

© Ю.А. Барсуков¹, З.З. Мамедли¹, В.А. Алиев², О.А. Власов³, З.А. Дудаев¹

Токсические проявления при комплексном лечении больных раком прямой кишки среднего риска прогрессирования

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Yuriy A. Barsukov¹, Zaman Z. Mammadli¹, Vyacheslav A. Aliev², Oleg A. Vlasov³, Zaurbek A. Dudaev¹

Treatment-Related Toxicity in Combined-Modality Therapy for Intermediate-Risk Rectal Cancer

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov, Moscow, the Russian Federation

³Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. Применение неoadъювантной термохимио-лучевой терапии в комбинированном лечении рака прямой кишки со средним риском прогрессирования обусловлено высокой частотой рецидивов и низкими показателями безрецидивной выживаемости при использовании только одной неoadъювантной лучевой терапии и позволяет уменьшить частоту рецидивов рака с 8,4 до 0,7 % и увеличить пятилетнюю безрецидивную выживаемость с 60,3 до 81,3 %. Однако оно приводит к увеличению частоты и степени тяжести токсических проявлений. В проведенных ранее исследованиях была изучена лишь общая характеристика токсических проявлений без детализации их структуры.

Цель. Изучить характер и частоту токсических проявлений при комплексной терапии у больных раком прямой кишки среднего риска прогрессирования при использовании «короткого» курса неoadъювантной термохимио-лучевой терапии.

Материалы и методы. Проанализированы токсические проявления у 337 больных раком прямой кишки со средним риском прогрессирования. У 190 пациентов проводилась неoadъювантная лучевая терапия «коротким» курсом облучения по 5 Гр до СОД 25 Гр, а у 147 — комбинированное лечение с модуляцией эффекта лучевой терапии тремя разнонаправленными радиомодификаторами: трехкратной локальной сверхвысокочастотной гипертермией на аппаратах «Яхта-3» или «Яхта-4», двукратным внутривнутриректальным подведением к опухоли биополимерной композиции с метронидазолом (10 г/м²) перед 3-м и 5-м сеансом облучения и двухнедельным пероральным приемом капецитабина в суточной дозе 2,0 г/м². Операции выполнялись через 4–6 нед. после завершения курса облучения.

Результаты. Токсические проявления диагностированы у 25 (13,2 %) из 190 пациентов, проходивших лучевую терапию в монорежиме, и у 46 (31,3 %) из 147 больных,

Introduction. The use of neoadjuvant thermochemoradiotherapy in combined treatment of intermediate-risk rectal cancer is justified by high recurrence rates and low disease-free survival indicators when using neoadjuvant radiation therapy alone. This approach reduces cancer recurrence from 8.4 to 0.7 % and increases 5-year disease-free survival from 60.3 to 81.3 %. However, it leads to increased frequency and severity of treatment-related toxicity. Previous studies have only examined general characteristics of toxic manifestations without detailed analysis of their patterns.

Aim. To study the nature and frequency of treatment-related toxicity in patients with intermediate-risk rectal cancer receiving short-course neoadjuvant thermochemoradiotherapy as part of combined-modality treatment.

Materials and Methods. Toxic manifestations were analyzed in 337 patients with intermediate-risk rectal cancer. Among them, 190 patients received neoadjuvant radiation therapy using a “short” course of 5 Gy fractions to a total dose of 25 Gy, while 147 patients underwent combined treatment with radiation therapy modulation through three distinct radioprotective approaches: three sessions of local microwave hyperthermia using “Yakh-3” or “Yakh-4” devices, two intrarectal administrations of a metronidazole-containing biopolymer composition (10 g/m²) prior to the 3rd and 5th radiation sessions, and a two-week oral course of capecitabine at a daily dose of 2.0 g/m². Surgical interventions were performed 4–6 weeks after completing radiation therapy.

Results. Toxic manifestations were observed in 25 (13.2 %) of 190 patients receiving radiation therapy alone, compared to 46 (31.3 %) of 147 patients undergoing thermochemoradiothera-

получивших терморadioхимиотерапию ($p = 0,00001$). В группе терморadioхимиотерапии преобладала гастроинтестинальная токсичность, которая диагностирована в 36,7 % (у 54 из 147) наблюдений, в то время как при лучевой терапии в монорежиме превалировала гематологическая токсичность у 10,5 % (у 20 из 190) больных.

