8 (13,6)	7 (14,6)	1,000
Состояние мезоректальной фасции по МРТ, абс. (%)			
МРФ+	23 (39,0)	14 (29,2)	0,314
МРФ-	36 (61,0)	34 (70,8)	0,314

Примечание. М – среднее значение; Ме – медиана; SD – стандартное отклонение; Q1; Q3 – 1-й и 3-й квартили; G1, G2 и G3 - высокая, умеренная и низкая степень дифференцировки аденокарциномы; cT и cN - клинические категории первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов; МРФ - мезоректальная фасция; МРФ+ - вовлечение мезоректальной фасции или расстояние от опухоли до неё <1 мм; МРФ- - мезоректальная фасция интактна.

В основные группы вошли 59 пациентов, получивших пролонгированный курс химиолучевой терапии, и 48 пациентов группы «высокодозной» лучевой терапии. По возрасту и функциональному состоянию группы были сопоставимы. Медиана возраста составила 62 [54; 69] года в группе пролонгированного курса ХЛТ и 65 [57; 69,25] лет в группе «высокодозной» ЛТ. У большинства пациентов обеих групп (71,2 и 75, соответственно) функциональный статус соответствовал ECOG 0-1. В обеих группах преобладали аденокарциномы высокой и умеренной степени дифференцировки с локализацией в среднеампулярном отделе прямой кишки (86, 4 - пролонгированного курса ХЛТ, 81,2 - «высокодозной» ЛТ) с клинической категорией cT3. Регионарное лимфогенное поражение определялось у большинства пациентов обеих групп. Вовлечение или угроза

вовлечения мезоректальной фасции по данным МРТ выявлены у 39,0% пациентов группы пролонгированного курса ХЛТ и у 29,2% пациентов группы «высокодозной» ЛТ. Статистически значимых различий между основными группами ни по одному из представленных клинико-демографических показателей не выявлено. Таким образом, группы были сопоставимы по основным исходным характеристикам.

Для последующего анализа непосредственных результатов лечения проведена сравнительная оценка исходных характеристик пациентов в подгруппах «высокодозной» ЛТ, представленная в таблице 2.

Таблица 2 — Характеристика больных раком прямой кишки в подгруппах «высокодозной» лучевой терапии

Характеристика	5 Гр x 5 n=29	10 Гр x 1 n=19	P
Пол, абс. (%)			
Мужчины	16 (55,2)	10 (52,6)	1,000
Женщины	13 (44,8)	9 (47,4)	1,000
Возраст и функциональное состояние			
Возраст, годы, М ± SD	65,31 ± 9,27	61,37 ± 10,57	0,180
ECOG 0-1, абс. (%)	21 (72,4)	15 (78,9)	0,739
ECOG 2, абс. (%)	8 (27,6)	4 (21,1)	0,739
Индекс Карновского, %, Ме [Q1; Q3]	80 [80; 90]	90 [70; 90]	0,954
Исходная характеристика опухоли			
G1 аденокарцинома	21 (72,4)	8 (42,1)	0,069
G2 аденокарцинома	8 (27,6)	10 (52,6)	0,127
G3 аденокарцинома	0 (0,0)	1 (5,3)	0,396
Размер опухоли по МРТ до лечения, см, М ± SD	5,34 ± 1,69 (n=29)	5,57 ± 1,24 (n=19)	0,614
Локализация первичной опухоли, абс. (%)			
Верхнеампулярный отдел	5 (17,2)	4 (21,1)	1,000
Среднеампулярный отдел	24 (82,8)	15 (78,9)	1,000
Клиническая стадия cT, абс. (%)			
cT2	2 (6,9)	0 (0,0)	0,512
cT3	27 (93,1)	19 (100,0)	0,512
Клиническая стадия cN, абс. (%)			
cN0	3 (10,3)	0 (0,0)	0,217
cN1a	14 (48,3)	5 (26,3)	0,147
cN1b	7 (24,1)	7 (36,8)	0,517

Продолжение таблицы 2

Характеристика	5 Гр x 5 n=29	10 Гр x 1 n=19	p
cN2a	2 (6,9)	3 (15,8)	0,372
cN2b	3 (10,3)	4 (21,1)	0,412
Состояние мезоректальной фасции по МРТ, абс. (%)			
МРФ+ (вовлечение или расстояние <1 мм)	6 (20,7)	8 (42,1)	0,193
МРФ- (фасция интактна)	23 (79,3)	11 (57,9)	0,193

Примечание. М — среднее значение; Ме — медиана; SD — стандартное отклонение; Q1, Q3 — первый и третий квартили; G1, G2, G3 — высокая, умеренная и низкая степени дифференцировки аденокарциномы; cT, cN — клинические категории первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов; МРФ — мезоректальная фасция; МРФ+ — вовлечение фасции либо расстояние от опухоли до неё менее 1 мм; МРФ- — интактная мезоректальная фасция.

Как видно из представленных данных, подгруппы короткого курса ЛТ с РОД 5 Гр x 5 фракций и крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр x 1 фракция были сопоставимы по основным исходным характеристикам. Средний возраст пациентов составил 65 ± 9 и 61 ± 10 года, соответственно. В обеих подгруппах преобладали пациенты с удовлетворительным функциональным статусом ECOG 0-1. Значимых различий по индексу Карновского также не выявлено. По исходной характеристике опухолевого процесса в обеих подгруппах преобладали опухоли категории cT3 с наличием регионарного лимфогенного поражения. Средний максимальный размер опухоли по данным МРТ до начала лечения был сопоставим и составил $5,3 \pm 1,6$ см в подгруппе короткого курса ЛТ и $5,5 \pm 1,3$ см в подгруппе крупнофракционной ЛТ.

По локализации первичной опухоли в обеих подгруппах преобладали новообразования среднеампулярного отдела прямой кишки. Вовлечения мезоректальной фасции определялись у 20,7% пациентов после короткого курса ЛТ и у 42,1% пациентов в подгруппе крупнофракционной ЛТ; статистически значимых различий по данному показателю не выявлено. По степени дифференцировки обращала на себя внимание меньшая доля высокодифференцированных аденокарцином G1 в подгруппе

крупнофракционной ЛТ - 42,1% против 72,4% в подгруппе короткого курса ЛТ, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,069$).

Таким образом, по совокупности представленных исходных характеристик статистически значимых различий между подгруппами «высокодозной» ЛТ не установлено, что позволяет считать их сопоставимыми для последующего сравнительного анализа непосредственных результатов лечения.

2.2. Методы обследования пациентов

Обследование пациентов проводили до начала лечения, в процессе неоадьювантной ПХТ, перед хирургическим лечением и в период последующего наблюдения. Основные методы обследования и регистрируемые показатели на каждом этапе представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Этапы обследования и регистрируемые показатели у пациентов с диагнозом рак прямой кишки

Этап	Основные методы	Регистрируемые параметры
До начала лечения	Осмотр, эндоскопия с биопсией, МРТ малого таза, МСКТ грудной клетки и брюшной полости, лабораторные исследования	Клинические категории сТ, сN, сМ, локализация и размеры опухоли, МРФ, ЭМВИ, регионарные лимфатические узлы, соматический статус
Перед каждым циклом CAPEOX	Осмотр, общий и биохимический анализы крови	Переносимость НАПХТ, лабораторные показатели
Перед операцией	Осмотр, МРТ малого таза, ректосигмоскопия, МСКТ грудной клетки и брюшной полости, лабораторные исследования	МР-опухолевый ответ, данные эндоскопии, соматический статус
После операции	Морфологическое исследование препарата	урТурN, края резекции, степень лечебного патоморфоза; pCR - полный патоморфологический ответ;
Катамнез	Клинический и инструментальный контроль по доступным данным	Рецидив, метастазирование, дата последнего наблюдения, жизненный статус

2.2.1. Клиническое, эндоскопическое и морфологическое обследование

На исходном этапе проводили сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, оценку функционального состояния по шкале ECOG. При пальцевом исследовании прямой кишки оценивали доступность нижнего края опухоли, подвижность образования, степень стенозирования просвета и вовлечение окружающих тканей. Локализацию опухоли относительно анального края и зубчатой линии определяли по данным эндоскопического исследования и МРТ органов малого таза. Эндоскопическое исследование включало видеоколоноскопию либо ректороманоскопию с биопсией опухоли. Морфологическая верификация основывалась на исследовании биопсийного материала с указанием гистологического типа и степени дифференцировки опухоли.

2.2.2. Лабораторное и рентгенологическое обследование

До начала лечения выполняли общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и количеством тромбоцитов, биохимический анализ крови с определением показателей функции печени и почек, общего белка и электролитов, общий анализ мочи, коагулограмму и электрокардиографию. Перед каждым циклом ПХТ по схеме CAPEOX обязательно повторяли общий и биохимический анализы крови. Решение о начале очередного цикла НАПХТ принимали после оценки клинического состояния и лабораторных показателей.

Для исключения отдалённого распространения заболевания использовали компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастным усилением. Клиническую стадию устанавливали в соответствии с классификацией TNM 8-го издания на основании совокупности морфологических, эндоскопических и рентгенологических данных [126].

2.2.3. Магнитно-резонансная томография малого таза

Магнитно-резонансную томографию малого таза проводили до начала неoadъювантного лечения и повторно перед хирургическим этапом.

Исследование выполняли в высоком разрешении с получением T2-взвешенных изображений в сагиттальной плоскости, аксиальных косых срезов, ориентированных перпендикулярно длинной оси опухоли, и корональных косых срезов. Протокол дополняли диффузионно-взвешенными изображениями с построением карт измеряемого коэффициента диффузии. При наличии клинических показаний использовали внутривенное контрастное усиление.

При исходной МРТ фиксировали высоту расположения и протяжённость опухоли, её максимальный линейный размер, глубину инвазии стенки прямой кишки, наличие и глубину экстрамурального распространения, минимальное расстояние до мезоректальной фасции (МРФ), признаки экстрамуральной венозной инвазии (ЭМВИ), состояние регионарных лимфатических узлов и отношение опухоли к брюшинной складке и соседним органам. Категорию cT определяли по глубине инвазии стенки и распространению опухоли за её пределы. Состояние МРФ описывали по данным МРТ.

По данным предоперационной МРТ оценивали изменение размеров и местной распространённости опухоли, состояние МРФ, признаки ЭМВИ, фиброзные изменения и остаточную опухолевую ткань по T2-взвешенным и диффузионно-взвешенным изображениям. Критерии МР-опухолевого ответа изложены в подразделе 2.5.1. Пример МРТ до лечения и перед операцией представлен на рисунке 2. Этапы обследования и регистрируемые показатели приведены в таблице 3.

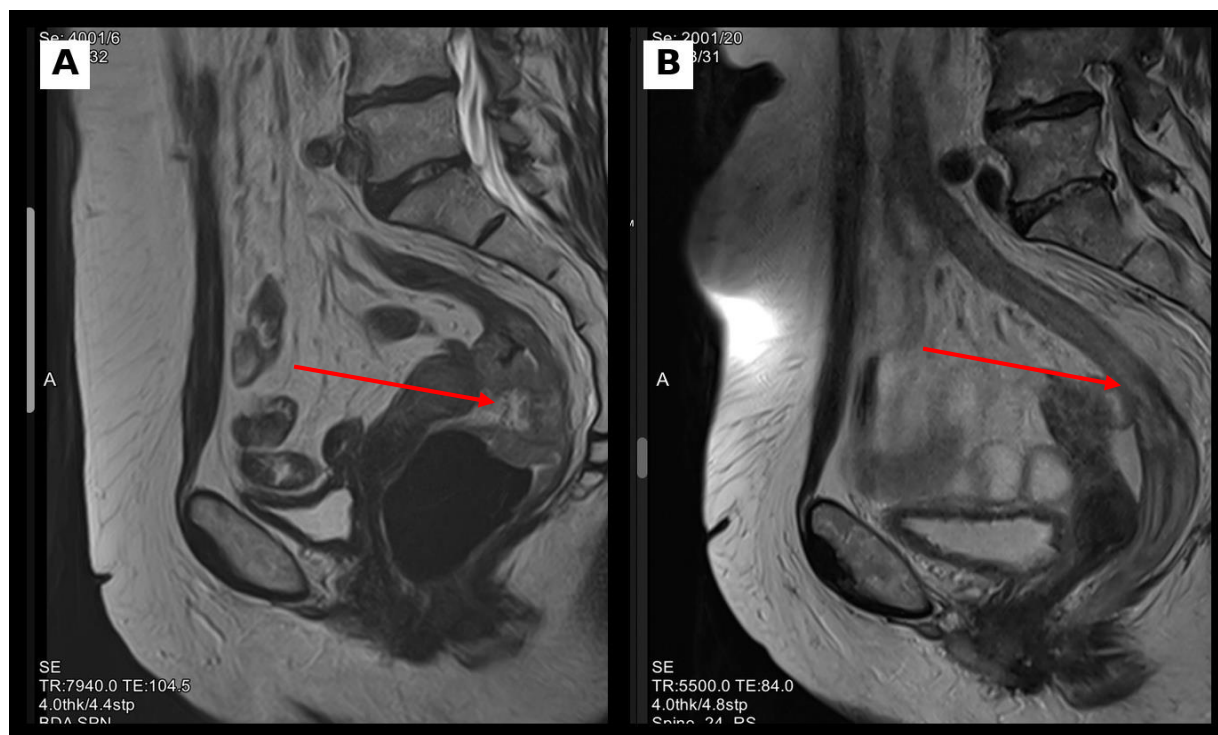


Рисунок 2 — Пример магнитно-резонансной томографии малого таза до лечения (А) и перед хирургическим этапом (полная резорбция опухоли) (Б)

2.3. Регистрируемые клинико-морфологические характеристики

Для исследования формировали единую базу клинических, морфологических и лечебных данных. Основные блоки и переменные представлены в таблице 4.

Отдельно регистрировали дату установления диагноза, начало первого этапа лечения, начало и завершение ЛТ, даты циклов НАПХТ, операции и последнего наблюдения. Размеры опухоли сохраняли как непрерывные показатели. Отсутствующие сведения кодировали отдельно и не заменяли нормальными значениями. Для каждого анализа учитывали фактическое число доступных наблюдений.

Таблица 4 — Основные клинические характеристики пациентов, параметры лечения и результаты в исследовательской базе данных

Группа показателей	Регистрируемые параметры
Характеристика пациента	Пол, возраст, ECOG, индекс Карновского
Характеристика опухоли	Отдел прямой кишки, расстояние от анального края, размеры, сТ, сN, сМ, МРФ, ЭМВИ, морфология

Продолжение таблицы 4

Группа показателей	Регистрируемые параметры
Лекарственная терапия	Последовательность, режим, число циклов, редукция дозы, острая токсичность на фоне ПХТ (CTCAE v5)
Лучевая терапия	РОД, СОД, даты, ранние и поздние лучевые повреждения (RTOG/EORTC)
Онкотермия	Дата сеанса, продолжительность, мощность, переносимость
Хирургический этап	Дата, вид операции, патоморфологическое заключение
Исходы	МРТ-ответ, степень патоморфоза (Лавникова, Mandard), R0, рецидив, метастазирование, жизненный статус

2.4. Предлучевая подготовка**2.4.1. Подготовка к лучевой терапии и топометрическая компьютерная томография**

До МСКТ-топометрии пациентам рекомендовали соблюдение диеты с ограничением продуктов, усиливающих газообразование; при необходимости назначали симетикон с целью снижения метеоризма кишечника и воспроизведения положения органов малого таза. Перед топометрией и облучением пациент опорожнял прямую кишку; при необходимости применяли микроклизму. Мочевой пузырь поддерживали умеренно наполненным: после его опорожнения пациент выпивал около 500 мл воды за 30-45 минут до исследования. Аналогичное наполнение воспроизводили в день облучения.

МСКТ - топометрию выполняли на томографе Canon Aquilion в положении пациента лёжа на животе с использованием устройства BellyBoard Softtouch Q-Fix и подставки под колени - рисунок 3. Передняя брюшная стенка располагается в отверстии устройства смещения части петель тонкой кишки из малого таза. Применение BellyBoard для уменьшения объёма тонкой кишки в зоне облучения описано в работе Петухова Е.А. [92].

Сканирование выполняли с интервалом реконструкции 3-5 мм и толщиной среза 1-3 мм. Область сканирования включала от нижнего края тела

второго поясничного позвонка (L2) до нижней границы проксимальной трети бедренных костей.

2.4.2. Оконтуривание мишеней и органов риска

Оконтуривание объемов облучения выполнялось в Eclipse v.10 (Varian Medical Systems, США). Оконтуривание мишеней выполняли с учётом принципов ICRU 50, 62, 83, консенсусного атласа RTOG для аноректальной области [51] и международных рекомендаций по определению клинического объёма при раке прямой кишки [65]. Анатомические границы объёмов индивидуализировали с учётом локализации опухоли, категории сТ, состояния МРФ и регионарных лимфатических узлов. Видимый объём первичной опухоли (GTV-T) определяли по серии изображений МСКТ-топометрии, которые совмещались с диагностическими МР-изображениями, преимущественно T2-взвешенным и диффузионно-взвешенным. Видимый объём пораженных лимфатических узлов (GTV-N) включал подозрительные регионарные лимфатические узлы. Клинический объём мишени (CTV) включал первичную опухоль, зону субклинического распространения, мезоректальную клетчатку и регионарные лимфатические узлы. В зону регионарного лимфооттока включали мезоректальную, верхнюю прямокишечную, пресакральную, внутреннюю подвздошную и obturatorную области, по показаниям (наличие одного или нескольких неблагоприятных факторов высокого риска прогрессирования, а именно вовлечение МРФ, наличие ЭМВИ, поражение лимфатических узлов наружных и внутренних подвздошных, сТ4 стадии) - наружные подвздошные лимфатические узлы. Из клинического объёма исключали органы риска, мышцы, кости.

Планируемый объём мишени (PTV) формировали расширением CTV эксцентрично 5 мм. Для стандартных режимов использовали отступ 5 мм; для разработанного однофракционного режима 10 Гр - отступ 3 мм. Принцип оконтуривания разработанного режима крупнофракционной ЛТ представлен в клиническом примере раздела 2.5.4. Пример оконтуривания объемов

облучения общепринятых режимов фракционирования в предоперационном лечении РПК представлены на рисунке 3.

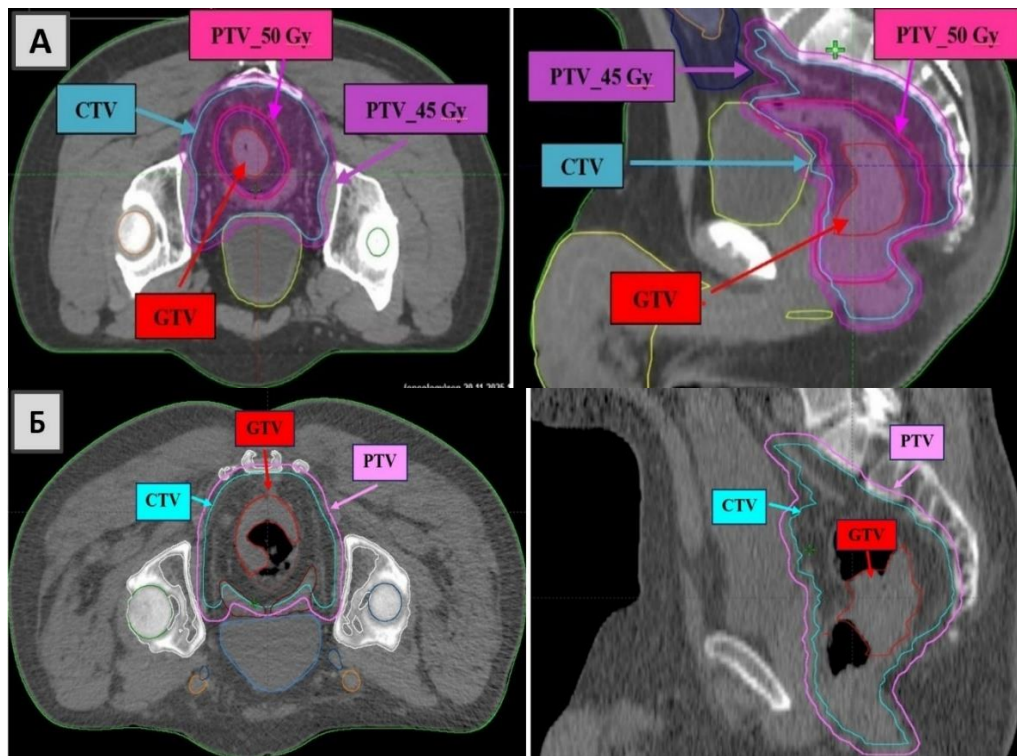


Рисунок 3 — Оконтуривание объемов облучения в аксиальной и сагиттальной плоскостях при классическом режиме фракционирования (А); при коротком курсе ЛТ (Б)

К основным органам риска при оконтуривании относили петли тонкой кишки (SmallBowel), объем петель кишечника (BowelBag), мочевого пузыря (Bladder), головки бедренных костей (Femoral heads). Пример оконтуривания органов риска и 3D-реконструкция представлены на рисунке 4.

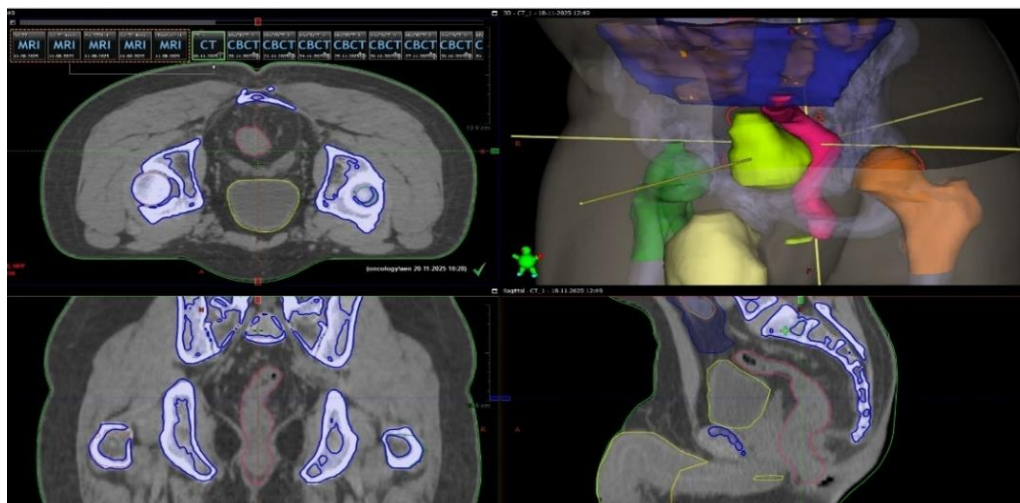


Рисунок 4 — Пример оконтуривания органов риска при раке прямой кишки

2.4.3. Дозиметрическое планирование и верификация

Дозиметрическое планирование при классическом режиме фракционирования (продолжительный курс ХЛТ) и гипофракционировании (короткий курс ЛТ), представленное на рисунке 5, осуществлялось в планирующей системе Eclipse v.10 (Varian Medical Systems, США). Дозиметрические планы формировали на основании топометрической КТ и оконтуренных мишеней и органов риска. Оценка включала пространственное распределение изодоз и гистограммы «доза-объём» (DVH). Анализировали покрытие РТВ, максимальные дозы и дозовую нагрузку на органы риска. Технические параметры планирования и верификации разработанного режима 10 Гр подробно приведены в подразделе 2.5.2. Верификация проводилась с помощью специализированного прибора ArcCHECK (Sun Nuclear, США).

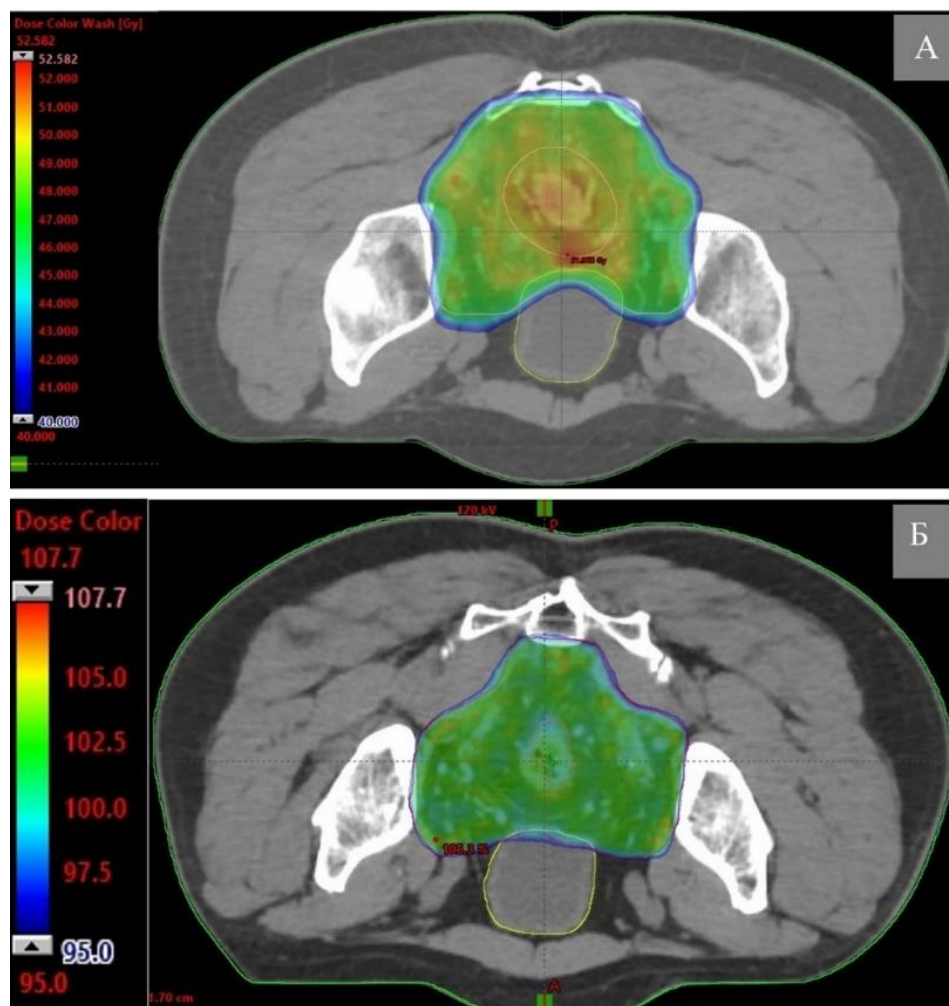


Рисунок 5 — Примеры дозиметрического планирования в аксиальных плоскостях при классическом режиме фракционирования (А), при коротком курсе лучевой терапии (Б)

Для режимов классического фракционирования - пролонгированного курса ХЛТ и гипофракционирования - короткого курса ЛТ использовали принятые в отделении дозообъёмные ограничения для органов риска и объемов облучения представленные на рисунке 6.

А Пролонгированный курс ХЛТ		Б Короткий курс ЛТ 5 Гр x 5 фракций	
Структура	Ограничение дозы	Структура	Ограничение дозы
 Мочевой пузырь (Bladder)	V 65.00 Gy < 50.0 %	 Планируемый объём мишени (PTV_5Gy_5)	V 19.00 Gy > 98.0 %
	V 70.00 Gy < 35.0 %		V 105.0 % ≤ 1.0 %
	V 75.00 Gy < 25.0 %		V 95.0 % > 98.0 %
	V 80.00 Gy < 15.0 %		D 98.0 % ≥ 19.60 Gy
 Объём петель кишечника (Bowel bag)	V 45.00 Gy ≤ 200.00 cm ³		D 98.0 % ≥ 98.0 %
	Dmean ≤ 30.00 Gy		V 21.00 Gy < 15.0 %
 Головка и шейка левой бедренной кости	Dmax ≤ 52.00 Gy	 Мочевой пузырь (Bladder)	V 25.00 Gy < 5.0 %
	V 50.00 Gy ≤ 5.0 %		Dmax ≤ 38.00 Gy
 Головка и шейка правой бедренной кости	Dmax ≤ 52.00 Gy		V 18.00 Gy ≤ 50.0 %
	V 50.00 Gy ≤ 5.0 %		V 10.00 Gy < 180.00 cm ³
 Петли тонкой кишки (Small bowel)	V 45.00 Gy ≤ 15.0 %	 Объём петель кишечника (Bowel bag)	V 18.00 Gy < 110.00 cm ³
	V 50.00 Gy ≤ 10.0 %		V 23.00 Gy < 85.00 cm ³
	V 15.00 Gy ≤ 120.00 cm ³		Dmax ≤ 35.00 Gy
	V 50.00 Gy ≤ 10.00 cm ³	 Головка и шейка левой бедренной кости	V 20.00 Gy ≤ 50.00 cm ³
	Dmax ≤ 55.00 Gy		V 12.50 Gy < 11.0 %
		 Головка и шейка правой бедренной кости	V 30.00 Gy ≤ 5.00 cm ³
			V 12.50 Gy < 11.0 %
		 Луковица полового члена (Penile bulb)	V 30.00 Gy ≤ 5.00 cm ³
			Dmax ≤ 38.00 Gy
			V 30.00 Gy ≤ 50.0 %

Рисунок 6 — Дозообъёмные ограничения планирования предоперационной лучевой терапии рака прямой кишки: А — пролонгированный курс химиолучевой терапии; Б — короткий курс лучевой терапии.

2.5. Характеристика методов лечения

2.5.1. Пролонгированный и короткий курсы лучевой терапии в предоперационном лечении рака прямой кишки

В группу пролонгированного курса ЛТ включены 59 пациентов. Лучевую терапию проводили в режиме классического фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8-2,0 Гр, пять раз в неделю, за 25-28 фракций до СОД 45-50,4 Гр. Облучению подвергали первичную опухоль, мезоректум и зоны регионарного лимфооттока. Принципы оконтуривания объемов облучения (GTV, CTV, PTV) представлены на рисунке 3.

Одновременно с лучевой терапией проводили химиорадисенсибилизацию капецитабином в дозе 825 мг/м² два раза в сутки с интервалом 12 часов между приемом только в дни облучения.

Неoadъювантную ПХТ в составе тотальной неoadъювантной терапии проводили у части пациентов в индукционном, консолидирующем варианте

либо по принципу «сэндвич». Преобладала индукционная последовательность. Хирургическое лечение планировали ориентировочно через 6-8 недель после окончания этапа лучевой терапии; при консолидирующем варианте - после завершения ПХТ и контрольного обследования. Анализ отдаленных результатов пролонгированного курса ХЛТ представлен в главе 3.

Короткий курс ЛТ с РОД 5 Гр до СОД 25 Гр проведён 29 пациентам первой подгруппы «высокодозной» ДЛТ. Объёмы облучения (GTV, CTV, PTV) подробно изложены в разделе 2.4.2. Принципы оконтуривания представлены на рисунке 3. Планирование, иммобилизация, подготовка прямой кишки и мочевого пузыря, оконтуривание и ежедневная верификация выполнялись по общим принципам конформной лучевой терапии малого таза.

ПХТ в составе тотальной неоадьювантной терапии предусматривала проведение четырех курсов по схеме CAPEOX: оксалиплатин 130 мг/м^2 в 1-й день и капецитабин по 1000 мг/м^2 два раза в сутки с 1-го по 14-й день 21-дневного цикла. Хронологическая схема проведения короткого курса ЛТ с последующей неоадьювантной ПХТ представлена в приложении 1.

2.5.2. Комплексная программа предоперационной лучевой терапии с однократной крупнофракционной лучевой терапией

Разработанную программу однократной крупнофракционной лучевой терапии с РОД 10 Гр применяли у 19 пациентов второй подгруппы «высокодозной» ЛТ. В день ЛТ с целью радиосенсибилизации назначали капецитабин по 825 мг/м^2 два раза в сутки: первую дозу - непосредственно перед онкотермией, вторую - через 12 часов. Сеанс онкотермии на область малого таза продолжался 90 минут при рабочей мощности 120-130 Вт, которую корректировали по индивидуальной переносимости. Через 5 минут после завершения онкотермии проводили однократное облучение. Подготовку кишечника и мочевого пузыря выполняли согласно протоколу, указанному в подразделе 2.4.1. За 30 минут до окончания сеанса онкотермии пациент

выпивал около 500 мл воды для наполнения мочевого пузыря к началу облучения [8].

КТ-топометрию проводили в положении лёжа на животе с использованием устройства для иммобилизации в прон-позиции BellyBoard (рисунок 7); интервалом реконструкции 3 мм и толщиной среза 1 мм. Серии КТ топометрического исследования совмещали с диагностической МРТ органов малого таза по T2-ВИ, DWI, которое было выполнено накануне перед топометрией. GTV-T определяли по видимой первичной опухоли по данным МРТ, GTV-N - по подозрительным регионарным лимфатическим узлам. CTV включал макроскопическую опухоль, мезоректум, зоны субклинического распространения и регионарного лимфооттока. PTV формировали равномерным расширением CTV на 3 мм во всех направлениях.



Рисунок 7 — Устройство для иммобилизации BellyBoard

Обязательными органами риска при планировании режима 10 Гр являлись: тонкий кишечник (Small Bowel), объем петель кишечника (Bowel Bag), мочевой пузырь (Bladder), головки бедренных костей (Femoral heads), пояснично-крестцовое сплетение (Plexus sacralis) и костный мозг таза (Bone marrow). Кишечные структуры оконтуривали с продолжением на 1-2 см краниальнее PTV. Анатомические границы органов риска определяли с учётом атласа RTOG [91].

При оптимизации плана стремились обеспечить покрытие не менее 95 % объёма PTV предписанной дозой. В качестве ориентиров минимальная доза в PTV должна была составлять не менее 90 %, максимальная - не более 107 % предписанной дозы. При невозможности одновременного соблюдения требований к покрытию PTV и дозовых ограничений для органов риска решение принимали коллегиально, с приоритетом безопасности пациента. Ограничения AAPM TG-101 [120] применены в качестве ориентиров при планировании однофракционного облучения (таблица 5), поскольку они не валидированы для предоперационного облучения всего клинического объёма при раке прямой кишки в дозе 10 Гр. При оптимизации плана стремились уменьшить объём кишечника, получающий высокие дозы облучения. Специальные дозообъёмные ограничения для костного мозга таза при данном режиме лучевой терапии не применяли, при оптимизации плана максимально снижали дозовую нагрузку.

В таблице 5 D5 см³, D10 см³ и D15 см³ обозначают дозу, получаемую соответствующим наиболее облучённым абсолютным объёмом органа, Dmax - максимальную дозу.

Таблица 5 — Референтные дозообъёмные ориентиры для органов риска при однофракционном облучении (AAPM TG-101)

Структура	Доза в заданном объёме	Максимальная доза
Тонкий кишечник (Small Bowel)	D5 см ³ < 11,9 Гр	Dmax < 15,4 Гр
Мочевой пузырь (Bladder)	D15 см ³ < 11,4 Гр	Dmax < 18,4 Гр
Крестцовое сплетение (Plexus sacralis)	D5 см ³ < 14,4 Гр	Dmax < 16,0 Гр
Головки бедренных костей (Femoral heads)	D10 см ³ < 14,0 Гр	-
Костный мозг (Bone marrow)	Не устанавливалась, максимальное ограничение дозы	-
Объём кишечника (Bowel bag)	Не устанавливалась, максимальное ограничение дозы	-

Непосредственно перед единственной фракцией ДЛТ всем пациентам выполняли МСКТ-визуализацию в коническом пучке (СВСТ). Изображения совмещали с планирующей КТ по костным структурам и мягкотканым ориентирам малого таза. Оценивали наполнение мочевого пузыря, положение прямой кишки и петель тонкой кишки относительно РТВ. При клинически значимом несоответствии условиям планирования облучение откладывали: пациента снимали с лечебного стола, повторяли подготовку и выполняли повторную СВСТ. Лечение начинали после подтверждения приемлемого положения пациента и внутренней анатомии. Такой контроль особенно важен при подведении всей дозы за одну фракцию и отступе РТВ 3 мм. Клиническая реализация разработанной программы представлена в подразделе 2.4.10.

2.5.3. Методика онкотермии (локальной модулируемой электрогипертермии)

Онкотермию проводили всем пациентам исследуемой подгруппы «высокодозной» ЛТ на аппарате ЕНУ-2000 (Oncotherm, Венгрия), работающем на радиочастоте 13,56 МГц (рисунок 8). При ёмкостном сопряжении тело пациента располагается между двумя асимметричными электродами и становится частью электрической цепи. Система контролирует электрические параметры и импеданс тканей; параметры воздействия отображаются на мониторе в реальном времени.

Перед процедурой пациент опорожнял мочевой пузырь и занимал положение лёжа на водяном матрасе лечебного стола, который играет роль нижнего электрода. Верхний электрод размещали на передней брюшной стенке в проекции малого таза. Кожу в зоне контакта осматривали до и после сеанса. В день однократной ЛТ за 30 минут до окончания онкотермии пациент выпивал около 500 мл воды для воспроизведения наполнения мочевого пузыря при последующем облучении.

Продолжительность сеанса составляла 90 минут. Воздействие начинали с мощности 120 Вт; при удовлетворительной переносимости её увеличивали до 130 Вт. Рабочий диапазон составлял 120-130 Вт. Фиксированного

временного шага повышения мощности не применяли. При ощущении пациентом чрезмерного локального нагревания, жжения, боли или другого дискомфорта мощность снижали до переносимого уровня. Продолжительность сеанса, подводимую мощность, её изменения и необходимость перерывов фиксировали в протоколе процедуры. Прямую термометрию опухоли не выполняли. Пример графического контроля параметров воздействия представлен на рисунке 9.

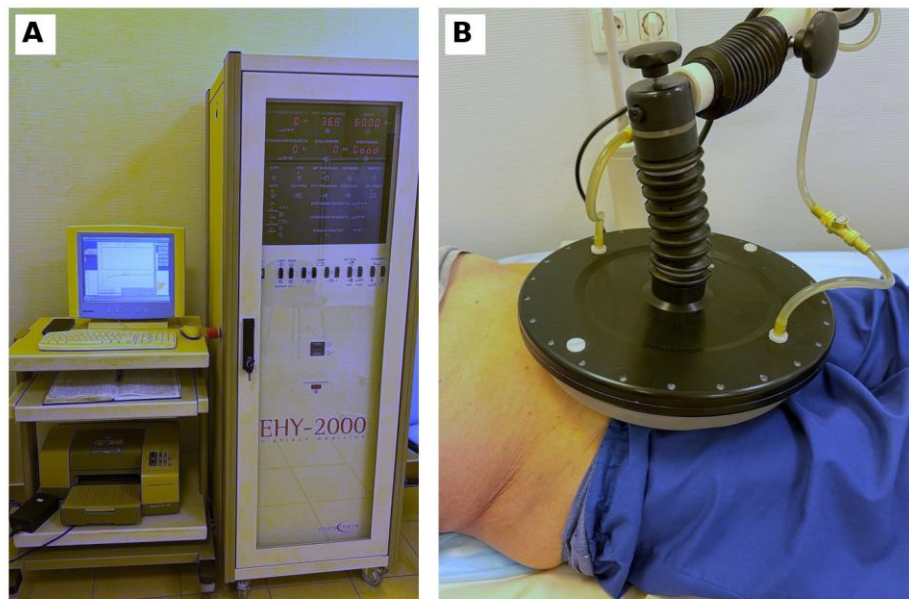


Рисунок 8 — Аппарат ЕНУ-2000 (А); Расположение верхнего электрода при воздействии на область малого таза (В)

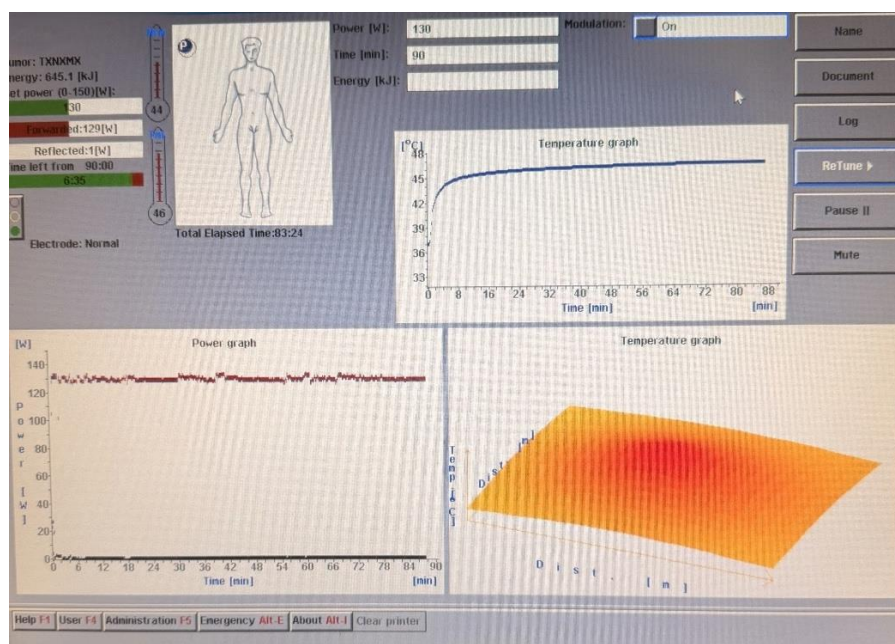


Рисунок 9 — Динамический графический контроль параметров воздействия

Через 7 суток после ЛТ начинали неоадьювантную ПХТ по схеме CAPEOX. На фоне первых трёх 21-дневных циклов онкотермию продолжительностью 90 мин проводили два раза в неделю в дни приёма капецитабина. Четвёртый цикл CAPEOX проводили без сеансов онкотермии. Всего программой предусматривалось 13 сеансов онкотермии: один перед ЛТ и 12 на этапе ПХТ (таблица 6).

Реализованное число сеансов, их продолжительность, переносимость и отклонения от запланированной программы учитывали при анализе выполнения лечения.

Таблица 6 — Схема проведения онкотермии в подгруппе крупнофракционной лучевой терапии

Этап	Частота проведения онкотермии	Число сеансов	Основные параметры
День лучевой терапии	Однократно непосредственно перед ЛТ	1	90 мин; 130 Вт
1-й цикл CAPEOX	2 раза в неделю в дни приёма капецитабина	4	90 мин; 130 Вт
2-й цикл CAPEOX	2 раза в неделю в дни приёма капецитабина	4	90 мин; 130 Вт
3-й цикл CAPEOX	2 раза в неделю в дни приёма капецитабина	4	90 мин; 130 Вт
Всего	-	13	1 сеанс – ЛТ; 12- ПХТ

2.5.4. Неоадьювантная полихимиотерапия в исследуемой подгруппе «высокодозной» лучевой терапии

Хронологическая схема разработанной комплексной программы лечения представлена в приложении 2. ПХТ по схеме CAPEOX включала внутривенное введение оксалиплатина 130 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла и приём капецитабина внутрь по 1000 мг/м² два раза в сутки с интервалом 12

часов с 1-го по 14-й день. Суммарная суточная доза капецитабина составляла 2000 мг/м². С 15-го по 21-й день предусматривался перерыв. Режимы применения противоопухолевых препаратов приведены в таблице 7.

Перед каждым циклом проводили клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови. Оценивали уровень гемоглобина, абсолютное число нейтрофилов, количество тромбоцитов, показатели функции печени и почек, выраженность желудочно-кишечной токсичности, наличие ладонно-подошвенного синдрома и периферической нейропатии. При клинически значимой токсичности допускались отсрочка очередного цикла, симптоматическая терапия и редукция дозы в соответствии с тяжестью нежелательного явления и принятыми стандартами лекарственного лечения.

Таблица 7 — Режимы применения противоопухолевых препаратов при комплексном лечении рака прямой кишки

Препарат	Доза	Дни применения	Путь введения
Оксалиплатин в составе CAPEOX (лекарственный компонент ТНТ)	130 мг/м ²	1-й день каждого 21-дневного цикла	Внутривенно
Капецитабин в составе CAPEOX (лекарственный компонент ТНТ)	1000 мг/м ² 2 раза в сутки	1–14-й дни; перерыв 15–21-й дни	Внутрь
Капецитабин при пролонгированном курсе ХЛТ (химиорадиомодификация)	825 мг/м ² 2 раза в сутки	Только в дни облучения	Внутрь
Капецитабин в день 10 Гр (химиорадиомодификация)	825 мг/м ² 2 раза в сутки	День однократного облучения	Внутрь

Клинический пример реализации разработанной методики крупнофракционной лучевой терапии в сочетании с онкотермией

В качестве клинического примера крупнофракционной лучевой терапии представлено клиническое наблюдение пациентки Ш. 72 лет с клиническим диагнозом: С20 Аденокарцинома среднеампулярного отдела прямой кишки

cT3N1M0, IIIB стадия, G2. По данным исходной МРТ протяжённость опухоли составляла около 6 см, определялись распространение опухоли в параректальную клетчатку и признаки метастатического поражения параректальных лимфатических узлов. Признаков вовлечения МРФ не выявлено. На совмещённых сериях МСКТ-топометрии и МР-изображениях проводили оконтуривание видимого объёма первичной опухоли (GTV), клинического объёма мишени (CTV), планируемого объёма мишени (PTV) и органов риска. Пример оконтуривания представлен на рисунке 10.

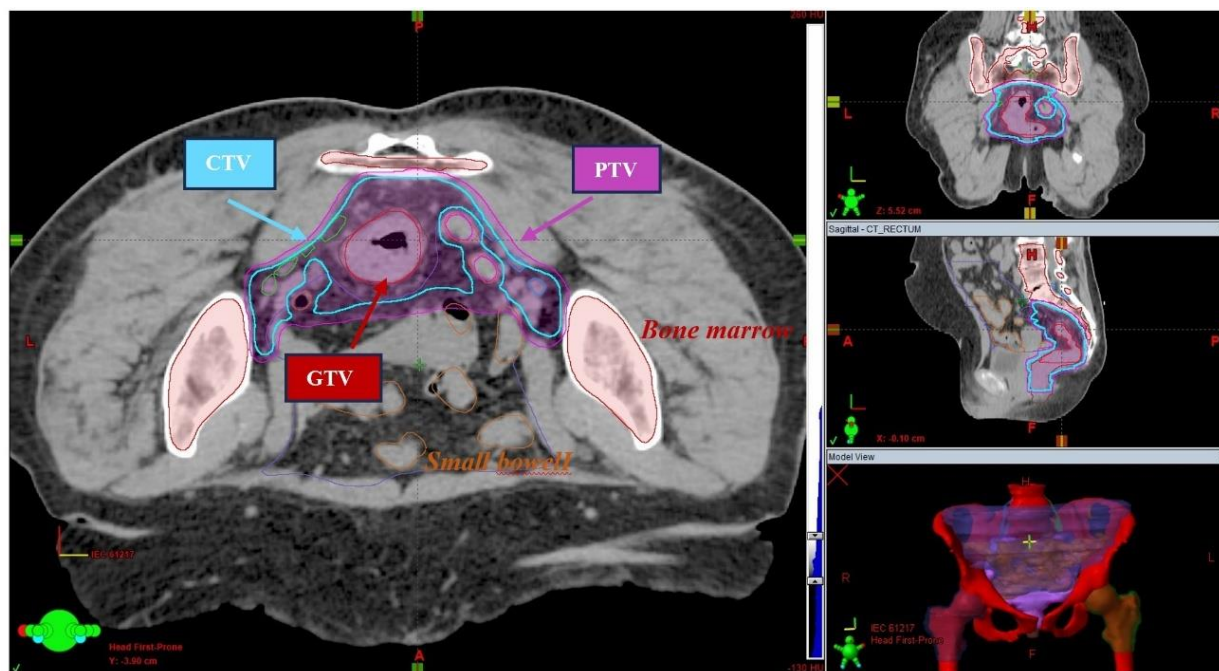


Рисунок 10 — Пример оконтуривания мишеней и органов риска при планировании однократного облучения

Дозиметрическое планирование лучевой терапии выполняли в системе Eclipse v.10 (Varian Medical Systems, США). Облучение проводили на медицинском линейном ускорителе TrueBeam (Varian Medical Systems, США) с использованием фотонного излучения энергией 10 МВ и технологии объёмно-модулированной ротационной лучевой терапии (VMAT). Предписанная доза составляла 10 Гр за одну фракцию. При оптимизации плана учитывали гомогенность и комфортность PTV, а также дозовую нагрузку на органы риска в соответствии с ограничениями доз, представленные в таблице 5. Окончательный план оценивали в аксиальной, сагиттальной и

корональной плоскостях, а также по дозо-объёмным гистограммам (DVH). Изодозное распределение и гистограмма «доза-объём» представлены на рисунках 11 и 12.

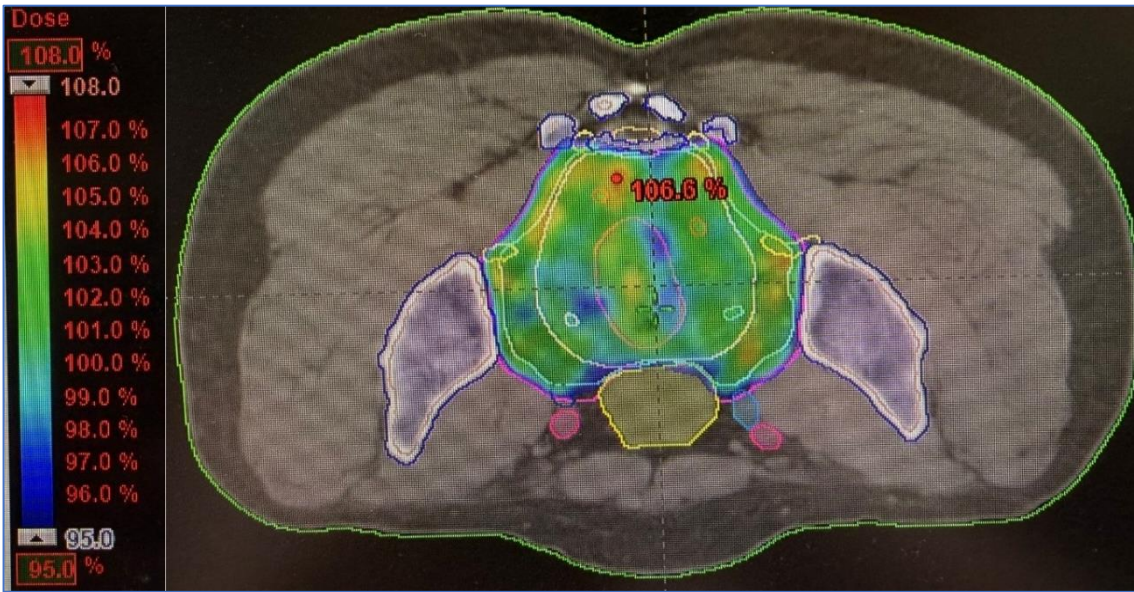


Рисунок 11 — Пример изодозного распределения при крупнофракционной ЛТ

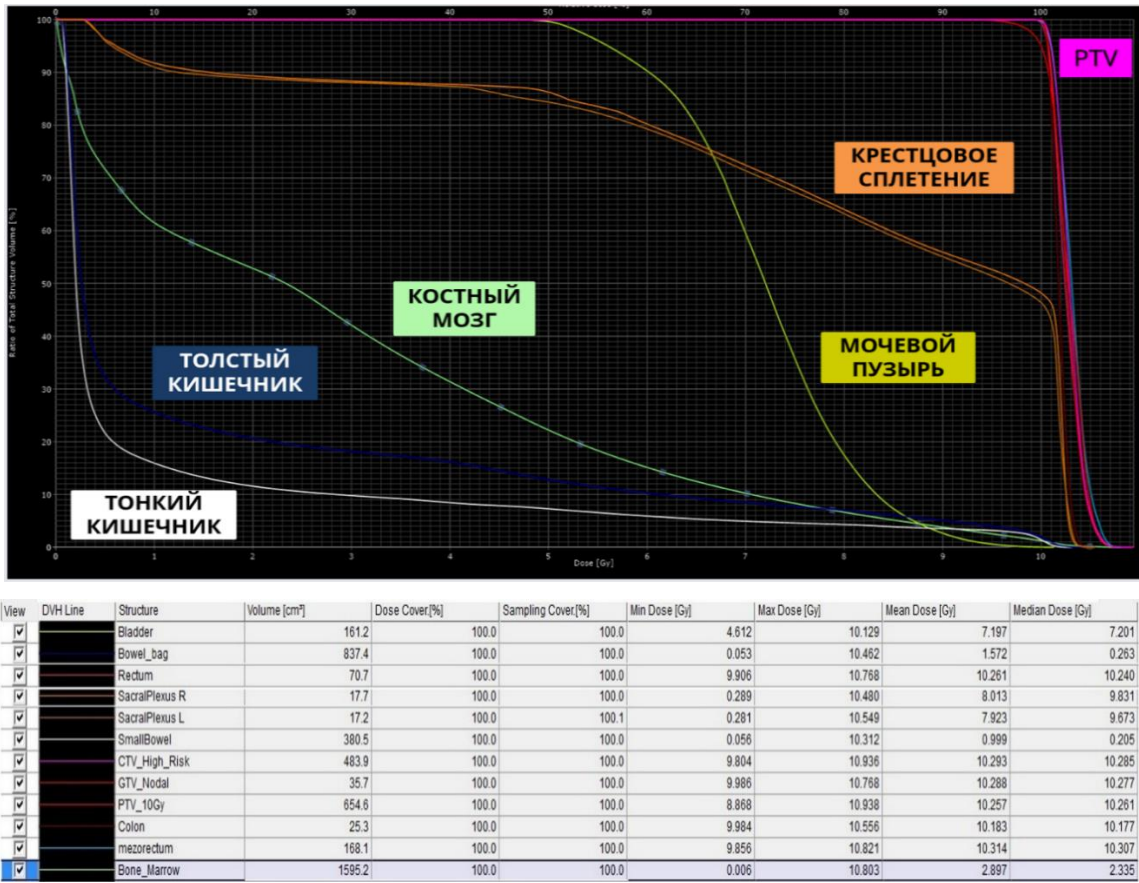


Рисунок 12 — Пример гистограммы «доза-объём»

После однократной крупнофракционной ЛТ пациентке проведены четыре курса НАПХТ по схеме CAPEOX. В течение первых трёх курсов ПХТ сочетали с онкотермией в соответствии с разработанной методикой. С учётом сеанса онкотермии, выполненной непосредственно перед ЛТ, пациентка получила 13 сеансов онкотермии. Запланированный объём ТНТ был выполнен полностью.

После завершения ТНТ при контрольной МРТ органов малого таза визуализируемая первичная опухоль не определялась, что соответствовало полной регрессии (mrCR) в соответствии с критериями RECIST 1.1. В последующем выполнено хирургическое лечение в объеме передняя резекция прямой кишки. По данным патоморфологического исследования определялся полный регресс опухоли, а также полный патоморфологический опухолевый ответ: Mandard TRG 1, ypT0N0.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует последовательную реализацию разработанной методики от планирования крупнофракционной ЛТ до завершения ТНТ и хирургического лечения.

2.5.5. Хирургический этап

Сроки и объём операции определял мультидисциплинарный консилиум по результатам контрольного обследования с учётом локализации и распространённости опухоли, возможности получения отрицательных краёв резекции и выполнения сфинктеросохраняющего вмешательства. После стандартных режимов облучения при отсутствии последующей консолидирующей НАПХТ операцию планировали через 6-8 недель. При консолидирующей последовательности НАПХТ, включая разработанную программу 10 Гр, хирургический этап выполняли после завершения предусмотренной НАПХТ и контрольного обследования.

Все 107 пациентов, включенных в исследование, были прооперированы. В базе данных фиксировали вид и дату операции, патоморфологически оценивались: края резекции, количество исследованных и метастатических лимфатических узлов, размер остаточной первичной опухоли, вовлечение

циркулярного края резекции, лимфоваскулярная и периневральная инвазии, патоморфологическая стадия; послеоперационные осложнения.

2.6. Методы оценки эффективности лечения

2.6.1. Магнитно-резонансная оценка ответа

Клинический ответ первичной опухоли оценивали с использованием размерных критериев RECIST 1.1 [86]. Сопоставляли максимальный линейный размер первичной опухоли на исходной и предоперационной МРТ. Уменьшение размера не менее чем на 30 % относили к частичной регрессии; увеличение не менее чем на 20 % - к прогрессированию. Изменения, не достигшие этих порогов, расценивали как стабилизацию. При отсутствии визуализируемой первичной опухоли регистрировали полный клинический опухолевый ответ. Категории усТ и усN, вовлечение МРФ и признаки ЭМВИ оценивали при МРТ-рестадировании.

2.6.2. Морфологическая оценка лечебного патоморфоза

Послеоперационное морфологическое исследование включало описание остаточной первичной опухоли, глубины инвазии, числа исследованных и поражённых лимфатических узлов, лимфоваскулярной и периневральной инвазии, опухолевых депозитов, состояния краёв резекции кишки и степени лечебного патоморфоза. Послеоперационную стадию кодировали как урТ урN.

В морфологических заключениях разных периодов степень лечебного патоморфоза указывали по классификации Лавниковой либо Mandard. Для совместного анализа применяли принятую в исследовании группировку, приведённую в таблице 8.

Она объединяла категории выраженности регрессии: классификация Лавниковой основана на доле сохранившейся опухолевой паренхимы, а Mandard - на соотношении остаточной опухоли и фиброза.

Полным морфологическим ответом считали IV степень по Лавниковой и Mandard TRG 1.

Таблица 8 — Степени лечебного патоморфоза по Лавниковой и Mandard

Степень по Лавниковой	Морфологическая характеристика по Лавниковой	Категория Mandard	Морфологическая характеристика по Mandard
I степень	Сохранено более 50% опухолевой паренхимы	TRG 5	Регрессивные изменения отсутствуют; сохраняется опухолевая ткань без выраженных признаков лечебного патоморфоза
II степень	Сохранено 20–50% опухолевой паренхимы	TRG 3-4	TRG 3 - фиброз преобладает над остаточными опухолевыми клетками; TRG 4 - остаточная опухоль преобладает над фиброзом
III степень	Сохранено до 20% опухолевой паренхимы в виде отдельных очагов	TRG 2	Редкие остаточные опухолевые клетки рассеяны среди выраженного фиброза
IV степень	Полное отсутствие жизнеспособной опухолевой паренхимы	TRG 1	Остаточные опухолевые клетки отсутствуют; опухолевое ложе представлено фиброзной тканью (полная регрессия)

Примечание. TRG - tumor regression grade, степень регрессии опухоли.

2.6.3. Оценка результатов лечения

Непосредственные результаты оценивали по частоте резекций с микроскопически отрицательными краями (R0), частоте pCR и степени лечебного патоморфоза. Отдалённые результаты оценивали по общей, безрецидивной и болезнь-специфической выживаемости, а также по регистрации локорегионарных рецидивов и отдалённых метастазов между группами пролонгированного курса ХЛТ и «высокодозной» ДЛТ. Непосредственные результаты и переносимость разработанной программы оценивали в двух подгруппах «высокодозной» ДЛТ: в подгруппе традиционного короткого курса ЛТ с РОД 5 Гр x 5 фракций (n = 29) и в подгруппе однократной крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр (n = 19).

Отдалённые результаты лечения сравнивали в группах пролонгированного курса ХЛТ (n = 59) и «высокодозной» ЛТ (n = 48). Показатели оценки результатов лечения представлены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9 — Показатели оценки непосредственных результатов лечения

Непосредственные результаты	
Показатель	Определение
R0 (отрицательный край резекции)	Отсутствие опухолевых клеток в исследованных краях резекции.
Полный патоморфологический ответ (pCR)	Отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани в опухоли и регионарных лимфатических узлах (ypT0N0).
Лечебный патоморфоз	Степень регрессии первичной опухоли по классификациям Лавниковой и Mandard.
MPT-ответ	Изменение максимального размера первичной опухоли по данным исходной и контрольной MPT.
Лучевые реакции	Максимальная зарегистрированная степень реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы по RTOG/EORTC.
Гематологическая токсичность	Максимальная зарегистрированная степень снижения гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов по CTCAE v5.0 в период НАПХТ.
Послеоперационные осложнения	В группе пролонгированного курса ХЛТ и исследуемой группе «высокодозной» ЛТ, по классификации Clavien-Dindo

Таблица 10 — Показатели оценки отдаленных результатов лечения

Отдаленные результаты	
Показатель	Определение
Общая выживаемость	Время до смерти от любой причины.
Безрецидивная выживаемость	Время до рецидива, отдалённого метастазирования.
Болезнь-специфическая выживаемость	Время до смерти вследствие рака прямой кишки.

Примечание. MPT - магнитно-резонансная томография; НАПХТ - неоадьювантная полихимиотерапия; RTOG/EORTC - шкала оценки лучевых реакций; CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events.

2.7. Оценка безопасности, токсичности и послеоперационных осложнений

Желудочно-кишечные (GI) и мочеполовые (GU) лучевые реакции оценивали по шкалам RTOG/EORTC. Для каждой системы органов регистрировали максимальную документированную степень реакции в соответствующем периоде наблюдения.

Клиническую оценку выполняли после окончания лучевой терапии, а также перед операцией. В подгруппе «высокодозной» ДЛТ с РОД 10 Гр однократно состояние пациентов дополнительно оценивали перед очередными циклами НАПХТ. Ранними считали лучевые реакции во время ЛТ и в течение 90 суток после её завершения, поздними - реакции, выявленные после этого срока. Анализ поздней лучевой токсичности ограничивали сроком доступного наблюдения.

Ранние лучевые реакции со стороны кишечника и мочевого пузыря оценивали по критериям, представленным в таблице 11.

Таблица 11 — Критерии оценки ранних лучевых повреждений по RTOG/EORTC

Степень	Желудочно-кишечный тракт (GI)	Мочеполовая система (GU)
0	Лучевых реакций нет.	Лучевых реакций нет.
I	Учащение дефекации или изменение характера стула, не требующие лекарственной терапии; дискомфорт в прямой кишке без необходимости применения анальгетиков.	Учащение мочеиспускания или никтурии примерно вдвое по сравнению с исходным уровнем; дизурия или позывы к мочеиспусканию, не требующие лекарственной терапии.
II	Диарея, требующая лекарственной терапии; слизистые выделения без необходимости использования прокладок; боль в прямой кишке или животе, требующая анальгетиков.	Учащённое мочеиспускание; дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, требующие медикаментозной терапии.

Продолжение таблицы 11

Степень	Желудочно-кишечный тракт (GI)	Мочеполовая система (GU)
III	Диарея, требующая парентеральной поддержки; выраженные слизистые или кровянистые выделения, требующие использования прокладок; выраженное вздутие кишечника.	Мочеиспускание с интервалом 1 ч и менее, выраженные дизурия, тазовая боль или спазмы, требующие регулярного применения сильных анальгетиков; макрогематурия, в том числе со сгустками.
IV	Острая или подострая кишечная непроходимость, свищ либо перфорация; кишечное кровотечение, требующее гемотрансфузии; боль или тенезмы, требующие декомпрессии либо отведения кишечного содержимого.	Гематурия, требующая гемотрансфузии; острая обструкция мочевого пузыря; язвенные или некротические изменения.

Примечание. Приведены критерии шкалы RTOG/EORTC для нижних отделов желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря. Степень V соответствует смерти, непосредственно связанной с лучевым повреждением.

Поздние лучевые повреждения оценивали в соответствующем временном интервале по критериям RTOG/EORTC (таблица 12).

Таблица 12 — Критерии оценки поздних лучевых повреждений по RTOG/EORTC

Степень	Желудочно-кишечный тракт (GI)	Мочеполовая система (GU)
0	Поздних лучевых повреждений нет.	Поздних лучевых повреждений нет.
I	Незначительная диарея, слабые кишечные спазмы, частота стула до 5 раз в сутки; небольшие выделения или кровотечение из прямой кишки.	Незначительная атрофия эпителия, единичные телеангиэктазии, микрогематурия.
II	Умеренная диарея и кишечные колики, частота стула более 5 раз в сутки; обильные слизистые выделения или периодическое кровотечение из прямой кишки.	Умеренное учащение мочеиспускания, распространённые телеангиэктазии, периодическая макрогематурия.

Продолжение таблицы 12

III	Кишечная непроходимость или кровотечение, требующее хирургического вмешательства.	Выраженные учащение мочеиспускания и дизурия, распространённые телеангиэктазии, частая гематурия; уменьшение ёмкости мочевого пузыря до 100 мл.
IV	Некроз, перфорация или образование свища.	Некроз, сморщенный мочевой пузырь ёмкостью менее 100 мл; тяжёлый геморрагический цистит.

Примечание. Степень V соответствует смерти, непосредственно связанной с поздним лучевым повреждением.

Гематологическую токсичность в период НАПХТ оценивали по СТСАЕ v5.0. Учитывали снижение гемоглобина, числа лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов и числа тромбоцитов. По каждому показателю определяли максимальную зарегистрированную степень за период лекарственного лечения без разделения на раннюю и позднюю токсичность. Критерии приведены в таблице 13.

Таблица 13 — Критерии оценки гематологической токсичности по СТСАЕ v5.0

Показатель	I степень	II степень	III степень	IV степень
Гемоглобин, г/л	< НГН, но ≥ 100	≥ 80 , но < 100	< 80 или показано переливание эритроцитов	Угрожающее жизни состояние; требуется неотложное вмешательство
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	< НГН, но $\geq 3,0$	$\geq 2,0$, но < 3,0	$\geq 1,0$, но < 2,0	< 1,0
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	< НГН, но $\geq 1,5$	$\geq 1,0$, но < 1,5	$\geq 0,5$, но < 1,0	< 0,5
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	< НГН, но ≥ 75	≥ 50 , но < 75	≥ 25 , но < 50	< 25

Примечание. НГН - нижняя граница нормы лаборатории. Отсутствие снижения показателя кодировали как степень 0 в исследовательской базе.

Переносимость онкотермии оценивали по жалобам во время сеанса: чувству чрезмерного локального нагревания, жжению и боли. Регистрировали наличие перерыва или прекращения процедуры, снижения мощности.

Послеоперационные осложнения анализировали у всех 107 оперированных пациентов. В ретроспективной части исследования сведения получали из историй болезни, протоколов оперативных вмешательств, дневников послеоперационного наблюдения и выписных эпикризов. В проспективной подгруппе крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр осложнения (при их наличии) регистрировали в ходе наблюдения с последующим внесением данных в исследовательскую базу.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали по классификации Clavien-Dindo в зависимости от объёма лечебных мероприятий, потребовавшихся для их коррекции [47]. При отсутствии зарегистрированных осложнений в исследовательской базе указывали их отсутствие. Критерии классификации представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Классификация послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

Степень	Характеристика
I	Отклонение от нормального течения послеоперационного периода, не требующее хирургического, эндоскопического или интервенционного вмешательства и специальной медикаментозной терапии.
II	Осложнение, требующее медикаментозной терапии, не предусмотренной для I степени; к этой степени также относят гемотрансфузии и парентеральное питание.
IIIa	Осложнение, требующее хирургического, эндоскопического или интервенционного вмешательства без общей анестезии.
IIIb	Осложнение, требующее хирургического, эндоскопического или интервенционного вмешательства под общей анестезией.
IVa	Жизнеугрожающее осложнение, требующее лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии, с недостаточностью одного органа.
IVb	Жизнеугрожающее осложнение с полиорганной недостаточностью, требующее лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.
V	Смерть пациента вследствие послеоперационного осложнения.

Для сравнительного анализа учитывали наличие послеоперационного осложнения и его максимальную зарегистрированную степень по классификации Clavien-Dindo.

2.8. Организационно-экономическая оценка лучевого этапа

Сравнение проводили в подгруппах короткого курса ЛТ с РОД 5 Гр x 5 фракций ($n = 29$) и однократного облучения 10 Гр ($n = 19$). Сопоставляли число лечебных фракций, продолжительность лучевого этапа и его расчётную стоимость согласно тарифам на оказание медицинских услуг ФГБУ «РНЦРР». Расчёты выполняли отдельно для круглосуточного и дневного стационаров по тарифам и расчётным показателям медицинской организации. Дополнительно оценивали изменение числа сеансов как показателя потенциальной нагрузки на линейный ускоритель. Стоимость лекарственного и хирургического этапов в расчёт не включали.

2.9. Методы статистической обработки

Статистический анализ проводили в программе StatTech v.4.16.0 (ООО «Статтех», Россия). Соответствие распределения количественных показателей нормальному оценивали критерием Шапиро–Уилка. При нормальном распределении приводили среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$); в остальных случаях - медиану и нижний и верхний квартили ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные данные представляли абсолютными числами и процентами. Две независимые группы по количественным показателям с нормальным распределением сравнивали t -критерием Стьюдента при равенстве дисперсий и t -критерием Уэлча при их неравенстве. Для показателей с распределением, отличным от нормального, применяли U -критерий Манна–Уитни. Категориальные показатели сравнивали критерием χ^2 Пирсона; для таблиц 2 x 2 при малых ожидаемых частотах использовали двусторонний точный критерий Фишера.

Функции выживаемости оценивали методом Каплана-Мейера, кривые сравнивали логранговым критерием. Связь исследуемых факторов с риском

события анализировали методом регрессии пропорциональных рисков Кокса с расчётом отношения рисков (HR) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Для каждого показателя использовали соответствующее ему определение события. Для всех показателей выживаемости началом отсчёта служила дата первого этапа противоопухолевого лечения независимо от последовательности лучевой и лекарственной терапии:

А) Общая выживаемость (ОВ) - время от начала первого этапа противоопухолевого лечения до смерти от любой причины. Живых пациентов цензурировали на дату последнего известного наблюдения.

Б) Болезнь-специфическая выживаемость (БСВ) - время от начала первого этапа противоопухолевого лечения до смерти вследствие рака прямой кишки. Смерть от другой причины учитывали как цензурированное наблюдение на дату смерти; живых пациентов цензурировали на дату последнего известного наблюдения.

В) Безрецидивная выживаемость (БРВ) - время от начала первого этапа противоопухолевого лечения до выявления локорегионарного рецидива, отдалённых метастазов или смерти без предшествующего рецидива. Определение события соответствовало кодированию, использованному в исследовательской базе.

ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНОЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ - РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Непосредственные результаты лечения в подгруппах «высокодозной» лучевой терапии

Непосредственные результаты предоперационного лечения оценивали у 48 пациентов группы «высокодозной» лучевой терапии. Короткий курс ЛТ был проведён 29 пациентам, крупнофракционная ЛТ с РОД 10 Гр однократно - 19 пациентам. Сравнительный анализ включал последовательную оценку опухолевого ответа по данным МРТ, объёма последующего хирургического вмешательства и его радикальности, выраженности лечебного патоморфоза, частоты полного морфологического ответа; переносимости лечения, токсичности, послеоперационных осложнений.

3.1.1. Магнитно-резонансная оценка опухолевого ответа

После завершения ТНТ всем пациентам выполняли контрольное обследование - МРТ малого таза с целью оценки клинического опухолевого ответа. Характер опухолевого ответа оценивали по категориям полного ответа, частичной регрессии и стабилизации заболевания. Распределение категорий опухолевого ответа приведено в таблице 15.

Таблица 15 — Клинические критерии опухолевого ответа по RECIST

Показатель	Категории	Группа лечения		p
		Короткий курс ЛТ	Крупнофракционная ЛТ	
Клинические критерии опухолевого ответа по RECIST (МРТ)	Полный ответ	4 (13,8)	2 (10,5)	0,856
	Частичная регрессия	16 (55,2)	12 (63,2)	
	Стабилизация	9 (31,0)	5 (26,3)	

В подгруппе короткого курса ЛТ полный ответ по данным МРТ зарегистрирован у 4 из 29 пациентов (13,8 %), частичная регрессия - у 16 (55,2

%), стабилизация заболевания - у 9 (31,0 %). После однократного облучения 10 Гр полный ответ выявлен у 2 из 19 пациентов (10,5 %), частичная регрессия - у 12 (63,2 %), стабилизация - у 5 (26,3 %).

Таким образом, полный или частичный опухолевый ответ по данным контрольной МРТ отмечен у 20 из 29 пациентов после короткого курса ЛТ (69,0 %) и у 14 из 19 пациентов после однократного облучения 10 Гр (73,7 %). Случаев прогрессирования заболевания на этапе рестадирования в обеих подгруппах не зарегистрировано. Различий в распределении категорий МРТ-ответа между вариантами лечения не выявлено ($\chi^2=0,311$; $p=0,856$). Распределение ответов показано на рисунке 13.

