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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
академик РАН, доктор мед. наук, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**

Официальные оппоненты:
- доктор медицинских наук, профессор **Новиков Сергей Николаевич**, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ведущий научный сотрудник

- кандидат медицинских наук **Дрошнева Инна Викторовна**, МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, отделение лучевой терапии, заведующая отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону).

Защита диссертации состоится « 28 » декабря 2026 года в 16.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) https://www.rncrr.ru/

Автореферат разослан « » ноября 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. (ред.), 2026].

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 [Kirkpatrick J. P. et al., 2008; Verheij F. S. et al., 2024; Gollins S. et al., 2011; Rasulov A. O. et al., 2017].

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 [Hofheinz R.-D. et al., 2025; Ngan S. Y. et al., 2012]. Сохраняющийся риск отдалённого метастазирования стал основанием для переноса системной полихимиотерапии (ПХТ) на предоперационный этап и формирования концепции тотальной неоадъювантной терапии, эффективность которой изучена в исследованиях RAPIDO, PRODIGE-23, OPRA и STELLAR [Bahadoer R. R. et al., 2021; Conroy T. et al., 2021; Garcia-Aguilar J. et al., 2022; Jin J. et al., 2022].

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 [Захарченко А. А., 2009; Извекова О. В., 1997; Харченко В. П. и соавт., 2008]. 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 неоадъювантной 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 раке шейки матки [Солодкий В. А. и соавт., 2024; Каскулова М. Х. и соавт., 2024].

Вместе с тем, результаты применения онкотермии в качестве радиосенсибилизации при ДЛТ и химиосенсибилизации в процессе неоадъювантной ПХТ в программах предоперационного лечения РПК изучены лишь в отдельных завершенных зарубежных исследованиях [Kim S. et al., 2021; Lee Y. et al., 2022; You S. H., Kim S., 2020].

Необходимость изучения безопасности и эффективности применения в программе тотальной неоадъювантной терапии РПК крупнофракционной однократной ДЛТ с РОД 10 Гр с последующей консолидирующей неоадъювантной ПХТ на фоне радиосенсибилизации и химиосенсибилизации онкотермией, а также 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 неоадъювантной 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 Гр однократно с применением радиосенсибилизации в виде онкотермии и химиорадиосенсибилизацией капецитабином в день проведения лучевой терапии.
2. Разработать и применить методику последующей неоадъювантной полихимиотерапии после лучевой терапии в сочетании с онкотермией в рамках программы тотальной неоадъювантной терапии.
3. Оценить непосредственные результаты тотальной неоадъювантной терапии в подгруппах «высокодозной» лучевой терапии.
4. Оценить показатели общей, безрецидивной, болезнь-специфической выживаемости больных раком прямой кишки, которым проведена тотальная неоадъювантная 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 неоадъювантной полихимиотерапии.

Впервые при тотальной неоадъювантной терапии рака прямой кишки применена онкотермия в качестве компонента радиосенсибилизации на этапе предоперационной дистанционной лучевой терапии и в качестве химиосенсибилизации при последующей неоадъювантной 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 неоадъювантной терапии рака прямой кишки. Изучены непосредственные и отдалённые результаты комплексной программы тотальной неоадъювантной 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 неоадъювантной 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 неоадъювантной 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 неоадъювантной полихимиотерапии тотальной неоадъювантной 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 ВАК Минобрнауки России для публикации результатов диссертаций на соискание учёной степени, 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Проведено одноцентровое проспективно-ретроспективное нерандомизированное сравнительное исследование. В аналитическую выборку вошли 107 пациентов с гистологически верифицированной аденокарциномой прямой кишки, получивших комплексное лечение с 2017 г. по 2026 г. Проспективная часть включала применение новой схемы крупнофракционной ДЛТ 10 Гр однократно; сведения о пациентах стандартных режимов собраны ретроспективно.

Проспективная программа одобрена этическим комитетом ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (протокол № 3/2025 от 17.10.2025) и учёным советом учреждения (протокол № 7 от 10.11.2025). Пациенты проспективной группы подписывали информированное добровольное согласие. Пациентов включали при стадиях cT1-3 cN0-2 cM0 и средне- либо верхнеампулярной локализации опухоли. Исключали наличие отдалённых метастазов, cT4, нижнеампулярное расположение, ECOG > 2, предшествующую ХЛТ, значимую сопутствующую патологию и противопоказания к соответствующим компонентам лечения. Обязательным условием включения в конечную аналитическую когорту являлось выполнение операции и наличие морфологического заключения.

В первую основную группу включены 59 больных, получивших пролонгированный курс ХЛТ. Во вторую, исследуемую группу «высокодозной» ЛТ, включено 48 пациентов: 29 после короткого курса ЛТ с РОД 5 Гр х 5 фракций и 19 после крупнофракционной ДЛТ с РОД 10 Гр однократно в сочетании с радиосенсибилизацией капецитабином и онкотермией.

Непосредственные результаты оценивали между подгруппами короткого курса ЛТ (n = 29) и крупнофракционной ЛТ (n = 19): МРТ-ответ, лечебный патоморфоз, радикальность выполненного хирургического лечения и вид операции, лучевые повреждения, гематологическую токсичность. Отдалённые результаты оценивали между группой пролонгированного курса ХЛТ (n = 59) и объединённой группой «высокодозной» ЛТ (n = 48), также между основными группами оценены послеоперационные осложнения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 — Дизайн исследования и направления сравнительного анализа

Перед началом лечения всем пациентам проводили комплексное обследование с целью морфологической верификации диагноза, определения клинической стадии заболевания и исключения отдалённого метастазирования. Для сравнительного анализа учитывали исходные клинико-демографические и опухолевые характеристики пациентов. 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.

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 (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика больных раком прямой кишки в подгруппах «высокодозной» лучевой терапии

Характеристика	**5 Гр × 5, n=29**	**10 Гр × 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, M ± 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, %, Me [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, см, M ± SD	5,34 ± 1,69	5,57 ± 1,24	0,614

Продолжение таблицы 1

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
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+	6 (20,7)	8 (42,1)	0,193
МРФ−	23 (79,3)	11 (57,9)	0,193

Характеристика предоперационного лечения

В группу пролонгированного курса ХЛТ 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. Одновременно с лучевой терапией проводили химиорадиосенсибилизацию капецитабином в дозе 825 мг/м² два раза в сутки с интервалом 12 часов между приёмом только в дни облучения. Короткий курс ЛТ с РОД 5 Гр до СОД 25 Гр проведён 29 пациентам; далее предусматривали четыре курса ПХТ по схеме CAPEOX.

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/м² 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. Через 5 минут после завершения онкотермии проводили однократное облучение. Через 7 суток после ЛТ начинали четыре 21-дневных цикла неоадъювантной ПХТ по схеме CAPEOX: оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день и капецитабин по 1000 мг/м² два раза в сутки с 1-го по 14-й день каждого цикла. На фоне первых трёх циклов CAPEOX онкотермию проводили два раза в неделю. Хирургический этап выполняли после завершения ПХТ и контрольного обследования.

Предлучевая подготовка, оконтуривание и дозиметрическое планирование

Перед МСКТ-топометрией пациентам рекомендовано соблюдение диеты с ограничением продуктов, усиливающих газообразование. Мочевой пузырь поддерживали умеренно наполненным. КТ-топометрию проводили в положении лёжа на животе с использованием устройства BellyBoard; серии КТ-топометрического исследования совмещали с диагностической МРТ органов малого таза по Т2-ВИ и DWI. 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.

Обязательными органами риска при планировании режима 10 Гр являлись: тонкий кишечник, объём кишечника, мочевой пузырь, головки бедренных костей, пояснично-крестцовое сплетение и костный мозг таза. Ограничения AAPM TG-101 применены в качестве ориентиров при планировании однофракционного облучения. Специальные дозообъёмные ограничения для костного мозга таза при данном режиме лучевой терапии не применяли, при оптимизации плана максимально снижали дозовую нагрузку.

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. Пример оконтуривания мишеней и органов риска представлен на рисунке 2.

Непосредственно перед ДЛТ всем пациентам выполняли МСКТ-визуализацию в коническом пучке (CBCT). Изображения совмещали с планирующей КТ по костным структурам и мягкотканным ориентирам малого таза. Оценивали наполнение мочевого пузыря, положение прямой кишки и петель тонкой кишки относительно PTV. При клинически значимом несоответствии условиям планирования облучение откладывали: пациента снимали с лечебного стола, повторяли подготовку и выполняли повторную CBCT. Лечение начинали после верификации положения пациента и внутренней анатомии.