Заключение. Несмотря на увеличение частоты токсических проявлений у больных в группе среднего риска прогрессирования заболевания при использовании неoadъювантной термохимиолучевой терапии, у всех пациентов удалось завершить запланированное лечение в полном объеме и достигнуть улучшения отдаленных результатов лечения по сравнению с одной неoadъювантной лучевой терапией.

Ключевые слова: рак прямой кишки; средний риск прогрессирования; комбинированное лечение; радиомодуляторы; полирадиомодификация; токсические проявления

Для цитирования: Барсуков Ю.А., Мамедли З.З., Алиев В.А., Власов О.А., Дудаев З.А. Токсические проявления при комплексном лечении больных раком прямой кишки среднего риска прогрессирования. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5):00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2245

✉ Контакты: Барсуков Юрий Андреевич, u_barsukov@mail.ru

Актуальность исследования

Основным стратегическим направлением в создании эффективных схем комплексной терапии больных раком прямой кишки является поиск оптимальных сочетаний основных видов противоопухолевого лечения — хирургического, лучевого и лекарственного — с целью достижения максимального противоопухолевого эффекта. Такой подход оправдан с онкологических позиций и активно изучается.

При создании наиболее эффективных вариантов комбинированного лечения надо исходить из понимания того, что хирургический метод остается основным в лечении больных раком прямой кишки, а лучевая и лекарственная терапия являются дополнительными. При этом выбор и последовательность их применения в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки определяются решением тех задач, которые являются приоритетными для пациентов в зависимости от степени местного распространения опухолевого процесса. В качестве дополнительной терапии в схемах комбинированного лечения наиболее часто используется лекарственная терапия в адъювантом или неoadъювантном режимах и/или в сочетании с «короткими» или «продолженными» курсами облучения.

Роль дополнительной терапии в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки в зависимости от характера местного распространения опухолевого процесса изучалась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в течение более 30 лет. На основании полученных результатов лечения сформированы группы пациентов с различным риском прогрессирования опухолевого процесса: низким, средним и высоким [1]. У пациентов с

низким риском прогрессирования опухолевого процесса (T2, T3A, N0) было оправданно выполнение хирургического вмешательства без дополнительной терапии. При среднем риске прогрессирования опухолевого процесса (T2-3aN1ab, T3bcN0-N1ab, CRV-, EMVI-) применение одной лучевой терапии в режиме «коротких» курсов привело к снижению частоты локорегионарных рецидивов рака с 15,6 (у 40 пациентов из 256) до 8,4 % (16 пациентов из 190) ($p = 0,023$), однако пятилетняя безрецидивная выживаемость возросла лишь на 4,5 % (с 55,8 до 60,3 %). По мнению ряда авторов, неoadъювантная лучевая терапия в самостоятельном варианте в режиме «коротких» курсов облучения обладает низким уровнем канцерцидного воздействия на опухоль, особенно при поражении регионарных лимфатических узлов [2].

Conclusion. Although neoadjuvant thermochemoradiotherapy increased toxic manifestations in intermediate-risk patients, all subjects successfully completed the full course of planned therapy while achieving superior long-term outcomes compared to neoadjuvant radiation therapy alone.

Keywords: rectal cancer; intermediate-risk progression; combined-modality therapy; radioprotective agents; polyradiomodification; toxic manifestations

For Citation: Yuriy A. Barsukov, Zaman Z. Mammadli, Vyacheslav A. Aliev, Oleg A. Vlasov, Zaurbek A. Dudaev. Toxic manifestations in the complex treatment of patients with colorectal cancer of moderate risk of progression. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2245

повысить эффективность лучевого компонента в схемах комбинированного лечения при использовании «коротких» курсов облучения возможно при сочетании облучения с различными радиомодификаторами [3, 4, 5]. При этом повышение эффективности лучевой терапии достигается за счет совместного применения нескольких радиомодификаторов, приводящих к взаимному усилению (потенцированию) радиобиологических эффектов, что увеличивает гибель опухолевых клеток, в т. ч. и радиорезистентных [6]. Данная концепция была предложена в 1982 г. профессором С.П. Ярмоненко и получила название «полирадиомодификация» [7]. Эта концепция была использована в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в создании программы комбинированного лечения больных раком прямой кишки с применением нескольких разнонаправленных радиомодификаторов в сочетании с «короткими» курсами неoadъювантной термохимиолучевой терапии [8, 9]. Необходи-

мость применения неоадьювантной термохимиолучевой терапии у больных со средним риском прогрессирования связана с высокими показателями частоты возникновения локорегионарных рецидивов и низкими показателями пятилетней безрецидивной выживаемости при использовании неоадьювантной лучевой терапии в монорежиме, в то время как использование неоадьювантной термохимиолучевой терапии позволило снизить частоту локорегионарных рецидивов рака у пациентов со средним риском прогрессирования с 8,4 до 0,7 % и увеличить пятилетнюю безрецидивную выживаемость с 60,3 до 81,3 % [10]. Однако при анализе результатов применения комбинированного лечения у пациентов со средним риском прогрессирования опухолевого процесса была изучена лишь общая характеристика токсических проявлений без детализации ее структуры. Цель исследования — изучить характер и частоту токсических проявлений при комплексной терапии у больных раком прямой кишки среднего риска прогрессирования при использовании «короткого» курса неоадьювантной термохимиолучевой терапии.

Материалы и методы

В исследование включено 337 больных раком прямой кишки со средним риском прогрессирования опухолевого процесса (T2-3aN1ab, T3bcN0-N1ab, CRV-, EMVI-), у которых были изучены токсические проявления при использовании комбинированного лечения с применением неоадьювантной лучевой терапии в самостоятельном варианте (КЛ) и неоадьювантной термохимиолучевой терапии с применением концепции полирадиомодификации. При этом у 190 пациентов в неоадьювантном режиме была проведена лучевая терапия «коротким» курсом облучения по 5 Гр ежедневно до СОД 25 Гр (группа КЛ), а у 147 применен созданный вариант комплексного лечения с модуляцией «короткого» курса лучевой терапии тремя разнонаправленными радиомодификаторами: трехкратным использованием внутрисполостной локальной СВЧ-гипертермии, двукратным внутривидеальным введением созданной полимерной композиции с метронидазолом в дозе 10 г/м² и пероральным приемом капецитабина в дозе 2,0 г/м² в течение двух недель (группа КЛ + ПРМ). Облучение в обеих группах пациентов осуществлялось с четырех полей крупными фракциями РОД 5 Гр в течение пяти дней до СОД 25 Гр. Локальная СВЧ-гипертермия проводилась ежедневно, начиная с 3-го сеанса облучения, в течение трех дней при температуре 43–45 °С в течение 60 мин на аппаратах «Яхта-3» и «Яхта-4» при частоте электромагнитных колебаний 915 и 460 МГц. Оперативное

вмешательство выполнялось через 4–6 нед. после окончания лечения. Данная работа являлась нерандомизированным исследованием второй фазы клинических испытаний.

Как видно из представленной табл. 1, достоверные различия между двумя группами пациентов со средним риском прогрессирования заболевания выявлены лишь по стадиям опухолевого процесса. Так, в группе, получившей одну лучевую терапию (КЛ), достоверно чаще встречались пациенты с метастатическим поражением параректальных лимфатических узлов (36,8 по сравнению с 26,5 %) и, соответственно, реже — пациенты без поражения регионарных лимфатических узлов (63,2 по сравнению с 73,5 % в группе КЛ + ПРМ). По остальным показателям опухолевого процесса две группы пациентов не имели достоверных отличий.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica v.13.3 TIBCO Software Inc. При этом проводился расчет как интенсивных, так и экстенсивных (структурных) показателей в исследуемых группах пациентов. Статистически достоверным различие считалось при значении $p < 0,05$ по критерию Хи-квадрат, если количество наблюдений составляло 30 и более или по двухстороннему критерию Фишера при количестве наблюдений менее 30.

Результаты

Токсические проявления изучены в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI-CTC v 4.0, 2009) [11].

Токсические проявления диагностированы у 25 (13,2 %) пациентов из 190 в группе КЛ и у 46 (31,3 %) из 147 пациентов в группе КЛ + ПРМ ($p = 0,00001$). При этом у 20 пациентов группы КЛ + ПРМ диагностировано более одного вида токсических проявлений, в связи с чем общее количество различных токсических проявлений на 147 пациентов составило 71 (48,3 %).

Данные о частоте различных видов токсических проявлений при двух вариантах комбинированного лечения представлены в табл. 2.

Как свидетельствуют представленные в табл. 2 данные, в группе КЛ + ПРМ преобладала гастроинтестинальная токсичность, которая выявлена в 36,7 % (54 из 147) наблюдений, в то время как в группе КЛ данный вид токсичности не зарегистрирован ни в одном наблюдении ($p = 0,00001$). В группе КЛ превалировала гематологическая токсичность, диагностированная в 10,5 % (у 20 пациентов из 190) наблюдений, что было достоверно выше, чем в группе КЛ + ПРМ — в 4,1 % (у шести пациентов из 147) наблюдений ($p = 0,0279$).

Таблица 1. Характеристика пациентов со средним риском прогрессирования опухолевого процесса в группах КЛ + ПРМ и КЛ по основным прогностическим показателям

| | Пациенты со средним риском прогрессирования заболевания | | | | P |
|--|---|--------|-----------|--------|--------|
| | КЛ + ПРМ | | КЛ | | |
| Характеристика | Число | % | Число | % | |
| Кол-во пациентов | 147 | | 190 | | |
| Пол | | | | | |
| Муж. | 79 | 53,7 % | 104 | 54,7 % | 0,8557 |
| Жен. | 68 | 46,3 % | 86 | 45,3 % | 0,8557 |
| Степень дифференцировки опухоли | | | | | |
| Высокодифференцированная аденокарцинома | 10 | 6,8 % | 12 | 6,3 % | 0,8576 |
| Умеренно дифференцированная аденокарцинома | 132 | 89,8 % | 174 | 91,6 % | 0,5744 |
| Низкодифференцированная аденокарцинома | 5 | 3,4 % | 4 | 2,1 % | 0,4643 |
| Расстояние от кожной переходной складки анального канала | | | | | |
| 0–5 см | 49 | 33,3 % | 60 | 31,6 % | 0,7328 |
| 5,1–10,0 см | 54 | 36,7 % | 59 | 31,0 % | 0,2732 |
| 10,1–15,0 см | 44 | 30,0 % | 71 | 37,4 % | 0,1533 |
| Стадия | | | | | |
| T3b N0 M0 T3c N0 M0 | 108 | 73,5 % | 120 | 63,2 % | 0,0448 |
| T2-3bc N1ab* M0 | 39 | 26,5 % | 70 | 36,8 % | 0,0448 |
| Медиана наблюдения | 51,2 мес. | | 50,6 мес. | | |

Примечание: N1a — метастазы в одном лимфатическом узле; N1b — метастазы в двух–трех лимфатических узлах.

Table 1. Clinical characteristics of intermediate-risk patients in CT+PRM vs CT groups by key prognostic parameters

| | Intermediate-risk patients | | | | p-value |
|--------------------------------|----------------------------|--------|-------------|--------|---------|
| | CT + PRM | | CT | | |
| Parameter | Number | % | Number | % | |
| Number of patients | 147 | | 190 | | |
| Sex | | | | | |
| Male | 79 | 53.7 % | 104 | 54.7 % | 0.8557 |
| Female | 68 | 46.3 % | 86 | 45.3 % | 0.8557 |
| Tumor differentiation | | | | | |
| G1 (Well-differentiated) | 10 | 6.8 % | 12 | 6.3 % | 0.8576 |
| G2 (Moderately-differentiated) | 132 | 89.8 % | 174 | 91.6 % | 0.5744 |
| G3 (Poorly-differentiated) | 5 | 3.4 % | 4 | 2.1 % | 0.4643 |
| Distance from anal verge | | | | | |
| 0–5 cm | 49 | 33.3 % | 60 | 31.6 % | 0.7328 |
| 5.1–10.0 cm | 54 | 36.7 % | 59 | 31.0 % | 0.2732 |
| 10.1–15.0 cm | 44 | 30.0 % | 71 | 37.4 % | 0.1533 |
| TNM Stage | | | | | |
| T3b N0 M0 T3c N0 M0 | 108 | 73.5 % | 120 | 63.2 % | 0.0448 |
| T2-3bc N1ab* M0 | 39 | 26.5 % | 70 | 36.8 % | 0.0448 |
| Median follow-up | 51.2 months | | 50.6 months | | |

Note: CT— combined treatment, N1a — metastases in 1 lymph node, N1b — metastases in 2–3 lymph nodes, PRM — polyradiomodification.

Таблица 2. Вид и частота токсических проявлений при двух вариантах комбинированного лечения у больных раком прямой кишки со средним риском прогрессирования (показатели рассчитаны по отношению к количеству пациентов в каждой группе)

| Виды токсических проявлений | Группы пациентов | | | | P |
|------------------------------|--------------------|--------|--------------|--------|---------|
| | КЛ + ПРМ (n = 147) | | КЛ (n = 190) | | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | |
| Гастроинтестинальная | 54 | 36,7 % | 0 | - | 0,00001 |
| Нейротоксичность | 1 | 0,7 % | 0 | - | 0,2549 |
| Гематологическая | 6 | 4,1 % | 20 | 10,5 % | 0,0279 |
| Кожная | 1 | 0,7 % | 0 | - | 0,2549 |
| Кардиотоксичность | 1 | 0,7 % | 0 | - | 0,2549 |
| Проктит | 5 | 3,4 % | 3 | 1,6 % | 0,2758 |
| Цистит | 3 | 2,0 % | 2 | 1,1 % | 0,4568 |
| Всего токсических проявлений | 71 | 48,3 % | 25 | 13,2 % | 0,00001 |

Table 2. Comparative type and frequency toxicity analysis of two combined treatment regimens for intermediate-risk rectal cancer (per-patient incidence)

| Toxicity Type | Patient groups | | | | p-value |
|----------------------------|--------------------|--------|--------------|--------|---------|
| | CT + PRM (n = 147) | | CT (n = 190) | | |
| | Abs. number | % | Abs. number | % | |
| Gastrointestinal | 54 | 36.7 % | 0 | - | 0.00001 |
| Neurotoxicity | 1 | 0.7 % | 0 | - | 0.2549 |
| Hematological | 6 | 4.1 % | 20 | 10.5 % | 0.0279 |
| Dermatological | 1 | 0.7 % | 0 | - | 0.2549 |
| Cardiotoxicity | 1 | 0.7 % | 0 | - | 0.2549 |
| Proctitis | 5 | 3.4 % | 3 | 1.6 % | 0.2758 |
| Cystitis | 3 | 2.0 % | 2 | 1.1 % | 0.4568 |
| Total toxic manifestations | 71 | 48.3 % | 25 | 13.2 % | 0.00001 |

При этом в группе КЛ + ПРМ из шести проявлений гематологической токсичности четыре случая были представлены лейкопенией, а еще два — тромбоцитопенией, в то время как при облучении в монорежиме все 20 случаев гематологической токсичности были представлены лейкопенией. Появление случаев тромбоцитопении в группе КЛ + ПРМ, вероятно, связано с гематотоксическими эффектами капецитабина, однако общее уменьшение частоты случаев гематологической токсичности в группе КЛ + ПРМ по сравнению с группой КЛ вероятно, вызвано эффектом от сопроводительной терапии, назначаемой при использовании метронидазола и капецитабина на фоне проведения сеансов лучевой терапии, в то время как при использовании только одной лучевой терапии сопроводительная терапия не проводилась.

При оценке степени риска возникновения тяжелых осложнений ни у одного из пациентов не было выявлено токсических проявлений 4-й степени тяжести. Также не наблюдалось токсических проявлений 3-й степени тяжести ни у

одного из 190 больных в группе КЛ. В группе КЛ + ПРМ токсические проявления 3-й степени тяжести были диагностированы у девяти (6,1 %) из 147 пациентов.

Данные о структуре токсических проявлений 3-й степени у больных среднего риска прогрессирования в группе КЛ + ПРМ представлены в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что среди токсических проявлений 3-й степени в группе КЛ + ПРМ преобладала гастроинтестинальная токсичность в 77,8 % (семь из девяти) наблюдений, в то время как проявления кожной токсичности, кардио- и нейротоксичности отсутствовали.

Структура гастроинтестинальной токсичности 3-й степени у больных среднего риска прогрессирования с модуляцией лучевой терапии представлены в табл. 4.

Как следует из данных, представленных в табл. 4, в структуре гастроинтестинальных токсических проявлений 3-й степени преобладала диарея, диагностированная в 57,1 % (четыре из семи) случаях гастроинтестинальных

Таблица 3. Структура токсических проявлений 3-й степени у больных среднего риска прогрессирования в группе КЛ + ПРМ

| Виды токсических проявлений | КЛ + ПРМ. Токсические проявления 3-й степени. Абс. число | % |
|-----------------------------|---|--------|
| Гастроинтестинальная | 7 | 77,8 % |
| Гематологическая | 1 | 11,1 % |
| Проктит | 1 | 11,1 % |
| Цистит | 0 | - |
| Нейротоксичность | 0 | - |
| Кожная | 0 | - |
| Кардиотоксичность | 0 | - |
| Всего | 9 | 100 % |

Table 3. Structure of grade 3 toxicities in intermediate-risk patients receiving CT + PRM therapy

| Toxicity Type | CT + PRM Toxic manifestations 3 degrees. Abs. number | % |
|------------------|---|--------|
| Gastrointestinal | 7 | 77.8 % |
| Hematological | 1 | 11.1 % |
| Proctitis | 1 | 11.1 % |
| Cystitis | 0 | - |
| Neurotoxicity | 0 | - |
| Dermatological | 0 | - |
| Cardiotoxicity | 0 | - |
| Total | 9 | 100 % |

Таблица 4. Структура гастроинтестинальных токсических проявлений 3-й степени в группе КЛ + ПРМ

| Виды токсических проявлений | КЛ + ПРМ. Гастроинтестинальная токсичность 3-й степени | % |
|-----------------------------|---|---------|
| Диарея | 4 | 57,1 % |
| Рвота | 3 | 42,9 % |
| Всего | 7 | 100,0 % |

Table 4. Structure of grade 3 gastrointestinal toxicities in the CT+PRM treatment group

| Toxicity Type | CT + PRM Gastrointestinal toxicity 3 degrees | % |
|---------------|---|---------|
| Diarrhea | 4 | 57.1 % |
| Vomiting | 3 | 42.9 % |
| Total | 7 | 100.0 % |

Таблица 5. Общая структура гастроинтестинальных токсических проявлений в группе КЛ + ПРМ

| Виды токсических проявлений | КЛ + ПРМ. Гастроинтестинальная токсичность | % |
|-----------------------------|--|--------|
| Диарея | 13 | 24,1 % |
| Тошнота | 23 | 42,6 % |
| Рвота | 18 | 33,3 % |
| Всего | 54 | 100 % |

Table 5. The general structure of gastrointestinal toxic manifestations in the CT+PRM treatment group

| Toxicity Type | CT + PRM Gastrointestinal toxicity | % |
|---------------|---------------------------------------|--------|
| Diarrhea | 13 | 24.1 % |
| Nausea | 23 | 42.6 % |
| Vomiting | 18 | 33.3 % |
| Total | 54 | 100 % |

токсических проявлений. Рвота отмечалась в остальных 42,9 % (трех из семи) случаях. В то же время в общей структуре гастроинтестинальной токсичности среди токсических проявлений преобладали тошнота и рвота (табл. 5).

Тем не менее, несмотря на преобладание токсических проявлений в группе КЛ + ПРМ, второе внутривенное введение полимерной композиции с метронидазолом пришлось отменить лишь у двух пациентов. Это не помешало завершить запланированный курс лучевой терапии у всех пациентов данной группы.

Обсуждение

В настоящее время вопрос о выборе оптимального курса неоадьювантной терапии при лечении рака прямой кишки остается открытым как с позиции достижения максимального локального контроля заболевания, так и оценки токсических проявлений. «Короткий» курс лучевой терапии разовыми дозами по 5 Гр до СОД 25 Гр используется без применения химиопрепаратов, что увеличивает показатели завершенности запланированного курса лечения. Так, в польском исследовании 98 % пациентов из группы с «коротким» курсом лучевой терапии полностью завершили назначенное лечение; токсические проявления 3–4-й степени составили здесь всего 3,2 % [12]. В австралийском исследовании 100 % пациентов полностью завершили «короткий» курс лучевой терапии [13].

Согласно основным радиобиологическим принципам, увеличение разовых доз за фракцию при «коротком» курсе лучевой терапии, возможно, приведет к увеличению отдаленной токсичности. Так, в Швеции анализ амбулаторных и стационарных карт показал более высокую частоту тонкокишечной непроходимости, абдоминального болевого синдрома, хронической нейропатии, а также переломов шейки бедра и таза у пациентов, получавших «короткий» курс лучевой терапии, по сравнению с одним хирургическим вмешательством [14–16].

По мнению ряда авторов, при применении «коротких» курсов облучения с использованием высоких разовых доз за фракцию исключается возможность использования химиопрепаратов с целью радиосенсибилизации [17]. Тем не менее, с нашей точки зрения является оправданным применение в неоадьювантном режиме таких радиомодификаторов, как локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ), метронидазол и лекарственные препараты — как в монорежиме, так и в сочетанном варианте.

Указанные радиомодификаторы использованы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России при создании новых

вариантов комплексного лечения больных раком прямой кишки. Однако детальный анализ токсических проявлений при комплексном лечении больных раком прямой кишки, основанном на модуляции лучевой терапии тремя разнонаправленными радиомодификаторами, в клинической практике ранее был изучен недостаточно полно. Поэтому изученная нами детализация характера и частоты токсических проявлений может послужить основанием для безопасного внедрения данных схем комплексного лечения в клиническую практику.

Заключение

Таким образом, при комбинированном лечении с применением неоадьювантной лучевой терапии в монорежиме токсические проявления диагностированы у 25 (13,2 %) из 190 больных, а при использовании предоперационной терморadioхимиотерапии с модуляцией лучевой терапии тремя разнонаправленными радиомодификаторами — у 46 (31,3 %) из 147 пациентов, с достоверным различием ($p = 0,00001$). При этом применение созданного варианта комбинированного лечения с включением трех радиомодификаторов в режиме «короткого» курса облучения достоверно увеличивает в 3,7 раза (с 13,2 до 48,3 %) (см. табл. 2) общее количество токсических проявлений и вызывает токсические проявления 3-й степени тяжести у 6,1 % (девяти из 147) пациентов. Однако несмотря на рост токсических проявлений при использовании полирадиомодификации в схемах неоадьювантной терморadioхимиотерапии, всем пациентам лечение удалось завершить в полном объеме за счет применения сопроводительной терапии с первых дней лечебного процесса.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 12.03.2014.

Compliance with the rules of bioethics

This study was conducted in full compliance with the WMA Helsinki Declaration (2013 revision). Written informed consent was obtained from all participating patients prior to study enrollment. The research protocol received formal approval

from the Institutional Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation on March 12, 2014.

Участие авторов

Барсуков Ю.А. — разработка концепции научной работы, подбор и анализ литературных источников, написание черновика статьи;

Мамедли З.З. — редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

Алиев В.А. — сбор материала исследования, редактирование текста статьи;

Власов О.А. — сбор материала исследования, статистическая обработка, написание и редактирование текста статьи, работа с таблицами;

Дудаев З.А. — сбор материала исследования, редактирование текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Barsukov Yu.A. — study conception, literature review and analysis, manuscript drafting;

Mamedli Z.Z. — manuscript editing, final approval;

Aliiev V.A. — research material collection, manuscript editing;

Vlasov O.A. — research material collection, statistical analysis, manuscript writing and editing, table preparation;

Dudayev Z.A. — research material collection, manuscript editing.

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper investigation and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Власов О.А. Персонализированный подход к выбору оптимального варианта комбинированного лечения больных раком прямой кишки с различным риском прогрессирования заболевания. В кн. Барсукова Ю.А. Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения. М.: ООО МК. 2019: 851. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Vlasov O.A. Personalized approach to choosing the optimal option for combined treatment of patients with rectal cancer with different risks of disease progression. In Barsukov Yu.A. Rectal and anal canal cancer: prospects for combined treatment. M.: MK LLC. 2019: 851 (In Rus)].
2. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В., et al. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями. Методические рекомендации. М. 1996: 11. [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V., et al. Radiomodification in radiation therapy of patients with malignant tumors. Clinical guidelines. Moscow. 1996: 11 (In Rus)].
3. Цыб А.Ф., Гулидов И.А. Современное состояние лучевой терапии злокачественных новообразований. В кн. Терапевтическая радиология. Руководство для врачей. М.: ООО МК. 2010: 550. [Tsyb A.F., Gulidov I.A. Current state of radiation therapy of malignant neoplasms. In the book Therapeutic radiology. Medical guidelines. M.: MK LLC. 2010: 550 (In Rus)].
4. Курпешев О.К., Медынский Ю.С. Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. В кн. Терапевтическая радиология. Руководство для врачей, М.: ООО МК. 2010: 550. [Kurpeshev O.K., Medynsky Yu.S. Radiomodifiers in radiation therapy of tumors. In the book Therapeutic radiology. Medical guidelines. M.: MK LLC. 2010: 550 (In Rus)].
5. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З., et al. Радиомодификаторы в комбинированном лечении больных раком прямой кишки. *Вопросы онкологии*. 2021; 67(4): 525-530.-URL: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-525-530> [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z., et al. Radiomodifiers in the combined treatment of patients with rectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2021; 67(4): 525-530.-URL: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-525-530> (In Rus)].
6. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М: Высшая школа. 2004: 549. [Yarmonenko S.P., Vainson A.A. Radiobiology of man and animals. Moscow: Vysshaya Shkola; 2004: 549 (In Rus)].
7. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей: радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск: С.П. Ярмоненко. 1982: 126-127. [Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as a new approach to increasing the effectiveness of tumor radiation therapy: radiomodifiers in tumor radiation therapy. Obninsk: S.P. Yarmonenko. 1982: 126-127 (In Rus)].
8. Патент № 2477641. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В., et al. Способ лечения рака прямой кишки («короткий» курс облучения с локальной СВЧ-гипертермией, Капецитабином и Метронидазолом внутриванально). Российская Федерация. 20.03.2013.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37508048_10187814.pdf [Patent No. 2477641. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Kuzmichev D.V., et al. A method of treating rectal cancer ('short' course of radiation with local microwave hyperthermia, Capecitabine and Metronidazole intrarectally). Russian Federation. 20.03.2013.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37508048_10187814.pdf (In Rus)].
9. Патент № 2234318. Барсуков Ю.А., Олтаржевская Н.Д., Ткачев С.И., et al. Способ лечения рака прямой кишки. Российская Федерация. 20.08.2004.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37941828_62170998.pdf. [Patent No. 2234318. Barsukov Yu.A., Oltarzhenskaya N.D., Tkachev S.I., et al. Method of treatment rectal cancer. Russian Federation. 20.08.2004.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37941828_62170998.pdf (In Rus)].
10. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З., et al. Результаты применения комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки со средним риском прогрессирования опухолевого процесса. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2022; 12: 36-43.-URL: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202212236>. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z., et al. Results of using a combined method of treating patients with rectal cancer with an average risk of tumor progression. *Surgery. Pirogov Journal*. 2022; 12: 36-43.-URL: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202212236>. (In Rus)].
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009 May 28 [updated 2010 Jun 14].-URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
12. Bujko K., Nowacki M.P., Bebenek M., et al. Long-term result of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionation chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006; 93(10): 1215-23.-URL: <https://doi.org/10.1002/bjs.5506>.

13. Ngan S., Fisher R., Mockay J., et al. Acute adverse effects in a randomized trial of short-course versus long-course preoperative radiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum. A Trans-Tasman Radiology Group trial (TROG 01 04). *Eur J Cancer*. 2007; 5(suppl. 4): 237.-URL: [https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(07\)70936-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6349(07)70936-9).
14. Birgisson H., Pahlmon L., Gunnarsson U., et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23(34): 8697-705.-URL: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.9017>.
15. Birgisson H., Pahlvan L., Gunnarsson U., Glimelius B. Late gastrointestinal disorders after rectal cancer surgery with and without preoperative radiation therapy. *Br J Surg*. 2008; 95(2): 206-13.-URL: <https://doi.org/10.1002/bjs.5918>.
16. Holm T., Singomklao T., Rutqvist L.E., Cedermork B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long-term follow-up of two randomized trials. *Cancer*. 1996; 78(5): 968-76.-URL: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960901\)78:5<968::AID-CNCR5>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960901)78:5<968::AID-CNCR5>3.0.CO;2-8).
17. Palta M., Willett C.G., Czito B.G. Сравнение длинного и короткого курсов лучевой терапии при раке прямой кишки. В кн. Д.Г. Скоулфилд, К. Энг. Колоректальный рак — диагностика и тактика лечения. М. 2019: 191-207. [Palta M., Chistopher G., Willett O, Briag G. Short-course versus long-course chemoradiation in rectal cancer-time to change strategies? In Scholefield D., Eng C. Colorectal cancer: Diagnosis and clinical management. Moscow. 2019: 191-207 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 12.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 09.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Юрий Андреевич Барсуков / Yuriy A. Barsukov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-9926>; AuthorID (eLibrary): 269438.

Заман Заур оглы Мамедли / Zaman Z. Mamedli / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>; eLibrary SPIN: 8124-4255.

Вячеслав Афондиевич Алиев / Vyacheslav A. Aliev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>; Author ID (eLibrary): 520863.

Олег Александрович Власов / Oleg A. Vlasov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-5177>; AuthorID (eLibrary): 713525; eLibrary SPIN: 1720-0821; Author ID (Scopus): 57190405546.

Заурбек Алиханович Дудаев / Zaurbek A. Dudaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2826-6658>; AuthorID (eLibrary): 1069052; eLibrary SPIN: 6777-7674; Author ID (Scopus): 57226609635.