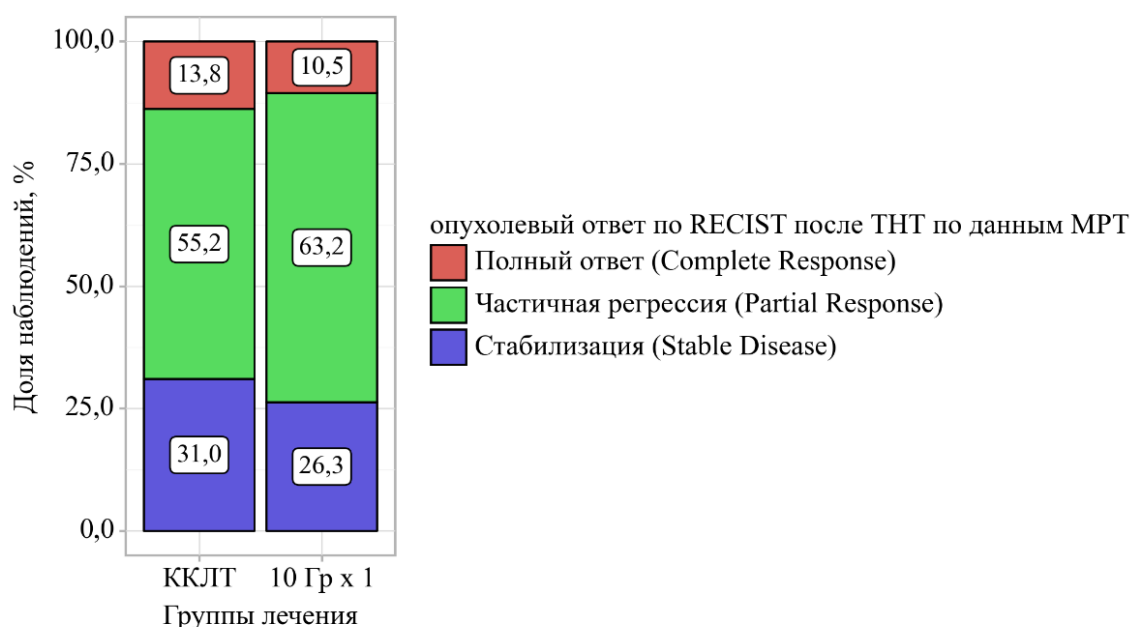


Рисунок 13 — Анализ клинических критериев опухолевого ответа по RECIST (МРТ) в подгруппах лечения

Как видно из представленных данных, структура МРТ-ответа после двух вариантов предоперационного лечения была сопоставимой. В обеих подгруппах преобладала частичная регрессия опухоли, а частота полного и частичного ответа в совокупности превышала две трети наблюдений.

3.1.2. Оценка опухолевого ответа после хирургического этапа лечения.

Хирургическое лечение после завершения предоперационного этапа выполнено всем 48 пациентам. Объём выполненной операции представлен в таблице 16.

Таблица 16 — Анализ объёма операции в подгруппах «высокодозной» лучевой терапии

Показатель	Категории	Группа лечения		p
		5 Гр x 5	10 Гр x 1	
Объём операции	Передняя резекция прямой кишки	21 (72,4 %)	16 (84,2 %)	0,616
	Трансанальная эндоскопическая резекция прямой кишки	6 (20,7 %)	2 (10,5 %)	
	Экстирпация прямой кишки	2 (6,9 %)	1 (5,3 %)	

После короткого курса ЛТ передняя резекция прямой кишки выполнена у 21 из 29 пациентов (72,4 %), трансанальная эндоскопическая резекция - у 6 (20,7 %), брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки - у 2 (6,9 %). В подгруппе однократного облучения 10 Гр передняя резекция выполнена у 16 из 19 пациентов (84,2 %), трансанальная эндоскопическая резекция - у 2 (10,5 %), брюшно-промежностная экстирпация - у 1 пациента (5,3 %). Структура хирургических вмешательств показана на рисунке 14.

Несмотря на меньшую долю выполненных трансанальных эндоскопических резекций после крупнофракционной ДЛТ с РОД 10 Гр, статистически значимых различий в общей структуре хирургического лечения между подгруппами не установлено ($\chi^2=0,968$; $p=0,616$). При этом, необходимо учитывать, что возможность выполнения трансанальной эндоскопической резекции зависит от локализации опухоли. Так, в подгруппе крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр удельный вес локализации опухоли в

верхнеампулярном отделе был выше (21,1 %) в сравнении с подгруппой короткого курса ЛТ (17,2 %).

Микроскопически отрицательные края резекции (R0) достигнуты у всех пациентов обеих подгрупп - 29 из 29 после короткого курса ЛТ и 19 из 19 после однократного облучения 10 Гр.

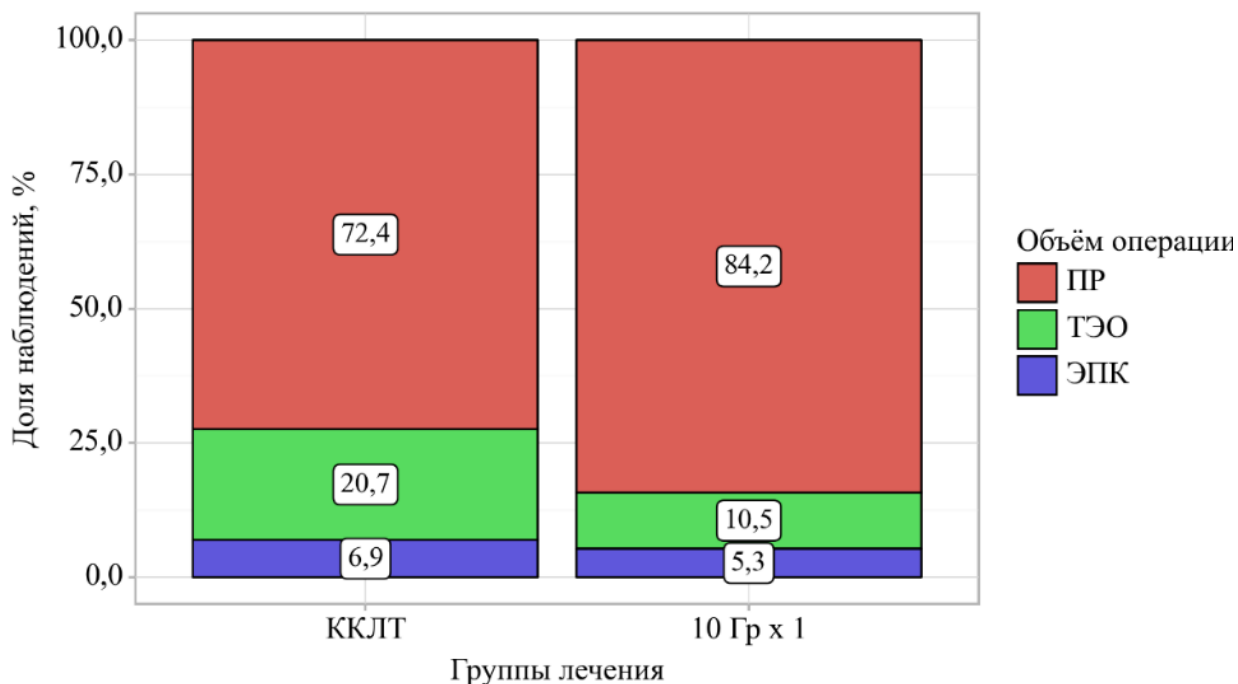


Рисунок 14 — Анализ объёма операции в подгруппах «высокодозной» лучевой терапии

Выбор объёма операции определялся врачом - хирургом по совокупности клинических и анатомических факторов, тогда как радикальность была одинаковой в обеих подгруппах. Окончательную оценку противоопухолевого эффекта проводили по данным морфологического исследования операционного материала.

3.1.3. Морфологический ответ и лечебный патоморфоз

После завершения ТНТ оценивали степень лечебного патоморфоза по Mandard и Лавниковой. Распределение степеней лечебного патоморфоза в зависимости от режима «высокодозной» ЛТ представлено в таблице 17.

I степень лечебного патоморфоза по Лавниковой, соответствующая TRG5 по Mandard, зарегистрирована у 5 из 29 пациентов после короткого

курса ЛТ (17,2 %) и у 3 из 19 пациентов после однократного облучения 10 Гр (15,8 %).

Таблица 17 — Распределение степеней лечебного патоморфоза в подгруппах «высокодозной» лучевой терапии

Показатель	Категории	Группа лечения		p
		5 Гр x 5	10 Гр x 1	
Степень патоморфоза	I степень по Лавниковой, TRG-5 по Mandard.	5 (17,2 %)	3 (15,8 %)	0,980
	II степень по Лавниковой, TRG 3-4 по Mandard.	7 (24,1 %)	5 (26,3 %)	
	III степень по Лавниковой, TRG 2 по Mandard.	8 (27,6 %)	6 (31,6 %)	
	IV степень по Лавниковой, TRG 1 по Mandard.	9 (31,0 %)	5 (26,3 %)	

II степень по Лавниковой, соответствующая TRG3-4 по Mandard, выявлена соответственно у 7 (24,1 %) и 5 (26,3 %) пациентов.

III степень по Лавниковой, соответствующая TRG2 по Mandard, у 8 пациентов после короткого курса ЛТ (27,6 %) и у 6 пациентов после однократного облучения 10 Гр (31,6 %).

Полная морфологическая регрессия первичной опухоли - IV степень лечебного патоморфоза по Лавниковой, соответствующая TRG1 по Mandard, - отмечена у 9 из 29 пациентов после короткого курса ЛТ (31,0 %) и у 5 из 19 пациентов после однократного облучения 10 Гр (26,3 %).

Таким образом, распределение всех четырёх степеней лечебного патоморфоза в исследуемых подгруппах было близким. Статистически значимых различий между вариантами предоперационного лечения не выявлено ($\chi^2=0,187$; $df=3$; $p=0,980$). Распределение степеней патоморфоза показано на рисунке 15.

Как видно из рисунка, выраженный лечебный патоморфоз - III-IV степень по Лавниковой, соответствующая TRG1-2 по Mandard, отмечен у 17

из 29 пациентов после короткого курса ЛТ (58,6 %) и у 11 из 19 пациентов после однократного облучения 10 Гр (57,9 %). Таким образом, более чем у половины пациентов обеих подгрупп после завершения предоперационного лечения была достигнута выраженная морфологическая регрессия опухоли.

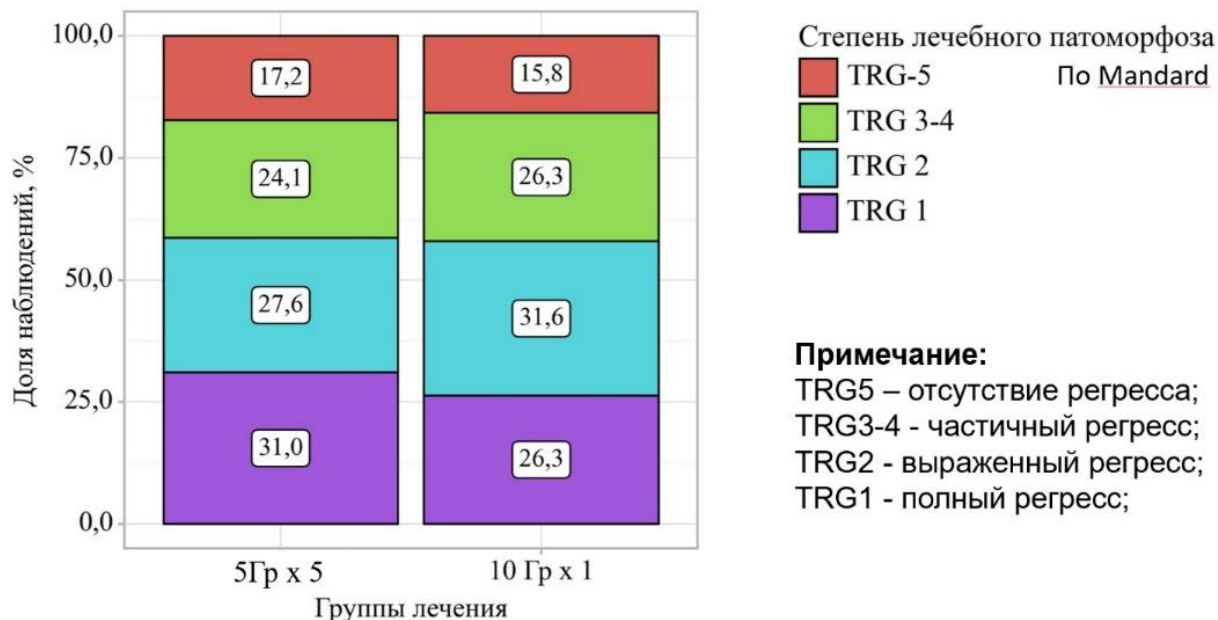


Рисунок 15 — Анализ степени лечебного патоморфоза в подгруппах «высокодозной» ЛТ

При анализе результатов частоты полного морфологического ответа (pCR) учитывались различия в объёме операции, т.к. у части пациентов с полным лечебным патоморфозом (TRG1) была выполнена трансанальная эндоскопическая резекция, при которой эндоскопически иссекалась стенка прямой кишки с первичной опухолью до мышечного слоя без удаления регионарных лимфатических узлов. В связи с этим данные случаи не отнесены к полному морфологическому ответу. Сопоставление частоты полного патоморфологического ответа приведено в таблице 18.

Полный морфологический ответ по первичной опухоли зарегистрирован у 9 пациентов в подгруппе короткого курса ЛТ и у 5 пациентов в группе крупнофракционной ЛТ, однако к категории полного морфологического ответа относили пациентов с выполненной лимфаденэктомией. Таким образом pCR зарегистрирован у 6 из 29 пациентов в подгруппе короткого

курса ЛТ (20,7 %) и у 4 из 19 пациентов в подгруппе крупнофракционной ЛТ (21,1 %).

Таблица 18 — Анализ полного морфологического ответа в подгруппах «высокодозной» ЛТ в зависимости от объема операции

Показатель	Категории	Группа лечения		p
		5 Гр x 5	10 Гр x 1	
pCR - Полный морфологический ответ	Отсутствие pCR	20 (69,0 %)	14 (73,7 %)	0,822
	Передняя резекция прямой кишки	6 (20,7 %)	4 (21,1 %)	
	Трансанальное иссечение опухоли (ypT0)	3 (10,3 %)	1 (5,3 %)	

У 3 пациентов после короткого курса ЛТ (10,3 %) и у 1 пациента после крупнофракционной ЛТ (5,3 %) после трансанальной эндоскопической резекции остаточная опухоль в удалённом препарате прямой кишки не определялась, что соответствовало ypT0. Поскольку у этих пациентов не выполнена ТМЭ, не была проведена лимфаденэктомия в полном объеме, состояние регионарных лимфатических узлов не могло быть оценено морфологически, поэтому данные наблюдения не были отнесены к категории подтверждённого pCR (ypT0ypN0).

При сравнении распределения пациентов по категориям «отсутствие полного патоморфологического ответа», «полный патоморфологический ответ» и «ТЭО (ypT0)» статистически значимых различий между подгруппами не выявлено ($\chi^2=0,393$; $p=0,822$). Распределение категорий морфологического ответа показано на рисунке 16.

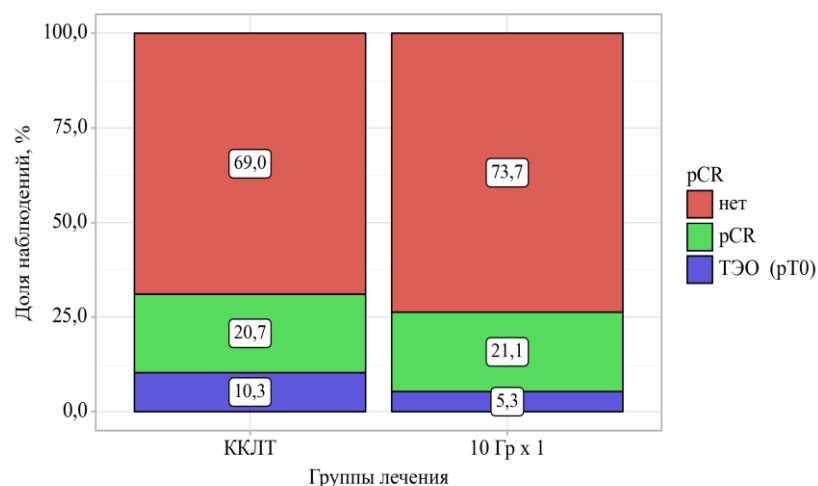


Рисунок 16 — Анализ полного морфологического ответа в подгруппах «высокодозной» ЛТ

Полная регрессия первичной опухоли была выявлена у 31,0 % пациентов после короткого курса ЛТ и у 26,3 % после однократного облучения 10 Гр, тогда как подтверждённый pCR (ypT0N0) составил соответственно 20,7 и 21,1 %. Таким образом, результаты морфологической оценки не выявили различий между исследуемыми режимами предоперационного лечения РПК ни по общему распределению степени лечебного патоморфоза, ни по частоте подтверждённого полного патоморфологического ответа.

Полученные непосредственные результаты свидетельствуют о сопоставимой противоопухолевой эффективности двух исследуемых режимов «высокодозной» ЛТ. После короткого курса ЛТ и крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр полный или частичный клинический ответ по данным МРТ зарегистрирован соответственно у 69,0 % и 73,7 % пациентов. R0-резекция достигнута у всех прооперированных больных. Полный лечебный патоморфоз по Лавниковой 4 степени и TRG 1 по Mandard отмечен у 31% в подгруппе короткого курса ЛТ и 26,3 в подгруппе крупнофракционной ЛТ. Выраженный лечебный патоморфоз III-IV степени по Лавниковой, соответствующий TRG1-2 по Mandard, отмечен у 58,6 % и 57,9 % пациентов соответственно, а подтверждённый pCR (ypT0N0) - у 20,7 % и 21,1 % соответственно. Статистически значимых различий ни по одному из указанных параметров не выявлено.

Полученные результаты соответствуют данным крупных многоцентровых клинических исследований. Так в исследовании RAPIDO частота полного морфологического ответа после короткого курса ЛТ с РОД 5 Гр x 5 фракций с последующей консолидирующей ПХТ составила 28,4 % против 14,3 % после стандартного пролонгированного курса ХЛТ [116]. В PRODIGE-23 после индукционной ПХТ mFOLFIRINOX с последующим пролонгированным курсом ХЛТ pCR был достигнут у 27,8 % пациентов против 12,1 % в контрольной группе [83]. В STELLAR в группе короткого курса ЛТ в сочетании с четырьмя курсами CAPEOX суммарная частота полного морфологического и клинического ответа составила 21,8 % [80].

Особый интерес для настоящего исследования представляют результаты LARCT-US, где после короткого курса ЛТ проводили четыре курса CAPEOX или шесть курсов FOLFOX6. В этой программе частота полного ответа, включавшего pCR и полный клинический опухолевый ответ с последующей стратегией «наблюдай и жди», составила 24 %, а pCR в основной проспективной когорте был зарегистрирован у 34 из 273 пациентов, что соответствует 12,5 % [132]. Таким образом, результаты разработанной программы крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр с последующей НАПХТ по схеме CAPEOX находятся в клинически сопоставимом диапазоне с современными вариантами ТНТ, использующими лучевую терапию в стандартных режимах и системную ПХТ.

Достижение R0-резекции у 100 % пациентов обеих исследуемых подгрупп имеет самостоятельное клиническое значение. В исследовании STELLAR R0-резекция была выполнена у 91,5 % пациентов в группе ТНТ [80]. Более высокий показатель в настоящем исследовании следует интерпретировать с учётом клинических особенностей включённых пациентов: в исследование не включались больные категории cT4 и с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе, тогда как в STELLAR допускалось включение пациентов с опухолями cT4, доля которых в группе ТНТ составляла 15,9 %, а около половины пациентов имели опухоли,

расположенные в пределах 5 см от анального края. Также полученные данные показывают, что применение однократной крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр в составе разработанной программы не ухудшало возможность выполнения последующего радикального хирургического лечения.

Таким образом, полученные непосредственные результаты разработанной программы лечения позволили достичь сопоставимой частоты объективных клинических ответов (частота полных и частичных регрессий 73,7 %) по данным МРТ исследования, выраженных лечебных патоморфозов (57,9 % Mandard 1-2), полных морфологических ответов (21,1 %) и R0 резекций (100 %) в сравнении с широко распространенным коротким курсом ЛТ.

3.2. Оценка токсичности и послеоперационных осложнений

Анализ включал лучевые повреждения со стороны желудочно-кишечного и мочеполового трактов по RTOG/EORTC, а также гематологическую токсичность по CTCAE v5.0 в период неоадьювантной полихимиотерапии. Послеоперационные осложнения оценивали во всех группах, включая 59 пациентов после пролонгированной химиолучевой терапии.

3.2.1. Ранние и поздние лучевые повреждения в группе «высокодозной» лучевой терапии

Лучевые повреждения III степени и выше ни в одной из подгрупп не зарегистрировано. Ранние гастроинтестинальные лучевые повреждения I-II степени отмечены у 10 из 29 пациентов (34,5 %) после 5 Гр x 5 и у 7 из 19 (36,8 %) после 10 Гр. Ранние генитоуринарные лучевые повреждения той же степени зарегистрированы у 8 (27,6 %) и 3 (15,8 %) пациентов соответственно [10]. Подробное распределение частоты лучевых повреждений и их тяжести приведено в таблице 19.

Таблица 19 — Ранние и поздние лучевые повреждения в подгруппах «высокодозной» предоперационной лучевой терапии

Вид токсичности	Степень	5 Гр x 5 n=29	10 Гр x 1 n=19	p
Ранняя GI	G0	19 (65,5 %)	12 (63,2 %)	1,000
	G1	7 (24,1 %)	5 (26,3 %)	1,000
	G2	3 (10,3 %)	2 (10,5 %)	1,000
Ранняя GU	G0	21 (72,4 %)	16 (84,2 %)	0,488
	G1	5 (17,2 %)	2 (10,5 %)	0,687
	G2	3 (10,3 %)	1 (5,3 %)	1,000
Поздняя GI	G0	26 (89,7 %)	17 (89,5 %)	1,000
	G1	2 (6,9 %)	2 (10,5 %)	1,000
	G2	1 (3,4 %)	0 (0,0 %)	1,000
Поздняя GU	G0	27 (93,1 %)	18 (94,7 %)	1,000
	G1	2 (6,9 %)	1 (5,3 %)	1,000

Примечание. GI — гастроинтестинальные лучевые повреждения; GU — генитоуринарные лучевые повреждения. Степени оценены по RTOG/EORTC. Значения p приведены для сравнения частоты каждой степени между подгруппами двусторонним точным критерием Фишера.

Частота ранних гастроинтестинальных лучевых повреждений I-II степени была сопоставима в обеих подгруппах. Ранние генитоуринарные лучевые повреждения регистрировали у 27,6 % пациентов после короткого курса ЛТ и у 15,8 % после крупнофракционной ЛТ. При сравнении частоты отдельных степеней статистически значимых различий не выявлено.

Поздние гастроинтестинальные лучевые повреждения I-II степени зарегистрированы у 3 пациентов (10,3 %) в подгруппе короткого курса ЛТ и у 2 (10,5 %) после крупнофракционной ЛТ. Генитоуринарные лучевые повреждения ограничивались I степенью и отмечены у 2 (6,9 %) и 1 (5,3 %) пациента соответственно. В обеих подгруппах частота поздних зарегистрированных лучевых повреждений была ниже, чем ранних;

наибольшее сходство между режимами отмечено для гастроинтестинальных лучевых повреждений. Статистически значимых различий по частоте отдельных степеней поздних лучевых повреждений не выявлено.

3.2.2. Гематологическая токсичность в период неоадьювантной полихимиотерапии в группе «высокодозной» лучевой терапии

Гематологической токсичности III степени и выше в обеих подгруппах не зарегистрировано. У большинства пациентов показатели общего анализа крови соответствовали степени G0, а выявленные отклонения ограничивались I-II степенью. Наиболее часто отмечалось снижение уровня гемоглобина - у 6 из 29 пациентов (20,7 %) после короткого курса ЛТ и у 4 из 19 (21,1 %) после крупнофракционной ЛТ (таблица 20).

Таблица 20 — Гематологическая токсичность в период неоадьювантной полихимиотерапии в подгруппах «высокодозной» предоперационной лучевой терапии

Вид токсичности	Степень	5 Гр x 5 n=29	10 Гр x 1 n=19	p
Лейкопения	G0	24 (82,8 %)	15 (78,9 %)	1,000
	G1	5 (17,2 %)	3 (15,8 %)	1,000
	G2	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	0,396
Нейтропения	G0	26 (89,7 %)	17 (89,5 %)	1,000
Нейтропения	G2	1 (3,4 %)	0 (0,0 %)	1,000
Снижение гемоглобина	G0	23 (79,3 %)	15 (78,9 %)	1,000
	G1	4 (13,8 %)	3 (15,8 %)	1,000
	G2	2 (6,9 %)	1 (5,3 %)	1,000
Тромбоцитопения	G0	25 (86,2 %)	16 (84,2 %)	1,000
	G1	3 (10,3 %)	3 (15,8 %)	0,669
	G2	1 (3,4 %)	0 (0,0 %)	1,000

Примечание. Степени оценены по СТСАЕ v5.0. Значения p приведены для сравнения частоты каждой степени между подгруппами двусторонним точным критерием Фишера.

Лейкопения I-II степени зарегистрирована у 5 (17,2 %) и 4 (21,1 %) пациентов, нейтропения - у 3 (10,3 %) и 2 (10,5 %), тромбоцитопения - у 4 (13,8 %) и 3 (15,8 %) после короткого курса ЛТ и крупнофракционной ЛТ соответственно. Частоты выявленных гематологических изменений в подгруппах были сопоставимы; статистически значимых различий при сравнении отдельных степеней токсичности не выявлено.

3.2.3. Послеоперационные осложнения

Послеоперационные осложнения оценивали во всех группах лечения по классификации Clavien-Dindo. Всего зарегистрировано три осложнения; во всех случаях это была несостоятельность анастомоза, потребовавшая повторной операции под общей анестезией (IIIb степень). После пролонгированного курса ХЛТ осложнения отмечены у 2 из 59 пациентов (3,4 %), после короткого курса ЛТ - у 1 из 29 (3,4 %). Среди 19 пациентов после крупнофракционной ЛТ послеоперационных осложнений не зарегистрировано (таблица 21).

Таблица 21 — Послеоперационные осложнения в группах предоперационного лечения

Осложнения	Пролонгированный курс ХЛТ n=59	5 Гр x 5 n=29	10 Гр x 1 n=19	p
Отсутствуют	57 (96,6 %)	28 (96,6 %)	19 (100 %)	1,000
Несостоятельность анастомоза, Clavien–Dindo IIIb	2 (3,4 %)	1 (3,4 %)	0 (0,0 %)	1,000

Примечание. Степень осложнений оценена по классификации Clavien–Dindo. Значение p относится к сравнению трёх групп точным критерием Фишера–Фримена–Холтона.

При сравнении всех трёх групп статистически значимого различия не выявлено ($p = 1,000$).

3.2.4. Оценка переносимости онкотермии

Переносимость онкотермии оценивали на протяжении всего периода её проведения. В большинстве случаев процедуры онкотермии отличались хорошей переносимостью. Токсических реакций, потребовавших прекращения процедуры, изменения параметров воздействия, незапланированного перерыва или прекращения запланированного противоопухолевого лечения, зарегистрировано не было.

У 3 пациентов отмечалось локальное уплотнение подкожно-жировой клетчатки в области воздействия электрода. Данные изменения не сопровождались нарушением общего состояния пациентов, не требовали дополнительной лекарственной терапии и самостоятельно регрессировали при дальнейшем наблюдении. Других клинически значимых местных нежелательных явлений, связанных с проведением онкотермии, не зарегистрировано.

Таким образом, применение онкотермии непосредственно перед однократной крупнофракционной ДЛТ и на фоне первых трёх курсов НАПХТ по схеме CAPEOX характеризовалось хорошей переносимостью и не приводило к изменению запланированной программы комплексного предоперационного лечения.

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованным опытом применения онкотермии в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

В исследовании М.Х. Каскуловой и соавт. процедуры онкотермии характеризовались хорошей переносимостью: 57 из 68 пациентов (83,8 %) не отмечали побочных эффектов или нежелательных явлений, потенциально связанных с проведением онкотермии.

Зарегистрированные нежелательные явления не относились к серьёзным и в большинстве случаев не требовали дополнительной лекарственной терапии. Включение онкотермии в программу ХЛТ не сопровождалось увеличением частоты или степени тяжести токсических реакций и не приводило к незапланированным перерывам, редукции доз или прекращению

лечения. В настоящем исследовании также не зарегистрировано токсических реакций, потребовавших прекращения онкотермии или изменения программы лечения. Полученные данные не противоречат ранее опубликованным результатам ФГБУ «РНЦРР» и дополнительно характеризуют удовлетворительную переносимость онкотермии при её применении как на этапе крупнофракционной ДЛТ, так и в сочетании с последующей НАПХТ.

3.2.5. Общая оценка переносимости лечения, обсуждение результатов оценки переносимости лечения

В обеих подгруппах «высокодозной» лучевой терапии лучевые повреждения со стороны желудочно-кишечного и мочеполового трактов ограничивались I-II степенью; III степени и выше не зарегистрировано. Частота ранних гастроинтестинальных лучевых повреждений I-II степени была практически одинаковой после короткого курса ЛТ и крупнофракционной ЛТ - 34,5 % и 36,8 %. Ранние генитоуринарные лучевые повреждения отмечены у 27,6 % и 15,8 % пациентов соответственно, при этом статистически значимого различия между подгруппами не выявлено.

При оценке поздней токсичности частота зарегистрированных желудочно-кишечных и мочеполовых лучевых повреждений была ниже, чем в ранней; частота гастроинтестинальных лучевых повреждений составила 10,3 % и 10,5 % соответственно. Гематологическая токсичность также ограничивалась I-II степенью.

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 3,4 % пациентов после пролонгированного курса ХЛТ и у 3,4 % после короткого курса ЛТ. В подгруппе крупнофракционной ЛТ таких осложнений не было; статистически значимого различия между группами не выявлено.

Таким образом, в исследуемой группе «высокодозной» лучевой терапии крупнофракционная ЛТ с РОД 10 Гр однократно не сопровождалась увеличением зарегистрированной лучевой и гематологической токсичности по сравнению с коротким курсом ЛТ с РОД 5 Гр x 5 фракций.

Основные показатели переносимости двух «высокодозных» режимов ДЛТ представлены в таблице 22.

Полученный профиль безопасности необходимо рассматривать в контексте современных программ ТНТ, в которых токсичность определяется не только вкладом лучевой терапии, но и системной полихимиотерапии. В исследовании STELLAR острая токсичность, включая токсичность ПХТ, III–IV степени на предоперационном этапе была зарегистрирована у 26,5 % пациентов после короткого курса ЛТ с четырьмя курсами CAPEOX и у 12,6 % после пролонгированного курса ХЛТ [80].

Таблица 22 — Сводная характеристика токсичности в подгруппах «высокодозной» предоперационной лучевой терапии

Показатель	5 Гр x 5, n = 29	10 Гр x 1, n = 19
Ранние GI- повреждения I–II степени	10 (34,5 %)	7 (36,8 %)
Ранние GU- повреждения I–II степени	8 (27,6 %)	3 (15,8 %)
Поздние GI- повреждения I–II степени	3 (10,3 %)	2 (10,5 %)
Поздние GU- повреждения I–II степени	2 (6,9 %)	1 (5,3 %)
Лейкопения I–II степени	5 (17,2 %)	4 (21,1 %)
Нейтропения I–II степени	3 (10,3 %)	2 (10,5 %)
Снижение уровня гемоглобина I–II степени	6 (20,7 %)	4 (21,1 %)
Тромбоцитопения I–II степени	4 (13,8 %)	3 (15,8 %)
Лучевые повреждения III степени и выше	0	0
Гематологическая токсичность III степени и выше	0	0

В настоящем исследовании лучевых повреждений III степени и выше после короткого курса ЛТ и однократной ЛТ 10 Гр не отмечено, а гематологическая токсичность на фоне последующей ПХТ ограничивалась I–II степенью.

Прямое сопоставление частоты токсических реакций между исследованиями ограничено различиями в критериях включения,

длительности системной терапии и способах регистрации нежелательных явлений. Тем не менее отсутствие реакций III степени и выше в подгруппе крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр свидетельствует о приемлемой переносимости при соблюдении использованных в исследовании принципов дозиметрического планирования и ограничений на органы риска. Важно, что повышение РОД до 10 Гр не сопровождалось увеличением частоты ранних гастроинтестинальных или генитоуринарных лучевых повреждений относительно короткого курса ЛТ.

Данные длительного наблюдения LARCT-US также показывают возможность приемлемой поздней переносимости сокращённой программы ТНТ с четырьмя курсами CAPEOX: токсичность III степени и выше была зарегистрирована у 12 % пациентов через 3 года и у 8 % через 5 лет [106]. Результаты исследования подтверждают общую клиническую реализуемость сокращённых вариантов ТНТ и определяют целесообразность дальнейшей оценки поздней токсичности после крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр при более продолжительном наблюдении.

3.3. Оценка отдалённых результатов лечения

Отдалённые результаты оценены у 107 пациентов: 59 получили пролонгированный курс ХЛТ, 48 - «высокодозную» ЛТ в составе предоперационного лечения.

Медиана срока наблюдения для анализа общей выживаемости в общей выборке составила 30 месяцев (межквартильный интервал 17-48 месяцев; диапазон 2-108 месяцев). В группе пролонгированного курса ХЛТ медиана составила 41 месяц (24-58 месяцев), в группе «высокодозной» ЛТ - 18 месяцев (3-30 месяцев). Различие сроков наблюдения между группами было статистически значимым ($p < 0,001$). Анализ подверглись показатели общей, болезнь-специфической, безрецидивной выживаемости (отдельно проанализированы выживаемость без отдалённого и без локорегионарного рецидива).

3.3.1. Общая выживаемость

За период наблюдения зарегистрировано 11 смертей: 6 в группе пролонгированного курса ХЛТ и 5 в группе «высокодозной» ЛТ. Медиана общей выживаемости ни в одной из групп не достигнута. 3-летняя общая выживаемость составила 89,6 % (76,4–95,6) после пролонгированного курса ХЛТ и 84,1 % (65,6–93,2) после «высокодозной» ЛТ. Соответствующие кривые Каплана-Мейера приведены на рисунке 17. Оценки выживаемости по срокам наблюдения представлены в таблице 23.

Таблица 23 — Общая выживаемость в зависимости от варианта предоперационного лечения

Срок, год	Пролонгированный курс ХЛТ (n = 59) Выживаемость, % (95 % ДИ)	Высокодозная ЛТ (n = 48) Выживаемость, % (95 % ДИ)
1	96,6 (86,9–99,1)	91,5 (75,7–97,2)
2	92,4 (81,0–97,1)	84,1 (65,6–93,2)
3	89,6 (76,4–95,6)	84,1 (65,6–93,2)

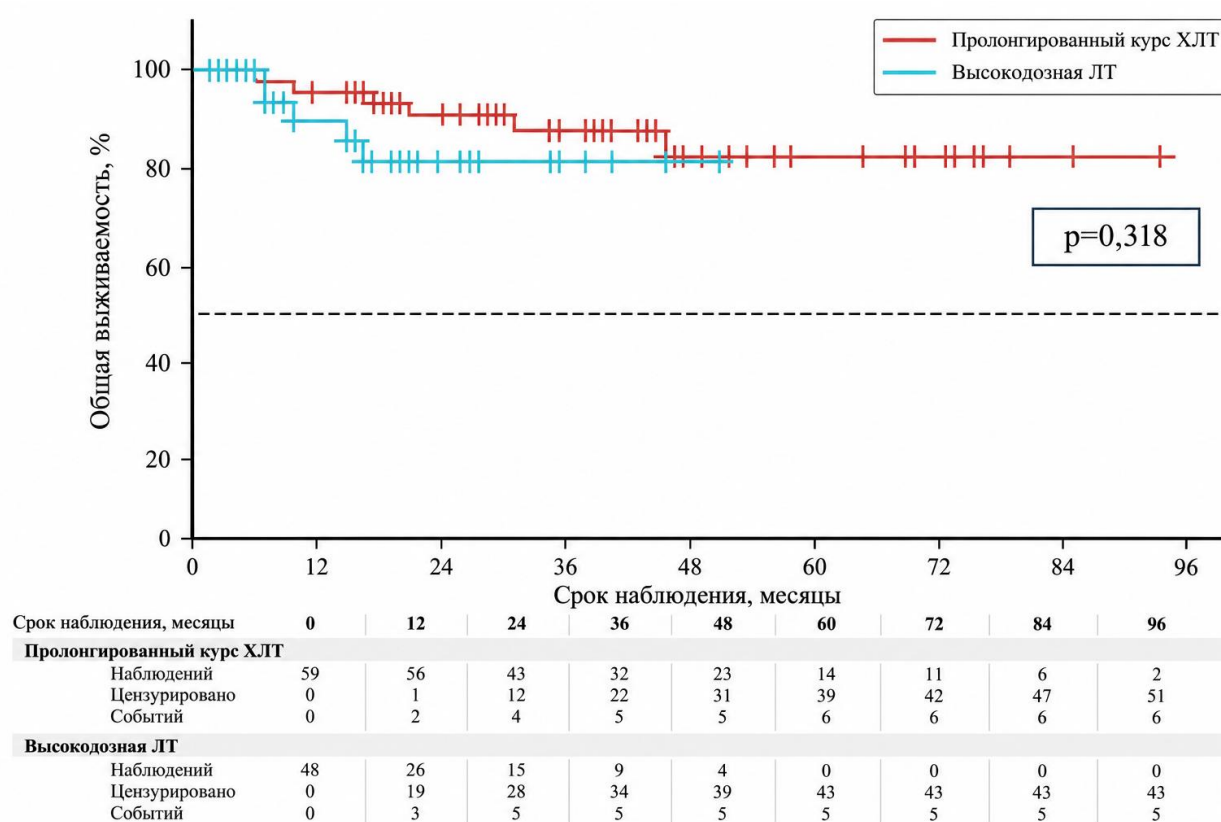


Рисунок 17 — Общая выживаемость в зависимости от варианта предоперационного лечения

В однофакторной модели Кокса статистически значимой связи варианта лечения с риском смерти не выявлено: отношение рисков для «высокодозной» ЛТ относительно пролонгированного курса ХЛТ составило 1,848 (95 % ДИ 0,554–6,168; $p = 0,318$). Таким образом, наблюдавшееся различие точечных оценок общей выживаемости статистически не подтверждено.

3.3.2. Болезнь-специфическая выживаемость

Смерть вследствие рака прямой кишки зарегистрирована у 4 пациентов - по 2 в каждой группе. Медиана болезнь-специфической выживаемости не достигнута (таблица 24).

Таблица 24 — Болезнь-специфическая выживаемость в зависимости от варианта предоперационного лечения

Срок, год	Пролонгированный курс ХЛТ (n = 59) Выживаемость, % (95 % ДИ)	Высокодозная ЛТ (n = 48) Выживаемость, % (95 % ДИ)
1	98,3 (88,4–99,8)	100,0 (100,0–100,0)
2	96,3 (85,8–99,1)	92,0 (71,5–97,9)
3	96,3 (85,8–99,1)	92,0 (71,5–97,9)

Примечание. Оценки получены методом Каплана–Мейера; ДИ — доверительный интервал.

В течение первого года в группе «высокодозной» ЛТ смертей вследствие РПК зарегистрировано не было, хотя общая выживаемость к этому сроку составила 91,5 % [24]. 3-летняя болезнь-специфическая выживаемость составила 96,3 % (85,8–99,1) после пролонгированного курса ХЛТ и 92,0 % (71,5–97,9) после «высокодозной» ЛТ. Кривые Каплана–Мейера представлены на рисунке 18.

В однофакторной модели Кокса отношение рисков для «высокодозной» ЛТ относительно пролонгированного курса ХЛТ составило 1,987 (95 % ДИ 0,278–14,225; $p = 0,494$). Статистически значимых различий по риску смерти вследствие рака прямой кишки не выявлено.

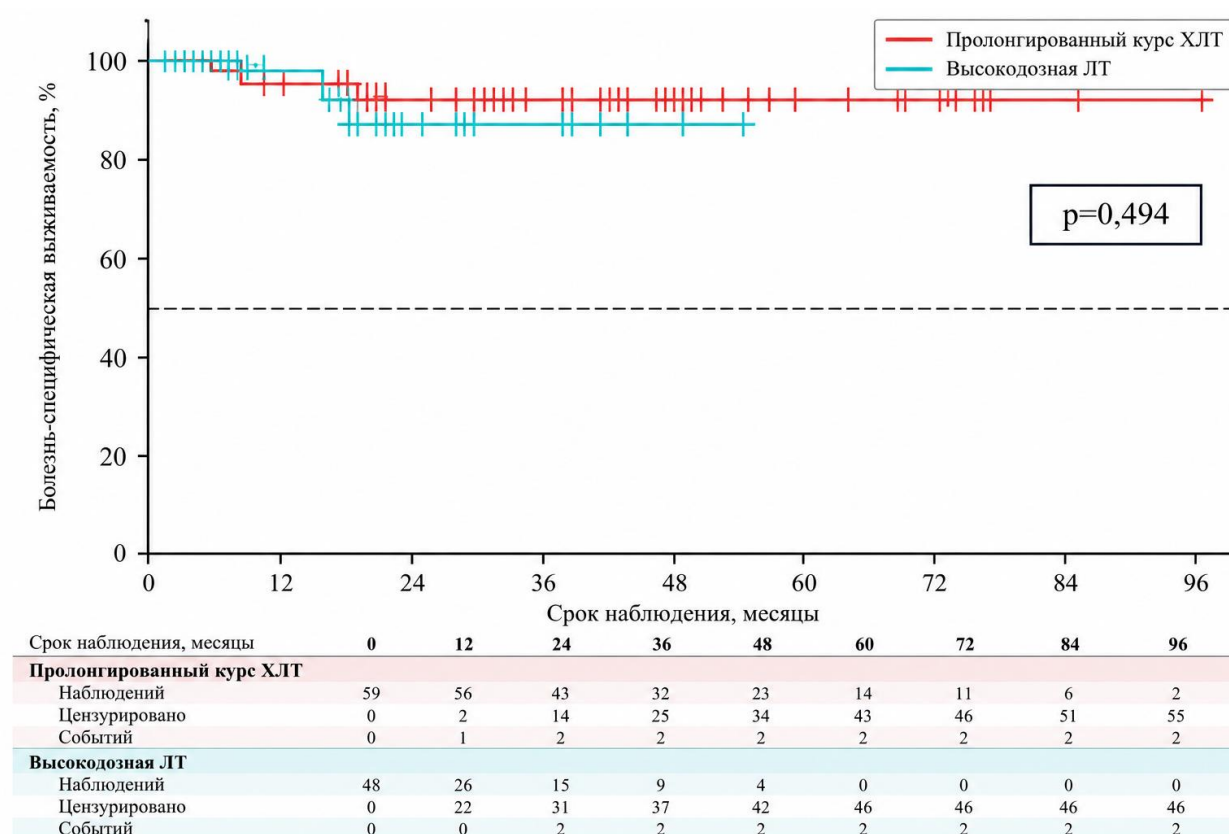


Рисунок 18 — Болезнь-специфическая выживаемость в зависимости от варианта предоперационного лечения

3.3.3. Безрецидивная выживаемость

За период наблюдения зарегистрировано 15 рецидивов: 12 после пролонгированного курса ХЛТ и 3 после «высокодозной» ЛТ. Медиана безрецидивной выживаемости не достигнута ни в одной группе. Оценки на контрольных сроках приведены в таблице 25.

Таблица 25 — Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта предоперационного лечения

Срок, год	Пролонгированный курс ХЛТ (n = 59) Выживаемость, % (95 % ДИ)	Высокодозная ЛТ (n = 48) Выживаемость, % (95 % ДИ)
1	93,0 (82,4–97,3)	94,0 (76,7–98,6)
2	81,2 (67,7–89,5)	89,7 (70,2–96,7)
3	76,3 (61,7–85,9)	89,7 (70,2–96,7)

Примечание. Оценки получены методом Каплана–Мейера; ДИ — доверительный интервал.

3-летняя БРВ составила 76,3 % (61,7–85,9) в группе пролонгированного курса ХЛТ и 89,7 % (70,2–96,7) в группе «высокодозной» ЛТ; разность составила 13,4 процентного пункта. Динамика показателя представлена на рисунке 19. В однофакторной модели Кокса отношение рисков для «высокодозной» ЛТ относительно пролонгированного курса ХЛТ составило 0,479 (95 % ДИ 0,134–1,707; $p = 0,256$). Следовательно, численно более высокая 3-летняя оценка во второй группе не сопровождалась статистически значимым межгрупповым различием.

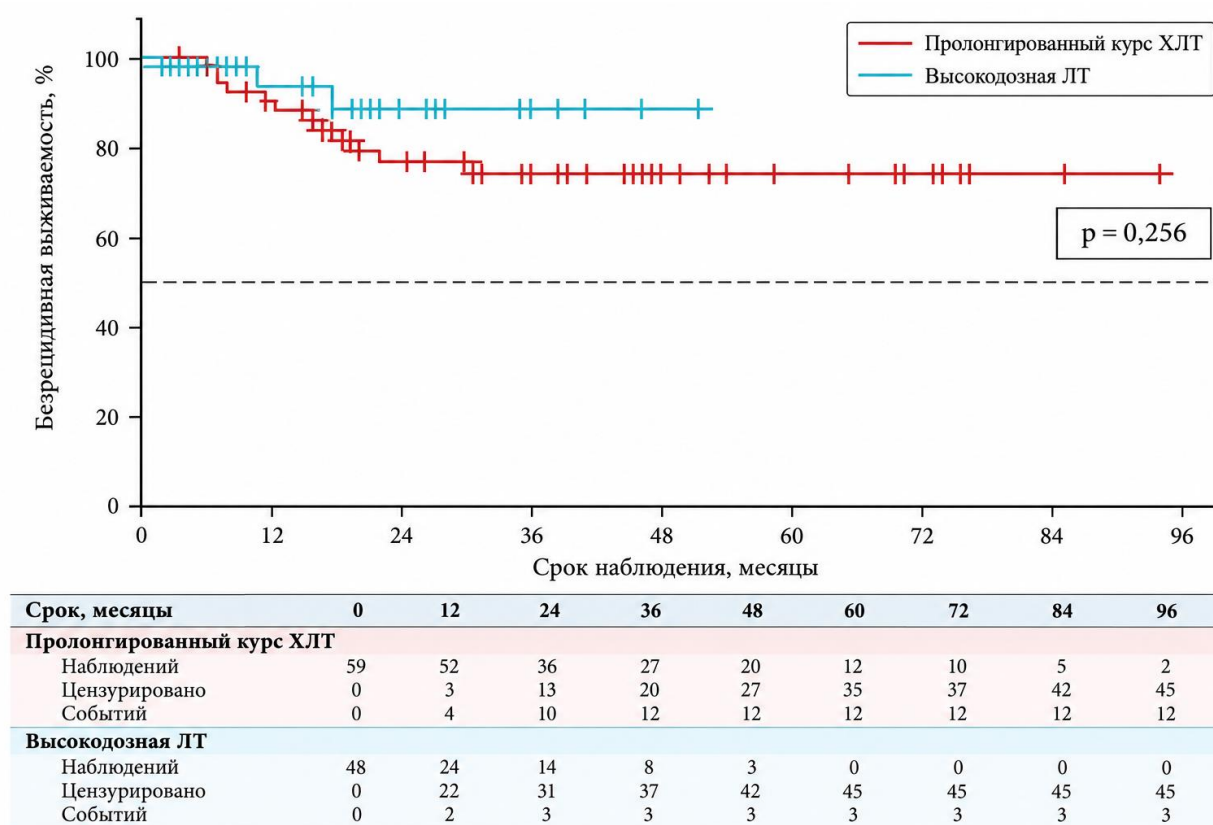


Рисунок 19 — Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта предоперационного лечения

Отдельно оценена выживаемость без отдалённого метастазирования. За время наблюдения отдалённые метастазы зарегистрированы у 9 пациентов в группе пролонгированного курса ХЛТ и у 2 в группе «высокодозной» ЛТ. Оценки на контрольных сроках приведены в таблице 26.

Таблица 26 — Выживаемость без отдалённого метастазирования в зависимости от варианта предоперационного лечения

Срок, год	Пролонгированный курс ХЛТ (n = 59) Выживаемость, % (95 % ДИ)	Высокодозная ЛТ (n = 48) Выживаемость, % (95 % ДИ)
1	94,9 (85,1–98,3)	97,9 (86,1–99,7)
2	86,1 (74,0–92,8)	94,4 (78,6–98,6)
3	84,1 (71,6–91,4)	94,4 (78,6–98,6)

Примечание. Оценки получены методом Каплана–Мейера; ДИ — доверительный интервал.

Через 3 года оценка выживаемости без отдалённого метастазирования составила 84,1 % и 94,4 % соответственно. В однофакторной модели Кокса отношение рисков для «высокодозной» ЛТ составило 0,401 (95 % ДИ 0,086–1,862; $p = 0,243$). Различие не достигло статистической значимости. Кривые представлены на рисунке 20.

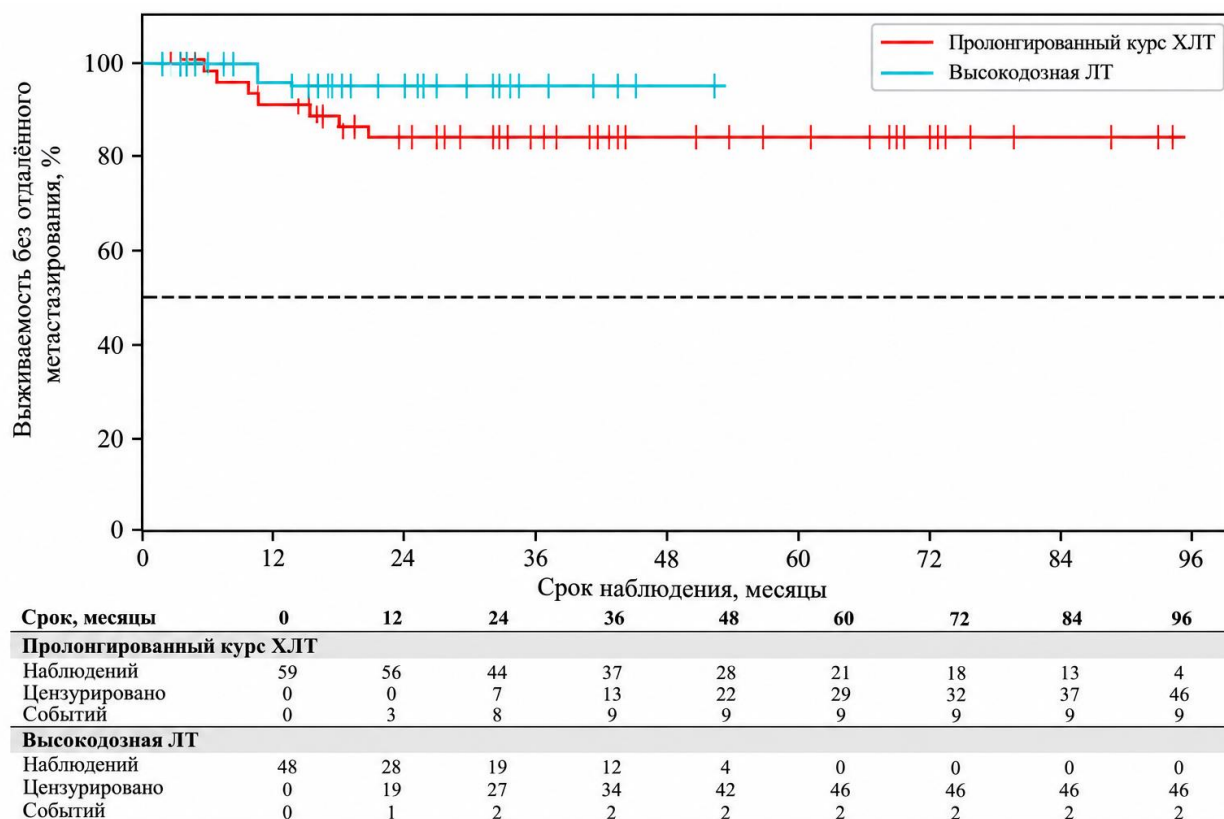


Рисунок 20 — Выживаемость без отдалённого метастазирования в зависимости от варианта предоперационного лечения

Далее оценена выживаемость без локорегионарного прогрессирования. Локорегионарный рецидив зарегистрирован у 4 пациентов в группе пролонгированного курса ХЛТ и у 1 в группе «высокодозной» ЛТ. Оценки приведены в таблице 27.

Таблица 27 — Выживаемость без локорегионарного рецидива в зависимости от варианта предоперационного лечения

Срок, год	Пролонгированный курс ХЛТ (n = 59) Выживаемость, % (95 % ДИ)	Высокодозная ЛТ (n = 48) Выживаемость, % (95 % ДИ)
1	98,3 (88,6–99,8)	96,6 (77,9–99,5)
2	96,6 (87,1–99,1)	96,6 (77,9–99,5)
3	92,6 (81,3–97,2)	96,6 (77,9–99,5)

Примечание. Оценки получены методом Каплана–Мейера; ДИ — доверительный интервал.

Через 3 года оценка выживаемости без локорегионарного рецидива составила 92,6 % и 96,6 % соответственно. Отношение рисков для «высокодозной» ЛТ составило 0,540 (95 % ДИ 0,060–4,884; $p = 0,584$). Широкий доверительный интервал отражает малое число событий; статистически значимого различия между группами не получено. Кривые представлены на рисунке 21.

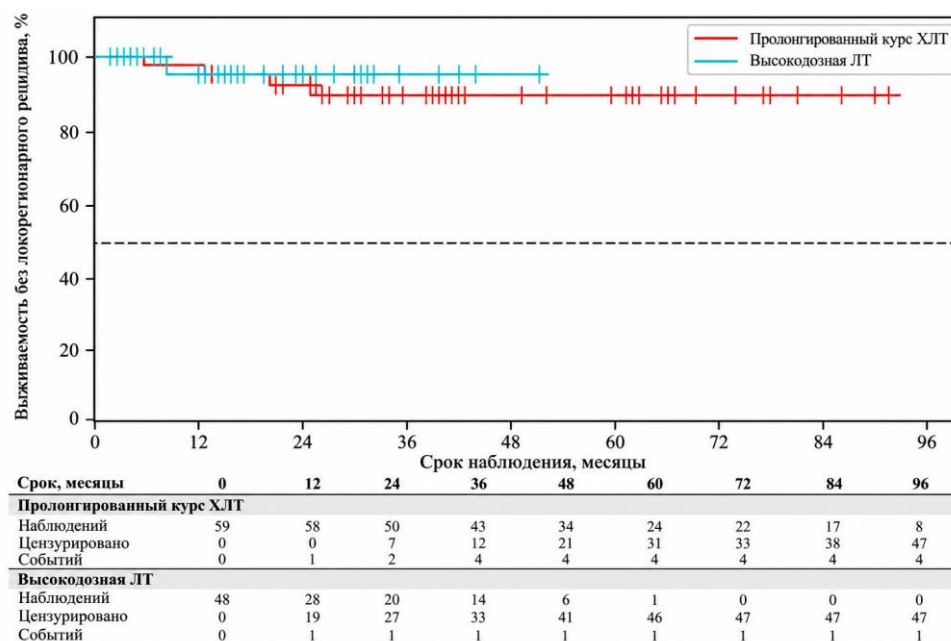


Рисунок 21 — Выживаемость без локорегионарного рецидива в зависимости от варианта предоперационного лечения

3.3.4. Обсуждение отдалённых результатов лечения

Проведённый анализ не выявил статистически значимых различий между режимами ЛТ предоперационного лечения ни по одной из трёх конечных точек. При этом характер наблюдавшихся численных различий был неодинаков: оценки ОВ и БСВ на сроке 3-х лет были выше в группе пролонгированного курса ХЛТ, тогда как оценка безрецидивной выживаемости - в группе «высокодозной» ЛТ.

На сроке 3-х лет в анализе ОВ продолжали наблюдаться без соответствующего события 32 пациента после пролонгированного курса ХЛТ и 9 после «высокодозной» ЛТ; в анализе безрецидивной выживаемости - 27 и 8 соответственно. Меньшее число наблюдений в группе «высокодозной» ЛТ и широкие доверительные интервалы ограничивают точность поздних оценок.

Отдалённые результаты настоящего исследования в целом соответствуют данным о возможности сохранения онкологической эффективности при переносе системной ПХТ на предоперационный этап. На сроке 3-х лет ОВ в группе «высокодозной» ЛТ составила 84,1 %, БСВ - 92,0 %, БРВ - 89,7 %. Статистически значимых различий с группой пролонгированного курса ХЛТ по общей выживаемости, болезнь-специфической выживаемости и безрецидивной выживаемости не получено.

Таким образом, через 3 года после пролонгированного курса ХЛТ общая выживаемость составила 89,6 %, болезнь-специфическая - 96,3 %, безрецидивная - 76,3 %. В объединённой группе «высокодозной» ЛТ соответствующие показатели составили 84,1 %, 92,0 % и 89,7 %. Таким образом, оценки общей и болезнь-специфической выживаемости были численно выше после пролонгированного курса ХЛТ, а безрецидивной выживаемости - после «высокодозной» ЛТ.

Для клинической оценки результатов пролонгированного курса ХЛТ наиболее близким по лучевому этапу является контрольная группа STELLAR. Трёхлетняя общая выживаемость в ней составила 75,1 %, а выживаемость без признаков заболевания - 62,3 % [80]. Различия в составе лечения и исходных

характеристик пациентов не позволяют трактовать более высокие показатели настоящего исследования как преимущество пролонгированного курса ХЛТ. В долгосрочном анализе PRODIGE-23 семилетняя общая выживаемость составила 76,1 % в группе стандартного лечения с пролонгированным курсом ХЛТ и 81,9 % в группе тотальной неоадьювантной терапии; выживаемость без признаков заболевания - 62,5 % и 67,6 % соответственно [130].

В обновлённом анализе OPRA при медиане наблюдения 5,1 года пятилетняя выживаемость без признаков заболевания составила 71 % при индукционной и 69 % при консолидирующей последовательности лечения [75]. Эти результаты характеризуют другие лечебные программы и сроки наблюдения. В экспериментальной группе STELLAR после короткого курса ЛТ проводили четыре предоперационных курса CAPOX и ещё два курса после операции. Трёхлетняя общая выживаемость составила 86,5 %, а выживаемость без признаков заболевания - 64,5 % [80]. В LARCT-US после короткого курса ЛТ применяли четыре курса CAPOX либо шесть курсов FOLFOX; пятилетняя частота локорегионарного рецидива составила 5,9 %, отдалённого метастазирования - 24,7 % при медиане наблюдения 6,5 года [68]. Эти программы изучали режим 5 Гр x 5 и не служат прямым аналогом объединённой группы, в которую также вошли пациенты после однократного облучения 10 Гр с локальной модулируемой электрогипертермией. В настоящем исследовании рецидив зарегистрирован у 12 пациентов после пролонгированного курса ХЛТ и у 3 после «высокодозной» ЛТ. Через 3 года оценка БРВ составила 76,3 % и 89,7 % соответственно; отношение рисков для «высокодозной» ЛТ относительно пролонгированного курса ХЛТ - 0,479 (95 % ДИ 0,134–1,707; $p = 0,256$). К этому сроку в анализе БРВ оставались под наблюдением 27 и 8 пациентов соответственно.

3.4. Организационно-экономическая оценка лучевого этапа

Для сопоставления режимов «высокодозной» лучевой терапии оценивали длительность лучевого этапа и его расчётную стоимость при лечении в условиях стационара и дневного стационара. Сравнение проводили

для короткого курса ЛТ и крупнофракционной ЛТ. Продолжительность и стоимость лучевого этапа представлены в таблице 28.

Таблица 28 — Продолжительность и расчётная стоимость лучевого этапа при двух режимах «высокодозной» лучевой терапии

Показатель	5 Гр x 5	10 Гр x 1	Разница
Число сеансов лучевой терапии	5	1	4 сеанса
Продолжительность лучевого этапа, дни	5	1	4 дня
Расчётная стоимость в стационаре, руб.	46 550	9 310	37 240
Расчётная стоимость в дневном стационаре, руб.	34 050	6 810	27 240

При однократной ЛТ число сеансов и продолжительность лучевого этапа сокращались с пяти до одного. Расчётная стоимость этого этапа была меньше на 37 240 руб. при стационарном лечении и на 27 240 руб. при лечении в условиях дневного стационара; в обоих случаях снижение составляло 80 %. Это сравнение описывает затраты на проведение лучевой терапии и не позволяет судить о стоимости полного курса предоперационного лечения или об экономической эффективности всего лечебного маршрута.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное лечение РПК основано на сочетании хирургического лечения, предоперационной ЛТ и ПХТ. Одним из направлений его дальнейшего совершенствования является оптимизация лучевого этапа при сохранении высокой противоопухолевой эффективности и приемлемой токсичности. Особое значение это приобретает в рамках концепции ТНТ, когда ДЛТ является частью последовательной программы, включающей системную ПХТ и последующее хирургическое лечение.

Применение короткого курса ЛТ позволило существенно сократить продолжительность ЛТ по сравнению с пролонгированным курсом ХЛТ и создало возможность раннего перехода к системной ПХТ. Следующим логичным этапом развития данного подхода является дальнейшее уменьшение числа фракций ДЛТ при сохранении противоопухолевого эффекта, возможности выполнения радикального хирургического вмешательства и приемлемого профиля безопасности.

С учетом накопленного в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России опыта применения крупнофракционной ДЛТ и онкотермии, в качестве модификатора, была разработана программа тотальной неоадьювантной терапии при РПК, включающая однократную крупнофракционную ДЛТ с РОД 10 Гр в сочетании с онкотермией и капецитабином, последующее проведение четырёх курсов НАПХТ по схеме CAPEOX с применением онкотермии на фоне первых трёх курсов и отсроченное хирургическое лечение. В отличие от ранее применявшихся вариантов крупнофракционной предоперационной ЛТ, хирургический этап в разработанной программе выполнялся после завершения системной НАПХТ, то есть крупнофракционная ДЛТ была интегрирована в современную последовательность ТНТ.

Целью настоящего исследования являлась оптимизация предоперационного химиолучевого лечения у больных РПК в рамках ТНТ.

В соответствии с поставленной целью были решены четыре основные задачи: обоснована и разработана методика предоперационной

крупнофракционной ДЛТ с РОД 10 Гр однократно в сочетании с онкотермией и капецитабином; разработана программа последующей ПХТ в сочетании с онкотермией; проведена сравнительная оценка непосредственных результатов лечения в подгруппах «высокодозной» ЛТ; изучены ОВ, БРВ и БСВ в группах пролонгированного курса ХЛТ и «высокодозной» ЛТ.

Для решения поставленных задач проведено одноцентровое проспективно-ретроспективное сравнительное наблюдательное нерандомизированное исследование. В него включено 107 пациентов с гистологически верифицированным РПК, получавших комплексное лечение в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России в период с 1 марта 2017 г. по 20 августа 2026 г.

Пролонгированный курс ХЛТ проведен 59 пациентам. Группу «высокодозной» ЛТ составили 48 больных: 29 пациентов получили короткий курс ЛТ с РОД 5 Гр x 5 фракций до СОД 25 Гр, 19 пациентов - разработанную программу крупнофракционной ДЛТ с РОД 10 Гр однократно. Непосредственные результаты и переносимость лечения оценивали при сравнении короткого курса ЛТ РОД 5 Гр x 5 фракций и разработанной программы крупнофракционной ДЛТ с РОД 10 Гр x 1 фракция. Отдалённые результаты анализировали при сравнении группы пролонгированного курса ХЛТ и объединённой группы «высокодозной» ЛТ.

Разработанная программа представляла собой последовательную схему ТНТ. В день ДЛТ с целью химиомодификации назначали капецитабин по 825 мг/м² 2 раза в сутки: первую дозу непосредственно перед сеансом онкотермии, вторую - через 12 часов. Сеанс онкотермии на область малого таза продолжался 90 минут, мощностью 120-130 Вт. Через 5 минут после его завершения проводили однократную ДЛТ с РОД 10 Гр.

КТ-топометрию выполняли в положении пациента лёжа на животе с использованием BellyBoard, данные КТ совмещали с МРТ малого таза. При планировании оконтуривали GTV, CTV и PTV, а также критические органы. Дозиметрическое планирование выполнялось с методикой оптимизации

VMAT с оценкой изодозного распределения, гистограммы «доза-объем» (DVH) и визуальной верификацией положения пациента перед облучением (CB-CT).

Через 7 суток после ДЛТ начинали ПХТ по схеме CAPEOX. Схема включала введение оксалиплатина 130 мг/м^2 в 1-й день 21-дневного цикла и капецитабин по 1000 мг/м^2 2 раза в сутки с 1-го по 14-й день (2000 мг/м^2 в сутки). Всего проводили четыре курса ПХТ, на фоне первых трёх курсов CAPEOX онкотермию выполняли 2 раза в неделю, по четыре сеанса за цикл. С учётом сеанса онкотермии перед ДЛТ методика предусматривала проведение 13 сеансов. Четвёртый курс CAPEOX проводили без онкотермии.

Предметом оценки являлись результаты реализации всей разработанной последовательной программы, включающей ДЛТ с РОД 10 Гр однократно, лекарственную радиосенсибилизацию капецитабином, физическую радиосенсибилизацию онкотермией и ранний переход к системной ПХТ в сочетании с химиосенсибилизацией онкотермией с последующим отсроченным хирургическим вмешательством по завершении НАПХТ.

Первым этапом оценки реализации разработанной программы стал анализ непосредственных результатов лечения. После короткого курса ЛТ полный ответ по данным МРТ органов малого таза после завершения ТНТ зарегистрирован у 4 из 29 пациентов (13,8 %), частичная регрессия - у 16 (55,2 %), стабилизация - у 9 (31,0 %). После однократной крупнофракционной ДЛТ полный ответ отмечен у 2 из 19 пациентов (10,5 %), частичная регрессия - у 12 (63,2 %), стабилизация - у 5 (26,3 %).

Полный или частичный ответ в совокупности достигнут у 69,0 % пациентов после короткого курса ЛТ и у 73,7 % после применения разработанной программы. Случаев прогрессирования заболевания на этапе рестадирования ни в одной из подгрупп не зарегистрировано. Различий в распределении категорий МРТ-ответа не выявлено ($\chi^2=0,311$; $p=0,856$). Полученные результаты свидетельствуют об одинаковой клинической эффективности двух вариантов предоперационного лечения.

После завершения ТНТ хирургическое вмешательство выполнено всем 48 пациентам. После короткого курса ЛТ передняя резекция прямой кишки выполнена у 21 из 29 пациентов (72,4 %), трансанальная эндоскопическая резекция - у 6 (20,7 %), брюшно-промежностная экстирпация - у 2 (6,9 %). После разработанной программы передняя резекция выполнена у 16 из 19 пациентов (84,2 %), трансанальная эндоскопическая резекция - у 2 (10,5 %), брюшно-промежностная экстирпация - у 1 (5,3 %). Статистически значимых различий в структуре методик хирургического лечения между подгруппами не выявлено ($\chi^2=0,968$; $p=0,616$).

R0-резекция достигнута у всех пациентов обеих подгрупп - 29 из 29 после короткого курса ЛТ и 19 из 19 после однократного облучения 10 Гр. Следовательно, применение разработанной программы обеспечивало возможность выполнения радикального хирургического вмешательства в 100 % наблюдений и не ухудшало его результаты.

Окончательную оценку локального противоопухолевого эффекта проводили по результатам морфологического исследования послеоперационного материала. I степень лечебного патоморфоза по Лавниковой, соответствующая TRG5 по Mandard, зарегистрирована у 17,2 % пациентов после короткого курса ЛТ и у 15,8 % после крупнофракционной ЛТ. II степень по Лавниковой, соответствующая TRG3-4, выявлена соответственно у 24,1 и 26,3 % пациентов. III степень по Лавниковой, соответствующая TRG2, отмечена у 27,6 и 31,6 % пациентов.

Полная морфологическая регрессия первичной опухоли - IV степень по Лавниковой, соответствующая TRG1 по Mandard, - зарегистрирована у 31,0 % пациентов после короткого курса ЛТ и у 26,3 % после разработанной программы. Распределение всех четырёх степеней лечебного патоморфоза в подгруппах было практически одинаковым и статистически значимо не различалось ($\chi^2=0,187$; $p=0,980$).

Выраженный лечебный патоморфоз - III-IV степень по Лавниковой, соответствующая TRG1-2 по Mandard, - достигнут у 17 из 29 пациентов после

короткого курса ЛТ (58,6 %) и у 11 из 19 после однократного облучения 10 Гр (57,9 %). Практически идентичная частота выраженного лечебного патоморфоза подтверждает одинаковую морфологическую эффективность исследуемых программ.

Отдельно оценивали частоту pCR. Подтверждённый pCR (ypT0ypN0) зарегистрирован у 6 из 29 пациентов после короткого курса ЛТ (20,7 %) и у 4 из 19 после разработанной программы (21,1 %). Таким образом, частота pCR при двух вариантах лечения с применением «высокодозных» режимов ДЛТ была практически идентичной.

При интерпретации pCR учитывали методику и объём хирургического этапа лечения. У 3 пациентов после короткого курса ЛТ и у 1 пациента после крупнофракционной ЛТ после трансанальной эндоскопической операции (ТЭО) остаточная опухоль в зоне резекции не определялась, что соответствовало ypT0. Вместе с тем, ТЭО не предусматривает полноценную регионарную лимфодиссекцию, состояние лимфатических узлов у этих пациентов морфологически не оценивалось, поэтому данные наблюдения не относили к подтверждённому pCR.

Оценка клинического опухолевого ответа по данным МРТ, лечебного патоморфоза, pCR и радикальности выполнения хирургического лечения в совокупности продемонстрировала одинаковую непосредственную противоопухолевую эффективность разработанной программы и короткого курса ЛТ. При этом крупнофракционная ДЛТ по разработанной методике выполнялась за один сеанс вместо пяти при коротком курсе ЛТ.

Следующим этапом исследования была оценка безопасности в группе «высокодозной» предоперационной ЛТ. Ранние гастроинтестинальные лучевые повреждения I-II степени зарегистрированы у 10 из 29 пациентов после короткого курса ЛТ (34,5 %) и у 7 из 19 после однократного облучения 10 Гр (36,8 %). Ранние генитоуринарные лучевые повреждения I-II степени отмечены соответственно у 8 пациентов (27,6 %) и у 3 пациентов (15,8 %). Лучевых повреждений III степени и выше не зарегистрировано.

При сравнении отдельных степеней ранней гастроинтестинальной токсичности различий между подгруппами не выявлено: G1 - 24,1 и 26,3 %, G2 - 10,3 и 10,5 % соответственно. Ранняя генитоуринарная токсичность G1 составила 17,2 и 10,5 %, G2 - 10,3 и 5,3 %. Для каждой степени статистически значимых различий между подгруппами «высокодозной» ЛТ не зарегистрировано.

При оценке поздних лучевых повреждений гастроинтестинальные реакции I-II степени отмечены у 10,3 % пациентов после короткого курса ЛТ и у 10,5 % после разработанной методики. Поздние генитоуринарные лучевые повреждения ограничивались I степенью и зарегистрированы у 6,9 и 5,3 % пациентов соответственно. Лучевые повреждения III степени и выше в исследованных подгруппах не зарегистрировано.

Полученные данные показали, что увеличение РОД до 10 Гр не сопровождалось увеличением выраженности зарегистрированных лучевых повреждений. Статистически значимых различий по частоте отдельных степеней ранних и поздних гастроинтестинальных и генитоуринарных повреждений между коротким курсом ЛТ и разработанной программой не выявлено. Это подтверждает приемлемый профиль безопасности однократной крупнофракционной ДЛТ в составе разработанной программы.

Гематологическую токсичность оценивали в период проведения ПХТ. Лейкопения I-II степени зарегистрирована у 17,2 % пациентов после короткого курса ЛТ и у 21,1 % после разработанной программы; нейтропения - у 10,3 и 10,5 %; снижение уровня гемоглобина - у 20,7 и 21,1 %; тромбоцитопения - у 13,8 и 15,8 % соответственно.

Гематологической токсичности III степени и выше не зарегистрировано. При сравнении отдельных степеней гематологической токсичности статистически значимых различий между подгруппами не выявлено. Единственный случай лейкопении G2 в подгруппе 10 Гр составил 5,3 %; $p=0,396$.

Таким образом, сочетание CAPEOX с онкотермией не приводило к увеличению выраженности гематологической токсичности. Практически одинаковая частота лейкопении, нейтропении, анемии и тромбоцитопении в двух подгруппах подтверждает сопоставимую переносимость системного этапа лечения. Полученные результаты доказали безопасность применения онкотермии не только на этапе однократной ДЛТ, но и в сочетании с последующей ПХТ.

Послеоперационные осложнения оценивали во всех трёх лечебных группах. Несостоятельность анастомоза, потребовавшая повторного хирургического вмешательства под общей анестезией и соответствующая III степени по Clavien-Dindo, зарегистрирована у 2 из 59 пациентов после пролонгированного курса ХЛТ (3,4 %) и у 1 из 29 пациентов после короткого курса ЛТ (3,4 %). Среди 19 пациентов, пролеченных по разработанной программе подобных осложнений не зарегистрировано. Межгрупповое различие статистически значимым не было ($p=1,000$).

Частота зарегистрированных послеоперационных осложнений составила 3,4 % после пролонгированного курса ХЛТ, 3,4 % после короткого курса ЛТ и 0 % после крупнофракционной ЛТ. Полученные результаты показали, что применение разработанной программы не увеличивает частоту тяжёлых послеоперационных осложнений и не создаёт дополнительных препятствий для выполнения хирургического этапа лечения.

Анализ переносимости лечения свидетельствует о благоприятном профиле безопасности разработанной программы. Лучевые и гематологические реакции ограничивались I-II степенью, токсических реакций III степени и выше не зарегистрировано, увеличения частоты послеоперационных осложнений не выявлено. Таким образом, безопасность разработанного режима однократной крупнофракционной ДЛТ с радиосенсибилизацией онкотермией и последующей ПХТ с химиосенсибилизацией онкотермией была доказана по всем изученным критериям непосредственных результатов.

Для оценки отдалённых онкологических результатов проведён анализ общей выживаемости, болезнь-специфической выживаемости и безрецидивной выживаемости в группе пролонгированного курса ХЛТ и объединённой группе «высокодозной» ЛТ. Медиана наблюдения в общей выборке составила 30 месяцев [17-48], в группе пролонгированного курса ХЛТ - 41 месяц [24–58], в группе «высокодозной» ЛТ - 18 месяцев [2–30].

При анализе ОВ за период наблюдения зарегистрировано 11 летальных исходов: 6 в группе пролонгированного курса ХЛТ и 5 в группе «высокодозной» ЛТ. ОВ на сроках 1, 2 и 3 года после пролонгированного курса ХЛТ составила 96,6, 92,4 и 89,6 % соответственно; после «высокодозной» ЛТ - 91,5, 84,1 и 84,1 %. Отношение рисков для «высокодозной» ЛТ относительно пролонгированного курса ХЛТ составило 1,848 (95 % ДИ 0,554–6,168; $p=0,318$).

Статистически значимых различий ОВ между группами не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимых показателях ОВ после пролонгированного курса ХЛТ и «высокодозной» ЛТ и подтверждают отсутствие ухудшения ОВ при применении «высокодозных» режимов предоперационного лечения.

При анализе БСВ смерть вследствие РПК зарегистрирована у 4 пациентов - по 2 в каждой группе. БСВ на сроках 1, 2 и 3 года после пролонгированного курса ХЛТ составила 98,3, 96,3 и 96,3 %; после «высокодозной» ЛТ - 100,0, 92,0 и 92,0 %. Отношение рисков составило 1,987 (95 % ДИ 0,278–14,225; $p=0,494$).

Статистически значимых различий БСВ между группами не выявлено. Практически одинаковое число смертей от РПК и высокие значения БСВ в обеих группах подтверждают сохранение болезнь-специфического контроля при использовании «высокодозной» ЛТ.

Наиболее интересные результаты получены при анализе БРВ. За период наблюдения зарегистрировано 15 рецидивов: 12 после пролонгированного курса ХЛТ и 3 после «высокодозной» ЛТ. БРВ на сроках 1, 2 и 3 года после

продолжительного курса ХЛТ составила 93,0, 81,2 и 76,3 %; после «высокодозной» ЛТ - 94,0, 89,7 и 89,7 % соответственно.

На сроке 3-х лет абсолютная разница БРВ составила 13,4 процентного пункта в пользу «высокодозной» ЛТ. Отношение рисков составило 0,479 (95 % ДИ 0,134–1,707; $p=0,256$). Несмотря на отсутствие статистически значимого межгруппового различия, полученные данные указывают на благоприятную тенденцию в отношении БРВ.

Таким образом, показатели общей выживаемости и болезнь-специфической выживаемости в группе «высокодозной» ЛТ были сопоставимы с показателями продолжительного курса ХЛТ, а трёхлетняя безрецидивная выживаемость достигла 89,7 % против 76,3 % после продолжительного курса ХЛТ. Совокупность этих данных подтверждает онкологическую эффективность исследованных «высокодозных» режимов и отсутствие ухудшения отдалённых результатов при их включении в программу ТНТ.

В работе была также проведена экономическая оценка эффективности разработанной методики. Короткий курс ЛТ предусматривает проведение 5 сеансов ДЛТ в течение 5 дней. Разработанный режим ДЛТ позволяет выполнить весь лучевой этап за один сеанс и за один лечебный день, то есть сократить число фракций и продолжительность непосредственно радиотерапевтического этапа на 80 %.

Расчётная стоимость лучевого этапа в условиях круглосуточного стационара по тарифам ФГБУ «РНЦРР» составила 46 550 руб. при коротком курсе ЛТ и 9 310 руб. при однократном облучении 10 Гр. В условиях дневного стационара соответствующие показатели составили 34 050 и 6 810 руб. Экономия составила 37 240 и 27 240 руб. соответственно, а снижение расчётной стоимости лучевого этапа - 80 %.

Эффект применения крупнофракционного режима не ограничивается прямым снижением расчётной стоимости лечения. Пятикратное уменьшение числа сеансов ДЛТ уменьшает занятость линейного ускорителя одним

пациентом и создаёт возможность увеличения пропускной способности без снижения объёма последующего системного и хирургического лечения.

Таким образом, сочетание однократной крупнофракционной ДЛТ, онкотермии, лекарственной радиосенсибилизации и последующей системной ПХТ позволяет полноценно реализовать концепцию ТНТ и представляет собой эффективный и безопасный вариант предоперационного лечения больных РПК. Одним из организационных преимуществ разработанной программы является сокращение продолжительности комплексного предоперационного лечения за счёт применения однократной крупнофракционной ЛТ с последующим ранним переходом к системной полихимиотерапии. Предусмотренная последовательность лечебных этапов позволяет планировать хирургическое вмешательство на 15-16-й неделе от начала лечения, тогда как при других режимах предоперационного лечения продолжительность данного этапа составляет 30-37 недель. Таким образом, разработанная методика направлена не только на оптимизацию лучевого этапа, но и на организационное совершенствование всей программы тотальной неoadьювантной терапии рака прямой кишки и внедрена в практическую деятельность отделения дистанционной радиотерапии взрослых в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ.

ВЫВОДЫ

1. Разработана комплексная методика предоперационной крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр в сочетании с радиосенсибилизацией онкотермией и химиорадиосенсибилизацией капецитабином в день проведения лучевой терапии.

2. Разработанная в рамках программы тотальной неоадьювантной терапии методика неоадьювантной полихимиотерапии по схеме CAPEOX в комбинации с онкотермией характеризуется удовлетворительной переносимостью и не сопровождается статистически значимым увеличением частоты гематологической токсичности по сравнению с неоадьювантной полихимиотерапией в подгруппе короткого курса лучевой терапии.

3. Частота лечебного патоморфоза Mandard TRG1-2 составила 58,6 % после короткого курса ЛТ и у 57,9 % после крупнофракционной лучевой терапии; распределение степеней патоморфоза статистически значимо не различалось ($p=0,980$).

Зарегистрированные ранние и поздние гастроинтестинальные и генитоуринарные лучевые повреждения не превышали II степени тяжести по RTOG/EORTC. Ранние гастроинтестинальные реакции I-II степени зарегистрированы у 34,5 % пациентов после короткого курса лучевой терапии и у 36,8 % после крупнофракционной лучевой терапии с РОД 10 Гр, а ранние генитоуринарные - у 27,6 % и 15,8 % соответственно. Поздние гастроинтестинальные лучевые повреждения после такого лечения составили соответственно у 10,3 % после короткого курса лучевой терапии и 10,5 % после крупнофракционной лучевой терапии, а поздние генитоуринарные у 6,9 % и 5,3 % соответственно. Статистически значимых различий по частоте отдельных степеней лучевых повреждений между подгруппами «высокодозной» лучевой терапии не выявлено.

4. Показатель 3-летней общей выживаемости в группе пролонгированного курса химиолучевой терапии составил 89,6 %, в группе

«высокодозной» лучевой терапии 84,1 %. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,318$).

Показатель 3-летней болезнь-специфической выживаемости в группе пролонгированного курса ХЛТ составил 96,3 %, в группе «высокодозной» лучевой терапии - 92,0 %, что статистически не значимо ($p=0,494$).

При сравнении показателей 3-летней безрецидивной выживаемости в группах пролонгированного курса химиолучевой терапии - 76,3 % и в группе «высокодозной» лучевой терапии - 89,7 %, статистически значимых различий не выявлено ($p=0,256$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная методика крупнофракционной предоперационной дистанционной лучевой терапии рака прямой кишки в сочетании с онкотермией может быть реализована в специализированных онкологических центрах, оснащённых линейным ускорителем и оборудованием для проведения онкотермии.

2. Применение крупнофракционного режима предоперационной дистанционной лучевой терапии с РОД 10 Гр однократно не сопровождается увеличением выраженности острых лучевых реакций и гематологической токсичности по сравнению с коротким курсом ЛТ в режиме 5 Гр x 5 фракций и может применяться в составе разработанной программы тотальной неоадьювантной терапии.

3. Крупнофракционная предоперационная лучевая терапия рака прямой кишки с РОД 10 Гр однократно позволяет сократить лучевой этап лечения и может быть интегрирована в программу тотальной неоадьювантной терапии с последующим проведением системной неоадьювантной полихимиотерапии и отсроченного хирургического этапа на 15-16-й неделе от начала комплексной терапии, по сравнению с 30-37 неделями при других режимах комплексного предоперационного лечения рака прямой кишки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АХТ - адъювантная химиотерапия

БРВ - безрецидивная выживаемость

БСВ - болезнь-специфическая выживаемость

ВИ - взвешенные изображения

Гр - грей

ДИ - доверительный интервал

ДЛТ - дистанционная лучевая терапия

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО - злокачественное новообразование

КРР - колоректальный рак

КТ - компьютерная томография

ЛК - локальный контроль

ЛМЭГТ - локальная модулируемая электрогипертермия

ЛТ - лучевая терапия

МВ - мегавольт

МР - магнитно-резонансный (в сочетаниях «МР-изображения», «МР-ответ»)

МРРПК - местнораспространённый рак прямой кишки

МРРШМ - местнораспространённый рак шейки матки

МРТ - магнитно-резонансная томография

МРФ - мезоректальная фасция

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

НАПХТ - неoadъювантная полихимиотерапия

НГН - нижняя граница нормы

НМИЦ - национальный медицинский исследовательский центр

ОВ - общая выживаемость

ОР - отношение рисков

ПКЛТ - пролонгированный курс лучевой терапии

ПРМ - полирадиомодификация

ПХТ - полихимиотерапия

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

РНЦРР - Российский научный центр рентгенорадиологии

РОД - разовая очаговая доза

РПК - рак прямой кишки

СВЧ - сверхвысокие частоты

СОД - суммарная очаговая доза

ТМЭ - тотальная мезоректумэктомия

ТНТ - тотальная неoadъювантная терапия

ТЭО - трансанальная эндоскопическая операция

ФГБУ - федеральное государственное бюджетное учреждение

ХЛТ - химиолучевая терапия

ЦКР - циркулярный край резекции

ЭМВИ - экстрамуральная венозная инвазия

ААРМ - Американская ассоциация медицинских физиков

BED - биологически эффективная доза

CAPEOX (CAPOX) - схема лекарственной терапии, включающая капецитабин и оксалиплатин

СВСТ (СВ-СТ) - конусно-лучевая компьютерная томография

cCR - clinical complete response - полный клинический ответ

cT, cN, cM - клинические категории первичной опухоли, регионарных лимфатических узлов и отдалённых метастазов

CTCAE - общие терминологические критерии нежелательных явлений

CTV - clinical target volume — клинический объём мишени

df - число степеней свободы

DFS - disease-free survival — выживаемость без признаков заболевания

Dmax - maximum dose - максимальная доза

DVH - dose-volume histogram — дозообъёмная гистограмма

DWI - диффузионно-взвешенные изображения

D₅ см³, D₁₀ см³, D₁₅ см³ - дозы в соответствующих наиболее облучённых объёмах органа риска

- ECOG - шкала оценки функционального статуса пациента
- EORTC - Европейская организация по исследованию и лечению рака
- EQD2 - эквивалентная доза при фракционировании по 2 Гр
- FIGO - Международная федерация акушерства и гинекологии
- FOLFOX, mFOLFOX6 - схема лекарственной терапии: фторурацил, лейковорин и оксалиплатин; mFOLFOX6 — её модифицированный вариант
- G - grade — степень тяжести нежелательного явления или степень дифференцировки опухоли (в зависимости от контекста)
- GI - gastrointestinal - желудочно-кишечные реакции
- GTV - gross tumor volume - макроскопический объём опухоли
- GTV-T, GTV-N - макроскопические объёмы первичной опухоли и поражённых лимфатических узлов соответственно
- GU - genitourinary - мочеполовые реакции
- HR - hazard ratio - отношение рисков в модели Кокса
- ICRU - Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям
- IGRT - лучевая терапия под контролем изображений
- IMRT - лучевая терапия с модуляцией интенсивности
- M - среднее арифметическое
- Me - медиана
- mFOLFIRINOX - схема лекарственной терапии: фторурацил, лейковорин, иринотекан и оксалиплатин
- n - число пациентов или наблюдений
- p - уровень статистической значимости
- pCR - полный патоморфологический ответ
- PTV - planning target volume — планируемый объём мишени
- Q1, Q3 - нижний и верхний квартили соответственно
- R0 - резекция без микроскопически определяемой остаточной опухоли
- RECIST - критерии оценки ответа солидных опухолей
- RTOG - Группа радиационной онкологии

SD - standard deviation — стандартное отклонение

t - статистика t-критерия Стьюдента или Уэлча

TNM - классификация по первичной опухоли (T), лимфатическим узлам (N) и отдалённым метастазам (M)

TRG - tumor regression grade — степень регрессии опухоли

U - статистика критерия Манна — Уитни

VMAT - объёмно-модулированная дуговая лучевая терапия

усТ, усN - клинические категории опухоли и регионарных узлов после предоперационного лечения

урTNM; урT0; урT0N0 (урT0урN0) - патоморфологическая стадия после лечения; отсутствие остаточной первичной опухоли; отсутствие остаточной опухоли в первичном очаге и регионарных лимфатических узлах соответственно

χ^2 - статистика критерия хи-квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внутриполостная высокомогностная адаптивная брахитерапия в лечении низкорасположенных опухолей прямой кишки: вероятность достижения полного клинического ответа / С. Н. Новиков, Е. И. Тюреева, Р. В. Новиков и др. // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 5. – С. 1050–1060. – DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2482.
2. Возможности интенсификации неоадьювантного лечения у больных местно-распространенным раком прямой кишки / З. З. Мамедли, А. В. Польшовский, Д. В. Кузьмичев и др. // Тазовая хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 19–28. – DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-19-28.
3. Захарченко А. А. Клиническое обоснование применения эндоваскулярных вмешательств в диагностике и лечении заболеваний прямой кишки : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук : специальность 14.00.27 «Хирургия» / А. А. Захарченко. – Красноярск, 2009. – 329 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / редакторы: А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова, Н. Ю. Золотарев. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – ISBN 978-5-85502-311-4.
5. Зыбина М. А. Комбинированное лечение с интенсивным предоперационным облучением и расширенные оперативные вмешательства при раке прямой кишки : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / М. А. Зыбина. – Москва, 1976. – 38 с.
6. Извекова О. В. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с однократным предоперационным облучением в дозе 7,5 Гр : специальность 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / О. В. Извекова. – Москва, 1997. – 18 с.
7. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с высоким риском прогрессирования опухолевого процесса / О. А. Власов, Ю. А. Барсуков, С. И. Ткачев и др. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2024. – Т. 24, № 4. – С. 14–23.
8. Крупнофракционная предоперационная лучевая терапия с локальной модулируемой электрогипертермией в составе тотальной неоадьювантной терапии рака прямой кишки: методика и клинический случай / И. С. Мирзаханова, В. А. Солодкий, М. А. Ильин, Е. Ю. Кандакова // Сибирский онкологический журнал. – 2026. – № 5.

9. Методологические аспекты лучевого лечения рака прямой кишки с использованием эндолюминальной высокомогностной адаптивной брахитерапии (опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) / Р. В. Новиков, Е. И. Тюреева, А. И. Арсеньев и др. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2023. – Т. 23, № 3. – С. 44–68.
10. Непосредственные результаты программы тотальной неоадьювантной терапии рака прямой кишки с однократной крупнофракционной химиолучевой терапией в сочетании с онкотермией / И. С. Мирзаханова, М. А. Ильин, Е. Ю. Кандакова, В. А. Солодкий // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2026. – № 4.
11. Непосредственные результаты пролонгированного курса неоадьювантной химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки: сравнение классического и гипофракционного режимов / А. С. Абдужаппаров, С. И. Ткачев, В. А. Алиев и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 34–43. – DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-34-43.
12. Новиков Р. В. Брахитерапия рака прямой кишки: сравнительная характеристика методик (обзор литературы) / Р. В. Новиков, С. Н. Новиков // Колопроктология. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 158–175. – DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-158-175.
13. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» Рак прямой кишки: клинические рекомендации / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/554_4 (дата обращения: 08.10.2026).
14. Однолетние результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с использованием однократного крупнофракционного предоперационного облучения в дозе 7,5 Гр / Т. Г. Редди, В. П. Харченко, Г. А. Панышин и др. // Проблемы колопроктологии: сборник научных трудов. – Москва. – 2002. – С. 422–428.
15. Онкотермия в лечении первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности / В. А. Солодкий, Т. А. Шевченко, Т. Р. Измайлов и др. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2024. – Т. 24, № 4. – С. 115–130.
16. Онкотермия в программах химиолучевого лечения больных местнораспространенным раком шейки матки IIВ–IVА стадии с массивным опухолевым поражением клетчаточных пространств таза / М. Х. Каскулова, Ю. М. Крейнина, В. А. Солодкий и др. // Онкогинекология. – 2024. – № 2. – С. 11–26.

17. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки / М. Ю. Федянин, О. А. Гладков, С. С. Гордеев и др. // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3s2-1. – С. 263–322. – DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14.
18. Редди Т. Г. Влияние крупнофракционного предоперационного облучения рака прямой кишки дозой 7,5 Гр на течение послеоперационного периода / Т. Г. Редди, В. П. Харченко, Г. А. Панышин // Проблемы колопроктологии: сборник научных трудов. – Москва. – 2002. – Вып. 18. – С. 416–422.
19. Результаты комбинированного лечения больных раком толстой кишки с однократным предоперационным облучением дозой 7,5 Гр / В. П. Харченко, Г. А. Панышин, О. В. Извекова, Е. Ф. Фирсов // Вопросы онкологии. – 1999. – Т. 45, № 1. – С. 35–37.
20. Результаты предоперационной дистанционной радиотерапии больных с диагнозом рак прямой кишки в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ / В. А. Солодкий, М. А. Ильин, И. С. Мирзаханова, Е. Ю. Кандакова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2024. – Т. 24, № 3. – С. 36–44.
21. Современная концепция лечения местно-распространённого рака прямой кишки: обзор литературы / В. А. Солодкий, Е. Ю. Кандакова, М. А. Ильин, И. С. Мирзаханова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 21–38.
22. Состояние онкологической помощи населению России в 2025 году / редакторы: А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2026. – ISBN 978-5-85502-309-1.
23. Способ лечения солидных злокачественных опухолей методом онкотермии : Медицинская технология / С. В. Русаков, А. Сас, О. Сас, Н. Сас. – Москва : [б. и.], 2011.
24. Сравнительный анализ результатов пролонгированного курса химиолучевой терапии и короткого курса лучевой терапии в тотальной неoadьювантной терапии больных раком прямой кишки / И. С. Мирзаханова, В. А. Солодкий, М. А. Ильин, Е. Ю. Кандакова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2026. – № 3. – С. 26–36. – DOI: 10.24412/1999-7264-2026-3-26-36.
25. Токсические проявления при комплексном лечении больных раком прямой кишки среднего риска прогрессирования / Ю. А. Барсуков, З. З. О. Мамедли, В. А. Алиев и др. // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 5. – OF-2245. – DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2245.

26. Трехлетние результаты комбинированного лечения рака прямой кишки / В. П. Харченко, Г. А. Панышин, А. А. Амирханов, А. Т. Гвазава // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 356–359.
27. Ярмоненко С. П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей / С. П. Ярмоненко // Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей: материалы Всесоюзной конференции. – Обнинск. – 1982. – С. 126–127.
28. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer / F. Willeke, K. Horisberger, U. Kraus-Tiefenbacher и др. // British Journal of Cancer. – 2007. – Т. 96, № 6. – С. 912–917. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6603645.
29. A randomised phase III trial of adjuvant radio-chemotherapy comparing Irinotecan, 5FU and Leucovorin to 5FU and Leucovorin in patients with rectal cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study / H. P. Kalofonos, A. Bamias, A. Koutras и др. // European Journal of Cancer. – 2008. – Т. 44, № 12. – С. 1693–1700. – DOI: 10.1016/j.ejca.2008.05.025.
30. Addition of Bevacizumab to XELOX Induction Therapy Plus Concomitant Capecitabine-Based Chemoradiotherapy in Magnetic Resonance Imaging–Defined Poor-Prognosis Locally Advanced Rectal Cancer: The AVACROSS Study / M. Nogué, A. Salud, P. Vicente и др. // The Oncologist. – 2011. – Т. 16, № 5. – С. 614–620. – DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0285.
31. Addition of irinotecan to chemoradiotherapy as preoperative treatment for locally advanced rectal cancer (ARISTOTLE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial / D. Sebag-Montefiore, R. Adams, S. Gollins и др. // The Lancet Oncology. – 2026. – Т. 27, № 8. – С. 1004–1019. – DOI: 10.1016/S1470-2045(26)00132-4.
32. An Energy Analysis of Extracellular Hyperthermia / A. Szasz, G. Vincze, O. Szasz, N. Szasz // Electromagnetic Biology and Medicine. – 2003. – Т. 22, № 2–3. – С. 103–115. – DOI: 10.1081/JBC-120024620.
33. Beneficial effects of modulated electro-hyperthermia during neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer / S. Kim, J. H. Lee, J. Cha, S. H. You // International Journal of Hyperthermia. – 2021. – Т. 38, № 1. – С. 144–151. – DOI: 10.1080/02656736.2021.1877837.
34. Bentzen S. M. The linear-quadratic approach in clinical practice / S. M. Bentzen, M. C. Joiner // Basic Clinical Radiobiology. – Boca Raton : CRC Press. – 2018. – С. 112–124.
35. Brown J. M. High-Dose Single-Fraction Radiotherapy: Exploiting a New Biology? / J. M. Brown, A. C. Koong // International Journal of Radiation

Oncology*Biology*Physics. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 324–325. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.003.

36. Characterization of direct radiation-induced immune function and molecular signaling changes in an antigen presenting cell line / J. J. Parker, J. C. Jones, S. Strober, S. J. Knox // *Clinical Immunology*. – 2013. – Т. 148, № 1. – С. 44–55. – DOI: 10.1016/j.clim.2013.03.008.

37. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial / C. Fernandez-Martos, X. Garcia-Albeniz, C. Pericay и др. // *Annals of Oncology*. – 2015. – Т. 26, № 8. – С. 1722–1728. – DOI: 10.1093/annonc/mdv223.

38. Cionini L. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer / L. Cionini, A. Sainato, A. De Paoli // *Radiotherapy and Oncology*. – 2010. – Т. 96, № Suppl 1. – С. S113–S114.

39. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer / J.-P. Gérard, D. Azria, S. Gourgou-Bourgade и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Т. 30, № 36. – С. 4558–4565. – DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8771.

40. ClinicalTrials.gov Modulated Electro-Hyperthermia in Combination With Multimodal Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer / ClinicalTrials.gov // *ClinicalTrials.gov*. – 2026. – URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07372300> (дата обращения: 08.10.2026).

41. ClinicalTrials.gov The Effect of Electro-Hyperthermia in Preoperative Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer / ClinicalTrials.gov // *ClinicalTrials.gov*. – URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02546596> (дата обращения: 08.10.2026).

42. Combining Immunotherapy and Radiation for Prostate Cancer / S. E. Finkelstein, S. Salenius, C. A. Mantz и др. // *Clinical Genitourinary Cancer*. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 1–9. – DOI: 10.1016/j.clgc.2014.09.001.

43. Complement Is a Central Mediator of Radiotherapy-Induced Tumor-Specific Immunity and Clinical Response / L. Surace, V. Lysenko, A. O. Fontana и др. // *Immunity*. – 2015. – Т. 42, № 4. – С. 767–777. – DOI: 10.1016/j.immuni.2015.03.009.

44. Complete Pathologic Response after Combined Modality Treatment for Rectal Cancer and Long-Term Survival: A Meta-Analysis / L. Zorcolo, A. S. Rosman, A. Restivo и др. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Т. 19, № 9. – С. 2822–2832. – DOI: 10.1245/s10434-011-2209-y.

45. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer / D. F. De Haas-Kock, J. Buijsen, M. Pijls-Johannesma и др. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009. – № 3. – С. CD006269. – DOI: 10.1002/14651858.CD006269.pub2.
46. Current understanding of modulated electro-hyperthermia in cancer treatment / S. Kim, J. Yu, J. Kang и др. // Kosin Medical Journal. – 2024. – Т. 39, № 3. – С. 160–168. – DOI: 10.7180/kmj.24.127.
47. Dindo D. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey / D. Dindo, N. Demartines, P.-A. Clavien // Annals of Surgery. – 2004. – Т. 240, № 2. – С. 205–213. – DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
48. Dose escalation of preoperative short-course radiotherapy followed by neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: protocol for an open-label, single-centre, phase I clinical trial / M. Zhang, X. Li, B. Guan и др. // BMJ Open. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. e025944. – DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025944.
49. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial / J. Garcia-Aguilar, O. S. Chow, D. D. Smith и др. // The Lancet Oncology. – 2015. – Т. 16, № 8. – С. 957–966. – DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
50. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6) / J. H. Lefevre, L. Mineur, S. Kotti и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Т. 34, № 31. – С. 3773–3780. – DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6049.
51. Elective Clinical Target Volumes for Conformal Therapy in Anorectal Cancer: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Contouring Atlas / R. J. Myerson, M. C. Garofalo, I. El Naqa и др. // International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. – 2009. – Т. 74, № 3. – С. 824–830. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.070.
52. Endorectal Brachytherapy Boost After External Beam Radiation Therapy in Elderly or Medically Inoperable Patients With Rectal Cancer: Primary Outcomes of the Phase 1 HERBERT Study / E. C. Rijkmans, A. Cats, R. A. Nout и др. // International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. – 2017. – Т. 98, № 4. – С. 908–917. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.033.
53. ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in primary locally advanced rectal cancer / F. A. Calvo, C. V. Sole, H. J. Rutten и др. // Clinical and Translational Radiation Oncology. – 2020. – Т. 25. – С. 29–36. – DOI: 10.1016/j.ctro.2020.09.001.

54. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study / J.-F. Bosset, G. Calais, L. Mineur и др. // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 184–190. – DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70599-0.
55. Fowler J. F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy / J. F. Fowler // *The British Journal of Radiology*. – 1989. – Т. 62, № 740. – С. 679–694. – DOI: 10.1259/0007-1285-62-740-679.
56. Fuks Z. Engaging the vascular component of the tumor response / Z. Fuks, R. Kolesnick // *Cancer Cell*. – 2005. – Т. 8, № 2. – С. 89–91. – DOI: 10.1016/j.ccr.2005.07.014.
57. Gastrointestinal Tumor Study Group Prolongation of the Disease-Free Interval in Surgically Treated Rectal Carcinoma / Gastrointestinal Tumor Study Group // *New England Journal of Medicine*. – 1985. – Т. 312, № 23. – С. 1465–1472. – DOI: 10.1056/NEJM198506063122301.
58. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries / H. Sung, A. M. Filho, M. Laversanne и др. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2026. – Т. 76, № 4. – С. e70090. – DOI: 10.3322/caac.70090.
59. Haddock M. G. Intraoperative radiation therapy for colon and rectal cancers: a clinical review / M. G. Haddock // *Radiation Oncology*. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 11. – DOI: 10.1186/s13014-016-0752-1.
60. Hegyi G. Hyperthermia versus Oncothermia: Cellular Effects in Complementary Cancer Therapy / G. Hegyi, G. P. Szigeti, A. Szász // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2013. – Т. 2013. – С. 1–12. – DOI: 10.1155/2013/672873.
61. High-dose-rate intraoperative radiotherapy for close or positive margins in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer / J. J. Nuytens, I.-K. K. Kolkman-Deurloo, M. Vermaas и др. // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. – 2004. – Т. 58, № 1. – С. 106–112. – DOI: 10.1016/S0360-3016(03)01494-9.
62. Immunogenic Cell Death in Cancer Therapy / G. Kroemer, L. Galluzzi, O. Kepp, L. Zitvogel // *Annual Review of Immunology*. – 2013. – Т. 31, № 1. – С. 51–72. – DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008.
63. Immunological aspects of radiotherapy / H. Scheithauer, C. Belka, K. Lauber, U. S. Gaipl // *Radiation Oncology*. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 185. – DOI: 10.1186/1748-717X-9-185.

64. Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial / Y. Francois, C. J. Nemoz, J. Baulieux и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – Т. 17, № 8. – С. 2396–2402. – DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2396.
65. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer / V. Valentini, M. A. Gambacorta, B. Barbaro и др. // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Т. 120, № 2. – С. 195–201. – DOI: 10.1016/j.radonc.2016.07.017.
66. Kirkpatrick J. P. The Linear-Quadratic Model Is Inappropriate to Model High Dose per Fraction Effects in Radiosurgery / J. P. Kirkpatrick, J. J. Meyer, L. B. Marks // *Seminars in Radiation Oncology*. – 2008. – Т. 18, № 4. – С. 240–243. – DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.04.005.
67. Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / R.-D. Hofheinz, E. Fokas, L. Benhaim и др. // *Annals of Oncology*. – 2025. – Т. 36, № 9. – С. 1007–1024. – DOI: 10.1016/j.annonc.2025.05.528.
68. Locoregional and systemic control after total neoadjuvant therapy with short-course radiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcomes from the LARCT-US study / I. Imam, P. J. Nilsson, T. Khan и др. // *British Journal of Surgery*. – 2026. – Т. 113, № 3. – С. znag014. – DOI: 10.1093/bjs/znag014.
69. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial / E. A. Dijkstra, P. J. Nilsson, G. A. P. Hospers и др. // *Annals of Surgery*. – 2023. – Т. 278, № 4. – С. e766–e772. – DOI: 10.1097/SLA.0000000000005799.
70. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study / K. Bujko, L. Wyrwicz, A. Rutkowski и др. // *Annals of Oncology*. – 2016. – Т. 27, № 5. – С. 834–842. – DOI: 10.1093/annonc/mdw062.
71. Long-course preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study / B. Ciseł, L. Pietrzak, W. Michalski и др. // *Annals of Oncology*. – 2019. – Т. 30, № 8. – С. 1298–1303. – DOI: 10.1093/annonc/mdz186.
72. Long-Term Feasibility of 13.56 MHz Modulated Electro-Hyperthermia-Based Preoperative Thermoradiochemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer / Y. Lee, S. Kim, H. Cha и др. // *Cancers*. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 1271. – DOI: 10.3390/cancers14051271.

73. Long-term local control and survival after preoperative radiochemotherapy in combination with deep regional hyperthermia in locally advanced rectal cancer / C. Gani, C. Schroeder, V. Heinrich и др. // International Journal of Hyperthermia. – 2016. – Т. 32, № 2. – С. 187–192. – DOI: 10.3109/02656736.2015.1117661.
74. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer / K. Bujko, M. P. Nowacki, A. Nasierowska-Guttmejer и др. // British Journal of Surgery. – 2006. – Т. 93, № 10. – С. 1215–1223. – DOI: 10.1002/bjs.5506.
75. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial / F. S. Verheij, D. M. Omer, H. Williams, S. T. Lin // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Т. 42, № 5. – С. 500–506. – DOI: 10.1200/JCO.23.01208.
76. MacFarlane J. K. Mesorectal excision for rectal cancer / J. K. MacFarlane, R. D. H. Ryall, R. J. Heald // The Lancet. – 1993. – Т. 341, № 8843. – С. 457–460. – DOI: 10.1016/0140-6736(93)90207-W.
77. Martin S. T. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer / S. T. Martin, H. M. Heneghan, D. C. Winter // British Journal of Surgery. – 2012. – Т. 99, № 7. – С. 918–928. – DOI: 10.1002/bjs.8702.
78. Moderate dose intraoperative and external beam radiotherapy for locally recurrent rectal carcinoma / M. J. Eble, T. Lehnert, M. Treiber и др. // Radiotherapy and Oncology. – 1998. – Т. 49, № 2. – С. 169–174. – DOI: 10.1016/S0167-8140(98)00124-8.
79. Multicenter Randomized Phase II Clinical Trial Comparing Neoadjuvant Oxaliplatin, Capecitabine, and Preoperative Radiotherapy With or Without Cetuximab Followed by Total Mesorectal Excision in Patients With High-Risk Rectal Cancer (EXPERT-C) / A. Dewdney, D. Cunningham, J. Tabernero и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Т. 30, № 14. – С. 1620–1627. – DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6036.
80. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR) / J. Jin, Y. Tang, C. Hu и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Т. 40, № 15. – С. 1681–1692. – DOI: 10.1200/JCO.21.01667.
81. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Rectal Cancer / National Comprehensive Cancer Network. – Plymouth Meeting, PA : National Comprehensive Cancer Network, 2024.

82. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial / C. J. Allegra, G. Yothers, M. J. O'Connell и др. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2015. – Т. 107, № 11. – С. djv248. – DOI: 10.1093/jnci/djv248.
83. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial / T. Conroy, J.-F. Bosset, P.-L. Etienne и др. // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Т. 22, № 5. – С. 702–715. – DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
84. Neoadjuvant radiotherapy dose escalation for locally advanced rectal cancers in the new era of radiotherapy: A review of literature / D. Delishaj, I. C. Fumagalli, S. Ursino и др. // *World Journal of Clinical Cases*. – 2021. – Т. 9, № 30. – С. 9077–9089. – DOI: 10.12998/wjcc.v9.i30.9077.
85. Neoadjuvant Short-Course Radiotherapy Followed by Consolidation Chemotherapy before Surgery for Treating Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / C.-K. Liao, Y.-T. Kuo, Y.-C. Lin и др. // *Current Oncology*. – 2022. – Т. 29, № 5. – С. 3708–3727. – DOI: 10.3390/currenol29050297.
86. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) / E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts и др. // *European Journal of Cancer*. – 2009. – Т. 45, № 2. – С. 228–247. – DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
87. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial / J. Erlandsson, T. Holm, D. Pettersson и др. // *The Lancet Oncology*. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 336–346. – DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.
88. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy / J. Garcia-Aguilar, S. Patil, M. J. Gollub и др. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Т. 40, № 23. – С. 2546–2556. – DOI: 10.1200/JCO.22.00032.
89. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial / C. Rödel, U. Graeven, R. Fietkau и др. // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Т. 16, № 8. – С. 979–989. – DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X.
90. Pattern of care for re-irradiation in locally recurrent rectal cancer: a national survey on behalf of the AIRO gastrointestinal tumors study group / G. Mantello, E. Galofaro, L. Caravatta и др. // *La radiologia medica*. – 2023. – Т. 128, № 7. – С. 869–876. – DOI: 10.1007/s11547-023-01652-3.

91. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas / H. A. Gay, H. J. Barthold, E. O'Meara и др. // International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics. – 2012. – Т. 83, № 3. – С. e353–e362. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
92. Petukhov E. A. A set of techniques to reduce the toxicity of radiation therapy for locally advanced rectal cancer / E. A. Petukhov, M. V. Chernykh, D. G. Ishchanov // Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 25–34. – DOI: 10.53652/2782-1730-2023-4-2-25-34.
93. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer / Yu. A. Barsukov, S. S. Gordeyev, S. I. Tkachev и др. // Colorectal Disease. – 2013. – Т. 15, № 9. – С. 1107–1114. – DOI: 10.1111/codi.12281.
94. Phase II study of panitumumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and concurrent radiotherapy as preoperative treatment in high-risk locally advanced rectal cancer patients (StarPan/STAR-02 Study) / C. Pinto, F. Di Fabio, E. Maiello и др. // Annals of Oncology. – 2011. – Т. 22, № 11. – С. 2424–2430. – DOI: 10.1093/annonc/mdq782.
95. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. / S. H. Petersen, H. Harling, L. T. Kirkeby и др. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – № 3. – С. CD004078. – DOI: 10.1002/14651858.CD004078.pub2.
96. Pre- and Postoperative Capecitabine Without or With Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD / H.-J. Schmoll, A. Stein, E. Van Cutsem и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Т. 39, № 1. – С. 17–29. – DOI: 10.1200/JCO.20.01740.
97. Preoperative chemoradiation with capecitabine, irinotecan and cetuximab in rectal cancer: significance of pre-treatment and post-resection RAS mutations / S. Gollins, N. West, D. Sebag-Montefiore и др. // British Journal of Cancer. – 2017. – Т. 117, № 9. – С. 1286–1294. – DOI: 10.1038/bjc.2017.294.
98. Preoperative Chemoradiotherapy Using Concurrent Capecitabine and Irinotecan in Magnetic Resonance Imaging–Defined Locally Advanced Rectal Cancer: Impact on Long-Term Clinical Outcomes / S. Gollins, A. Sun Myint, B. Haylock и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Т. 29, № 8. – С. 1042–1049. – DOI: 10.1200/JCO.2010.29.7697.
99. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer / E. Kapiteijn, C. A. M. Marijnen, I. D. Nagtegaal и др. //

New England Journal of Medicine. – 2001. – Т. 345, № 9. – С. 638–646. – DOI: 10.1056/NEJMoa010580.

100. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial / W. Van Gijn, C. A. Marijnen, I. D. Nagtegaal и др. // The Lancet Oncology. – 2011. – Т. 12, № 6. – С. 575–582. – DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.

101. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial / D. Sebag-Montefiore, R. J. Stephens, R. Steele и др. // The Lancet. – 2009. – Т. 373, № 9666. – С. 811–820. – DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.

102. Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203 / J.-P. Gérard, T. Conroy, F. Bonnetain и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Т. 24, № 28. – С. 4620–4625. – DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629.

103. PREOPERATIVE SHORT-COURSE RADIOOTHERAPY COMBINED WITH CHEMOTHERAPY, LOCAL HYPERTHERMIA AND DELAYED SURGERY IN TREATMENT OF RECTAL CANCER: PHASE II TRIAL / A. O. Rasulov, S. S. Gordeev, V. A. Ivanov и др. // Surgery and Oncology. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 24–30. – DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-24-30.

104. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer / R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger и др. // New England Journal of Medicine. – 2004. – Т. 351, № 17. – С. 1731–1740. – DOI: 10.1056/NEJMoa040694.

105. Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial / C. Aschele, L. Cionini, S. Lonardi и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Т. 29, № 20. – С. 2773–2780. – DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911.

106. Quality of life and late toxicity after total neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer—LARCT-US / I. Imam, T. Khan, P. J. Nilsson, B. Glimelius // Radiotherapy and Oncology. – 2026. – Т. 214. – С. 111318. – DOI: 10.1016/j.radonc.2025.111318.

107. Radiation Dose-Response Model for Locally Advanced Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiation Therapy / A. L. Appelt, J. Pløen, I. R. Vogelius и др. // International Journal of Radiation Oncology*Biophysics. – 2013. – Т. 85, № 1. – С. 74–80. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.017.

108. Radiation Dose–Volume Effects in the Stomach and Small Bowel / B. D. Kavanagh, C. C. Pan, L. A. Dawson и др. // International Journal of Radiation

Oncology*Biology*Physics. – 2010. – Т. 76, № 3. – С. S101–S107. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.071.

109. Radiation Therapy for Rectal Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline Focused Update / J. Y. Wo, J. B. Ashman, N. A. Bhadkamkar и др. // Practical Radiation Oncology. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 124–143. – DOI: 10.1016/j.prro.2024.11.003.

110. Radical Resection After IORT-Containing Multimodality Treatment is the Most Important Determinant for Outcome in Patients Treated for Locally Recurrent Rectal Cancer / R. C. Dresen, M. J. Gossens, H. Martijn и др. // Annals of Surgical Oncology. – 2008. – Т. 15, № 7. – С. 1937–1947. – DOI: 10.1245/s10434-008-9896-z.

111. Radiomodifiers in the combined treatment of rectal cancer patients / Y. Barsukov, S. Tkachev, Z. Mammadli и др. // Problems in oncology. – 2021. – Т. 67, № 4. – С. 525–530. – DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-525-530.

112. Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02 / N. Wolmark, H. S. Wieand, D. M. Hyams и др. // Journal of the National Cancer Institute. – 2000. – Т. 92, № 5. – С. 388–396. – DOI: 10.1093/jnci/92.5.388.

113. Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04 / S. Y. Ngan, B. Burmeister, R. J. Fisher и др. // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Т. 30, № 31. – С. 3827–3833. – DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.

114. Release of monocyte migration signals by breast cancer cell lines after ablative and fractionated γ -irradiation / R. Hennel, N. Brix, K. Seidl и др. // Radiation Oncology. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 85. – DOI: 10.1186/1748-717X-9-85.

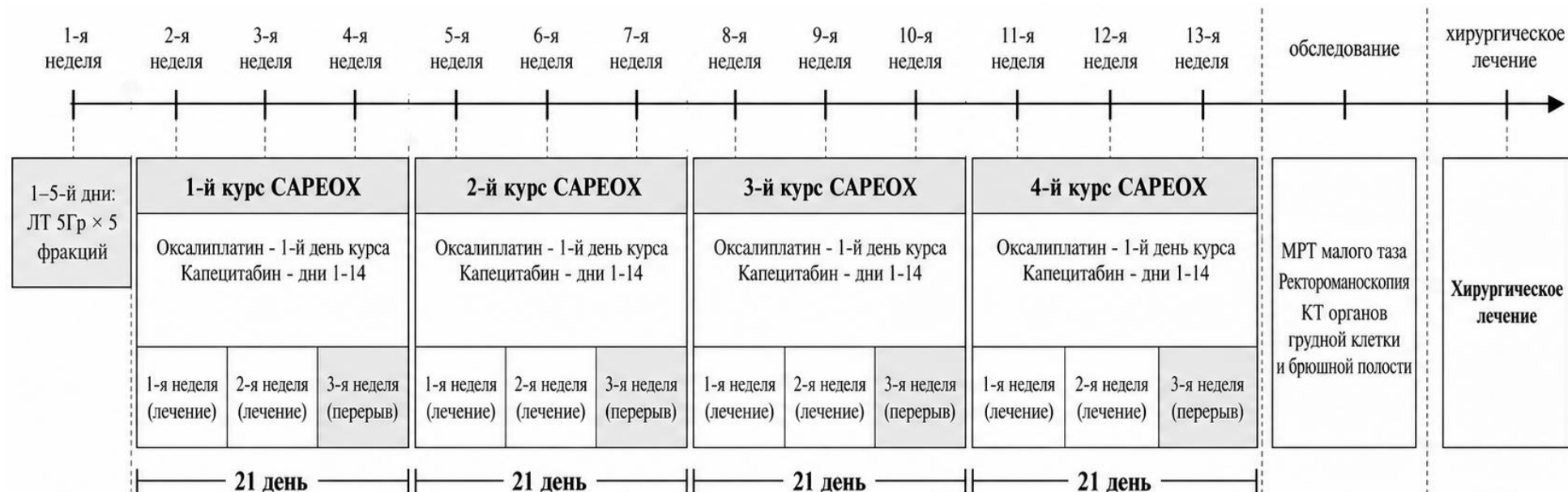
115. Review of the Clinical Evidences of Modulated Electro-Hyperthermia (mEHT) Method: An Update for the Practicing Oncologist / A. M. Szasz, C. A. Minnaar, G. Szentmártoni и др. // Frontiers in Oncology. – 2019. – Т. 9. – С. 1012. – DOI: 10.3389/fonc.2019.01012.

116. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial / R. R. Bahadoer, E. A. Dijkstra, B. Van Etten и др. // The Lancet Oncology. – 2021. – Т. 22, № 1. – С. 29–42. – DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.

117. Small Bowel Dose Tolerance for Stereotactic Body Radiation Therapy / T. A. LaCouture, J. Xue, G. Subedi и др. // *Seminars in Radiation Oncology*. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 157–164. – DOI: 10.1016/j.semradonc.2015.11.009.
118. Song C. W. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia / C. W. Song, H. Park, R. J. Griffin // *Radiation Research*. – 2001. – Т. 155, № 4. – С. 515–528. – DOI: 10.1667/0033-7587(2001)155[0515:iotobm]2.0.co;2.
119. Stereotactic Body Radiation Therapy Reirradiation for Locally Recurrent Rectal Cancer: Outcomes and Toxicity / T. Smith, S. M. O’Cathail, S. Silverman и др. // *Advances in Radiation Oncology*. – 2020. – Т. 5, № 6. – С. 1311–1319. – DOI: 10.1016/j.adro.2020.07.017.
120. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101 / S. H. Benedict, K. M. Yenice, D. Followill и др. // *Medical Physics*. – 2010. – Т. 37, № 8. – С. 4078–4101. – DOI: 10.1118/1.3438081.
121. Swedish Rectal Cancer Trial Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer / Swedish Rectal Cancer Trial // *New England Journal of Medicine*. – 1997. – Т. 336, № 14. – С. 980–987. – DOI: 10.1056/NEJM199704033361402.
122. Szasz O. Bioelectromagnetic Paradigm of Cancer Treatment—Modulated Electro-Hyperthermia (mEHT) / O. Szasz // *Open Journal of Biophysics*. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 98–109. – DOI: 10.4236/ojbiphy.2019.92008.
123. The Royal College of Radiologists National Rectal Cancer Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) Guidance / The Royal College of Radiologists. – London : The Royal College of Radiologists, 2021. – URL: <https://www.rcr.ac.uk/our-services/all-our-publications/clinical-oncology-publications/national-rectal-cancer-intensity-modulated-radiotherapy-imrt-guidance/> (дата обращения: 08.10.2026).
124. The tolerance of gastrointestinal organs to stereotactic body radiation therapy: what do we know so far? / T. O. Thomas, S. Hasan, W. Jr. Small и др. // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 236–246. – DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.024.
125. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8⁺ T cells: changing strategies for cancer treatment / Y. Lee, S. L. Auh, Y. Wang и др. // *Blood*. – 2009. – Т. 114, № 3. – С. 589–595. – DOI: 10.1182/blood-2009-02-206870.
126. TNM Classification of Malignant Tumours / редакторы: J. D. Brierley, M. K. Gospodarowicz, C. Wittekind. – Chichester : Wiley-Blackwell, 2017. – ISBN 978-1-119-26357-9.
127. Total neoadjuvant approach with FOLFOXIRI plus bevacizumab followed by chemoradiotherapy plus bevacizumab in locally advanced rectal cancer: the TRUST

- trial / G. Masi, C. Vivaldi, L. Fornaro и др. // *European Journal of Cancer*. – 2019. – Т. 110. – С. 32–41. – DOI: 10.1016/j.ejca.2019.01.006.
128. Total neoadjuvant therapy followed by non-operative management or surgery in stage II-III rectal cancer (NO-CUT): a multicentre, single-arm, phase 2 trial / A. Amatu, G. Patelli, M. G. Zampino и др. // *The Lancet Oncology*. – 2025. – Т. 26, № 12. – С. 1612–1625. – DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00542-X.
129. Total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: a literature review / A. V. Polynovskiy, Z. Z. Mamedli, D. V. Kuzmichev и др. // *Malignant tumours*. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 65–74. – DOI: 10.18027/2224-5057-2024-004.
130. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial / T. Conroy, F. Castan, P.-L. Etienne, E. Rio // *Annals of Oncology*. – 2024. – Т. 35, № 10. – С. 873–881. – DOI: 10.1016/j.annonc.2024.06.019.
131. Total neoadjuvant therapy with six versus four cycles of CAPOX in locally advanced rectal cancer: A real-world study / Y.-Q. Lan, M.-W. Hua, S. Peng и др. // *International Journal of Cancer*. – 2026. – Т. 158, № 4. – С. 1031–1041. – DOI: 10.1002/ijc.70151.
132. Total neoadjuvant treatment using short-course radiotherapy and four CAPOX cycles in locally advanced rectal cancer with high-risk criteria for recurrence: a Swedish nationwide cohort study (LARCT-US) / B. Glimelius, T. Khan, K. Adolfsson и др. // *EClinicalMedicine*. – 2024. – Т. 75. – С. 102771. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102771.
133. Value of Intraoperative Radiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer / F. T. J. Ferenschild, M. Vermaas, J. J. M. E. Nuyttens и др. // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2006. – Т. 49, № 9. – С. 1257–1265. – DOI: 10.1007/s10350-006-0651-x.
134. Vincze Gy. On the thermal noise limit of cellular membranes / Gy. Vincze, N. Szasz, A. Szasz // *Bioelectromagnetics*. – 2005. – Т. 26, № 1. – С. 28–35. – DOI: 10.1002/bem.20051.
135. You S. H. Feasibility of modulated electro-hyperthermia in preoperative treatment for locally advanced rectal cancer: Early phase 2 clinical results / S. H. You, S. Kim // *Neoplasma*. – 2020. – Т. 67, № 3. – С. 677–683. – DOI: 10.4149/neo_2020_190623N538.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1 — Хронологическая схема программы лечения с применением короткого курса лучевой терапии с
РОД 5 Гр за 5 фракций**



CAPEOX - оксалиплатин + капецитабин

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 — Хронологическая схема разработанной комплексной программы лечения с применением крупнофракционной лучевой терапии и онкотермии (локальной модулируемой электрогипертермии, ЛМЭГТ)



ЛМЭГТ - локальная модулируемая электрогипертермия

CAPEOX - оксалиплатин + капецитабин