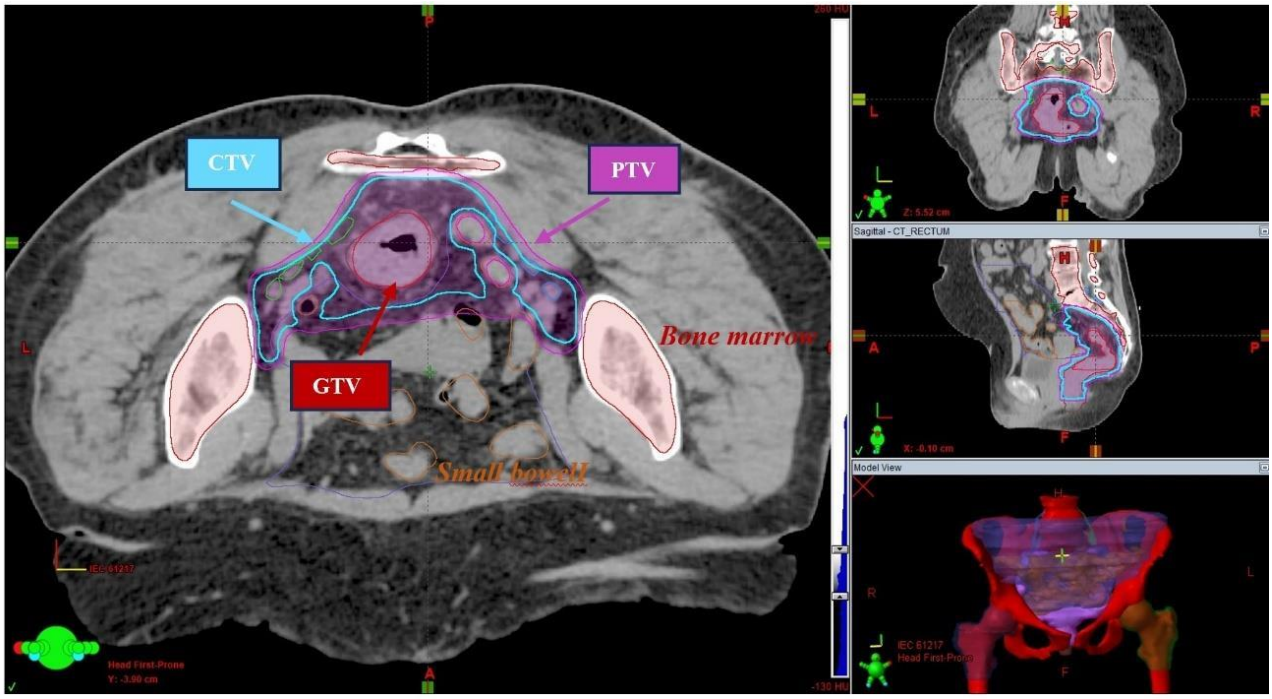


Рисунок 2 — Пример оконтуривания мишеней и органов риска при планировании однократного облучения

Методика локальной модулируемой электрогипертермии

Онкотермию проводили на аппарате EHY-2000 (Oncotherm, Венгрия), работающем на радиочастоте 13,56 МГц. 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. Продолжительность сеанса составляла 90 минут. Воздействие

начинали с мощности 120 Вт; при удовлетворительной переносимости её увеличивали до 130 Вт.

Через 7 суток после ЛТ начинали неоадъювантную ПХТ по схеме CAPEOX. На фоне первых трёх курсов онкотермию проводили два раза в неделю продолжительностью 90 минут в дни приёма капецитабина. Четвёртый курс CAPEOX проводили без сеансов онкотермии. Всего программой предусматривалось 13 сеансов онкотермии: один перед ЛТ и 12 на этапе ПХТ.

Клинический пример применения разработанной методики

В качестве клинического примера крупнофракционной лучевой терапии представлено клиническое наблюдение пациентки 72 лет с диагнозом: 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. Дозиметрическое планирование выполняли в Eclipse v.10, облучение проводили на линейном ускорителе TrueBeam с использованием VMAT.

