

Профиль токсических проявлений программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки

Ю.А. Барсуков, О.А. Власов, С.И. Ткачев, С.С. Гордеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss.netoncology@gmail.com

Цель исследования — изучить профиль токсических проявлений программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки.

Материалы и методы. Исследование основано на ретроспективном анализе проспективно собранной базы данных. Включались пациенты с резектабельным раком прямой кишки и стадиями заболевания cT2–3N0M0 и cT2–3N1–2M0. Программа полирадиомодификации состояла из курса лучевой терапии 5×5 Гр с использованием следующих радиомодификаторов: 2-кратное внутриректальное введение биополимерной композиции с метронидазолом (МЗ) (10 г/м^2), 3-кратная внутримышечная локальная сверхвысокочастотная гипертермия (дни 3–5) и пероральный прием капецитабина (Кап).

Результаты. В исследование включен 241 пациент. Установлено, что в процессе проведения комбинированного лечения в сочетании с программой полирадиомодификации токсические проявления диагностированы не более чем у 33,2 % пациентов. Наиболее часто отмечались гастроинтестинальная токсичность (28,6 %) и нейротоксичность (17,4 %); при использовании Кап14 + МЗ в схеме полирадиомодификации токсические проявления диагностировались достоверно ($p = 0,0038$) чаще, чем при использовании схемы Кап5 + МЗ. В то же время добавление к схемам лечения Кап14 и Кап5 локальной сверхвысокочастотной гипертермии не приводило к достоверному увеличению ($p = 0,146$) частоты токсических проявлений (44,2 и 31,5 % соответственно). Показатели гастроинтестинальной токсичности III степени во всех группах больных достоверно не различались ($p = 0,16$).

Выводы. Программа полирадиомодификации, включенная в схему комбинированного лечения больных раком прямой кишки, обладает приемлемым профилем токсичности и может быть применена для улучшения отдаленных результатов комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, полирадиомодификация, токсичность

Для цитирования: Барсуков Ю.А., Власов О.А., Ткачев С.И., Гордеев С.С. Профиль токсических проявлений программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(3):17–25.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-3-17-25

Toxicity profile of polyradiomodification therapy used in the combination treatment for rectal cancer

Yu.A. Barsukov, O.A. Vlasov, S.I. Tkachev, S.S. Gordeev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to analyze the spectrum of toxic reactions associated with various polyradiomodification regimens used in the combination therapy for rectal cancer.

Materials and methods. We have conducted a retrospective analysis of the data from a prospectively collected database. We included patients with stages cT2–3N0M0 and cT2–3N1–2M0 resectable rectal cancer. Polyradiomodification regimens included a course of radiotherapy (5×5 Gy) with the following radiomodifiers: rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole (MZ) at a dose of 10 g/m^2 (twice), intracavitary local microwave hyperthermia (three times on days 3–5) and oral capecitabine (Cap).

Results. The study included 241 participants. Toxic reactions were observed in less than 33.2 % of patients receiving polyradiomodification as a part of combination therapy. The most common adverse events were gastrointestinal toxicity and neurotoxicity, diagnosed in 28.6 % and 17.4 % of cases respectively. The frequency of toxic reactions was significantly higher in patients receiving Cap14 + MZ regimen than in those receiving Cap5 + MZ regimen ($p = 0.0038$). However, the inclusion of microwave hyperthermia in both Cap5 and Cap14 therapeutic regimens had no impact on the frequency of toxic reactions (44.2 and 31.5 % respectively, $p = 0.146$). The proportion of patients with grade III gastrointestinal toxicity did not significantly vary across the groups ($p = 0.16$).

Conclusion. The course of polyradiomodification included into the combination therapy for rectal cancer has an acceptable toxicity profile and can be used to improve long-term outcomes of combination treatment for rectal cancer.

Key words: rectal cancer, combination therapy, polyradiomodification, toxicity

For citation: Barsukov Yu.A., Vlasov O.A., Tkachev S.I., Gordeev S.S. Toxicity profile of polyradiomodification therapy used in the combination treatment for rectal cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(3):17–25.

