

*На правах рукописи*

**АБДУЖАПАРОВ АБРОР СУЛАЙМАНОВИЧ**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОГО И  
ГИПОФРАКЦИОННОГО КУРСА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ  
НЕОАДЪЮВАНТНОМ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук

**Ткачев Сергей Иванович**  
**Алиев Вячеслав Афандиевич**

**Официальные оппоненты:**

**Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

**Рыбаков Евгений Геннадиевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела онкопроктологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «15» апреля 2020 г. в 14-00 ч. на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru)  
Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Злокачественные новообразования прямой кишки относятся к группе лидирующих по распространенности и смертности онкологических заболеваний. В 2018 году в мире было зарегистрировано примерно 1,8 миллионов новых случаев заболевания колоректальным раком (Bray F., Global cancer statistics 2018). В России отмечается достаточно высокий уровень заболеваемости и смертности от колоректального рака, так, в 2018 году было зарегистрировано более 30 тысяч больных с данным диагнозом (Каприн А.Д., 2019). В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований рак прямой кишки составляет 5.6% и занимает шестое место, (11,14 на 100 000 население) (Каприн А.Д., 2019).

В настоящее время нет никаких сомнений, что лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) представляет собой комплексную проблему, требующую слаженной работы целой команды специалистов онкологов различного профиля (Расулов А.О. и соавт., 2008; Барсуков Ю.А. и соавт., 2019). В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guideline for rectal cancer version 2.2020) и Ассоциации Онкологов России (АОР) в настоящее время «золотым стандартом» лечения больных МРРПК является проведение курса лучевой терапии (ЛТ) в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами перед выполнением радикального хирургического вмешательства. При полноценной реализации такого подхода частота развития локальных рецидивов не превышает 5-10 %, а 5-летний показатель общей выживаемости больных достигает 76 % (Ткачев С.И. и соавт., 2011).

Целью выполнения неoadьювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) является элиминация опухолевых клеток в стенке прямой кишки и в регионарных лимфатических узлах, а в идеале – достижение полного лечебного патоморфоза. Однако результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований указывают что, если частота локорегионарных рецидивов была снижена до 4–8%, то 5-летние показатели выживаемости без признаков прогрессирования болезни у больных МРРПК остаются невысокими 60-70% (Власов О.А. и соавт., 2018; Glynne-Jones R. et al., 2014).

В клинических рекомендациях АОР у больных МРРПК рекомендуется проведение пролонгированного курса химиолучевой терапии (ХЛТ) в предоперационном периоде. ЛТ рекомендуется проводить с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль (5 раз в неделю, фотонами энергии 6–18 МэВ). При исходно нерезектабельном раке прямой кишки (Т4b) с инвазией в окружающие органы и ткани, когда исходная возможность выполнения резекции в объёме R0 сомнительна. При технической доступности использования

линейных ускорителей с технологиями IMRT или VMAT суммарная очаговая доза может быть увеличена до 58 Гр.

Оптимизация курса НХЛТ у больных МРРПК лежит не только в плоскости поиска факторов достижения лучших показателей противоопухолевой эффективности, но и в поиске оптимального баланса между ними и социально-экономическими аспектами данного лечения.

Так, для локализованных опухолей прямой кишки принятой схемой ЛТ в настоящее время является режим с РОД 5 Гр до СОД 25 Гр за 5 дней, что позволяет провести предоперационное ЛТ в течение всего лишь одной недели, вместо традиционных 5-6 недель (Bujko K. et al., 2016). Однако такая методика ЛТ из-за невысокой дозы ионизирующего излучения не эффективна у пациентов с местнораспространенными формами рака прямой кишки (Т3с-4, N+, CRM+).

При этом сокращение продолжительности курса дистанционной лучевой терапии переход на режимы гипофракционирования является явной тенденцией в современной радиационной онкологии, так как уменьшение числа фракций позволяет распределить ресурсы радиотерапевтического отделения в пользу большего числа нуждающихся в лучевой терапии пациентов. Но при этом сокращение числа сеансов не должно привести к ухудшению показателей противоопухолевой эффективности и к увеличению токсичности, ассоциированной с лечением.

В отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в 2010 году была разработана новая методика ЛТ в режиме гипофракционирования для лечения больных МРРПК. Методика заключается в подведении РОД 4 Гр три раза в неделю за 10 сеансов, благодаря чему более высокая доза ионизирующего излучения подводится в планируемый объем мишени в сжатые сроки. Лечение проводится до СОД 32 Гр на зону регионарного метастазирования и 40 Гр (56 иГр) на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфатические узлы и/или область распространения опухоли в близлежащие структуры и органы.

Накопленный опыт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России в лечении пациентов МРРПК позволяет нам провести сравнительный анализ эффективности и переносимости стандартного и гипофракционного режимов ЛТ при пролонгированном курсе НХЛТ.

### **Цель исследования**

Сравнение эффективности стандартного и гипофракционного режимов лучевой терапии при проведении неoadьювантного химиолучевого лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки для определения наиболее эффективной, менее токсичной и экономически выгодной методики радиотерапии.

### **Задачи исследования**

1. Оценить и сравнить непосредственные результаты пролонгированного курса НХЛТ по показателям клинического и патоморфологического ответа опухоли на неoadьювантную химиолучевую терапию в режиме гипофракционирования и стандартного фракционирования.
2. Оценить и сравнить частоту, а также степень выраженности ранних и поздних лучевых повреждений при использовании методики лучевой терапии в режиме гипофракционирования и стандартного фракционирования.
3. Оценить частоту и выраженность ранних и поздних негативных эффектов при использовании 3DCRT, IMRT и VMAT технологий лучевой терапии в пролонгированном курсе НХЛТ у больных местнораспространенным раком прямой кишки.
4. Определить экономически наиболее эффективную методику радиотерапии в пролонгированном курсе НХЛТ больных местнораспространенным раком прямой кишки.
5. Оценить и провести сравнительный анализ трехлетних показателей частоты локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при использовании лучевой терапии в режиме гипофракционирования и стандартного фракционирования в пролонгированном курсе НХЛТ.

### **Методы и методология исследования**

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. В исследование вошли 150 больные МРРПК, находившиеся на лечении в отделениях радиотерапии и хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в период 2013 – 2017гг.

Данная работа основана на ретроспективном анализе результатов лечения 150 больных, которым по поводу местнораспространенного рака прямой кишки было проведено комплексное лечение, включающее пролонгированный курс НХЛТ. Больные были разделены на две группы: первая (основная) группа включила 71 больной МРРПК, которым в рамках неoadьювантного этапа лечения был проведен курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на зону регионарного метастазирования и 40 Гр на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфатические узлы и/или область распространения опухоли в близлежащие структуры и органы) в комбинации с химиотерапией капецитабином ( $1650 \text{ мг/м}^2$  в два приёма ежедневно в будние дни). Во вторую группу (группа контроля) были включены 79 больных МРРПК, которым был проведен курс НХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 44 Гр на зону регионарного метастазирования и СОД 50-58 Гр на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфатические узлы и/или область распространения опухоли в близлежащие структуры и

органы) в комбинации с химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни). В процессе исследования оценивались лабораторные, диагностические и клинические данные, общее состояние больных, морфологическая характеристика опухоли (гистологический тип и степень дифференцировки), величина разовой и суммарной очаговых доз, технологические аспекты выполнения радиотерапии на момент подготовки, к проведению ХЛТ. После завершения комплексного лечения больных МРРПК оценивались клинический и патоморфологический ответ опухоли, ранние и поздние лучевые повреждения а также трехлетние показатели частоты локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Всем больным проводилось полное обследование: тщательно собран анамнез с оценкой клинических симптомов заболевания, их длительности и особенностей развития, данные гистологического исследования, пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопия, колоноскопия с биопсией, ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза.

На основании рентгенологических и инструментальных методов исследования до начала курса НХЛТ определялась клиническая стадия опухолевого процесса. После оперативного вмешательства на основании результатов гистологического исследования выставлялся окончательный диагноз.

При разработке гипофракционного режима лучевой терапии выбор оптимальной дозы облучения был основан на линейно-квадратичной модели (ЛКМ). Согласно этой модели, используя ЛКМ с соотношением для прямой кишки коэффициента  $\alpha/\beta = 3\text{Гр}$  для расчёта эквивалентной дозы при использовании гипофракционного режима применялась следующая формула:  $\text{EQD2} = nd(d + \alpha/\beta)/(2 + \alpha/\beta)$  (n - количество фракций, d - доза за фракцию). Расчет показал, что подведенная доза на опухолевую ткань при гипофракционном режиме составила 56 иГр, которая по эквивалентной дозе не уступает классическому фракционированию (РОД 1,8-2 Гр, СОД 50-56 Гр).

Мы сочли этот режим фракционирования оптимальным, так как он обладает достаточно высоким противоопухолевым эффектом, в то же время дозовая нагрузка на нормальные ткани не превышает пороговых значений согласно рекомендациям группы QUANTEC (Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic) 2010г.

### **Научная новизна**

Нами впервые сравнена эффективность и негативные побочные эффекты стандартного и гипофракционного курса лучевой терапии при использовании методики 3DCRT, IMRT и VMAT в неoadьювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком прямой кишки. В гипофракционном курсе лучевой терапии за счет увеличения разовой дозы

уменьшено количество фракций, благодаря чему сокращена длительность курса НХЛТ. Укрупнение фракций стало возможно за счет использования новых 3D технологий планирования ЛТ, позволяющих защитить окружающую здоровую ткань и уменьшить лучевые повреждения. Гипофракционный курс позволяет подвести большую разовую очаговую дозу, что благоприятно влияет на патологический и клинический ответ при лучевой терапии радиорезистентной аденокарциноме прямой кишки.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Освоение и внедрение гипофракционной методики лучевой терапии за счет сокращения количества сеансов лучевой терапии уменьшает продолжительность курса радиотерапии с 38 до 22 дней, что позволяет улучшить переносимость химиолучевой терапии и качество жизни больных, а также уменьшает эксплуатацию оборудования и экономит финансовые средства для его обслуживания. На основе анализа полученных результатов гипофракционная методика лучевой терапии будет внедрена при НХЛТ больных местнораспространенным раком прямой кишки в онкологических учреждениях России и стран СНГ.

### **Личный вклад**

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по данной научной проблеме, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Соискателем сформирована база данных, произведена обработка и статистический анализ ретроспективного клинического материала с использованием современных статистических программ, которые позволили оценить клинический и патоморфологический ответ опухоли, трехлетние показатели частоты локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, оценить и сравнить частоту, а также степень выраженности ранних и поздних лучевых повреждений в сравниваемых подгруппах. Автором оформлена диссертационная работа и сформулированы выводы.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 - онкология («медицинские науки») и области исследования п.5 «Совершенствование методов лучевой терапии и радиохирургии», и паспорту специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия («медицинские науки»), и области исследования п.2 «Лучевая терапия: клиническая онкология (различные варианты лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения)».

### Положения, выносимые на защиту

1. Впервые на большом клиническом материале проведена сравнительная оценка эффективности стандартного и гипофракционного режимов лучевой терапии при НХЛТ больных местнораспространенным раком прямой кишки. Современные технологии лучевой терапии 3DCRT, IMRT и VMAT позволили разработать и внедрить новую методику гипофракционного режима ЛТ, с помощью которой можно подвести высокую дозу ионизирующего излучения на планируемые объёмы мишени, при этом позволяющая защитить окружающие здоровые ткани и уменьшить интенсивность лучевых повреждений.

2. Средняя продолжительность пролонгированного курса НХЛТ в основной группе, благодаря гипофракционному режиму составила 22,6 (95% ДИ, от 21,94 до 23,18) календарных дней, в группе контроля этот показатель составил 38,8 (95% ДИ, от 38,12 до 39,54) календарных дней,  $p=0,0001$ . Также применение гипофракционного режима позволило сократить эксплуатацию линейного ускорителя в три раза (710 сеансов ЛТ против 2154), что позволит в будущем сократить финансовые расходы на ремонт и техническое обслуживание радиотерапевтических оборудования.

3. Проведение пролонгированного курса неoadьювантной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования не уступает в противоопухолевой эффективности (в частоте снижения клинической стадии опухоли и достижении полного клинического и лечебного ответа со стороны опухоли и пораженных лимфатических узлов) режиму классического фракционирования.

4. При сравнительной оценке степени выраженности клинического ответа и лечебного патоморфоза в исследуемых группах статистически значимые различия выявлены не были. Полный клинический ответ по шкале TRG был отмечен у 2 (2,8%) больных основной группы и у 1 (1,3%) – в группе контроля, а регрессия опухоли II-III степени была зафиксирована у 57 (80,3%) больных основной группы и у 59 (74,7%) – в группе контроля,  $p>0,05$ . Полный лечебный патоморфоз был зарегистрирован у 13 (18,3%) больных основной группы и 15 (15,2%) – в группе контроля,  $p=0,916$ . Лечебный патоморфоз I и II степени был зарегистрирован у 42 (59,2%) больных основной группы и у 52 (65,8%) – в группе контроля,  $p=0,4$ . Лечебный патоморфоз III степени был зарегистрирован у 16 (22,5%) и 15 (19%) больных, соответственно,  $p=0,593$ .

5. Сравнительный анализ не выявил статистически значимого влияния выбранного режима (гипофракционирования или классического фракционирования) и технологии (IMRT или VMAT) лучевой терапии на частоту развития и степень выраженности I-III степени по шкале RTOG/EORTC ранних и поздних лучевых повреждений.



## **Внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в клиническую практику радиотерапевтического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Основные результаты исследования доложены на конгрессе «ESMO 20 World Congress on Gastrointestinal Cancer» в 2018 г.

## **Апробация**

Апробация диссертации состоялась 22 сентября 2020 года на совместной научной конференции отделения радиотерапии, отделения рентгенодиагностического НИИ клинической и экспериментальной радиологии, отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 НИИ клинической онкологии имени академика РАМН и РАН Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

## **Публикации**

По материалам исследования опубликовано 3 печатные работы, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 140 страницах и содержит следующие разделы: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, сравнительный анализ непосредственных результатов химиолучевого лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки, трехлетние результаты лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки), заключение, выводы, список терминов и сокращений, список литературы. Работа проиллюстрирована 32 таблицами и 22 рисунками. Перечень использованной литературы включает 122 источника, из которых 18 – отечественных и 104 – зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В ретроспективное исследование были включены 150 пациентов, которым по поводу местнораспространенного рака прямой кишки было проведено комплексное лечение, включающее пролонгированный курс неоадьювантной химиолучевой терапии. Больные были разделены на две группы: основную – 71 больной МРРПК, которым в рамках неоадьювантного этапа лечения был осуществлён курс ХЛТ в режиме гипофракционирования, РОД 4 Гр, СОД 40 Гр (56 иГр), за 10 фракций, в комбинации с химиотерапией капецитабином ( $1650 \text{ мг/м}^2$  в два приёма ежедневно в будние дни). В группу контроля были включены 79 больных МРРПК, которым был осуществлён курс ХЛТ в режиме классического фракционирования, РОД 2 Гр,

СОД 50-58 Гр, за 25-28 фракций, в комбинации с химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни). Для решения поставленных задач нами был разработан дизайн исследования, представленный на рисунке 1.



**Рисунок 1** – Распределение включённых в исследование больных по группам

Общая характеристика клинического материала представлена в таблице 1.

**Таблица 1** – Общая характеристика всех пациентов, включённых в исследование

Показатель	Основная группа n=71 (%)		Группа контроля n=79 (%)		р
Пол:					0,443
мужской	44 (62)		43 (54,4)		
женский	27 (38)		36 (45,6)		
Возраст:					0,293
до 40	8 (11,3)	средний возраст 58,14 (20-79)	10 (12,7)	средний возраст 56,22 (24-82)	
41-50	8 (11,3)		9 (11,4)		
51-60	24 (33,8)		29 (36,7)		
61 и старше	31 (43,6)		31 (39,2)		
Стадия заболевания:					0,622
II	7 (9,9)		5 (6,3)		
III В	29 (40,8)		27 (34,2)		
III С	35 (49,3)		47 (59,5)		0,211
Локализация опухоли:					0,967
нижнеампулярный отдел	29 (40,8)		32 (40,5)		
среднеампулярный отдел	37 (52,1)		42 (53,2)		
верхнеампулярный отдел	5 (7,1)		5 (6,3)		0,879

Гистологическая структура опухоли:			
в/д аденокарцинома	11 (15,4)	12 (15,2)	0,959
у/д аденокарцинома	37 (52,1)	42 (53,2)	0,898
н/д аденокарцинома	8 (11,3)	11 (13,9)	0,809
не/д аденокарцинома	3 (4,2)	6 (7,6)	0,381
слизистая аденокарцинома	7 (9,9)	6 (7,6)	0,623
перстневидноклеточный рак	5 (7,1)	2 (2,5)	0,187

В исследование были включены 63 (42%) женщины и 87 (58%) мужчин. Их соотношение составило 1:1,4. Соотношение полов статистически значимо не различались.

Большинство больных в исследуемых группах были в возрастной группе 61 и старше. В каждой группе оказалось по 31 пациенту старше 61 года, что составило 43,6 и 39,2% в основной и контрольной группе, соответственно. Средний возраст пациентов в нашем исследовании составил  $57 \pm 2,06$  года.

У большинства больных в обеих группах опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки 52,1% в основной группе и 53,2% в группе контроля. В нижнеампулярном отделе прямой кишки у 29 больных (41%) и у 32 (40%) соответственно. Число больных с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе составило 5 (7%) и 5 (6%), соответственно. Статистически значимые различия в локализации опухоли в прямой кишке в сравниваемых группах отсутствовали,  $p > 0,05$ .

Анализ гистологической структуры опухоли у всех больных показал, что высокодифференцированная аденокарцинома наблюдалась у 23 (15,2%) больных, умереннодифференцированная аденокарцинома – у 79 (52,7%), низкодифференцированная аденокарцинома – у 19 (12,7%), недифференцированная аденокарцинома – у 9 (6%), слизистая (муцинозная) аденокарцинома – у 13 (8,7%), и перстневидноклеточный рак – у 7 (4,7%).

МРТ органов малого таза было выполнено всем пациентам перед началом курса неoadьювантной ХЛТ, интерпретация полученных результатов представлена в таблице 2.

**Таблица 2** – Результаты МРТ исследования органов малого таза у 150 пациентов в исследуемых группах

Показатель	Основная группа n=71 (%)	Группа контроля n=79 (%)	P
Расстояние до опухоли от анального края (мм):			
при нижнеампулярном отделе (среднее)	$33,4 \pm 12,6$	$33,9 \pm 11,4$	0,866
при среднеампулярном отделе (среднее)	$71,5 \pm 14,5$	$65,9 \pm 10,6$	0,054
при верхнеампулярном отделе (среднее)	$109 \pm 9,5$	$103 \pm 1,8$	0,243

Протяженность опухоли:			
от 2 до 5 см	23 (32,4)	27 (34,2)	0,818
более 5 см	48 (67,6)	52 (65,8)	
mrT:			
T3c	12 (16,9)	17 (21,5)	0,475
T3d	6 (8,4)	8 (10,1)	0,944
T4a	34 (47,9)	32 (40,5)	0,364
T4b	19 (26,8)	22 (27,8)	0,882
mrN:			
N0	7 (9,8)	5 (6,3)	0,622
N1	32 (45,1)	20 (25,3)	0,018
N2a	28 (39,4)	34 (43)	0,779
N2b	4 (5,6)	20 (25,3)	0,002
CRM +:	65 (91,5)	73 (92,4)	0,848
за счет самой опухоли	50 (70,4)	54 (68,3)	0,784
за счет поражённого лимфатического узла	15 (21,1)	19 (24)	0,670
EMVI +:	53 (74,6)	57 (72,1)	0,730

У всех больных дистальный край опухоли определялся в среднем на  $57,17 \pm 4,04$  мм от анокутанной линии. В основной и в группе контроля этот показатель составил  $58,9 \pm 3,14$  мм и  $55,3 \pm 2,52$  мм соответственно,  $p=0,437$ .

Прорастание висцеральной брюшины (T4a) в группах сравнения отмечалось у 34 (48%) больных против 32 (40%) соответственно,  $p=0,364$ . Прорастание или инфильтрация в рядом расположенные органы и структуры (T4b) отмечалось у 19 (27%) больных в основной группе и у 22 (28%) больных группы контроля,  $p=0,882$ .

Мр-признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (лимфатические узлы мезоректальной клетчатки и малого таза) были выявлены у 138 (92%) больных в исследуемых группах, из них у 64 (90%) – в основной группе и 74 (94%) – в группе контроля,  $p=0,622$ .

Перед началом курса ХЛТ у 138 больных из 150 больных (92%), а именно 65 (91,5%) больных основной группы и 73 (92,4%) – группы контроля, статус CRM был положительным.

Для оценки клинического ответа опухоли на ХЛТ всем 150 больным спустя 6-8 недель была проведена контрольная МРТ органов малого таза. Для оценки терапевтического эффекта была использована шкала оценки степени регрессии опухоли по данным МРТ (TRG, tumor regression grade):

TRG 1 – отсутствие МР-признаков наличия опухолевой ткани, или тотальное замещение объёма опухоли фиброзом; TRG 2 – МР-признаки наличия опухолевой ткани, более 50% первичной опухоли замещены фиброзными изменениями; TRG 3 – МР-признаки наличия

опухолевой ткани, от 25 до 50% первичной опухоли замещены фиброзными изменениями; TRG 4 – МР-признаки наличия опухолевой ткани, менее 25% первичной опухоли замещены фиброзными изменениями; TRG 5 – отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза.

В зависимости от результатов обследования дальнейшая тактика лечения варьировала: 1) при возможности выполнения R0 резекции выполнялась операция, вид и объем которой определялся с учетом степени распространенности остаточной опухоли прямой кишки; 2) при сомнениях в возможности выполнения R0 резекции проводились от 2 до 4 курсов неоадьювантной химиотерапии в режиме CAPOX в зависимости от переносимости.

В нашем исследовании в качестве неоадьювантной системной химиотерапии в режиме индукции, консолидации или комбинации обеих применялась схема CAPOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 й день, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки в два приёма внутрь в 1–14 й дни, начало очередного курса на 22 й день) 4-8 курсов.

В нашей работе у 111 (74%) из 150 больных применялась неоадьювантная системная химиотерапия. Распределение больных в зависимости от количества курсов и режима неоадьювантной системной химиотерапии представлены на таблице 3

**Таблица 3** - Распределение больных МРРПК в зависимости от количества курсов и режима неоадьювантной системной химиотерапии, n=111

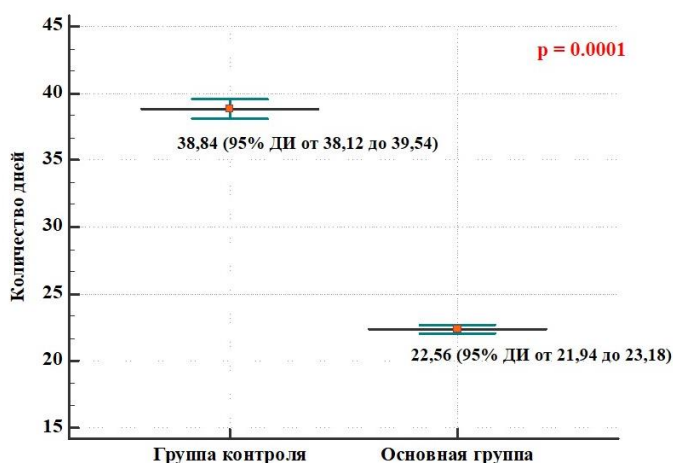
Показатель	Основная группа (n=45) Абс. (%)	Группа контроля (n=66) Абс. (%)	P
Количество курсов:			
4 курса	16 (35,5)	18 (27,3)	0,353
6 курсов	18 (40)	22 (33,3)	0,473
8 курсов	11 (24,5)	26 (39,4)	0,101
Режимы неоадьювантной химиотерапии:			
Индукционная	11 (24,4)	9 (13,6)	0,146
Консолидирующая	23 (51,1)	28 (42,4)	0,368
Сочетанная (индукция + консолидация)	11 (24,4)	29 (43,9)	0,036

Всем 150 больным по завершении неоадьювантного этапа лечения спустя 8-14 недель (в среднем 10,8±2,9 недели) после окончания пролонгированного курса ХЛТ было выполнено хирургическое вмешательство.

#### **Сравнительный анализ непосредственных результатов химиолучевого лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки**

Продолжительность пролонгированного курса ХЛТ в основной группе составила 22,6 (95% ДИ, от 21,94 до 23,18) календарных дней, в группе контроля этот показатель составил 38,8 (95% ДИ, от 38,12 до 39,54) календарных дней, p=0,0001. Таким образом, применение

гипофракционного режима лучевой терапии позволяет сократить продолжительность курса НХЛТ, в среднем, на 16 дней (Рисунок 2).



**Рисунок 2** - Продолжительность пролонгированного курса неoadьювантной химиолучевой терапии в сравниваемых группах

Для определения наиболее эффективной с экономической точки зрения методики радиотерапии был произведен объективный анализ на следующем примере: пропускная способность одного линейного ускорителя была принята за 50 человек в день (Рисунок 3).



**Рисунок 3** - Пропускная способность линейного ускорителя, а также оценки амортизации оборудования в течение одного года в зависимости от методики радиотерапии

Для заданных выше параметров количество пациентов, которым можно оказать высокотехнологическую медицинскую помощь в течение одного календарного года, составили 805 человек при режиме гипофракционирования и 470 человек при режиме классического фракционирования, а нагрузка на линейные ускорители составила 8050 (из расчета количество сеансов лучевой терапии) и 13160, соответственно.

Таким образом, при использовании режима гипофракционирования на одном линейном ускорителе с пропускной способностью 50 пациентов в день в течение одного года можно пролечить на 42% больше пациентов, и при этом нагрузка на оборудование в 1,63 раза меньше по сравнению с классическим режимом фракционирования.

Для оценки клинического ответа опухоли на ХЛТ всем 150 пациентам МРРПК спустя в среднем 7,2 (95% ДИ от 6,7 до 7,6) недель была проведена контрольная МРТ органов малого таза. Для оценки клинического эффекта была использована шкала TRG для оценки степени регрессии опухоли при МРТ. Результаты оценки клинического ответа на ХЛТ у больных в группах сравнения представлены в таблице 4.

**Таблица 4** - Степень регресса опухоли у пациентов после курса ХЛТ, n=150

Показатель	Основная группа n=71 Абс. (%)	Группа контроля n=79 Абс. (%)	p
TRG 1	2 (2,8)	1 (1,3)	0,926
TRG 2	22 (31)	17 (21,5)	0,187
TRG 3	35 (49,3)	42 (53,1)	0,636
TRG 4	11 (15,5)	15 (19)	0,573
TRG 5	1 (1,4)	4 (5,1)	0,430

Положительная динамика в виде замещений опухолевой ткани фиброзом наблюдалось у 120 (80%) больных в сравниваемых группах. Полный клинический ответ был отмечен у 2 (2,8%) больных в основной группе и у 1 (1,3%) в группе контроля. У 116 больных в сравниваемых группах были зафиксированы II и III степени регресса опухоли у 57 (80,3%) больных в основной группе и 59 (74,7%) в группе контроля. Неудовлетворительная динамика в виде IV и V степени регресса опухоли была отмечена у 12 (16,9%) пациентов основной группы и у 19 (24%) – в группе контроля, p=0,281.

Дисперсионный анализ с повторными измерениями определил статистически значимое влияние курса неоадьювантной ХЛТ на параметры первичной опухоли, описывающие её регрессию (увеличение расстояния между дистальной границей опухоли и анокутанной линией, а также сокращение протяженности опухоли) (Таблица 5).

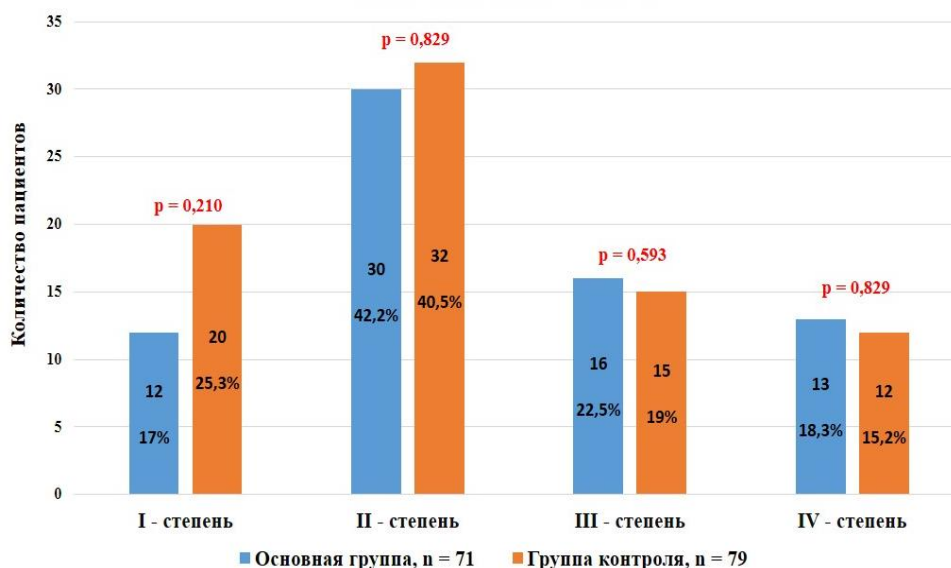
**Таблица 5** - Результаты дисперсионного анализа с повторными измерениями во всей когорте пациентов, n=150

Показатель	Среднее	Станд. ошибка	95% ДИ	p
Расстояние между дистальной границей опухоли и анокутанной линией (мм):				
до ХЛТ	57,2	2,01	53,2-61,1	0,0001
после ХЛТ	66,1	2,29	61,6-70,7	

Протяженность опухоли (мм):				
до ХЛТ	60,6	1,42	57,8-63,4	0,0001
после ХЛТ	46,3	1,39	43,5-49,1	

При сопоставлении результатов МРТ, выполненных перед началом и после окончания курса НХЛТ у 137 (91,3%) из 150, была отмечена положительная динамика в виде уменьшения протяженности самой опухоли и увеличения расстояния между опухолью и анальным краем,  $p=0,0001$ .

Морфологическая оценка степени лечебного патоморфоза в опухоли выполнена у всех пациентов сравниваемых групп. На рисунке 4 представлено распределение больных МРРПК в группах сравнения в зависимости от степени лечебного патоморфоза.



**Рисунок 4** - Степень лечебного патоморфоза в опухоли по Dworak после неoadьювантной ХЛТ у 150 больных МРРПК в исследуемых группах

При сравнительной оценке степени выраженности лечебного патоморфоза в сравниваемых группах статистически значимых различий выявлены не были. Лечебный патоморфоз I и II степени был зарегистрирован у 42 (59,2%) больных основной группы и у 52 (65,8%) – в группе контроля,  $p=0,4$ . Лечебный патоморфоз III степени был зарегистрирован у 16 (22,5%) и 15 (19%) больных, соответственно,  $p=0,593$ . Полный лечебный патоморфоз был зарегистрирован у 13 (18,3%) больных основной группы и 12 (15,2%) – в группе контроля,  $p=0,916$ .

Оценку токсичности, возникшей в результате ХЛТ, проводили согласно шкале RTOG/EORTC (1985г.), гематологическая токсичность согласно критериям CTCAE (версия 4.03, 2010 г.). В наших наблюдениях ранние лучевые повреждения I-III степени тяжести были



отмечены у 114 (76%) больных. Наиболее часто – у 84 (56%) больных – наблюдался ректит. Лучевой цистит и кожные реакции в перианальной области встречались у 34 (22,7%) и 40 (26,7%) соответственно. Лучевой вагинит встречались у 8 (5,3%) больных (Таблица 6).

**Таблица 6** - Частота и степень тяжести ранних лучевых повреждений со стороны кожи и органов малого таза у больных МРРПК, n=150

Показатель	Степень ранних лучевых повреждений в основной (группе n=71) Абс. (%)				Всего (%)
	I	II	III	IV	
Ректит	26 (36,6)	9 (12,7)	2 (2,8)	0	37 (52,1)
Цистит	16 (22,5)	2 (2,8)	0	0	18 (25,3)
Кожные реакции	16 (22,5)	1 (1,4)	0	0	17 (23,9)
Вагинит	2 (2,8)	0	0	0	2 (2,8)
	Степень ранних лучевых повреждений в группе контроля (n=79) Абс. (%)				Всего (%)
	I	II	III	IV	
Ректит	37 (46,8)	10 (12,7)	0	0	47 (59,5)
Цистит	16 (20,2)	3 (3,8)	0	0	19 (24)
Кожные реакции	20 (25,3)	3 (3,8)	0	0	23 (29,1)
Вагинит	4 (5)	1 (1,3)	1 (1,3)	0	6 (7,6)

Как видно из таблицы 6, в основной и контрольной группах чаще всего регистрировались случаи ректита у 37 (52,1%) и 47 (59,5%), соответственно,  $p=0,364$ . При этом ректит III степени тяжести был отмечен только у 2 (2,8%) больных основной группы, в то время как в группе контроля отсутствовал, точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,222  $p>0,05$ . Ранние лучевые повреждения со стороны органов репродуктивной системы отмечались 2 (2,8%) пациенток основной группы и у 6 (7,6%) в группе контроля,  $p=0,354$ .

Гематологическая токсичность I-III степени во время ХЛТ была отмечена у 88 (58,7%) больных в общей когорте пациентов. Лейкопения и нейтропения наблюдалась у 57 (80,3%) больных в основной группе и у 61 (77,2%) в группе контроля; анемия и тромбоцитопения возникали намного реже – у 31 (43,7%) и 36 (45,6%) пациентов, соответственно (Таблица 7).

**Таблица 7** - Частота развития и степень тяжести острой гематологической токсичности у больных МРРПК, n=150

Показатель	Степень тяжести острой гематологической токсичности в основной группе (n=71) Абс. (%)				Всего (%)
	I	II	III	IV	
Анемия	16 (22,5)	3 (4,2)	0	0	19 (26,7)
Лейкопения	22 (31)	5 (7)	2 (2,8)	0	29 (40,8)
Нейтропения	23 (32,4)	5 (7)	0	0	28 (39,4)
Тромбоцитопения	11 (15,5)	1 (1,4)	0	0	12 (16,9)
	Степень тяжести острой гематологической токсичности в группе контроля (n=79) Абс. (%)				Всего (%)
	I	II	III	IV	

Анемия	19 (24)	3 (3,8)	0	0	22 (27,8)
Лейкопения	25 (31,6)	6 (7,6)	3 (3,8)	0	34 (43)
Нейтропения	19 (24)	5 (6,3)	3 (3,8)	0	27 (34,2)
Тромбоцитопения	13 (16,4)	1 (1,3)	0	0	14 (17,7)

Как видно из таблицы 7, лейкопения III степени тяжести встречалась у 2 (2,8%) больных основной группы и у 3 (3,8%) в группе контроля соответственно,  $p=0,822$ . Нейтропения III степени тяжести была отмечена у 3 (3,8%) больных контрольной группы, в то время как в основной группе не была зарегистрирована ни у одного пациента, точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,247  $p>0,05$ . При анализе остальных показателей острой гематологической токсичности статистически значимых различий не было обнаружено,  $p>0,05$ .

Мы изучили частоту развития и степень выраженности ранних лучевых повреждений при использовании различных технологий лучевой терапии, таких как IMRT и VMAT. Сравнительный анализ полученных результатов в сравниваемых группах представлены в таблицах 8 и 9.

**Таблица 8** - Частота развития и степень тяжести острой гематологической токсичности и ранних лучевых повреждений у пациентов основной группы в зависимости от выбора технологии ЛТ,  $n=71$

Показатель (степень тяжести)	Современные 3D технологии лучевой терапии		p
	IMRT (n=19) Абс. (%)	VMAT (n=52) Абс. (%)	
<b>Гематологическая токсичность</b>			
Анемия (I-II)	3 (15,8)	13 (25)	0,399
Лейкопения (I-II)	5 (26,3)	22 (42,3)	0,341
Лейкопения (III)	0	2 (3,8)	0,441
Нейтропения (I-II)	5 (26,3)	23 (44,2)	0,275
Тромбоцитопения (I-II)	2 (10,5)	10 (19,2)	0,368
<b>Лучевые повреждения</b>			
Ректит (I-II)	7 (36,8)	28 (53,8)	0,317
Ректит (III)	1 (5,2)	1 (2)	0,479
Цистит (I-II)	3 (15,8)	15 (28,8)	0,247
Кожные реакции (I-II)	4 (21)	13 (25)	0,728
Вагинит (I)	1 (5,2)	1 (2)	0,479

Сравнительный анализ не выявил статистически значимого влияния избранной технологии лучевой терапии на частоту развития и выраженность гематологической токсичности и ранних лучевых повреждений органов таза,  $p>0,05$ .

**Таблица 9** - Частота развития и степень тяжести острой гематологической токсичности и ранних лучевых повреждений у пациентов группы контроля в зависимости от выбора технологии ЛТ, n=79

Показатель (степень тяжести)	Современные 3D технологии лучевой терапии		p
	IMRT (n=22) Абс. (%)	VMAT (n=57) Абс. (%)	
<b>Гематологическая токсичность</b>			
Анемия (I-II)	4 (18,2)	18 (31,6)	0,363
Лейкопения (I-II)	8 (36,4)	23 (40,3)	0,946
Лейкопения (III)	1 (4,5)	2 (3,5)	0,832
Нейтропения (I-II)	7 (31,8)	17 (29,8)	0,921
Нейтропения (III)	2 (9)	1 (1,7)	0,154
Тромбоцитопения (I-II)	4 (18,2)	10 (17,5)	0,948
<b>Лучевые повреждения</b>			
Ректит (I-II)	12 (54,5)	35 (61,4)	0,764
Ректит (III)	5 (22,7)	14 (24,6)	0,864
Цистит (I-II)	5 (22,7)	18 (31,6)	0,618
Кожные реакции (I-II)	1 (4,5)	4 (7)	0,677
Вагинит (I)	1 (4,5)	0	0,619

Анализ результатов лечения больных в группе контроля также не определил статистически значимых различий в частоте развития и интенсивности побочных эффектов лечения в зависимости от технологий лучевой терапии ( $p > 0,05$ ).

### **Трехлетние результаты лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки**

В нашем исследовании мы провели анализ показателей локо-регионарного контроля заболевания у 150 больных, из которых при медиане наблюдения в 3 года у 6 (4%) были зарегистрированы местные рецидивы. При анализе исследуемых групп частота развития местных рецидивов в основной группе составила 4,2% против 3,8% в группе контроля,  $p = 0,777$ . Частота развития местных рецидивов в зависимости от режима фракционирования представлена в таблице 10.

**Таблица 10** - Частота развития местных рецидивов рака прямой кишки в группах сравнения

Группы	Количество больных	Рецидивы	
		Абс.	%
Основная группа	71	3	4,2 %
Группа контроля	79	3	3,8 %
Всего	150	6	4 %

Как видно из представленной таблицы 10, показатели локо-регионарного контроля после предоперационной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования достоверно не различаются от показателей химиолучевой терапии в режиме классического фракционирования, 95,8% против 96,2%,  $p>0,05$ .

Средний срок до возникновения местного рецидива составил  $23,17\pm 3,45$  месяца после окончания курса ХЛТ. В основной группе этот показатель составил  $26,33\pm 5,2$  месяца, а в группе контроля –  $20\pm 4,7$  месяца,  $t=0,901$ ,  $p=0,419$ .

В нашем исследовании отдаленные метастазы после проведенного комплексного лечения были диагностированы у 47 (31,3%) из 150 больных. Все метастазы возникли при медиане прослеженности  $15\pm 3,6$  месяцев (от 5 до 42 месяцев).

В таблице 11 представлены данные о частоте возникновения отдаленных метастазов у больных в исследуемых группах.

**Таблица 11** - Частота развития отдаленных метастазов у больных МРРПК в исследуемых группах

Группы	Всего больных	Метастазы	
		Абс.	%
Основная группа	71	20	28,2 %
Группа контроля	79	27	34,2 %

Как видно из таблицы 11, в основной группе отдаленные метастазы были диагностированы у 20 (28,2%) больных, а в контрольной – у 27 (34,2%),  $p=0,429$ .

Для определения факторов риска развития отдаленных метастазов у больных с местнораспространенным раком прямой кишки был проведен однофакторный анализ в изучаемых группах.

Факторы риска развития отдаленных метастазов у пациентов МРРПК в сравниваемых группах показаны в таблице 12.

**Таблица 12** - Факторы риска развития отдаленных метастазов у всех больных включенных в исследования (однофакторный дисперсионный анализ)

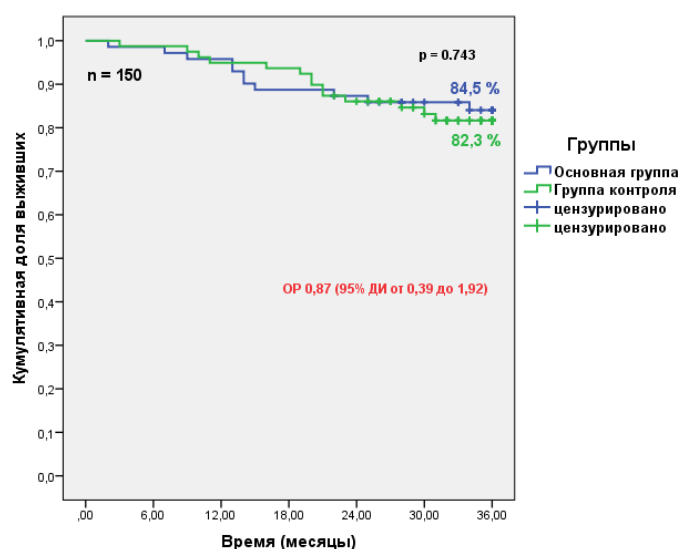
Факторы		F	p	ОР	95% ДИ
Пол	муж жен	0,008	0,927	1,02	0,63-1,65
Возраст	51-82 20-50	0,664	0,416	1,28	0,69-2,39
N статус	N+ N-	6,115	<b>0,015</b>	4,36	0,65-9,12
Глубина инвазии опухоли (T)	T <sub>4a-b</sub> T <sub>3c-d</sub>	4,619	<b>0,033</b>	1,96	1-3,84

Дифференцировка опухоли	G3 – G4 G1 – G2	5,359	<b>0,022</b>	1,74	1,1-2,77
Степень лечебного патоморфоза	I-II степень III-IV степень	5,821	<b>0,017</b>	1,95	1,08-3,51
Локализация опухоли в прямой кишке	н/а с/а – в/а	0,769	0,374	0,79	0,48-1,32
CRM статус	CRM+ CRM-	0,024	0,877	0,935	0,4-2,16

Однофакторный дисперсионный анализ показал, что основными факторами, влияющими на вероятность возникновения отдаленных метастазов у больных в группах сравнения были следующие:

- Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (N+): F=6,115, p=0,015, ОР=4,36 95% ДИ от 0,65 до 9,12
- Глубина инвазии первичной опухоли (T4<sub>a-b</sub>): F=4,619, p=0,033, ОР=1,96 95% ДИ от 1 до 3,84
- Степень дифференцировки опухолевых клеток (G3-4): F=5,359, p=0,022, ОР=1,74 95% ДИ от 1,1 до 2,77
- Степень лечебного патоморфоза по данным анализа материала операции (I-II степень): F=5,821, p=0,017, ОР=1,95 95% ДИ от 1,08 до 3,51

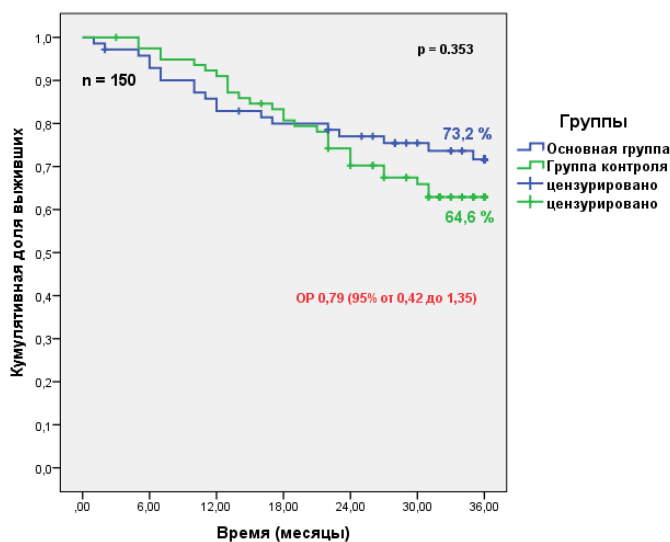
Медиана наблюдения за всеми 150 пациентами составила 36 (95% ДИ от 35 до 38,5) месяцев. Показатели общая трехлетняя выживаемость больных в сравниваемых группах представлена на рисунке 5.



**Рисунок 5** - Общая трехлетняя выживаемость больных в сравниваемых группах

Сравнительный анализ данных не показал достоверных различий в трёхлетних показателях общей выживаемости между основной и контрольной группами. Среди больных основной группы она составила 84,5%, тогда как у пациентов в группе контроля – 82,3%, (Log-Rank test:  $p=0,743$ , ОР 0,87, 95% ДИ 0,39-1,92).

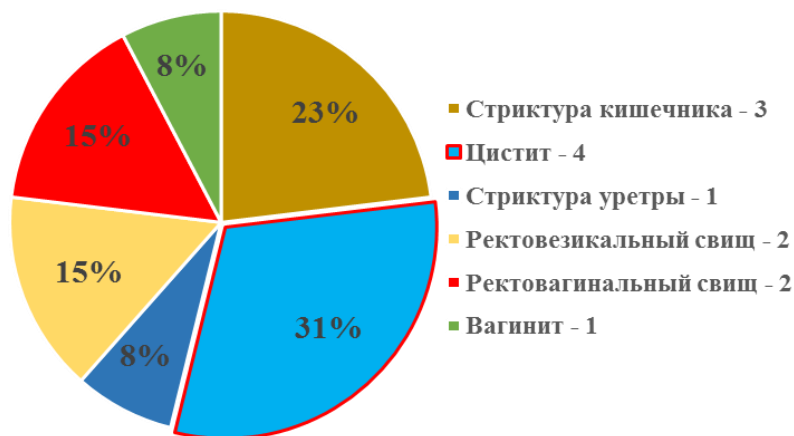
Медиана выживаемости без прогрессирования среди больных основной и контрольной групп составила 34 (95% ДИ от 31,5 до 36) месяца. Показатели выживаемости без прогрессирования у больных в сравниваемых группах показаны на рисунке 6.



**Рисунок 6** - Выживаемость без прогрессирования у больных в сравниваемых группах

Сравнительный анализ приведенных данных не показал статистически значимых различий в показателях выживаемости без прогрессирования между основной и контрольной группами. Трёхлетний показатель выживаемости без прогрессирования у больных в основной группе составил 73,2%, а в группе контроля – 64,6%, (Log-Rank test:  $p=0,353$ , ОР 0,79, 95% ДИ 0,42-1,35).

В наших наблюдениях поздние лучевые повреждение были зафиксированы у 13 (8,7%) больных: 5 (7%) в основной группе и 8 (10,1%) – в группе контроля,  $p=0,705$ . Наиболее часто это были повреждения желудочно-кишечной тракта – у 7 (4,7%) больных. Повреждение органов мочевыделительной системы наблюдалось в 5 (3,3%) случаях. Лучевое повреждение органов репродуктивной системы отмечалось у 1 (1%) пациентки (Рисунок 7).



**Рисунок 7** - Распределение больных в зависимости от вида лучевых повреждений, n=13

При однофакторном дисперсионном анализе таких факторов прогноза как технологии ЛТ (VMAT и IMRT) и режим фракционирования статистически значимого влияния на частоту развития поздних лучевых повреждений выявлено не было,  $p=0,350$ , и  $p=0,081$ , соответственно. Срок до развития поздних лучевых повреждений в основной группе в среднем составил  $46,6 \pm 7,91$  недель после окончания курса ХЛТ, а в группе контроля –  $49,5 \pm 6,34$  недель,  $p=0,928$ .

### ВЫВОДЫ

1. Анализе данных МРТ после окончания пролонгированного курса НХЛТ показал, что полный клинический ответ по шкале TRG был отмечен у 2 (2,8%) больных основной группы и у 1 (1,3%) в группе контроля, регрессия опухоли II-III степени была зафиксирована – у 57 (80,3%) и 59 (74,7%) соответственно,  $p=0,414$ , IV-V степени – у 12 (80,3%) против 19 (74,7%) соответственно,  $p=0,281$ .

2. Сопоставление результатов МРТ, выполненных до начала и после окончания пролонгированного курса НХЛТ, показало статистически значимое ( $p=0,0001$ ) увеличение расстояния между дистальной границей опухоли и анальным краем в основной и контрольной группах. Проведение НХЛТ также позволило достичь статистически значимого ( $p=0,0001$ ) сокращения протяженности опухоли в основной и контрольной группах.

3. При сравнительной оценке степени выраженности лечебного патоморфоза в удалённой опухоли в сравниваемых группах статистически значимые различия выявлены не были. Лечебный патоморфоз I и II степени был зарегистрирован у 42 (59,2%) больных основной группы и у 52 (65,8%) в группе контроля,  $p=0,4$ . Лечебный патоморфоз III степени был зарегистрирован у – 16 (22,5%) и 15 (19%) больных, соответственно,  $p=0,593$ . Полный лечебный патоморфоз был зарегистрирован у 13 (18,3%) больных основной группы и 15 (15,2%) в группе контроля,  $p=0,916$ .

4. Анализ результатов токсичности НХЛТ показал, что применение режима гипофракционирования не увеличивает частоту развития ранних лучевых повреждений и

гематологической токсичности. Эти показатели также статистически значимо не различались при применении различных технологий лучевой терапии (IMRT или VMAT),  $p > 0,05$ .

5. Поздние лучевые повреждения были зафиксированы у 13 (8,7%) больных: у 5 (7%) в основной группе и у 8 (10,1%) в группе контроля,  $p = 0,705$ . При однофакторном дисперсионном анализе влияние таких факторов, как технология ЛТ (VMAT и IMRT) и режим фракционирования, на частоту развития поздних лучевых повреждений выявлено не было,  $p = 0,350$ , и  $p = 0,081$ , соответственно.

6. Продолжительность пролонгированного курса ХЛТ в основной группе составила 22,6 (95% ДИ, от 21,94 до 23,18) календарных дней, в группе контроля этот показатель составил 38,8 (95% ДИ, от 38,12 до 39,54) календарных дней,  $p = 0,0001$ . Таким образом, применение гипофракционного режима лучевой терапии позволяет сократить продолжительность курса НХЛТ, в среднем, на 16 дней. Уменьшение количества сеансов ЛТ в 2,8 раза (10 против 28) позволяет снизить нагрузку на радиотерапевтическое оборудование, увеличив его пропускную способность, а также уменьшить амортизацию оборудования, продлив его срок эксплуатации.

7. Трёхлетние показатели общей выживаемости в основной группе составили 84,5%, а в группе контроля 82,3%,  $p = 0,743$ , ОР 0,87 (95% ДИ, от 0,39 до 1,92), показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования – 73,2% против 64,6%,  $p = 0,353$ , ОР 0,79 (95% ДИ, от 0,42 до 1,35), а частота развития локорегионарных рецидивов – 4,2% против 3,8%,  $p = 0,954$ , ОР 1,05 (95% ДИ, от 0,21 до 5,22), соответственно.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ткачев, С.И. Неoadьювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки в режиме гипофракционирования (клиническое наблюдение) / С.И. Ткачев, А.С. Абдужаппаров, В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков, Ж.М. Мадьяров // Тазовая хирургия и онкология. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 48-56.

2. Абдужаппаров, А.С. Непосредственные результаты пролонгированного курса неoadьювантной химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки: сравнение классического и гипофракционного режимов / А.С. Абдужаппаров, С.И. Ткачев, В.А. Алиев, Д.С. Романов, А.В. Назаренко, Ю.А. Барсуков, Т.Н. Борисова, В.В. Глебовская // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2020. – Т. 65. – № 2. – С. 34-43.

3. Абдужаппаров, А.С. Результаты неoadьювантной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком прямой кишки. Сравнительная эффективность режимов гипофракционирования и классического фракционирования / А.С. Абдужаппаров, С.И. Ткачев, В.А. Алиев, Д.С. Романов, Ж.М. Мадьяров, В.В. Глебовская // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10. – №2. – С. 19-27.