После однократной крупнофракционной ЛТ пациентке проведены четыре курса НАПХТ по схеме CAPEOX, на фоне первых трёх курсов - сеансы онкотермии 2 раза в неделю. Всего пациентка получила 13 сеансов онкотермии. После завершения ТНТ при контрольной МРТ органов малого таза визуализируемая первичная опухоль не определялась. В последующем выполнена передняя резекция прямой кишки. По данным патоморфологического исследования зарегистрирован полный патоморфологический ответ: Mandard TRG1, ypT0N0.

Методы оценки эффективности и статистической обработки

Клинический ответ первичной опухоли оценивали с использованием размерных критериев RECIST 1.1 по данным МРТ малого таза. Лечебный патоморфоз оценивали по классификациям Лавниковой и Mandard (TRG1-TRG5). Подтверждённым полным патоморфологическим ответом (pCR) считали ypT0ypN0 после морфологического исследования первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов.

Ранние и поздние гастроинтестинальные и генитоуринарные лучевые повреждения оценивали по RTOG/EORTC, гематологическую токсичность неоадъювантной ПХТ - по CTCAE v5.0, послеоперационные осложнения - по Clavien-Dindo. Выживаемость рассчитывали методом Каплана–Мейера; для оценки связи варианта лечения с риском события применяли однофакторную регрессию пропорциональных рисков Кокса с представлением отношения рисков и 95 % доверительного интервала. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Магнитно-резонансная оценка опухолевого ответа

После завершения ТНТ полный ответ по данным МРТ зарегистрирован у 4 из 29 пациентов (13,8 %) после короткого курса ЛТ и у 2 из 19 (10,5 %) после крупнофракционной ЛТ. Частичная регрессия отмечена у 16/29 (55,2 %) и 12/19 (63,2 %), стабилизация - у 9/29 (31,0 %) и 5/19 (26,3 %). Совокупная частота полного и частичного ответа составила 20/29 (69,0 %) и 14/19 (73,7 %) соответственно. При сравнении распределения категорий ответа статистически значимого различия не выявлено ($p = 0,856$). Прогрессирования опухоли на этапе рестадирования в обеих подгруппах не наблюдалось. Распределение категорий опухолевого ответа представлено на рисунке 3.



Рисунок 3 — Распределение категорий МРТ-ответа после ТНТ в двух подгруппах

Хирургический этап и лечебный патоморфоз

Хирургическое лечение выполнено всем 48 пациентам двух подгрупп. После короткого курса ЛТ передняя резекция прямой кишки проведена 21/29 (72,4 %) пациентам, трансанальная эндоскопическая резекция - 6/29 (20,7 %), брюшно-промежностная экстирпация - 2/29 (6,9 %). После крупнофракционной ЛТ соответствующие показатели составили 16/19 (84,2 %), 2/19 (10,5 %) и 1/19 (5,3 %). Межгрупповых различий в распределении видов операций не выявлено (p = 0,616). Микроскопически отрицательный край резекции (R0) достигнут у всех 48 пациентов: 29/29 и 19/19. Данные о лечебном патоморфозе представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Степень лечебного патоморфоза по Mandard в подгруппах «высокодозной» ЛТ

Категория	**5 Гр × 5 (n=29)**	**10 Гр × 1 (n=19)**
TRG5, отсутствие регресса	5 (17,2 %)	3 (15,8 %)
TRG3–4, частичный регресс	7 (24,1 %)	5 (26,3 %)
TRG2, выраженный регресс	8 (27,6 %)	6 (31,6 %)
TRG1, полный регресс первичной опухоли	9 (31,0 %)	5 (26,3 %)

Распределение степеней лечебного патоморфоза статистически значимо не различалось (p = 0,980). Выраженный или полный ответ (TRG1-2) выявлен у 17/29 (58,6 %) пациентов после короткого курса ЛТ и у 11/19 (57,9 %) после однократной крупнофракционной ЛТ. Подтверждённый полный патоморфологический ответ (ypT0ypN0) достигнут у 6/29 (20,7 %) и 4/19 (21,1 %) пациентов соответственно. Структура лечебного патоморфоза показана на рисунке 4.

Лучевые повреждения и переносимость предоперационной терапии

Ранние гастроинтестинальные лучевые повреждения I-II степени регистрировались у 10/29 (34,5 %) пациентов после короткого курса ЛТ и у 7/19 (36,8 %) после крупнофракционной ЛТ. Ранние генитоуринарные повреждения отмечены у 8/29 (27,6 %) и у 3/19 (15,8 %) соответственно. Поздние гастроинтестинальные реакции I-II степени отмечены у 3/29 (10,3 %) и 2/19 (10,5 %), поздние генитоуринарные реакции - у 2/29 (6,9 %) и 1/19 (5,3 %). Лучевых повреждений III степени и выше в обеих подгруппах не

зарегистрировано. Для частоты отдельных степеней токсичности статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. Детальное распределение зарегистрированных лучевых повреждений по степеням тяжести приведено в таблице 3.

Таблица 3 — Ранние и поздние лучевые повреждения в подгруппах «высокодозной» предоперационной лучевой терапии (RTOG/EORTC)

Вид токсичности	**Степень**	**5 Гр × 5, n=29**	**10 Гр × 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, GU — генитоуринарные лучевые повреждения. Значения p относятся к сравнению частоты каждой степени между подгруппами двусторонним точным критерием Фишера.

Гематологической токсичности III степени и выше в обеих подгруппах не зарегистрировано. Лейкопения I–II степени зарегистрирована у 5/29 (17,2 %) и 4/19 (21,1 %) пациентов, нейтропения - у 3/29 (10,3 %) и 2/19 (10,5 %), снижение гемоглобина - у 6/29 (20,7 %) и 4/19 (21,1 %), тромбоцитопения - у 4/29 (13,8 %) и 3/19 (15,8 %) соответственно. Распределение по степеням представлено в таблице 4.

Таблица 4 — Гематологическая токсичность в период неоадъювантной полихимиотерапии по CTCAE v5.0

Вид токсичности	**Степень**	**5 Гр × 5, n=29**	**10 Гр × 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
	G1	2 (6,9 %)	2 (10,5 %)	1,000
	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

Частоты выявленных гематологических изменений в подгруппах были сопоставимы; статистически значимых различий при сравнении отдельных степеней токсичности не выявлено. Сравнение проводили с использованием двустороннего точного критерия Фишера.

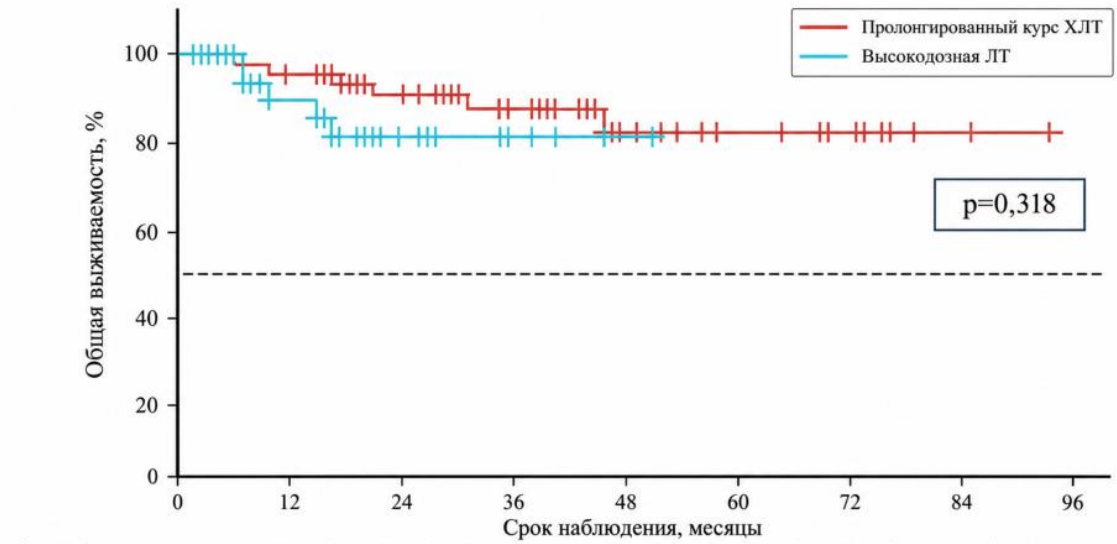
Послеоперационные осложнения оценивали во всех группах лечения по классификации Clavien–Dindo. Всего зарегистрировано три осложнения; во всех случаях это была несостоятельность анастомоза, потребовавшая повторной операции под общей анестезией (IIIb степени). После пролонгированного курса ХЛТ осложнения отмечены у 2/59 (3,4 %) пациентов, после короткого курса ЛТ - у 1/29 (3,4 %). Среди 19 пациентов после крупнофракционной ЛТ послеоперационных осложнений не зарегистрировано. При сравнении всех трёх групп статистически значимого различия не выявлено (p = 1,000).

Онкотермия непосредственно перед однократной крупнофракционной ДЛТ и на фоне первых трёх курсов НАПХТ по схеме CAPEOX характеризовалась хорошей переносимостью. У 3 пациентов отмечалось локальное уплотнение подкожно-жировой клетчатки в области воздействия электрода, самостоятельно регрессировавшее и не потребовавшее лекарственной терапии. Токсических реакций, потребовавших прекращения онкотермии или изменения запланированной программы лечения, зарегистрировано не было.

Отдалённые результаты лечения

Отдалённые результаты лечения оценивали в группах пролонгированного курса ХЛТ (n = 59) и объединённой «высокодозной» ЛТ (n = 48). Медиана наблюдения составила соответственно 41 и 18 месяцев. В объединённую группу включены 29 пациентов после короткого курса ЛТ и 19 после однократной крупнофракционной ЛТ.

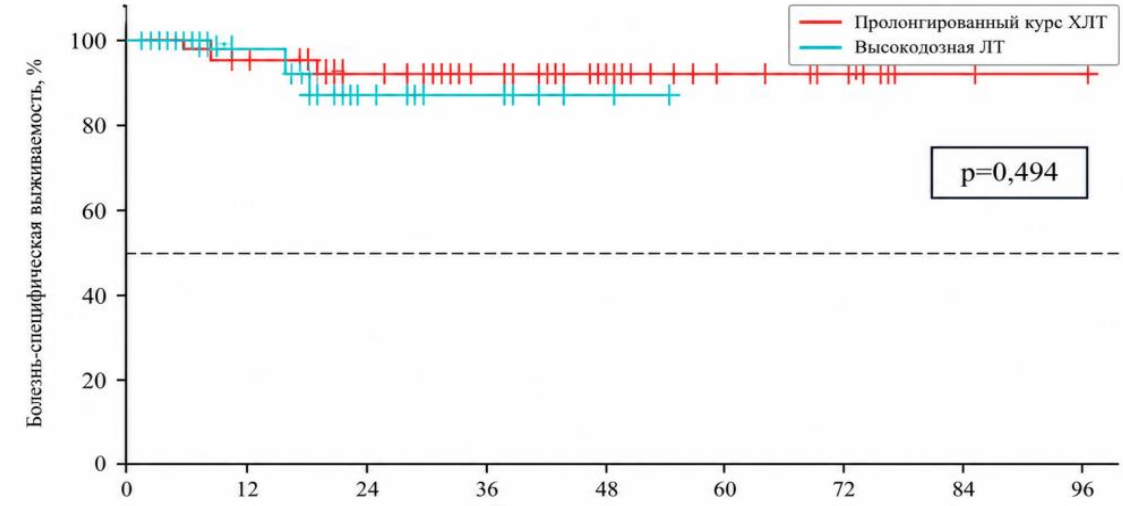
За период наблюдения зарегистрировано 11 смертей: 6 после пролонгированной ХЛТ и 5 в объединённой группе «высокодозной» ЛТ. Трёхлетняя общая выживаемость составила 89,6 % (95 % ДИ 76,4–95,6) и 84,1 % (65,6–93,2) соответственно. Медиана общей выживаемости ни в одной группе не достигнута. Отношение рисков по модели Кокса составило 1,848 (95 % ДИ 0,554–6,168; p = 0,318); статистически значимого различия не установлено. Общая выживаемость представлена на рисунке 4.



Срок наблюдения, месяцы	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Пролонгированный курс ХЛТ									
Наблюдений	59	56	43	32	23	14	11	6	2
Цензурировано	0	1	12	22	31	39	42	47	51
Событий	0	2	4	5	5	6	6	6	6
Высокодозная ЛТ									
Наблюдений	48	26	15	9	4	0	0	0	0
Цензурировано	0	19	28	34	39	43	43	43	43
Событий	0	3	5	5	5	5	5	5	5

Рисунок 4 — Общая выживаемость в двух основных группах

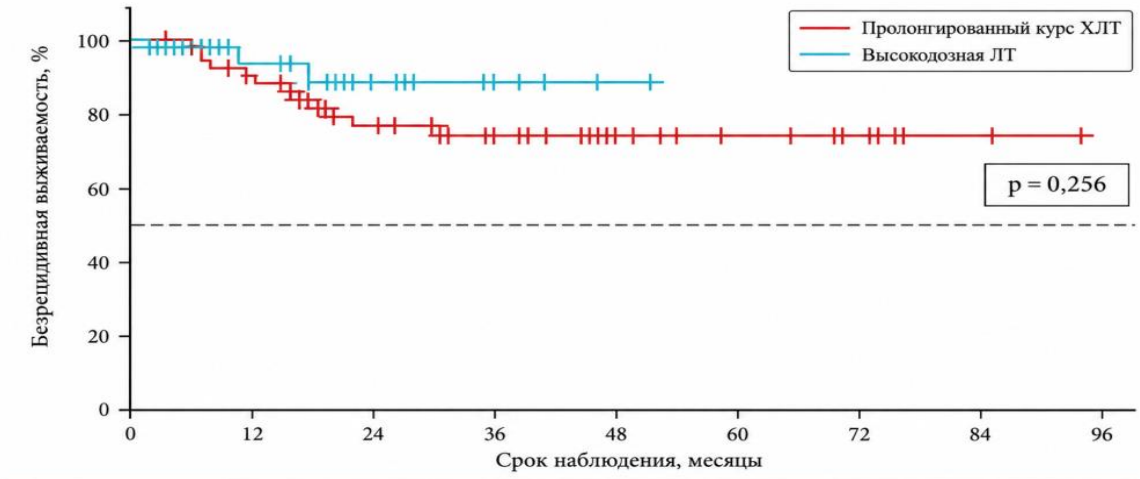
Смерть вследствие рака прямой кишки зарегистрирована у четырёх пациентов — по два в каждой группе. 3-летняя болезнь-специфическая выживаемость составила 96,3 % (95 % ДИ 85,8–99,1) после пролонгированной ХЛТ и 92,0 % (95 % ДИ 71,5–97,9) после объединённой «высокодозной» ЛТ. Отношение рисков составило 1,987 (95 % ДИ 0,278–14,225; p = 0,494). Соответствующие кривые представлены на рисунке 5.



Срок наблюдения, месяцы	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Пролонгированный курс ХЛТ									
Наблюдений	59	56	43	32	23	14	11	6	2
Цензурировано	0	2	14	25	34	43	46	51	55
Событий	0	1	2	2	2	2	2	2	2
Высокодозная ЛТ									
Наблюдений	48	26	15	9	4	0	0	0	0
Цензурировано	0	22	31	37	42	46	46	46	46
Событий	0	0	2	2	2	2	2	2	2

Рисунок 5 — Болезнь-специфическая выживаемость в двух основных группах

За время наблюдения зарегистрировано 15 событий рецидивирования: 12 после пролонгированного курса ХЛТ и 3 в группе «высокодозной» ЛТ. Трёхлетняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 76,3 % (95 % ДИ 61,7–85,9) и 89,7 % (70,2–96,7). Отношение рисков составило 0,479 (95 % ДИ 0,134–1,707; p = 0,256). Несмотря на численно более высокую оценку во второй группе, статистически значимых различий не выявлено. Соответствующие кривые представлены на рисунке 6.



Срок, месяцы	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Пролонгированный курс ХЛТ									
Наблюдений	59	52	36	27	20	12	10	5	2
Цензурировано	0	3	13	20	27	35	37	42	45
Событий	0	4	10	12	12	12	12	12	12
Высокодозная ЛТ									
Наблюдений	48	24	14	8	3	0	0	0	0
Цензурировано	0	22	31	37	42	45	45	45	45
Событий	0	2	3	3	3	3	3	3	3

Рисунок 6 — Безрецидивная выживаемость в двух основных группах

Отдалённые метастазы зарегистрированы у 9 пациентов в группе пролонгированной ХЛТ и у 2 в объединённой группе; трёхлетняя выживаемость без отдалённого метастазирования составила 84,1 и 94,4 %, отношение рисков - 0,401 (95 % ДИ 0,086–1,862; p = 0,243). Локорегионарные рецидивы отмечены у 4 и 1 пациента соответственно; трёхлетняя выживаемость без локорегионарного рецидива составила 92,6 и 96,6 %, отношение рисков - 0,540 (95 % ДИ 0,060–4,884; p = 0,584).

Организационно-экономическая оценка

Переход от режима короткого курса ЛТ с РОД 5 Гр x 5 фракций к крупнофракционной ЛТ с РОД 10 Гр за одну фракцию сопровождался сокращением числа сеансов с пяти до одного и продолжительности лучевого этапа с пяти до одного дня. Расчётная стоимость лучевого этапа в условиях круглосуточного стационара уменьшалась с 46 550 до 9 310 рублей (на 37 240 рублей), в условиях дневного стационара - с 34 050 до 6 810 рублей (на 27 240 рублей). Во всех расчётах уменьшение стоимости лучевого компонента составляло 80 %. Расчётная стоимость лучевого этапа представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Продолжительность и расчётная стоимость лучевого этапа

Показатель	**5 Гр × 5**	**10 Гр × 1**
Количество сеансов	5	1
Длительность лучевого этапа	5 дней	1 день
Круглосуточный стационар	46 550 руб.	9 310 руб.
Дневной стационар	34 050 руб.	6 810 руб.

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 неоадъювантной терапии методика неоадъювантной полихимиотерапии по схеме CAPEOX в комбинации с онкотермией характеризуется удовлетворительной переносимостью и не сопровождается статистически значимым увеличением частоты гематологической токсичности по сравнению с неоадъювантной 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 - 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 х 5 фракций и может применяться в составе разработанной программы тотальной неоадъювантной 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 неоадъювантной терапии с последующим проведением системной неоадъювантной 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мирзаханова И.С.,** Солодкий В.А., Кандакова Е.Ю., Ильин М.А., Сравнительный анализ результатов пролонгированного курса химиолучевой терапии и короткого курса лучевой терапии в тотальной неоадъювантной терапии больных раком прямой кишки // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии .– 2026. – № 3. – С. 26–36.
2. **Мирзаханова И.С.,** Солодкий В.А., Ильин М.А., Кандакова Е.Ю., Крупнофракционная предоперационная лучевая терапия с локальной модулируемой электрогипертермией в составе тотальной неоадъювантной терапии рака прямой кишки: методика и клинический случай // Сибирский онкологический журнал. – 2026. – № 5.
3. **Мирзаханова И.С.,** Ильин М.А., Кандакова Е.Ю., Солодкий В.А. Непосредственные результаты программы тотальной неоадъювантной терапии рака прямой кишки с однократной крупнофракционной химиолучевой терапией в сочетании с онкотермией. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2026. – № 4. – С. 1–11.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ — доверительный интервал
ДЛТ — дистанционная лучевая терапия
КТ — компьютерная томография
ЛМЭГТ — локальная модулируемая электрогипертермия
ЛТ — лучевая терапия
МРТ — магнитно-резонансная томография
МРФ — мезоректальная фасция
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
НАПХТ — неоадъювантная полихимиотерапия
ПХТ — полихимиотерапия
РОД — разовая очаговая доза
РПК — рак прямой кишки
СОД — суммарная очаговая доза
Т2-ВИ — Т2-взвешенные изображения
ТНТ — тотальная неоадъювантная терапия
ХЛТ — химиолучевая терапия
AAPM TG-101 — рекомендации Американской ассоциации медицинских физиков, группа № 101
CAPEOX — схема химиотерапии: капецитабин и оксалиплатин
CBCT — конусно-лучевая компьютерная томография
CTCAE v5.0 — критерии оценки нежелательных явлений, версия 5.0
CTV — клинический объём мишени
DWI — диффузионно-взвешенные изображения
ECOG — шкала функционального состояния пациента
GI — гастроинтестинальные лучевые повреждения
GTV-T — макроскопический объём первичной опухоли
GTV-N — макроскопический объём подозрительных лимфоузлов
GU — генитоуринарные лучевые повреждения
pCR — полный патоморфологический ответ
PTV — планируемый объём мишени
R0 — микроскопически отрицательный край резекции
RECIST 1.1 — критерии оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1
RTOG/EORTC — классификация лучевых повреждений RTOG и EORTC
TRG — степень лечебного патоморфоза опухоли
VMAT — объёмно-модулированная дуговая лучевая терапия