

А.С. Абдужаппаров, С.И. Ткачев, В.А. Алиев, Д.С. Романов, А.В. Назаренко, Ю.А. Барсуков,
Т.Н. Борисова, В.В. Глебовская

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО КУРСА НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ: СРАВНЕНИЕ КЛАССИЧЕСКОГО И ГИПОФРАКЦИОННОГО РЕЖИМОВ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Контактное лицо: А.С. Абдужаппаров, md.abror@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнение эффективности гипофракционного и классического режимов лучевой терапии в неoadъювантном пролонгированном курсе химиолучевой терапии (ХЛТ) больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК).

Материал и методы: Данная работа основана на ретроспективном анализе базы данных больных МРРПК, которым с 2013 по 2017 гг. был проведен пролонгированный курс неoadъювантной ХЛТ с последующим оперативным вмешательством. Больные были разделены на две группы: первая (основная) группа, 71 больной МРРПК, которым в рамках неoadъювантного лечения был осуществлен курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 40 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м² в два приема ежедневно в будние дни. Во вторую группу (группа контроля) было включено 79 больных МРРПК, которым был осуществлен курс ХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 44 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 50–58 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м² в два приема в дни проведения лучевой терапии.

Результаты: Средняя продолжительность пролонгированного курса ХЛТ в основной группе составила 22,6 календарных дней, в группе контроля — 38,8, $p = 0,0001$. Лечебный патоморфоз III степени в основной группе был зафиксирован в 23 % случаев, а IV степени — в 18 %, в группе контроля эти показатели составили 19 % и 15 % соответственно, $p = 0,4$. Понижение стадии опухолевого процесса было зафиксировано у 50 (70,4 %) пациентов в основной группе и у 47 (59,5 %) пациентов в группе контроля, $p = 0,16$. В частоте развития и в степени тяжести случаев гематологической и местной токсичности статистически значимых различий не наблюдалось.

Заключение: Результаты нашего исследования подтверждают, что использование пролонгированного курса неoadъювантной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования не ухудшает онкологические результаты, не увеличивает частоту и степень тяжести ранних и поздних лучевых повреждений, но при этом сокращает продолжительность курса лечения на две недели. Режим гипофракционирования может рассматриваться как альтернативный и не уступающий классическому режиму в неoadъювантном курсе ХЛТ больных МРРПК.

Ключевые слова: неoadъювантная химиолучевая терапия, местнораспространенный рак прямой кишки, гипофракционный режим, пролонгированный курс

Для цитирования: Абдужаппаров А.С., Ткачев С.И., Алиев В.А., Романов Д.С., Назаренко А.В., Барсуков Ю.А., Борисова Т.Н., Глебовская В.В. Непосредственные результаты пролонгированного курса неoadъювантной химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки: сравнение классического и гипофракционного режимов. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):34-43.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-34-43

Введение

Злокачественные новообразования прямой и ободочной кишки по своей распространенности и смертности относятся к группе лидирующих онкологических заболеваний. В 2018 г. в мире зарегистрировано примерно 1,8 млн новых случаев заболевания колоректальным раком — 1 022 800 у мужчин и 817 000 у женщин [1]. В России отмечается достаточно высокий уровень заболеваемости и смертности от рака прямой кишки (РПК). В 2017 г. в общей структуре онкологической заболеваемости в России РПК составил 4,9 %, а в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований РПК занял шестое место, что составило 5,6 %, (11,31 на 100 тыс. населения) [2].

До 1980-х гг. у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) были высокие показатели частоты развития как местного рецидива, так и отдаленных метастазов. Чтобы решить эту проблему, была разработана методика оперативного вмешательства в объеме полной мезоректумэктомии (ТМЕ — total mesorectal excision). Результаты исследо-

вания хирургов из онкологического центра Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, США показали улучшение результатов 5-летнего локарегионарного контроля на 8,1 % и 5-летнего показателя общей выживаемости — до 68 % у больных МРРПК [3, 4]. Параллельно с этим проводились многочисленные исследования применения неoadъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) у данной группы больных. В исследовании EORTC Radiotherapy Group Trial 22921 было продемонстрировано, что у больных, получивших НХЛТ и предоперационную лучевую терапию в монорежиме, частота развития местного рецидива в течение 5 лет после операции составила 8,7 % (95 % ДИ, от 4,9 до 12,6) и 17,1 % (95 % ДИ, от 12,3 до 21,9) соответственно, $p = 0,002$. При этом показатели частоты выполнения сфинктер-сохраняющих операций составили 52,8 % против 50,5 %, $p = 0,47$, 5-летние показатели общей выживаемости — 65,8 % и 64,8 %, $p = 0,84$, а 5-летние показатели выживаемости без признаков прогрессирования болезни — 58,2 % и 54,4 % $p = 0,52$ соответственно [5, 6]. В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

[7] и Ассоциации онкологов России (АОР), НХЛТ с последующей ТМЕ в настоящее время рекомендуется в качестве стандарта лечения больных МРРПК.

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 при МРРПК остаются невысокими — 59–77 % [8]. Серия рандомизированных исследований (проанализированы отдаленные показатели безрецидивной выживаемости у пациентов с и без полного патологического ответа, включённых в исследование, представленных в 27 статьях в PubMed, Medline и Embase, основанных на 17 различных базах данных) продемонстрировала, что у пациентов с полным морфологическим ответом (pCR) после НХЛТ были достигнуты лучшие 5-летние показатели выживаемости без признаков болезни по сравнению с пациентами, у которых pCR не была достигнута (83,3 % против 65,6 % ОР 0,44; 95 % ДИ 0,34–0,57; $p < 0,0001$) [9, 10]. Целью последующих клинических исследований была попытка увеличения частоты достижения pCR в основном путем добавления новых противоопухолевых препаратов и последовательности химиотерапии и лучевой терапии в схемах НХЛТ. Так, в рандомизированном исследовании II фазы Grupo Cáncer de Recto 3 108 пациентов с МРРПК были разделены на 2 группы: группа А ($n = 52$), в которой пациентам проводили курс ХЛТ с последующей операцией, спустя 5–6 нед после его окончания и 4 цикла адъювантной химиотерапии в режиме CapOx; пациентам группы Б ($n = 56$) проводили 4 курса индукционной химиотерапии, также в режиме CapOx с последующей ХЛТ и оперативным вмешательством спустя 5–6 нед после окончания ХЛТ. Частота достижения pCR составила 13 % в группе А и 14 % в группе Б, $p = 0,94$, частота выполнения R₀ резекции — 87 % против 86 % соответственно, $p = 0,40$. Понижение стадии опухолевого процесса (определяется как более низкая патологическая стадия pT по сравнению с клинической стадией cT до лечения) составила 58 % и 43 % ($p = 0,13$) соответственно. При среднем периоде наблюдения 22 мес 18-месячные показатели выживаемости без прогрессирования составили 82 % (95 % ДИ, от 65 % до 91 %) для группы А и 76 % (95 % ДИ, от 61 % до 86 %) для группы Б. Показатели 18-месячной общей выживаемости составили 89 % (95 % ДИ, от 76 % до 96 %) и 91 % (95 % ДИ, от 79 % до 96 %) для групп А и Б соответственно. У шести пациентов (11,5 %) в группе А было зафиксировано прогрессирование заболевания (у 1 — местный рецидив, у 5 — отдаленные метастазы), в группе Б у 11 (19,6 %) пациентов были 1 местный рецидив, у 10 отдаленные метастазы; $p = 0,248$ [11].

Совершенствование технологий подведения дозы ионизирующего излучения, а именно использование лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT — Intensity-Modulated Radiotherapy), стало золотым стандартом для радикального лечения больных с опухолями тазовой локализации, особенно у больных раком предстательной железы, анального канала, и другие [12, 13]. Использование IMRT позволяет достичь более высоких показателей индексов конформности и гомогенности, чем менее совершенные мето-

дики лучевой терапии. В нескольких исследованиях сравнили дозиметрические параметры планов IMRT и 3D-конформной лучевой терапией у больных раком прямой кишки. Было показано, что IMRT ассоциируется с подведением меньшей дозы ионизирующего излучения к критическим структурам — тонкой кишке (медиана дозы 24,1 Гр против 28,6 Гр при 3D CRT) и мочевому пузырю (медиана 38,3 Гр против 42,6 Гр при 3D CRT) [14, 15]. Это также приводит к улучшению клинических результатов в виде уменьшения частоты развития острой токсичности со стороны органов пищеварительной, мочевыделительной систем и кожи [16, 17]. Несмотря на преимущества планирования лучевой терапии по технологии IMRT, 3D-CRT все еще остается рекомендованным техническим стандартом для лечения больных раком прямой кишки в силу значительно большей стоимости лечения с применением IMRT-технологий [18].

В Швеции было проведено 2 крупных рандомизированных исследования (Birgisson et al и Pollack et al.), включивших в себя 1406 пациентов. Было доказано, что функция сфинктера ухудшается при неоадъювантной лучевой терапии больных РПК. При неоадъювантной лучевой терапии случаи анальной инконтиненции встречались почти в два раза чаще по сравнению с одним только хирургическим вмешательством — 26 % и 57 % ($p = 0,013$) соответственно [19, 20]. К сожалению, в исследованиях, в которых сравнивали методику IMRT с 3D CRT, не была проанализирована лучевая нагрузка на внутренние сфинктеры.

Современная методика лучевой терапии IMRT, а также её аналог — VMAT (volume-modulated arc therapy) позволяют значительно снизить среднюю дозу на анальные сфинктеры: 35,3 Гр при локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки по сравнению 45 Гр при использовании 3D CRT [21]. IMRT позволяет сосредоточить более высокие дозы ионизирующего излучения в опухоли, минимизируя дозу в окружающих нормальных тканях. По сравнению с традиционной 2D или 3D лучевой терапией, IMRT показала схожее покрытие мишени со снижением дозы в тонкой кишке, мочевом пузыре, костях таза и головках бедренных костей. В мета-анализе Hartley были рассмотрены 3157 больных раком прямой кишки и было обнаружено, что применение IMRT имеет потенциал для увеличения дозы в первичной опухоли и других объёмах облучения при уменьшении дозы в окружающих здоровых органах [22, 23]. В исследовании VENA также сравнили результаты применения VMAT и IMRT у пациентов с МРРПК при НХЛТ. Было показано, что VMAT обеспечивает такой же охват клинической мишени, как и IMRT, но при этом применение VMAT позволило снизить объем и дозу облучения тонкой кишки и мочевого пузыря, тем самым снижая токсичность лечения и улучшая качество жизни пациента [24]. Это указывает на то, что VMAT может быть методом выбора при НХЛТ больных МРРПК. В настоящее время считается необходимым проведение дополнительных исследований для доказательства данной гипотезы.

Интересным и дискуссионным остается вопрос о выборе химиотерапевтических препаратов фторпи-

римидинного ряда для НХЛТ при МРРПК. В 2011 г. в исследовании ASCO NASBP R-04 было впервые произведено сравнение противоопухолевого действия капецитабина и 5-фторурацила (5-ФУ) как лекарственных составляющих предоперационной химиолучевой терапии больных раком прямой кишки. Его результаты показали отсутствие значимых различий в частоте pCR ($p = 0,12$) и в частоте ранних лучевых повреждений третьей и четвертой степени ($p = 0,86$) между капецитабином и 5-ФУ, что подтверждает возможность использования капецитабина в рамках предоперационной ХЛТ МРРПК [25].

Опубликованное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы [26] также подтвердило целесообразность применения капецитабина в адъювантной и неoadъювантной ХТ и ХЛТ у больных МРРПК. Их результаты показали, что при сравнении капецитабина и 5-ФУ не было получено статистически значимых различий в 3-летних показателях выживаемости без прогрессирования (75 % и 67 %, $p = 0,084$) и в частоте развития местных рецидивов (6 % и 7 %, $p = 0,67$). Таким образом, капецитабин может рассматриваться как адекватная альтернатива 5-ФУ в схемах адъювантной и неoadъювантной ХЛТ у пациентов с ММРПК.

Для лечения больных местнораспространённым резектабельным раком прямой кишки II–III стадии рекомендуется также проведение короткого предоперационного курса дистанционной лучевой терапии (ККЛТ) с разовой очаговой дозой (РОД) 5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр, либо пролонгированного курса ХЛТ (ПКХЛТ) с РОД 1,8 / 2 Гр до СОД 50,4 / 50 Гр за 28 / 25 фракций, в комбинации с фторпиримидинами с последующим оперативным вмешательством [27].

Хотя ККЛТ и ПКХЛТ использовались параллельно более 20 лет, неясно, какой режим предоперационной лучевой терапии обеспечивает лучший локорегионарный контроль и улучшает отдаленные результаты. Два мета-анализа [28, 29] показали, что с точки зрения частоты выполнения сфинктер-сохраняющих операций, показателей локального контроля, острой токсичности III–IV степени, частоты резекции R_0 и частоты снижения стадии заболевания, ККЛТ так же эффективен, как и ПКХЛТ в лечении больных МРРПК. В рандомизированном исследовании Latkauskas et al. [30], опубликованном в 2017 г., было произведено сравнение пятилетних результатов в группах ПКХЛТ ($n = 72$) и ККЛТ ($n = 68$). В данном исследовании было установлено, что показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 67 % и 45 % соответственно, $p = 0,013$, а 5-летней общей выживаемости — 79 % и 62 % соответственно, $p = 0,015$. Интерпретируя эти результаты, можно сказать, что показатели 5-летней общей выживаемости и локального контроля статистически достоверно лучше в группе ПКХЛТ, чем в группе ККЛТ. Тем не менее, в другом исследовании, Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04 [31], показано, что различия в показателях 5-летнего локального контроля (7,5 % в группе ПКХЛТ и 5,7 % в группе ККЛТ) и общей выживаемости (70 % в группе ПКХЛТ и 74 % в группе ККЛТ, $p = 0,62$) были незначимы.

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологи им. Н.Н. Блохина Минздрава России для лечения больных МРРПК было предложена новая методика лучевой терапии: гипофракционный курс (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 40 Гр на первичную опухоль) в НХЛТ по пролонгированной программе. Гипофракционированный курс по эквивалентной дозе не уступает классическому фракционированию (1,8–2 Гр; 56 Гр). Согласно линейно-квадратичной модели, при вычислении биологически эквивалентной дозы на первичную опухоль для вышеуказанного гипофракционного курса при выборе значения $\alpha/\beta = 3$ Гр СОД соответствует 56 иГр.

Основываясь на этой ситуации, мы провели сравнение непосредственных результатов лечения больных МРРПК, прошедших курс НХЛТ по пролонгированной программе в режиме гипофракционирования и в режиме классического фракционирования.

Материал и методы

Данная работа основана на ретроспективном анализе базы данных больных МРРПК ($>T_{3b}$ EMVI+ CRM+, либо T_4), которым с 2013 по 2017 гг. был проведён пролонгированный курс НХЛТ с последующим оперативным вмешательством. Диагноз «местнораспространённый рак прямой кишки» был установлен на основании следующих клинических, лабораторных и диагностических мероприятий: пальцевое ректальное исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, магнитно-резонансная томография органов малого таза, рентгенография органов грудной клетки.

Больные были разделены на две группы: первая (основная) группа — 71 больной МРРПК, которым в рамках неoadъювантного лечения был осуществлён курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 40 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м² в два приёма ежедневно в будние дни.

Во вторую группу (группа контроля) было включено 79 больных МРРПК, которым был осуществлён курс ХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 44 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 50–58 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м² в два приёма в дни проведения лучевой терапии.

Спустя 9,5 нед после окончания курса НХЛТ проводилась контрольная МРТ органов малого таза для оценки эффекта (была использована шкала оценки степени регрессии опухоли при МРТ TRG (tumor regression grade)). При получении удовлетворительного ответа опухоли на терапию вторым этапом выполняли хирургическое вмешательство. При получении неудовлетворительного клинического ответа (положительный край резекции CRM+ или большое количество сохранных опухолевых клеток на фоне замещения фиброзом менее 50 % объёма первичной опухоли) пациентам назначали 2–6 курсов консолидирующей химиотерапии по схеме CapOx с последующим выполнением хирургического вмешательства.

Таблица 1

Характеристики 150 пациентов в исследуемых группах
Characteristics of 150 patients in the studying groups

Показатель		Основная группа n = 71 (%)		Группа контроля n = 79 (%)		p
Пол	мужской	44 (62)		43 (54,43)		0,443
	женский	27 (38)		36 (45,57)		
Возраст	до 40	8 (11,27)	средний возраст 58,14 (20–79)	10 (12,66)	средний возраст 56,22 (24–82)	0,293
	41–50	8 (11,27)		9 (11,4)		
	51–60	24 (33,8)		29 (36,7)		
	61 и старше	31 (43,66)		31 (39,24)		
mrT	T _{3c}	12 (16,9)		17 (21,52)		0,475
	T _{3d}	6 (8,45)		8 (10,13)		0,944
	T _{4a}	34 (47,89)		32 (40,5)		0,364
	T _{4b}	19 (26,76)		22 (27,85)		0,882
mrN	N ₀	7 (9,86)		5 (6,33)		0,622
	N ₁	32 (45,07)		20 (25,32)		0,018
	N _{2a}	28 (39,44)		34 (43,03)		0,779
	N _{2b}	4 (5,63)		20 (25,32)		0,002
Стадия	II	7 (9,86)		5 (6,33)		0,622
	III B	29 (40,84)		27 (34,17)		0,400
	III C	35 (49,3)		47 (59,5)		0,211
Локали- зация	нижнеампулярный отдел	29 (40,84)		32 (40,51)		0,967
	среднеампулярный отдел	37 (52,11)		42 (53,16)		0,898
	верхнеампулярный отдел	5 (7,04)		5 (6,33)		0,879

Из исследования были исключены пациенты с наличием отдаленных метастазов и/или с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями (анемия тяжелой степени, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность в стадии декомпенсации и.т.д.), при котором ХЛТ или оперативное вмешательство были противопоказаны.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS v. 22 и программы Microsoft® Excel® 2017. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Сравнение групп по факторам, представленным численными переменными, проводили в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при негауссовом распределении независимых признаков — U-критерий Манна-Уитни. Во всех случаях анализ проводили с двусторонним значением p.

Результаты

В ретроспективное исследование были включены 150 пациентов, прошедших комплексное лечение по поводу МРРПК. Характеристики исследуемых групп больных представлены в табл. 1.

Все пациенты до начала лечения были комплексно обследованы. Физикальное обследование включало пальцевое ректальное исследование; лабораторная диагностика включала развернутые клинический и биохимический анализы крови, исследование свёртывающей системы крови. В комплекс инструментальной диагностики входили: тотальная колоноскопия с биопсией, магнитно-резонансная томография органов малого таза, ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки для исключения метастатического поражения легких. Результаты морфологического исследования опухоли в группах сравнения представлены в рис. 1.

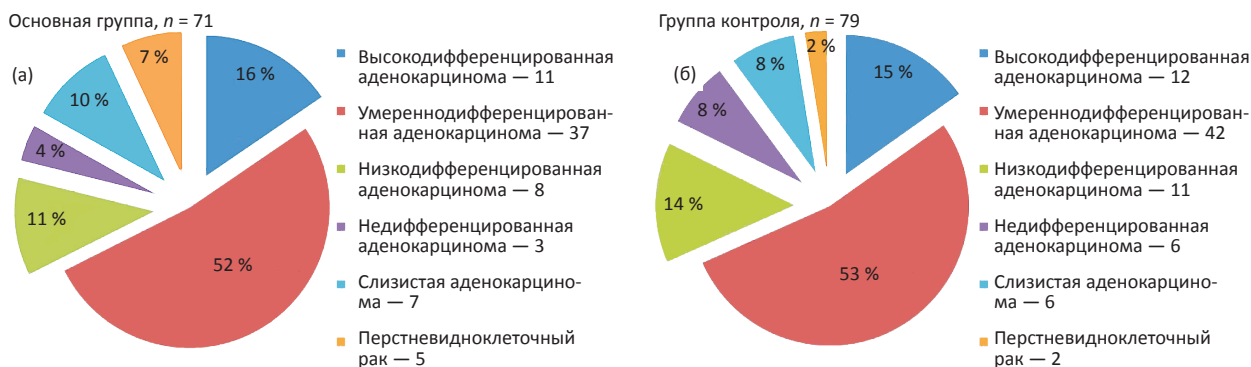


Рис. 1. Морфологическая структура и степень дифференцировки опухолей в основной группе (а) и в группе контроля (б), n = 150
 Fig.1. Morphological structure and degree of differentiation of the tumors in the main group (a) and in the control group (b), n = 150

Таблица 2

Результаты МРТ-исследований у 150 пациентов в исследуемых группах
Results of the MRI studies in 150 patients in the studying groups

Показатель	Основная группа n = 71 (%)	Группа контроля n = 79 (%)	p
Расстояние опухоли от анального края (мм):			
нижнеампулярный отдел (среднее)	33,4 ± 12,6	33,9 ± 11,4	0,866
среднеампулярный отдел (среднее)	71,5 ± 14,5	65,9 ± 10,6	0,854
верхнеампулярный отдел (среднее)	109 ± 9,5	103 ± 1,8	0,743
Протяженность опухоли:			0,818
от 2 до 5 см	23 (32,4)	27 (34,2)	
более 5 см	48 (67,6)	52 (65,8)	
CRM +:	65 (91,6)	73 (92,4)	0,848
за счет самой опухоли	50 (70,4)	54 (68,4)	0,784
за счет мтс поражённого лимфатического узла	15 (21,1)	19 (24,1)	0,670
EMVI +:	53 (74,7)	57 (72,2)	0,730
Инфильтрация или прорастание в органы и структуры (T _{4b}):			
в мочевой пузырь	2 (2,8)	2 (2,5)	0,690
в предстательную железу	2 (2,8)	2 (2,5)	0,690
в семенные пузырьки	3 (4,2)	4 (5,1)	0,885
в стенки шейки матки	2 (2,8)	2 (2,5)	0,690
в стенки влагалища	6 (8,5)	6 (7,6)	0,914
в тело матки	2 (2,8)	4 (5,1)	0,777
в яичники	2 (2,8)	1 (1,3)	0,926
в леваторы, внутренние и наружные сфинктеры	9 (12,7)	12 (15,2)	0,836

МРТ малого таза перед планированием ХЛТ позволяет определить локализацию, протяжённость, глубину инвазии опухоли, оценить состояние регионарных лимфатических узлов, а также МРТ-признаки их злокачественного поражения, отстраненность мезоректальной фасции от опухолевой инвазии или поражённых лимфатических узлов и наличие инвазии экстрамуральных сосудов.

Современные режимы МРТ с использованием диффузно-взвешенных изображений могут повысить информативность исследования. Внутривенное контрастирование не повышает информативность оценки распространённости опухоли [32]. Окончательное принятие решение о тактике лечения больных МРРПК возможно только по результатам МРТ.

МРТ малого таза было выполнено всем пациентам перед НХЛТ, интерпретация полученных результатов представлена в табл. 2 (группы равнозначны, для всех параметров $p > 0,05$).

По завершению комплексного обследования все пациенты были обсуждены мультидисциплинарной командой. Решением консилиума всем пациентам на первом этапе было рекомендовано проведение неoadьювантного лучевого лечения в комбинации с приёмом капецитабина 1650 мг/м² ежедневно в будние дни.

Анализ данных из электронной базы ARIA (информационно-управляющая онкологическая система для хранения и редактирования всех данных о пациенте, в том числе изображений) в специальной программе трехмерного дозиметрического планирования Eclipse и архивных материалов отделения радиотерапии показал, что у всех пациентов в исследуемых группах объёмы ионизирующего излучения (СТV₁ и СТV₂) не различались, покрытия 95 % дозы в объёмах РТВ₁ и РТВ₂ были сформированы.

Границы объема облучения были следующие: верхняя граница на уровне позвонка L5, нижняя граница — на 3 см ниже дистального края первичной

опухоли. Объёмы облучения были следующие: GTV — весь объём опухоли и зона его клинического распространения, поражённые регионарные лимфатические узлы, определяемые по данным обследования (МРТ, КТ). Объем лучевого воздействия СТV₁ включал всю мезоректальную клетчатку и все регионарные лимфатические узлы — л/у по ходу общих, внутренних и наружных (у пациентов с распространением первичной опухоли на впереди лежащие органы: мочевой пузырь, простату, матку, влагалище) подвздошных сосудов, а также запираемые. В объём лучевого воздействия СТV₂, включающего в себя GTV с отступом от определяемых при МРТ границ опухоли прямой кишки дистально и проксимально на 2 см и всю мезоректальную клетчатку, дополнительно был включен отступ 1 см на все стороны от поражённых л/у. Планируемый объём облучения РТВ₁ и РТВ₂ — объёмы СТV₁ и СТV₂ соответственно + отступ 0,9–1 см во всех направлениях.

Выбором методики лучевой терапии для пациентов на первом этапе (СТV₁) была технология VMAT (RapidArc) — объёмно-модулированная терапия в геометрии арки. Технология VMAT показала своё превосходство в достижении более конформного распределения дозы, благодаря которому не превышалась допустимая средняя доза на органы риска по сравнению с 3D конформной лучевой терапией (рис. 2). Принципиальной разницы при выборе технологии для лучевой терапии пациентов на втором этапе (СТV₂) между IMRT, VMAT и 3D CRT не было.

Продолжительность пролонгированного курса ХЛТ в основной группе составила 22,6 (95 % ДИ от 21,9 до 23,2) календарных дней, в группе контроля этот показатель составил 38,8 (95 % ДИ от 38,1 до 39,5) календарных дней. Результаты показали, что продолжительность курса ХЛТ в основной группе благодаря гипофракционному режиму удалось сократить в среднем на 2 нед ($p = 0,0001$).

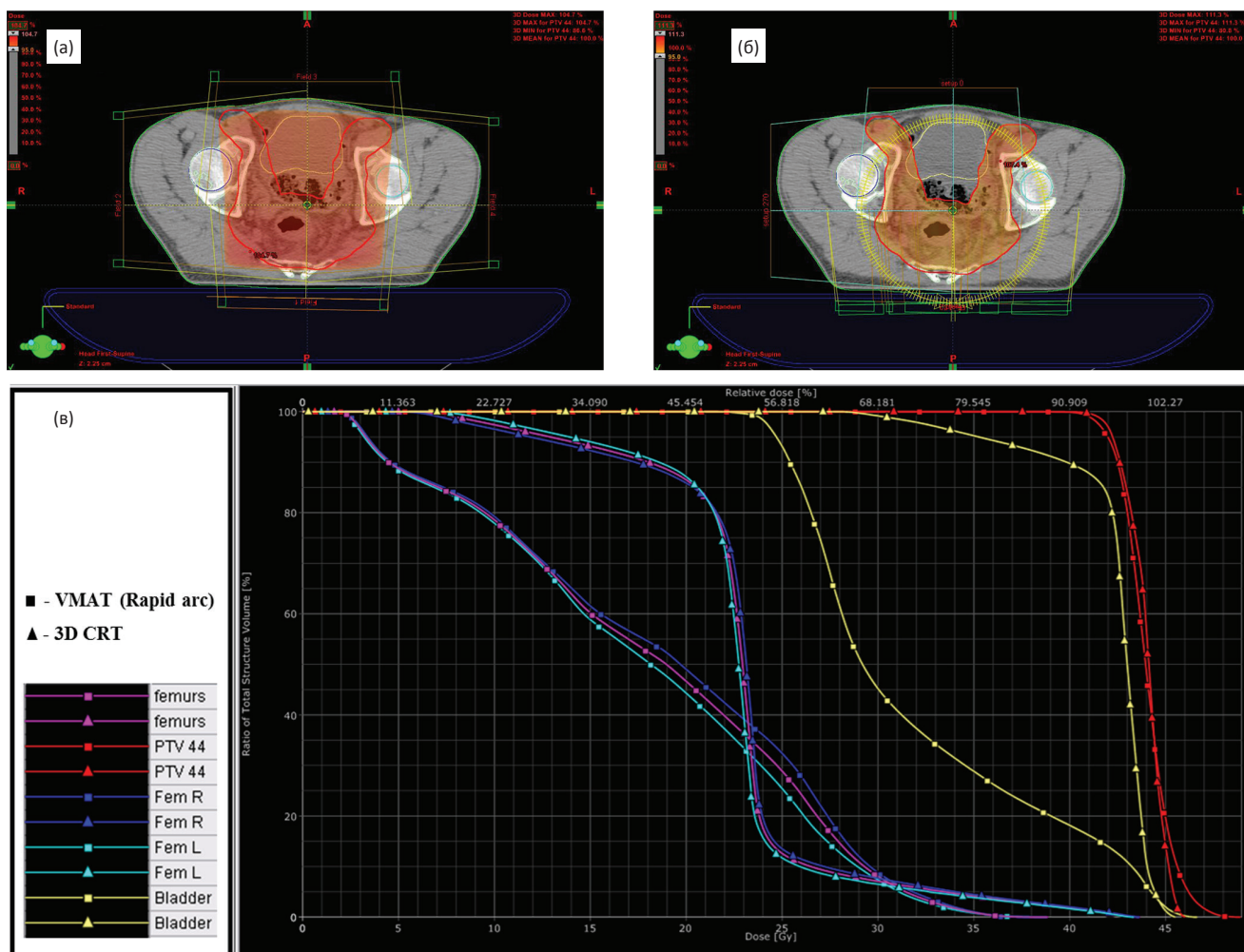


Рис. 2. Пример дозного распределения лечебных планов пациента Н., 59 лет, рак прямой кишки $mrT_4N_1M_0$. (а) — план дозного распределения на структуру PTV₁ (PTV 44 — структура, которая получала 44 Гр) с 95 % покрытием по технологии 3D CRT; (б) — план, выполненный с использованием технологии VMAT (Rapid arc); (в) — сравнительная гистограмма доза-объем распределения на все структуры для планов 3D CRT и VMAT, где наглядно видно, что при 3D CRT средняя доза на мочевой пузырь выше, чем при VMAT, составляя 42,3 Гр против 31,9 Гр при VMAT соответственно

Fig. 2. Example of dose distribution of treatment plans for patient N., 59 years old, rectal cancer $mrT_4N_1M_0$. (a) — a plan for dose distribution to the PTV₁ structure (PTV 44—a structure that received 44 Gy) with 95% coverage using 3D CRT technology; (b) — a plan executed using VMAT (Rapid arc) technology; (v) — comparative histogram dose–volume of distribution to all structures for 3D CRT and VMAT plans, where it is clearly seen that the average dose per bladder for 3D CRT is higher than for VMAT, amounting to 42.3 Gy versus 31.9 Gy for VMAT, respectively

Оценку токсичности, возникшей в результате ХЛТ, проводили по стандартам RTOG/EORTC. С целью оценки гематологической токсичности мы изучали содержание в крови гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов до начала лечения, в период проведения и после окончания лечения. В табл. 3 предоставлена ранняя гематологическая токсичность ХЛТ.

Нами также были изучены местные реакции со стороны кожи и смежных органов малого таза — прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища (табл. 4).

Статистически значимых различий в показателях частоты и степени тяжести ранней гематологической токсичности и ранних лучевых повреждений после окончания ХЛТ у больных МРРПК в основной группе и в группе контроля не наблюдалась ($p > 0,05$).

Для оценки клинического ответа опухоли на ХЛТ всем пациентом спустя 7,2 (95 % ДИ от 6,7 до 7,6) нед была проведена контрольная МРТ органов малого

таза. Для оценки клинического эффекта была использована шкала оценки степени регрессии опухоли при МРТ (tumor regression grade — TRG):

- 1 — отсутствие МР-признаков наличия опухолевой ткани, возможно тотальное замещение объёма опухоли фиброзом;
- 2 — МР-признаки наличия опухолевой ткани, более 50 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;
- 3 — МР-признаки наличия опухолевой ткани, от 25 до 50 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;
- 4 — МР-признаки наличия опухолевой ткани, менее 25 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;
- 5 — отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза.

Результаты оценки клинического ответа на ХЛТ в группах сравнения предоставлены в табл. 5.

Таблица 3

Частота и степень тяжести ранней гематологической токсичности после окончания ХЛТ у 150 больных МРРПК

Frequency and severity of early hematological toxicity after the end of CLT in 150 patients with MRRPC

Показатель	Основная группа n = 71 (%)				Всего (%)
	I	II	III	IV	
Анемия	16 (22,5)	3 (4,2)	0	0	19 (26,8)
Лейкопения	22 (31,0)	5 (7,04)	2 (2,8)	0	29 (40,8)
Нейтропения	23 (32,4)	5 (7,0)	0	0	28 (39,4)
Тромбоцитопения	11 (15,5)	1 (1,4)	0	0	12 (16,9)
Группа контроля n = 79 (%)					
Анемия	19 (24,1)	3 (3,8)	0	0	22 (27,9)
Лейкопения	25 (31,6)	6 (7,6)	3 (3,8)	0	34 (43,0)
Нейтропения	19 (24,1)	5 (6,3)	3 (3,8)	0	27 (34,2)
Тромбоцитопения	13 (16,5)	1 (1,3)	0	0	14 (17,7)

После проведения оценки клинического эффекта ХЛТ все пациенты были повторно обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме. При получении неудовлетворительного клинического ответа (положительный край резекции CRM+ или TRG3-5) пациентам рекомендовалось проведение 2-4 курсов консолидирующей химиотерапии по схеме СарОх с последующим хирургическим вмешательством. На рис. 3 представлено количество пациентов основной и контрольной группы, получивших химиотерапию в режиме консолидации.

Основная группа, n = 71

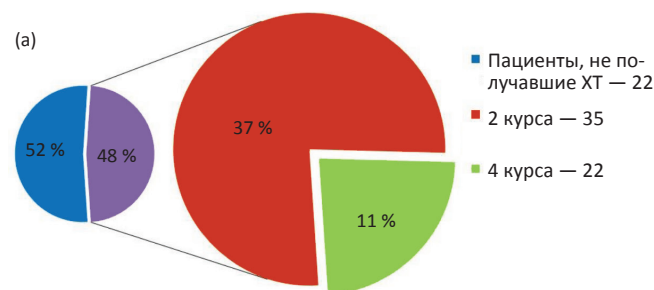


Таблица 4

Частота и степень тяжести ранних лучевых повреждений после окончания ХЛТ у 150 больных МРРПК

Frequency and severity of early radiation injuries after the end of CLT in 150 patients with MRRPC

Показатель	Основная группа n = 71 (%)				Всего (%)
	I	II	III	IV	
Лучевой ректит	26 (36,6)	9 (12,7)	2 (2,8)	0	37 (52,1)
Лучевой цистит	16 (22,5)	2 (2,8)	0	0	18 (25,4)
Лучевой эпителиит	16 (22,5)	1 (1,4)	0	0	17 (23,9)
Лучевой вагинит	2 (2,8)	0	0	0	2 (2,8)
Группа контроля n = 79 (%)					
Лучевой ректит	37 (46,8)	10 (12,7)	0	0	47 (59,5)
Лучевой цистит	16 (20,3)	3 (3,8)	0	0	19 (24,1)
Лучевой эпителиит	20 (25,3)	3 (3,8)	0	0	23 (29,1)
Лучевой вагинит	4 (5,1)	1 (1,3)	1 (1,3)	0	6 (7,6)

Пациентам после окончания курса консолидирующей химиотерапии была проведена контрольная МРТ органов малого таза для оценки клинического эффекта, также была использована шкала TRG для оценки степени регрессии опухоли. Обобщённые результаты контрольной МРТ представлены в табл. 6.

Всем пациентам вне зависимости от того, проводилась ли консолидирующая ХТ или нет, спустя 13,8 (95 % ДИ от 13,1 до 14,6) нед после окончания пролонгированного курса ХЛТ было выполнено хирургическое вмешательство. Одним из важных аспектов

Группа контроля, n = 79

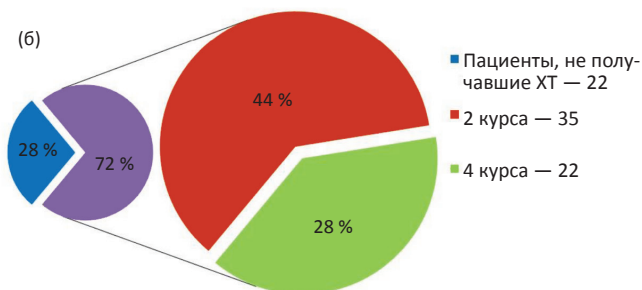


Рис. 3. Количество пациентов, получивших химиотерапию в режиме консолидации в основной группе (а) и в группе контроля (б), n = 150

Fig. 3. The number of patients who received chemotherapy in the consolidation mode in the main group (a) and in the control group (b), n = 150

Таблица 5

Результаты степени регресса опухоли у пациентов после ХЛТ, n = 150

Results of the degree of tumor regression in patients after CLT, n = 150

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

Таблица 6

Обобщённые результаты степени регресса опухоли у пациентов после ХЛТ ± консолидирующая химиотерапия, n = 150

Generalized results of the degree of tumor regression in patients after CLT ± consolidating chemotherapy, n = 150

Показатель	Основная группа n = 71 (%)		Группа контроля n = 79 (%)		p	
	До	После	До	После	До	После
mrTRG:						
TRG 1	2 (2,8)	2 (2,8)	1 (1,3)	1 (1,3)	0,926	0,926
TRG 2	22 (31,0)	25 (35,2)	17 (21,5)	21 (26,6)	0,187	0,253
TRG 3	35 (49,3)	36 (50,7)	42 (53,2)	43 (54,4)	0,636	0,649
TRG 4	11 (15,5)	7 (9,9)	15 (19,0)	10 (12,7)	0,573	0,778
TRG 5	1 (1,4)	1 (1,4)	4 (5,1)	4 (5,1)	0,430	0,430

нашего исследования было изучение степени лечебного патоморфоза. Для его оценки была использована классификация морфологической оценки опухолевого ответа после проведения НХЛТ у больных раком прямой кишки, предложенная 1997 г. О. Dworak et al. В классификации представлено 5 степеней опухолевого ответа:

степень 0 — отсутствие признаков регрессии опухоли;

степень 1 — превалирование опухолевой ткани с очевидными признаками фиброза/васкулопатией (фиброз занимает менее 25 % объема опухоли);

степень 2 — фиброз занимает 25–50 % опухоли;

степень 3 — фиброз занимает более 50 % опухоли;

степень 4 — отсутствие опухолевых клеток (полный патоморфологический ответ).

В табл. 7 представлено распределение пациентов в зависимости от степени лечебного патоморфоза в группах сравнения.

Анализируя полученные данные, сравнимые группы (основная и контрольная) можно разделить на две подгруппы. Первая — пациенты, получившие консолидирующую химиотерапию, вторая — пациенты, которые не получали консолидирующую химиотерапию. Подробный анализ лечебного патоморфоза предоставлен в рис. 4 и 5.

Интерпретируя полученные результаты, следует отметить, что добавление консолидирующей химиотерапии сразу после окончания НХЛТ в основной и в контрольной группе не увеличивает частоту лечебного патоморфоза III и IV степени, $p = 0,669$. Понижение

Таблица 7

Результаты степени регрессии опухоли среди 150 больных при патогистологическом исследовании по Dworak et al

Results of the degree of tumor regression among 150 patients in a pathohistological study by Dworak et al

Показатель	Основная группа $n = 71$ (%)	Группа контроля $n = 79$ (%)	p
Лечебный патоморфоз:			
1 степень	12 (16,9)	20 (25,3)	0,210
2 степень	30 (42,3)	32 (40,5)	0,829
3 степень	16 (22,5)	15 (19,0)	0,593
4 степень	13 (18,3)	12 (15,2)	0,606

стадии опухолевого процесса был зафиксировано у 50 (70,4 %) пациентов в основной группе и у 47 (59,5 %) пациентов в группе контроля, $p = 0,16$.

Результаты нашего исследования показали, что пролонгированный курс НХЛТ в режиме гипофракционирования статистически достоверно не уступает таковому в режиме классического фракционирования в отношении токсичности и непосредственных онкологических результатов.

Заключение

В исследовании проведён ретроспективный анализ непосредственных результатов и токсичности НХЛТ 150 больных местнораспространённым раком прямой кишки. Анализ данных 71 пациента, лучевая терапия которым проводилась в режиме гипофракционирования, и 79 пациентов, лучевая терапия которым

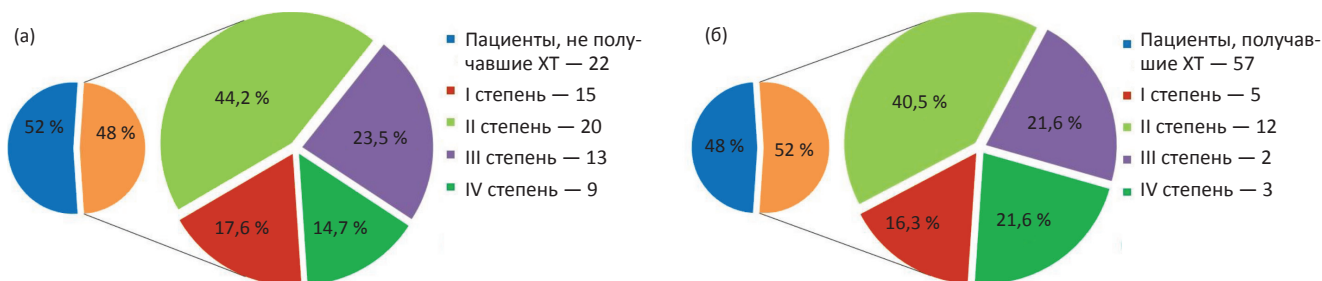


Рис. 4. Степени регрессии опухоли при патогистологическом исследовании в зависимости от того, принималась (а) или не принималась (б) консолидирующая химиотерапия в основной группе, $n = 71$
 Fig. 4. The degree of tumor regression in pathohistological study, depending on whether (a) consolidating chemotherapy was taken or not (b) in the main group, $n = 71$

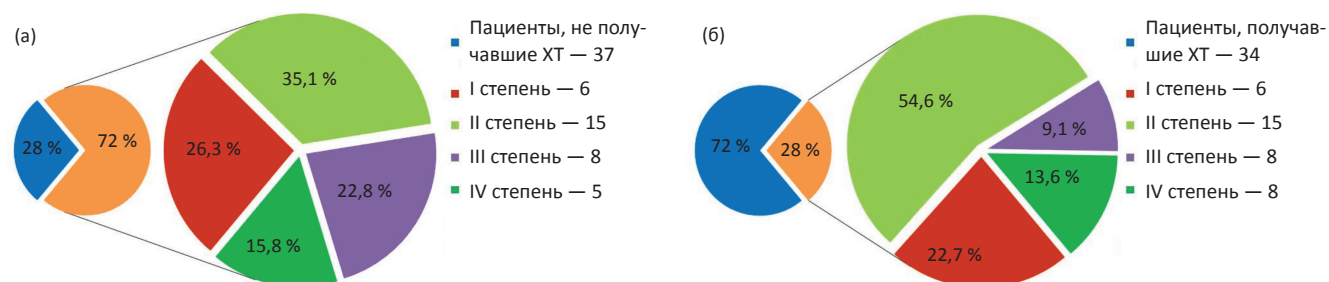


Рис. 5. Степени регрессии опухоли при патогистологическом исследовании в зависимости от того, принималась (а) или не принималась (б) консолидирующая химиотерапия в группе контроля, $n = 79$
 Fig. 5. The degree of tumor regression in pathohistological study, depending on whether (a) consolidating chemotherapy was taken or not (b) in the control group, $n = 79$

была выполнена в классическом режиме фракционирования дозы, не показал значимых различий в показателях гематологической и местной токсичности, а также локальной эффективности, которая была определена по шкале оценки регрессии опухоли TRG на основании данных МРТ-исследований и в соответствии с классификацией морфологической оценки опухолевого ответа по Dworak et al. на полученном послеоперационном материале.

Таким образом, режим гипофракционирования может рассматриваться как альтернативный и не уступающий стандартному режиму фракционирования дозы радиотерапии в пролонгированном курсе НХЛТ больных МРППК. Учитывая длительные очереди на лучевую терапию, сокращение продолжительности курса лучевой терапии при гипофракционном варианте радиотерапии по сравнению со стандартным более чем на 2 недели позволит значительно снизить нагрузку на радиотерапевтические отделения.

Immediate Results of a Prolonged Course of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: a Comparison of Classical and Hypofractional Regimes

A.S. Abdujapparov, S.I. Tkachev, V.A. Aliev, D.S. Romanov, A.V. Nazarenko, Yu.A. Barsukov, T.N. Borisova, V.V. Glebovskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, md.abror@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To compare the effectiveness of the hypofractional and classical modes of radiation therapy in a neoadjuvant prolonged course of chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (LARC).

Material and methods: This work is based on a retrospective analysis of the database of patients with LARC, who from 2013 to 2017 underwent a prolonged course of neoadjuvant chemoradiotherapy with subsequent surgical intervention. Patients were divided into two groups: the first (main) group, 71 patients with LARC, who, as part of the neoadjuvant treatment, underwent a course of chemoradiotherapy (CRT) in the hypofractionation mode (4 Gy, 3 fractions per week, 32 Gy to regional lymph nodes pelvis and up to 40 Gy to the primary tumor) in combination with chemotherapy with capecitabine 1650 mg/m² in two doses daily on weekdays. The second group (control group) included 79 patients with LARC, who underwent CRT in the classical fractionation regimen (2 Gy, 5 fractions per week, 44 Gy to regional pelvic lymph nodes and up to 50–58 Gy to the primary tumor) in combination with capecitabine chemotherapy 1650 mg/m² in two doses on the days of radiation therapy.

Results: The average duration of a prolonged course of CRT in the main group was 22.56 (95 % CI from 21.94 to 23.18) calendar days, in the control group — 38.84 (95 % CI from 38.12 to 39.54), $p = 0.0001$. Pathological response of the III degree in the main group was recorded in 23 % of cases, and of the IV degree in 18 %, in the control group these indicators were 19 % and 15 %, respectively, $p = 0.4$. A decrease in the stage of the tumor process was recorded in 50 (70.4 %) cases in the main group and in 47 (59.5 %) cases in the control group, $p = 0.16$. No statistically significant differences were observed in the incidence and severity of cases of hematological and local toxicity.

Conclusion: The results of our study confirm that the use of a prolonged course of neoadjuvant chemoradiotherapy in hypofractionation mode does not worsen oncological results, does not increase the frequency and severity of early and late radiation injuries, but at the same time reduces the duration of the course of treatment by two weeks. The hypofractionation regimen can be considered as an alternative and not inferior to the classical regimen in the neoadjuvant course of CRT of patients with LARC.

Key words: neoadjuvant chemoradiotherapy, locally advanced rectal cancer, hypofractional regimen, prolonged course

For citation: Abdujapparov AS, Tkachev SI, Aliev VA, Romanov DS, Nazarenko AV, Barsukov YuA, Borisova TN, Glebovskaya VV. Immediate Results of a Prolonged Course of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: a Comparison of Classical and Hypofractional Regimes. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):34-43. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-34-43

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Москва. 2018. 250 с. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MCRI, 2018. 250 p. (in Russ.).]
3. MacFarlane J, Ryall R, Heald R. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993;341(8843):457-60. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90207-W.
4. Enker W, Thaler H, Cranor M, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*. 1995;181(4):335-46.
5. Bosset J, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114-23. DOI: 10.1056/NEJMoa060829.
6. Gérard J, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in t3–4 rectal cancers: results of ffcd 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4620-5. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629.
7. Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Mar;15(3):370-98. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0036.
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative

- chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-40. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
9. Maas M, Nelemans P, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010;11(9):835-44. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
 10. Stipa F, Chessin D, Shia J, Paty P, Weiser M, Temple L, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1047-53. DOI: 10.1245/ASO.2006.03.053.
 11. Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, 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(5):859-65. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8541.
 12. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (Leitlinienprogramm Onkologie). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0 AWMF; 2018. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (date of request 03.10.2019).
 13. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, Berlin JD, Berry JM, Chen YJ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Anal carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:106-20. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0007.
 14. Viani GA, Viana BS, Martin JEC, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: a randomized clinical trial. *Cancer.* 2016;122:2004-11. DOI: 10.1002/cncr.29983.
 15. Kwak Y-K, Lee S-W, Kay CS, Park HH. Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in pelvic radiation therapy with moderate dose. *PLoS One.* 2017;12:e0183339. DOI: 10.1371/journal.pone.0183339.
 16. Huang C-M, Huang M-Y, Tsai H-L, Huang C-W, Ma C-J, Lin C-H, et al. A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *J Radiat Res.* 2017;58:247-59. DOI: 10.1093/jrr/rrw087.
 17. Simson DK, Mitra S, Ahlawat P, Saxena U, Sharma MK, Rawat S, et al. Prospective study of neoadjuvant chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy and 5 fluorouracil for locally advanced rectal cancer — toxicities and response assessment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:519-26. DOI: 10.2147/CMAR.S142076.
 18. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16:874-901. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0061.
 19. Emmertsen KJ, Laurberg S. Bowel dysfunction after treatment for rectal cancer. *Acta Oncol.* 2008;47:994-1003. DOI: 10.1080/02841860802195251.
 20. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenburg EK, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:6199-206. DOI: 10.1200/JCO.2005.14.779.
 21. Dapper H, Rodríguez I, Münch S, Peeken JC, Borm K, Combs SE, et al. Impact of VMAT-IMRT compared to 3D conformal radiotherapy on anal sphincter dose distribution in neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer. *Radiat Oncol.* 2018;13:237. DOI: 10.1186/s13014-018-1187-7.
 22. Hartley A, Ho KF, McConkey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *The British Institute of Radiology.* 2014. DOI: 10.1259/bjr/86650067.
 23. Costi R, Leonardi F, Zanoni D, Violi V, et al. Palliative care and end-stage colorectal cancer management: The surgeon meets the oncologist. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7602-21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7602.
 24. Wen G, Zhang J, Chi F, Chen L, Huang S, Niu S. Dosimetric Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT) in Rectal Carcinoma Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Int J Med Phys Clin Eng & Radiat Oncol.* 2015;04:54-63. DOI: 10.4236/ijmpcero.2015.41008.
 25. Roh M, Yothers G, O'Connell M, Beart R, Pitot H, Shieldset A, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol.* 2011;29(15_suppl):3503-3503. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.3503.
 26. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2012;13:579-88. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X.
 27. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017. July 1;28(suppl. 4):iv22-iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
 28. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, et al. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014;23(4):211-21. DOI: 10.1016/j.suronc.2014.10.003.
 29. Liu SX, Zhou ZR, Chen LX, Yang YJ, Hu ZD, Zhang TS. Short-course Versus Long-course Preoperative Radiotherapy plus Delayed Surgery in the Treatment of Rectal Cancer: a Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(14):5755-62. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5755.
 30. Kairevičė L, Latkauskas T, Tamelis A, Petrauskas A, Paužas H, Žvirblis T, et al. Preoperative long-course chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus short-course radiotherapy without adjuvant chemotherapy both with delayed surgery for stage II-III resectable rectal cancer: 5-year survival data of a randomized controlled trial. *Medicina (Kaunas)* 2017;53(3):150-8. DOI: 10.1016/j.medic.2017.05.006.
 31. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T₃ rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827-33. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
 32. Vliegen RF, Beets GL, von Meyenfeldt MF, Kessels AG, Lemaire EE, van Engelsehoven JM, et al. Rectal Cancer: MR Imaging in Local Staging — Is Gadolinium-Based Contrast Material Helpful? *Radiology.* 2005;234(1):179-88. DOI: 10.1148/radiol.2341031403.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Financing.** The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 28.11.2019. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

Article received: 28.11.2019. **Accepted for publication:** 12.03.2020.