Введение

Хирургический метод, являющийся основным в лечении рака прямой кишки (РПК), на рубеже XXI века столкнулся с серьезной проблемой — отсутствием весомых успехов в улучшении отдаленных результатов лечения. Внедренная R.J. Heald (1999) и практически повсеместно используемая технология выполнения оперативного вмешательства при РПК в объеме тотальной мезоректумэктомии позволила снизить частоту локорегионарных рецидивов РПК [1]. Однако данная технология не предполагает удаления метастатически пораженных лимфатических узлов латеральной группы и блокировки механизмов интраоперационной лимфогематогенной диссеминации опухоли. Поэтому при использовании только тотальной мезоректумэктомии при выполнении радикальных оперативных вмешательств невозможно полноценно блокировать механизмы реализации локорегионарных рецидивов рака.

Определенные надежды на улучшение результатов хирургического метода лечения возлагались и отчасти оправдались при использовании комбинированных методов лечения с применением неоадьювантной лучевой терапии у больных операбельным РПК. Однако в опубликованном N.N. Rahbari и соавт. (2013) метаанализе, включавшем 17 проспективных рандомизированных исследований, в которых сравнивались результаты в 2 группах больных ($n = 8568$), получивших предоперационную лучевую терапию с последующей операцией и 1 хирургическое вмешательство, не выявлено улучшения отдаленных результатов комбинированного метода лечения [2].

Наряду с совершенствованием методик лучевого воздействия продолжает изучаться и применение различных химиотерапевтических препаратов в схемах комбинированного лечения. В настоящее время химиолучевая терапия рекомендована в качестве стандарта в лечении многих злокачественных новообразований, в том числе и РПК (рекомендации NCCN, ESMO). Однако проведенный метаанализ результатов 5 рандомизированных проспективных исследований по применению неоадьювантной лучевой терапии по сравнению с предоперационным химиолучевым лечением резектабельного РПК не выявил различий в отдаленных результатах лечения между этими 2 группами пациентов [2].

Одним из перспективных направлений в повышении эффективности лучевой, а следовательно, и комбинированной терапии является применение радиосенсибилизирующих средств, селективно повышающих радиочувствительность опухоли. К таким радиомодификаторам относятся локальная сверхвы-

сокочастотная гипертермия (СВЧ-ГТ), производные электроноакцепторных соединений (в частности метронидазол (МЗ)) и некоторые противоопухолевые препараты.

Однако применение одного модификатора (например, локальной СВЧ-ГТ или МЗ) в схемах комбинированного лечения, несмотря на полученные первоначально весьма обнадеживающие результаты (снижение частоты локорегионарных рецидивов, уменьшение размеров опухоли) при РПК, не нашло широкого распространения в клинической практике из-за отсутствия улучшения отдаленных результатов лечения по сравнению с применением одной лучевой терапии, особенно у пациентов с локализацией рака в нижеампулярном отделе прямой кишки [3, 4].

Перспективным направлением в улучшении отдаленных результатов лечения является предложенная С.П. Ярмоненко (1982) концепция полирадиомодификации, включающая сочетанное применение нескольких радиомодифицирующих агентов, обладающих разнонаправленными векторами противоопухолевого действия [5]. Данная концепция была реализована в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России путем создания новых вариантов комбинированного лечения, включающих применение таких модификаторов лучевого воздействия, как локальная СВЧ-ГТ, МЗ в составе биополимерной композиции для внутриректального подведения и пероральный прием капецитабина (Кап) (патенты РФ № 2 367 489, 2 311 909, 2 477 641) [6–8].

Поскольку созданные варианты комбинированного лечения РПК с включением программы полирадиомодификации не имеют аналогов в отечественной и зарубежной онкопроктологии, актуальным является изучение токсических проявлений при использовании данных программ лечения.

Цель исследования — изучить токсические проявления при комбинированном лечении РПК с использованием программы полирадиомодификации и оценить профиль ее безопасности.

Материалы и методы

Комбинированное лечение с применением полирадиомодификации применено у 241 пациента с резектабельным РПК стадий T2–3N0M0 и T2–3N1–2M0. Всем больным в плане комбинированного лечения проводилась предоперационная крупнофракционная интенсивно-концентрированная лучевая терапия с ежедневным облучением в разовой очаговой дозе 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр. Третий, 4-й и 5-й сеансы облучения дополнялись

60-минутными сеансами внутриполостной локальной СВЧ-ГТ при температуре 42,5–45,0 °С. На 3-м и 5-м сеансах облучения выполнялось внутримектальное введение содержащей МЗ биополимерной композиции из расчета 10 г/м² поверхности тела с последующей экспозицией в течение 8 ч на фоне проведения сопроводительной терапии. При наличии выраженного опухолевого стеноза или при высокой локализации опухоли в прямой кишке сеансы СВЧ-ГТ не проводились. Кап принимался перорально в период проведения лучевой терапии первоначально в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² в 1–5-й дни, а затем в лечебной (2 г/м²) в течение 2 нед. Оперативное вмешательство выполнялось через 3–4 нед после завершения облучения на фоне химиотерапии Кап в течение 5 сут (Кап5) и через 4–6 нед после завершения облучения на фоне химиотерапии Кап в течение 14 сут (Кап14). Объем операции определялся локализацией опухоли и не зависел от вариантов полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения.

Токсические проявления в процессе проведения комбинированного лечения в сочетании с программой полирадиомодификации оценивались в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI–CTC v. 4.0, 2009) [9]. Для каждого больного, включенного в программу комбинированного лечения, изучены следующие виды токсичности согласно шкале Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC): гастроинтестинальная (тошнота, рвота, диарея), гематологическая,

аллергическая, неврологическая, гепатологическая, кардиологическая, кожная [10, 11].

Результаты

Из 241 пациента у 80 (33,2 %) диагностированы токсические проявления в процессе проведения комбинированного лечения. Частота токсических проявлений в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения РПК представлена в табл. 1.

Как видно из представленной таблицы, при использовании Кап14 + МЗ в схеме полирадиомодификации токсические проявления диагностируются достоверно ($p = 0,0038$) чаще, чем при использовании схемы Кап5 + МЗ, что связано с более продолжительным лечением Кап (в течение 2 нед) и увеличением дозы препарата (с 1500 до 2000 мг/м²). В то же время добавление к схемам лечения Кап14 и Кап5 с локальной СВЧ-ГТ не приводило к достоверному увеличению ($p = 0,146$) частоты токсических проявлений (44,2 и 31,5 % соответственно).

Частота различных токсических проявлений при использовании программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения РПК представлена в табл. 2.

Как видно из представленной таблицы, наиболее часто диагностированы гастроинтестинальная токсичность (28,6 %) и нейротоксичность (17,4 %).

Характеристика гастроинтестинальной токсичности в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации представлена в табл. 3.

Таблица 1. Частота токсических проявлений в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки

Table 1. Frequency of toxic reactions depending on the polyradiomodification regimen used in the combination therapy for rectal cancer

Вариант программы полирадиомодификации Polyradiomodification regimen	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Частота проявления токсичности, <i>n</i> (%) Toxicity frequency, <i>n</i> (%)
Кап14 + МЗ Cap14 + MZ	30	15 (50,0)*
Кап5 + МЗ Cap5 + MZ	86	19 (22,1)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap14 + MZ + MW-HT	52	23 (44,2)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ Cap5 + MZ + MW-HT	73	23 (31,5)
Всего Total	241	80 (33,2)

Примечание. Кап5 – 5-дневный прием капецитабина в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² поверхности тела; Кап14 – 14-дневный прием капецитабина в лечебной дозе 2 г/м² поверхности тела; МЗ – внутримектальное введение биополимерной композиции с метронидазолом из расчета 10 г/м² поверхности тела; СВЧ-ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия в течение 3 дней; * $p < 0,05$ различие достоверно по отношению к Кап5 + МЗ ($p = 0,0038$).

Note. Cap5 – 5-day course of capecitabine in a radiosensitizing dose (1.5 g/m² body surface); Cap14 – 14-day course of capecitabine in a therapeutic dose (2 g/m² body surface); MZ – rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole at a dose of 10 g/m² body surface; MW-HT – 3-day course of local microwave hyperthermia; * $p < 0.05$ significant difference compared to the Cap5 + MZ group ($p = 0.0038$).

Таблица 2. Частота различных токсических проявлений при использовании программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки

Table 2. Frequency of toxic reactions in response to polyradiomodification used in the combination therapy for rectal cancer

Вид токсичности (на всю группу полирадиомодификации), <i>n</i> = 241 Toxic reaction (in all patients receiving polyradiomodification), <i>n</i> = 241	Частота проявления токсичности, <i>n</i> (%) Toxicity frequency, <i>n</i> (%)
Гастроинтестинальная Gastrointestinal toxicity	69 (28,6)
Нейротоксичность Neurotoxicity	42 (17,4)
Гепатологическая Hepatotoxicity	6 (2,5)
Гематологическая Hematologic toxicity	4 (1,6)
Кожная Skin toxicity	2 (0,8)
Кардиотоксичность Cardiotoxicity	2 (0,8)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	125 (100)*

*У 45 пациентов возникло несколько токсических проявлений.

*Forty-five patients had more than one type of toxic reaction.

Таблица 3. Гастроинтестинальная токсичность в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации в схеме комбинированного лечения рака прямой кишки

Table 3. Frequency of gastrointestinal toxicity depending on the polyradiomodification regimen used in the combination therapy for rectal cancer

Вариант программы полирадиомодификации Polyradiomodification regimen	Число пациентов с гастроинтестинальной токсичностью, <i>n</i> (%) Number of patients with gastrointestinal toxicity, <i>n</i> (%)	Вид гастроинтестинальной токсичности, <i>n</i> (%)* Type of gastrointestinal toxicity, <i>n</i> (%)*		
		Тошнота Nausea	Рвота Vomiting	Диарея Diarrhea
Кап5 + МЗ (<i>n</i> = 86) Cap5 + MZ (<i>n</i> = 86)	19 (22,1)	10 (11,6)	8 (9,3)	4 (4,7)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 73) Cap5 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 73)	18 (24,7)	10 (13,7)	8 (11,0)	3 (4,1)
Кап14 + МЗ (<i>n</i> = 30) Cap14 + MZ (<i>n</i> = 30)	12 (40,0)	7 (23,3)	5 (16,7)	5 (16,7)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 52) Cap14 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 52)	20 (38,5)	9 (17,3)	12 (23,1)	9 (17,3)
<i>Всего</i> (<i>n</i> = 241) <i>Total</i> (<i>n</i> = 241)	69 (28,6)	36 (14,9)	33 (13,7)	21 (8,7)

*Доли в процентах рассчитаны по отношению к общему числу больных в каждой группе.

*Percentages were calculated using the total number of patients in each group as denominator.

Как видно из представленной таблицы, гастроинтестинальная токсичность достоверно чаще диагностирована в группах с Кап14 по сравнению с группами с Кап5 — как с СВЧ-ГТ ($p = 0,0982$), так и без нее ($p = 0,0563$). Всего гастроинтестинальная токсичность при лечении с Кап14 была диагностирована у 32 (39 %) из 82 пациентов, в то время как при Кап5 — у 37 (23,3 %) из 159, т. е. с достоверным различием ($p = 0,0104$).

При использовании Кап5 тошнота диагностирована у 20 (12,6 %) из 159 больных, а при использовании Кап14 — у 16 (19,5 %) из 82, без достоверных различий ($p = 0,1525$).

По частоте развития рвоты различия достоверны лишь между группами Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап5 + МЗ ($p = 0,0259$).

Частота выявления диареи в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ достигала 17,3 % и достоверно преобладала

Таблица 4. Степень тяжести гастроинтестинальной токсичности в зависимости от варианта полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения рака прямой кишки**Table 4.** Severity of gastrointestinal toxicity depending on the polyradiomodification regimen used in the combination therapy for rectal cancer

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести гастроинтестинальной токсичности, n (%) Distribution of patients depending on the grade of gastrointestinal toxicity, n (%)		
	I	II	III
Кап5 + МЗ (n = 19) Cap5 + MZ (n = 19)	12 (63,2)	4 (21,0)	3 (15,8)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 18) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 18)	12 (6,7)	5 (27,8)	1 (5,5)
Кап14 + МЗ (n = 12) Cap14 + MZ (n = 12)	2 (6,7)	7 (58,3)	3 (25,0)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 20) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 20)	4 (20,0)	12 (60,0)	4 (20,0)

по сравнению с 4,1 % в группе Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ ($p = 0,0136$) и 4,7 % в группе Кап5 + МЗ ($p = 0,0136$). В то же время в группе Кап14 + МЗ частота выявления диареи составила 16,7 % и также достоверно превышала соответствующие показатели в группах Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ ($p = 0,0305$) и Кап5 + МЗ ($p = 0,0342$).

Согласно представленной классификации изучена тяжесть токсических проявлений при возникновении гастроинтестинальной токсичности в зависимости от вариантов программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения РПК (табл. 4).

Как видно из представленных данных, достоверные различия выявлены лишь при гастроинтестинальной токсичности II степени: в группе Кап14 + МЗ токсичность II степени выявлялась достоверно ($p = 0,0424$) в 2,8 раза чаще по сравнению с группой Кап5 + МЗ (58,3 и 21 % соответственно). Также в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ токсичность II степени выявлялась достоверно ($p = 0,0469$) в 2,2 раза чаще по сравнению

с группой Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (60 и 27,8 % соответственно). Показатели гастроинтестинальной токсичности III степени во всех группах больных достоверно не различались ($p = 0,16$).

Таким образом, гастроинтестинальная токсичность II степени находится в прямой зависимости от дозы и продолжительности применения Кап, а применение локальной СВЧ-ГТ не оказывало влияния на этот показатель.

Частота рвоты различной степени тяжести среди пациентов с гастроинтестинальной токсичностью в группах с применением программы полирадиомодификации в схеме комбинированного лечения представлена в табл. 5.

Как видно из представленной таблицы, наиболее часто рвота диагностирована у пациентов, получавших программу полирадиомодификации с Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ, среди 20 из которых она была выявлена у 12 (60 %). Показатели частоты выявления рвоты среди

Таблица 5. Частота рвоты различной степени тяжести в исследуемых группах с применением полирадиомодификации**Table 5.** Frequency of vomiting and its severity in patients receiving various polyradiomodification regimens

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Число пациентов с рвотой, n (%) Number of patients with vomiting, n (%)	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести рвоты, n (%) [*] Distribution of patients depending on the grade of vomiting, n (%) [*]		
		I	II	III
Кап5 + МЗ (n = 19) Cap5 + MZ (n = 19)	8 (42,1)	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 18) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 18)	8 (44,4)	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)
Кап14 + МЗ (n = 12) Cap14 + MZ (n = 12)	5 (41,7)	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 20) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 20)	12 (60,0)	2 (16,7)	8 (66,6)	2 (16,7)

^{*} Доли в процентах рассчитаны по отношению к числу больных, у которых возникла рвота.

^{*} Percentages were calculated using the number of patients who had vomiting as denominator.

Таблица 6. Частота диареи различной степени тяжести в исследуемых группах с применением полирадиомодификации
Table 6. Frequency of diarrhea and its severity in patients receiving various polyradiomodification regimens

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Число пациентов с диареей в группе, n (%) Number of patients with diarrhea, n (%)	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести диареи, n (%) [*] Distribution of patients depending on the grade of diarrhea, n (%) [*]		
		I	II	III
Кап5 + МЗ (n = 19) Cap5 + MZ (n = 19)	4 (21,1)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 18) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 18)	3 (16,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Кап14 + МЗ (n = 12) Cap14 + MZ (n = 12)	5 (41,7)	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 20) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 20)	9 (45,0)**	2 (22,2)	4 (44,4)	3 (33,4)

^{*}Доли в процентах рассчитаны по отношению к числу больных, у которых возникла диарея. ^{**}Различие имеет тенденцию к достоверности между группами Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ ($p = 0,0622$).

^{*}Percentages were calculated using the number of patients with diarrhea as denominator. ^{**}There was a trend towards a difference between the groups Cap14 + MZ + MW-HT and Cap5 + MZ + MW-HT ($p = 0,0622$).

больных с гастроинтестинальной токсичностью в остальных группах полирадиомодификации колебались от 41,7 до 44,4 %, и в целом рвота возникла у 21 (42,9 %) из 49 пациентов групп Кап5 + МЗ, Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ и Кап14 + МЗ, однако достоверных различий в частоте выявления рвоты по сравнению с группой Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ не получено ($p = 0,2883$). Наибольшее число больных с рвотой I степени тяжести (62,5 %) было отмечено в группе Кап5 + МЗ, наименьшее (16,7 %) – в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ, однако достоверных различий между этими группами не получено ($p = 0,2351$). Вместе с тем рвота I степени тяжести среди пациентов групп Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ, Кап14 + МЗ и Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ выявлена у 5 (10 %) из 50, что в 6,2 раза меньше по сравнению с 62,5 % в группе Кап5 + МЗ, однако без достоверных различий ($p = 0,1242$). Показатели рвоты II степени тяжести оказались минимальными в группе Кап5 + МЗ (25 %). В остальных группах рвота II степени тяжести диагностировалась с частотой от 60 до 66,6 %. В целом рвота II степени тяжести в остальных группах диагностирована у 16 (64 %) из 25 пациентов, однако этот показатель также не имел достоверных отличий от 25 % в группе Кап5 + МЗ ($p = 0,9887$). Также не выявлено достоверных различий ($p = 0,6323$) между группами Кап5 + МЗ и Кап14 + МЗ по частоте возникновения рвоты III степени тяжести. Таким образом, не выявлено достоверных различий в частоте выявления рвоты среди пациентов с гастроинтестинальной токсичностью и степени ее тяжести в зависимости от примененной программы полирадиомодификации.

Частота диареи различной степени тяжести среди пациентов с гастроинтестинальной токсичностью в группах с применением программы полирадиомодификации в схеме комбинированного лечения представлена в табл. 6.

Как свидетельствуют представленные в таблице данные, в структуре гастроинтестинальной токсичности отмечена тенденция ($p = 0,0622$) к преобладанию в 2,7 раза частоты возникновения диареи у пациентов группы Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (45 %) по сравнению с группой Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (16,7 %). Минимальная частота развития диареи II степени тяжести достигается при использовании программы Кап5 + МЗ, однако она не имеет достоверного отличия ($p = 0,1486$) от максимальной частоты развития диареи II степени тяжести при Кап14 + МЗ. Достоверных отличий частоты развития диареи различной степени тяжести при различных вариантах полирадиомодификации не выявлено.

Частота гепатологической токсичности различной степени тяжести среди пациентов с гастроинтестинальной токсичностью в группах с применением программы полирадиомодификации в схеме комбинированного лечения представлена в табл. 7.

Среди 6 больных с развитием гепатологической токсичности в процессе лечения преобладали 17,4 % (4 пациента из 23) в группе Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ. Дальнейший анализ свидетельствует о преобладании в этой группе гепатологической токсичности I степени тяжести (75 %) и отсутствии токсичности III степени. В то же время гепатологическая токсичность возникла у 1 (6,7 %) из 15 пациентов в группе Кап14 + МЗ (токсичность III степени) и у 1 (4,3 %) из 23 пациентов в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (токсичность I степени). Однако достоверных различий в частоте распределения гепатологической токсичности, в том числе по степени тяжести, в исследуемых группах не выявлено.

Гематологическая токсичность в группах полирадиомодификации была представлена лейкопенией (табл. 8).

Таблица 7. Частота гепатологической токсичности различной степени тяжести в исследуемых группах с применением полирадиомодификации

Table 7. Frequency of hepatotoxicity and its severity in patients receiving various polyradiomodification regimens

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Число пациентов с гепатологической токсичностью, <i>n</i> (%) Number of patients with hepatotoxicity, <i>n</i> (%)	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести гепатологической токсичности, <i>n</i> (%) [*] Distribution of patients depending on the grade of hepatotoxicity, <i>n</i> (%) [*]		
		I	II	III
Кап5 + МЗ (<i>n</i> = 19) Cap5 + MZ (<i>n</i> = 19)	0	0	0	0
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 23) Cap5 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 23)	4 (17,4)	3 (75,0)	1 (25,0)	0
Кап14 + МЗ (<i>n</i> = 15) Cap14 + MZ (<i>n</i> = 15)	1 (6,7)	0	0	1 (100)
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 23) Cap14 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 23)	1 (4,3)	1 (100)	0	0

^{*}Доли в процентах рассчитаны по отношению к числу больных, у которых возникла гепатологическая токсичность.

^{*}Percentages were calculated using the number of patients who had hepatotoxicity as denominator.

Таблица 8. Частота лейкопении различной степени тяжести в исследуемых группах с применением полирадиомодификации

Table 8. Frequency of leukopenia and its severity in patients receiving various polyradiomodification regimens

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Число пациентов с лейкопенией, <i>n</i> (%) Number of patients with leukopenia, <i>n</i> (%)	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести лейкопении, <i>n</i> (%) [*] Distribution of patients depending on the grade of leukopenia, <i>n</i> (%) [*]		
		I	II	III
Кап5 + МЗ (<i>n</i> = 19) Cap5 + MZ (<i>n</i> = 19)	0	0	0	0
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 23) Cap5 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 23)	0	0	0	0
Кап14 + МЗ (<i>n</i> = 15) Cap14 + MZ (<i>n</i> = 15)	2 (13,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	0
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (<i>n</i> = 23) Cap14 + MZ + MW-HT (<i>n</i> = 23)	2 (8,7)	1 (50,0)	1 (50,0)	0

^{*}Доли в процентах рассчитаны по отношению к числу больных, у которых возникла лейкопения.

^{*}Percentages were calculated using the number of patients who had leukopenia as denominator.

Как видно из представленной таблицы, данный вид осложнений возник всего у 4 пациентов при использовании схем полирадиомодификации с Кап14: у 2 — без применения локальной СВЧ-ГТ и у 3 — в сочетании с использованием локальной СВЧ-ГТ. В обоих случаях отмечалась лейкопения I и II степени тяжести.

Частота нейротоксичности различной степени тяжести среди пациентов с гастроинтестинальной токсичностью в группах с применением программы полирадиомодификации в схеме комбинированного лечения представлена в табл. 9.

Как видно из представленных данных, нейротоксичность II и III степени наиболее часто возникала в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ — 42,9 и 57,1 % соответственно, без достоверных различий по сравнению с группой Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (20 и 15 %, $p = 0,4908$

и 1,0 соответственно) и Кап5 + МЗ (20 и 6,7 %, $p = 0,8494$ и $0,3558$ соответственно).

Кожная токсичность и кардиологическая токсичность представлены единичными случаями (по 2 пациента). Два случая кожной токсичности I и II степени отмечены в группе Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ. Кардиологическая токсичность I и II степени возникла также у 2 пациентов в группе Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ.

Заключение

Программа полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения сопровождается развитием токсических проявлений не более чем у 33,2 % пациентов, и ни у одного пациента не были выявлены токсические проявления IV степени тяжести. В то же время такие токсические проявления, как рвота и диарея, достоверно чаще диагностировались

Таблица 9. Частота нейротоксичности различной степени тяжести в исследуемых группах с применением полирадиомодификации
Table 9. Frequency of neurotoxicity and its severity in patients receiving various polyradiomodification regimens

Группа пациентов с гастроинтестинальной токсичностью Group of patients with gastrointestinal toxicity	Число пациентов с нейротоксичностью, n (%) Number of patients with neurotoxicity, n (%)	Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести нейротоксичности, n (%) [*] Distribution of patients depending on the grade of neurotoxicity, n (%) [*]			
		I	II	III	IV
Кап5 + МЗ (n = 19) Cap5 + MZ (n = 19)	15 (78,9)	11 (73,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	0
Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 23) Cap5 + MZ + MW-HT (n = 23)	20 (87,0)	13 (65,0)	4 (20,0)	3 (15,0)	0
Кап14 + МЗ (n = 15) Cap14 + MZ (n = 15)	0	0	0	0	0
Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ (n = 23) Cap14 + MZ + MW-HT (n = 23)	7 (30,4)	0	3 (42,9)	4 (57,1)	0

^{*}Доли в процентах рассчитаны по отношению к числу больных каждой группы, у которых возникла нейротоксичность.

^{*}Percentages were calculated using the number of patients in each group who had neurotoxicity as denominator.

при применении 2-недельного курса полирадиомодификации с лечебной дозой Кап (Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ) по сравнению с курсом полирадиомодификации в течение 1 нед (Кап5 + МЗ + СВЧ-ГТ), однако это не привело к изменению программы лечения, и данный вариант лечения был завершён у всех пациентов этой группы. По отношению к другим вариантам полирадиомодификации (Кап5 + МЗ, Кап14 + МЗ) при

использовании схемы Кап14 + МЗ + СВЧ-ГТ достоверных различий по частоте возникновения токсических проявлений получено не было.

Таким образом, созданные варианты программы полирадиомодификации обладают приемлемыми профилями токсичности и могут применяться в схемах комбинированного лечения больных РПК для улучшения отдалённых результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Heald R.J. Total mesorectal excision (TME). Acta Chir Jugosl 1999;47 (4 Suppl 1):17–8. PMID: 11432236.
- Rahbari N.N., Elbers H., Askoxylakis V. et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg Oncol 2013;20(13):4169–82. PMID: 24002536. DOI: 10.1245/s10434-013-3198-9.
- Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. М., 2011. 97 с. [Barsukov Yu.A. Combination and complex therapy for rectal cancer. Moscow, 2011. 97 p. (In Russ.).]
- Терапевтическая радиология: руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010. 552 с. [Therapeutic radiology: guideline for physicians. Ed. by A.F. Tsyb, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: MK LLC, 2010. 552 p. (In Russ.).]
- Ярмоленко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей. В кн.: Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982. С. 126–127. [Yarmolenko S.P. Polyradiomodification as a new approach to increase the effectiveness of radiotherapy for cancer. In: Radiomodifiers in radiotherapy. Obninsk, 1982. Pp. 126–127. (In Russ.).]
- Барсуков Ю.А. и соавт. «Способ лечения рака прямой кишки (лучевая терапия, внутривидеальное введение метронидазола в составе биополимерной композиции, капецитабин 5 дней)». Патент на изобретение РФ № 2311909, 2007 г. [Barsukov Yu.A. et al. "Method of treatment for rectal cancer (radiotherapy, rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole, 5 days of capecitabine)". Patent for invention RUS No. 2311909, dated 2007. (In Russ.).]
- Барсуков Ю.А. и соавт. «Способ лечения рака прямой кишки (неоадьювантная лучевая терапия, СВЧ-гипертермия, внутривидеальное введение метронидазола в составе биополимерной композиции, капецитабин 5 дней)». Патент на изобретение РФ № 2367489, 2009 г. [Barsukov Yu.A. et al. "Method of treatment for rectal cancer (neoadjuvant radiotherapy, microwave hyperthermia, rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole, 5 days of capecitabine)". Patent for invention RUS No. 2367489, dated 2009. (In Russ.).]
- Барсуков Ю.А. и соавт. «Способ лечения рака прямой кишки (неоадьювантная лучевая терапия, СВЧ-гипертермия, внутривидеальное введение метронидазола в составе биополимерной композиции, капецитабин 2 нед.)». Патент на изобретение РФ № 2477641, 2013 г. [Barsukov Yu.A. et al. "Method of treatment for rectal cancer (neoadjuvant radiotherapy, microwave hyperthermia, rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole, 2 weeks of capecitabine)". Patent for invention RUS No. 2477641, dated 2013. (In Russ.).]
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v. 4.03; June 14, 2010). U.S. Department Of Health And Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
- Collette L., