

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

## Радиомодификаторы в комбинированном лечении больных раком прямой кишки

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

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

<sup>3</sup> ООО «Колетекс», Москва

**Цель исследования.** Оценить эффективность комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки с использованием нескольких вариантов полирадиомодификации (КЛ+ПРМ).

**Материалы и методы.** Для повышения эффективности «короткого» курса неоадьювантной лучевой терапии (ЛТ) 5×5 Гр СОД 25 Гр использована концепция полирадиомодификации, предложенная С.П. Ярмоненко (1982). Использованы три радиомодификатора: локальная внутриволостная СВЧ-гипертермия (СВЧгт), метронидазол (МЗ) в составе полимерной композиции для внутриволостного введения и химиопрепарат «Капецитабин» (Кап). Созданы четыре варианта ПРМ, подразделяемые на двухкомпонентные и трехкомпонентные. Двухкомпонентные варианты применялись при невозможности СВЧгт в случае стеноза или локализации рака в верхнеампулярном отделе прямой кишки. Первоначально капецитабин использовался в суточной дозе 1,5 г/м<sup>2</sup> в 1–5 дни в сочетании с двукратным введением метронидазола («Кап5+МЗ») и операцией через 3 нед после ЛТ, а в дальнейшем доза капецитабина была увеличена до 2,0 г/м<sup>2</sup> в 1–14 дни («Кап14+МЗ») с операцией через 4–6 нед после ЛТ. При трехкомпонентных вариантах ПРМ дополнительно применялись 3 сеанса СВЧгт: «Кап5+МЗ+СВЧгт» и «Кап14+МЗ+СВЧгт». Всего в исследование включен 241 пациент.

**Результаты.** Общая токсичность при КЛ+ПРМ составила 33,4%, общая частота послеоперационных осложнений — 14,9%. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) 80,5% достигался за счет выраженного локального контроля: рецидив рака выявлен только у 1 (0,4%) пациента из 241. Это позволило выполнить сфинктеросохраняющие операции (ССО) без ущерба онкологическим результатам у 211 (86,7%) пациентов из 241. Наиболее выраженный лечебный патоморфоз в опухоли достигал-

ся при «Кап14+МЗ» и «Кап14+МЗ+СВЧгт»: патоморфоз III степени достигнут при «Кап14+МЗ» у 9 (30,0%) пациентов из 30, а при «Кап14+МЗ+СВЧгт» — у 13 (25,0%) из 52, полный патоморфологический ответ выявлен при «Кап14+МЗ» у 7 (23,4%) из 30 пациентов, а при «Кап14+МЗ+СВЧгт» — у 9 (17,3%) из 52. При достижении III–IV степени патоморфоза отдаленные метастазы выявлены у 6,3% больных, при II степени и ниже — у 19,7% (p=0,01).

**Заключение.** При использовании КЛ+ПРМ 5-летняя БРВ увеличена до 80,5%, а частота выполнения ССО — до 86,7%, при низком уровне послеоперационных осложнений (14,9%) и приемлемой токсичности (33,4%).

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

### Актуальность работы

Согласно рекомендациям NCCN [2], ESMO [3], NICE [4], комбинированное лечение (КЛ) с использованием различных вариантов химиолучевой терапии (ХЛТ) в настоящее время является стандартом в лечении больных раком прямой кишки (РПК), наряду с применением современных линейных ускорителей электронов и использованием методик конформной лучевой терапии (3D-conformal radiotherapy — 3D-CRT) или ее более совершенных вариантов с модуляцией интенсивности пучка облучения (intensive modulated radiation therapy — IMRT). В последние годы с целью повышения эффективности химиолучевого компонента комбинированного лечения активно изучаются возможности применения неоадьювантной химиотерапии (ХТ) в режимах индукции [5–9] и (или) консолидации [10–18] (после завершения облучения). Эффективность таких схем лучевого или химиолучевого лечения в значительной степени определяется радиочувствительностью того новообразования, на который направлена данная схема лечения.

Так, успех лучевой терапии, по экспертному заключению специалистов ВОЗ, примерно на 50% зависит именно от радиочувствительности опухоли, на 25% — от аппаратного оснащения и на 25% — от выбора рационального плана лечения и точности его воспроизведения от сеанса к сеансу облучения [19]. Повысив радиочувствительность опухоли за счет применения физических или химических радиомодификаторов, можно тем самым улучшить эффективность комбинированного метода лечения [20].

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в течение более 30 лет изучалась эффективность применения таких радиомодификаторов как локальная сверхвысокочастотная СВЧ-гипертермия (СВЧгт), электронакцепторное соединение «Метронидазол» (МЗ) и некоторые препараты фторпиримидинового ряда. Полученные первоначально положительные непосредственные результаты комбинированного лечения с применением этих радиомодификаторов (снижение частоты loco-регионарных рецидивов рака, уменьшение размеров опухоли) не отразились на отдалённых результатах лечения [21–23]. Отсутствие прогресса от применяемых радиомодификаторов скорее всего связано с невысоким радиосенсибилизирующим потенциалом используемых радиомодификаторов.

Повысить эффективность лучевой терапии предложил в 1982 г. профессор С.П. Ярмоненко [1], сформулировавший концепцию полирадиомодификации (ПРМ), которая основана на одновременном и последовательном применении нескольких радиомодифицирующих агентов с различными механизмами действия, каждый из которых обладает клинически доказанной радиосенсибилизирующей активностью. В результате одновременного их применения достигалось значительное взаимное усиление (потенцирование) радиобиологических эффектов, приводящих к увеличению гибели опухолевых клеток, в том числе и радиорезистентных.

Цель исследования — оценить эффективность комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки при использовании нескольких вариантов полирадиомодификации.

### Материалы и методы

С целью повышения эффективности лучевой терапии использована концепция полирадиомодификации, предложенная С.П. Ярмоненко [1]. Однако, в предложенной С.П. Ярмоненко концепции нет конкретных указаний на то, какие радиомодификаторы, в каком количестве и в какой последовательности должны быть использованы, чтобы повысить радиочувствительность новообразования и улучшить результаты лучевой терапии. Поэтому при создании собственной программы полирадиомодификации в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздра-

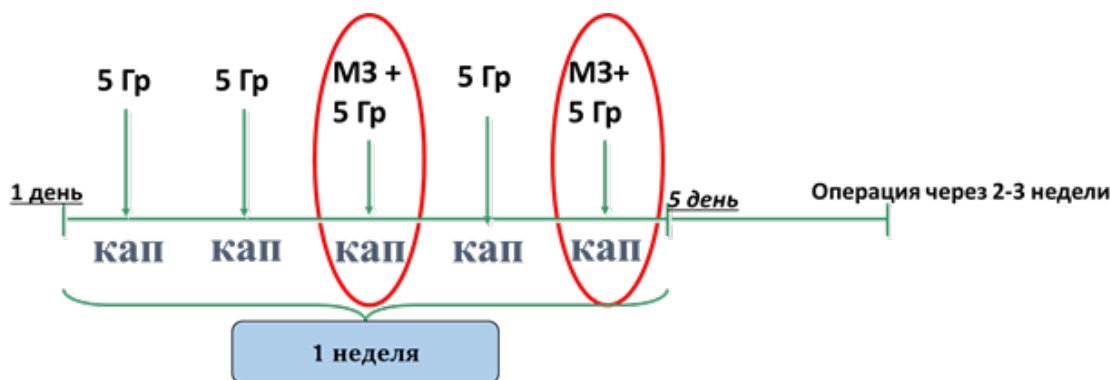
ва России были выбраны три разнонаправленных радиомодификатора, каждый из которых обладал клинически доказанной радиомодифицирующей активностью и ранее уже применялся в сочетании с лучевой терапией при комбинированном лечении больных раком прямой кишки. Использована комбинация таких радиомодификаторов как локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧгт), пероральный прием капецитабина (Кап) и метронидазол (МЗ). Из всех этих радиомодификаторов, как показал клинический опыт их применения, наименьшим радиосенсибилизирующим потенциалом обладал метронидазол при любом способе его применения, что связано с быстрой элиминацией данного модификатора из опухоли с током крови и лимфы. Помимо этого, метронидазол обладал выраженной нейротоксичностью, что в дальнейшем послужило причиной отказа от его клинического применения в качестве радиомодификатора в широкой клинической практике.

Оригинальное решение для клинического применения метронидазола было найдено сотрудниками ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России совместно с ООО «Колетекс» (руководитель проф. Н.Д. Олтаржевская) путем создания нового медицинского изделия, представляющего собой гидрогелевую биополимерную композицию с физически иммобилизованной в ней субстанцией метронидазола для внутриректального подведения его к опухоли (Патент РФ, № 2352359, 2007 г.). В данном медицинском изделии использован гидрогель на основе биополимера альгината натрия вязкостью 2,63 Па с добавлением 2% раствора ДМСО и 9% метронидазола, что позволяет обеспечить дозированное поступление и пролонгированное нахождение радиосенсибилизирующей дозы препарата в ткани опухоли. Это было подтверждено фармакокинетическим исследованием, проведенным в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При внутриректальном введении полимерной композиции, содержащей различные дозы метронидазола (6, 8 и 10 г/м<sup>2</sup>), было показано, что лишь при дозе 10 г/м<sup>2</sup> через 3 ч достигается необходимая радиосенсибилизирующая концентрация его в опухоли (150–200 мг/м<sup>2</sup>), сохраняющаяся в течение 8 ч [24].

Для устранения токсических проявлений метронидазола в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России разработана сопроводительная терапия, проводившаяся сразу после внутриректального введения полимерной композиции с метронидазолом, с внутривенным введением не менее 2,0–2,5 л растворов кристаллоидов для элиминации избытка метронидазола из кровяного русла.

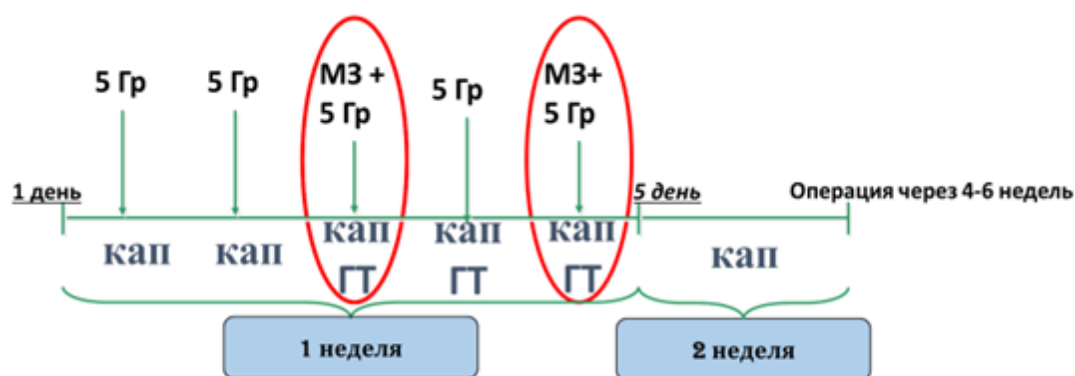
Программа полирадиомодификации применена с «короткими» курсами неоадьювантной лучевой терапии РОД 5 дней в течение 5 дней до СОД 25 Гр. Локальная СВЧгт в схемах комбинированного лечения на фоне «коротких» курсов лучевой терапии проводилась на отечественных аппаратах «Ялик», «Яхта-3», «Яхта-4» в течение 3 дней на протяжении 60 мин ежедневно, начиная с 3-го сеанса облучения, при температуре 45 °С в режиме СВЧ-радиоволн с частотой электромагнитных колебаний 915 и 460 МГц.

Были созданы четыре варианта программы полирадиомодификации, которые в зависимости от количества радиомодификаторов подразделялись на двухкомпонентные и трехкомпонентные. Двухкомпонентные варианты применялись при невозможности осуществить прогревание опухоли при наличии опухолевого стеноза кишки и при опухолях, локализующихся в верхнеампулярном отделе прямой кишки, что связано с ограниченной длиной антенны-излучателя. Последовательность применения радиомодификаторов при двухкомпонентной программе полирадиомодификации представлена на схеме 1.



- 1) Предоперационная ЛТ РОД 5Гр до СОД 25Гр; интервал до операции 2-3 недели.
- 2) Капецитабин (1,5 г/м<sup>2</sup> 1-5 день);
- 3) ЭАС-Метронидазол (10 г/м<sup>2</sup>);

Схема 1. Двухкомпонентная программа полирадиомодификации



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

Схема 2. Трёхкомпонентная программа полирадиомодификации

При этом капецитабин (кселода) первоначально был использован в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м<sup>2</sup> в течение пяти дней с двукратным внутриванальным введением метронидазола в дозе 10 г/м<sup>2</sup> в составе полимерной композиции («Кап5+МЗ») и оперативное вмешательство выполнялось через 3 нед после завершения ЛТ, а с 2009 г. в данном варианте полирадиомодификации увеличена как разовая доза капецитабина до 2,0 г/м<sup>2</sup>, так и продолжительность его приема — до 2 нед, а также сроки от окончания ЛТ до выполнения операции — до 4-6 нед.

В остальных случаях применялась трехкомпонентная программа полирадиомодификации (схема 2).

Варианты программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки созданы в РФ впервые, что подтверждено патентами на изобретение (Патенты РФ № 2477641, 2367489, 2311909, 2234318) и поэтому первоначальная оценка их эффективности проведена в рамках одноцентрового нерандомизированного пилотного исследования II фазы.

Всего в проспективное пилотное нерандомизированное исследование по применению комбинированного лечения больных раком прямой кишки с программой полирадиомодификации (КЛ+ПРМ) включен 241 пациент, у которых использованы различные варианты программы ПРМ. У всех пациентов имелась гистологически верифицированная первично-резектабельная аденокарцинома прямой кишки

различной степени дифференцировки стадии заболевания T2–3N0M0 и T2–3N1–2M0, при отсутствии отдаленных метастазов, поражения мезоректальной фасции (CRM-) и опухолевой инвазии средних и крупных сосудов (EMVI-). Также эти пациенты ранее не получали химиотерапию и лучевую терапию.

## Результаты

Оценка токсических проявлений программы полирадиомодификации проведена в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального Института Рака США (NCI–CTC v 4.0, 2009) [25]. У 80 (33,2%) из 241 пациентов диагностированы различные виды токсических проявлений, причем при двухкомпонентной программе полирадиомодификации они диагностированы у 34 (29,3%) пациентов из 116, а при трехкомпонентной — у 46 (36,8%) из 125, без достоверных различий (p=0,2173). У всех пациентов выполнены оперативные вмешательства в объеме R0 и у 36 (14,9%) из них были выявлены послеоперационные осложнения.

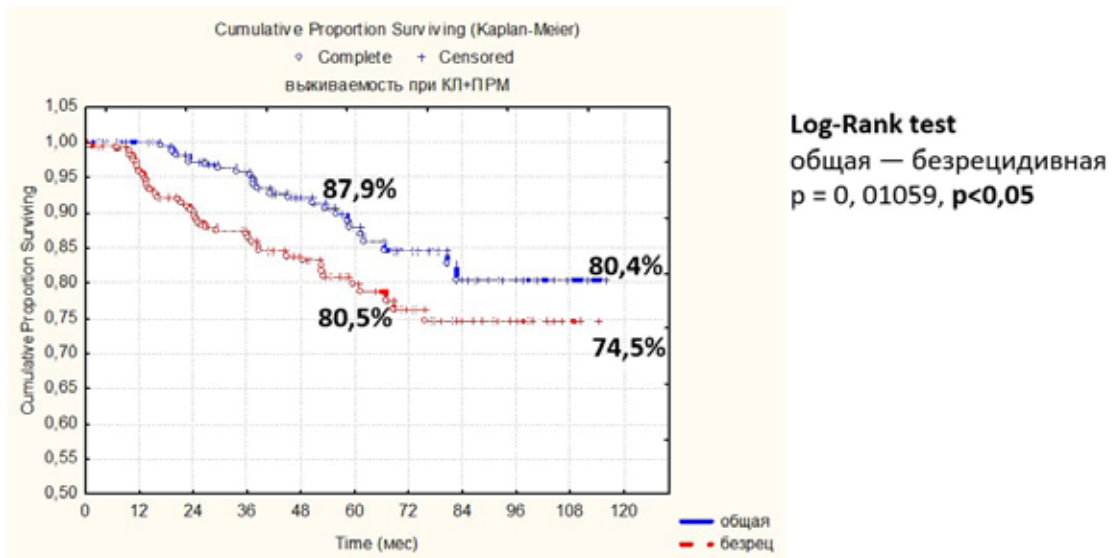


Диаграмма 1. Показатели общей и безрецидивной выживаемости при использовании программы ПРМ в схемах КЛ

При динамическом наблюдении за пациентами, получившими комбинированное лечение с программой полирадиомодификации в период 2004–2013 гг., локорегионарный рецидив рака диагностирован лишь у 1 (0,4%) больного из 241, что позволило получить высокие показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ), данные о которых представлены на диаграмме 1.

За счет выраженного локального контроля заболевания у 211 (87,6%) пациентов из 241 удалось выполнить сфинктеросохраняющие операции (ССО). При этом лишь у 1 (0,5%) из 211 в последующем был диагностирован рецидив рака. Это позволило получить высокие показатели общей (87,8%) и безрецидивной выживаемости (80,9%).

Улучшение результатов лечения при использовании комбинированного лечения с программой полирадиомодификации получено за счет усиления канцерцидного воздействия лучевой терапии на опухоль, что подтверждается показателями лечебного патоморфоза в опухолях, оцененных по шкале Лавниковой Г.А [26] и Dworak O. и соавт. [27].

Наиболее высокие показатели частоты достижения лечебного патоморфоза III степени получены у 9 (30,0%) из 30 пациентов при двухкомпонентной программе полирадиомодификации «Кап14+МЗ», и трехкомпонентной «Кап14+МЗ+СВЧгт», при которой III степень лечебного патоморфоза диагностирована у 13 (25%) из 52 пациентов, без достоверных различий между ними ( $p=0,6168$ ). При данных вариантах полирадиомодификации применялся капецитабин в лечебных дозах в течение двух недель, а оперативное вмешательство выполнялось в сроки от 4 до 6 нед после завершения лучевой терапии.

Лечебный патоморфоз IV степени достигнут у 7 (23,4%) из 30 пациентов при двухкомпонентной программе полирадиомодификации «Кап14+МЗ», а при трехкомпонентной программе «Кап14+МЗ+СВЧгт» — у 9 (17,3%) из 52 пациентов, без достоверных различий между ними ( $p=0,5687$ ).

Полученные показатели лечебного патоморфоза III и IV степени у пациентов, получивших КЛ с «Кап14+МЗ» и «Кап14+МЗ+СВЧ-гт» связаны, вероятнее всего, с увеличением разовой и суммарной дозой капецитабина и удлинением интервала до операции до 4–6 нед.

Важно отметить, что при достижении лечебного патоморфоза IV степени отдаленных метастазов не выявлено ни у одного пациента. Всего при достижении лечебного патоморфоза III–IV степени отдаленные метастазы были выявлены только у 4 (6,3%) из 63 пациентов, что достоверно ( $p=0,01$ ) меньше по сравнению с количеством отдаленных метастазов, выявленных у пациентов со степенью лечебного патоморфоза II и ниже, где метастазы были обнаружены у 35 (19,7%) из 178 пациентов.

Таким образом, созданные варианты комбинированного лечения с использованием программы полирадиомодификации обладают приемлемым профилем токсичности, характеризуются низкой частотой послеоперационных осложнений и обеспечивают выраженный локальный контроль заболевания, позволяя без ущерба для онкологических результатов расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций на фоне «короткого» курса лучевой терапии, что дает основание считать данную программу комбинированного лечения перспективным направлением в улучшении результатов лечения больных раком прямой кишки.

## Выводы

1. При использовании концепции полирадиомодификации в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России создана оригинальная программа комбинированного лечения с применением в определенной последовательности нескольких разнонаправленных радиомодификаторов: локальной сверхвысокочастотной СВЧ-гипертермии, внутривидеального подведения полимерной композиции с метронидазолом и перорального приема капецитабина.

2. Созданная программа полирадиомодификации обладает приемлемым профилем токсичности: токсические проявления диагностированы у 33,4% пациентов. Различий в частоте токсических проявлений при использовании двухкомпонентных и трехкомпонентных вариантов программы полирадиомодификации не получено.

3. Применение при комбинированном лечении больных раком прямой кишки программы полирадиомодификации в сочетании с «коротким» курсом лучевой терапии при низкой частоте послеоперационных осложнений (14,9%) позволило получить высокие показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости (87,9 и 80,9% соответственно) за счет достижения выраженного локального контроля заболевания (частота рецидива рака 0,4%).

4. Выраженный локальный контроль заболевания, полученный при комбинированном лечении с использованием программы полирадиомодификации, позволил расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций и выполнить их у 211 (86,7%) пациентов из 241. При этом рецидив рака после выполнения сфинктеросохраняющих операций выявлен лишь у 1 (0,5%) из 211 пациентов.

5. Лучевой патоморфоз IV степени достигнут у 7 (23,4%) из 30 пациентов при двухкомпонентной программе полирадиомодификации «Кап14+М3», а при трехкомпонентной «Кап14+М3+СВЧгт» — у 9 (17,3%) из 52 пациентов, без достоверных различий между ними ( $p=0,5687$ ). Такие показатели лечебного патоморфоза при данных вариантах полирадиомодификации связаны, скорее всего, с приёмом лечебной дозы капецитабина в течение 2 нед и удлинением интервала с момента завершения курса лучевой терапии до операции до 4–6 нед.

### Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в работу над статьей.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

## Финансирование

Бюджетное, исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей: Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982:126–127 [Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as a new approach to improving the effectiveness of radiation therapy of tumors: Radiomodifiers in radiation therapy of tumors. Obninsk, 1982:126–127 (In Russ.)].
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // Rectal Cancer. 2015;2.
3. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, C. Ro del, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. 2017;28 (Suppl. 4):iv22–iv40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224>
4. NICE clinical guideline 131 2011. [guidance.nice.org.uk/cg131](http://guidance.nice.org.uk/cg131)
5. Chau I, Brown G, Cunningham D et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous che-moradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer // J Clin Oncol. 2006;24:668–74.
6. Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study // J Clin Oncol. 2010;28:859–65.
7. Maréchal R, Vos B, Polus M et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study // Ann Oncol. 2012;23:1525–30.
8. Okuyama T, Sameshima S, Takeshita E et al. Therapeutic effects of oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a single-center, retrospective cohort study // World J Surg Oncol. 2018;16(1):105.
9. Perez K, Pricolo V, Vrees M et al. A phase II study of complete neoadjuvant therapy in rectal cancer (CONTRE): The Brown University Oncology Group // J Clin Oncol. 2013;31:335.
10. Aghili M, Sotoudeh S, Ghalehtaki R et al. Preoperative short course radiotherapy with concurrent and consolidation chemotherapies followed by delayed surgery in locally advanced rectal cancer: preliminary results // Radiat Oncol. J. 2018;36(1):17–24.
11. Gao Y, Zhang X, An X et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer // Strahlenther Onkol. 2014;190:158–64.
12. Gao YH, Lin JZ, An X et al. Neoadjuvant Sandwich Treatment with Oxaliplatin and Capecitabine Administered Prior to, Concurrently With, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Prospective Phase 2 Trial. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;90(5):1153–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.021>
13. Garcia-Aguilar J, Marcet J, Coutsoftides T et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy following chemoradiation on tumor response, adverse events, and surgical complications in patients with advanced rectal cancer treated

- with TME // *J Clin Oncol*. 2011;29(15\_suppl):3514–3514. [https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15\\_suppl.3514](https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.3514)
14. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K et al. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial // *Ann Surg*. 2011;254:97–102.
  15. Gatta G, Faivre J, Capocaccia R et al. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978–89 // *Eur J Cancer*. 1998;34:2176–83.
  16. Tang J, Wu X, Bai Y et al. Long-Term Outcome of Oxaliplatin and Capecitabine (XELOX) Concomitant with Neoadjuvant Radiotherapy and Extended to the Resting Period in High Risk Locally Advanced Rectal Cancer // *J Cancer*. 2018;Apr 6;9(8):1365–70.
  17. Xiao J, Chen Z, Li W et al. Sandwich-like neoadjuvant therapy with bevacizumab for locally advanced rectal cancer: a phase II trial // *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;Jul 8;76(1):21–7.
  18. Zampino MG, Magni E, Leonardi MC et al. Capecitabine initially concomitant to radiotherapy then perioperatively administered in locally advanced rectal cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:421–7.
  19. Малеева К.П., Каримов Н.А., Мулатов А.А., Порфильев В.В., Порфирьева С.В. Радиочувствительность опухолей и способы радиомодификации // *Международный студенческий научный вестник*. 2018;2:22 [Maleeva K.P., Karimov N.A., Mulatov A.A., Porfilev V.V., Porfirieva S.V. Radiosensitivity of tumors and methods of radiomodification // *International Student Scientific Bulletin*. 2018;2:22 (In Russ.)].
  20. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями (методические рекомендации). М., 1996 [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V et al. Radiomodification in radiation therapy of patients with malignant tumors (methodological recommendations). М., 1996 (In Russ.)].
  21. Barsukov I., Tkachev SI, Nikolaev AV et al. Preoperative thermoradiotherapy in the combined treatment of rectal tumors is the inferior ampullar segment // *Problems in Oncology*. 1999;45(6):665–669.
  22. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З. и др. Комбинированное лечение больных с запущенными стадиями рака дистальных отделов прямой кишки в условиях неoadъювантной термолучевой терапии // *Тазовая хирургия и онкология*. 2020;10(3–4):43–53 [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mammadli Z.Z., Perevoshchikov A.G., Vlasov O.A., Kulushev V.M., Aliev V.A., Goncharov S.V. Combined treatment of patients with advanced stages of cancer of the distal rectum in the conditions of neoadjuvant thermal radiation therapy // *Pelvic surgery and oncology*. 2020;10(3–4):43–53 (In Russ.)].
  23. *Терапевтическая радиология. Руководство для врачей / Под ред. А.Ф.Цыба, Ю.С.Мардынского. М: ООО «МК», 2010 [Therapeutic radiology. Manual for doctors / Ed. by A.F.Tsyb, Yu.S.Mardynsky. М: LLC «МК», 2010 (In Russ.)].*
  24. Барсуков Ю.А. «Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения». М.: 2019;6:274–341 [Barsukov Yu.A. «Cancer of the rectum and anal canal: prospects of combined treatment». Moscow: 2019;6:274–341 (In Russ.)].
  25. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health. National Cancer Institute.
  26. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // *Вестн. АМН СССР*. 1976. № 6:13–19 [Lavnikova G.A. Some regularities of radiation pathomorphosis of human tumors and their practical use // *Bullet Acad Med Scienc USSR*. 1976;6:13–19 (In Russ.)].
  27. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19–23.

Поступила в редакцию 26.04.2021 г.

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

### Radiomodifiers in the combined treatment of rectal cancer patients

- <sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
- <sup>2</sup> Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Ministry of Health of Russia
- <sup>3</sup> «Coletex» Ltd., Russia

**Objective.** To evaluate the effectiveness of the combined method of treatment of patients with rectal cancer using several variants of polyradiomodification (CT+PRM).

**Material and methods.** To increase the effectiveness of the «short» course of neoadjuvant radiation therapy (RT) 5×5 Gy until total focal dose Gy, the concept of polyradiomodification proposed by S. P. Yarmonenko (1982) was used [1]. Three radiomodifiers were used: local intracavitary microwave hyperthermia (MWH), Metronidazole (MZ) as part of a polymer composition for intrarectal administration, and the chemotherapy drug Capecitabine (Cap).

Four variants of the PRM have been created, divided into two-component and three-component. Two-component variants were used when the MWH was not possible in the case of stenosis or localization of cancer in the upper ampullary rectum. Initially, Capecitabine was used at a daily dose of 1.5 g/m<sup>2</sup> on 1–5 days in combination with a double administration of Metronidazole («Cap5+MZ») and surgery 3 weeks after RT, and later the dose of Capecitabine was increased to 2.0 g/m<sup>2</sup> on 1–14 days («Cap14+MZ») with surgery 4–6 weeks after RT. With three-component versions of PRM, 3 additional sessions of MWH were used: «Cap5+MZ+MWH» and «Cap14+MZ+MWH». A total of 241 patients were included in the study.

**Results.** The total toxicity in CT+PRM was 33.4%, and the overall rate of postoperative complications was 14.9%. The 5-year relapse-free survival (RFS) rate of 80.5% was achieved due to pronounced local control: cancer recurrence was detected only in 1 (0.4%) of 241 patients. This made it possible to perform sphincter-sparing operations (SSO) without compromising oncological results in 211 (86.7%) patients out of 241. The most pronounced therapeutic pathomorphosis in the tumor was achieved with «Cap14+MZ» and «Cap14+MZ+MWH»: pathomorphosis of the III degree was achieved in 9 (30.0%) of 30 patients with «Cap14+MZ», and in 13 (25.0%) of 52 patients with «Cap14+MZ+MWH», a complete pathomorphological response was detected in 7 (23.4%) of 30 patients with «Cap14+MZ», and in 9 (17.3%) of 52 patients with «Cap14+MZ+MWH». When reaching the III–IV degree of pathomorphosis, distant metastases were detected in 6.3% of patients, at the II degree and below — in 19.7% (p=0.01).

**Conclusion.** When using CT+PRM, 5-year RFS rate was increased to 80.5%, and the frequency of SSO was increased to 86.7%, with a low level of postoperative complications (14.9%) and acceptable toxicity (33.4%).

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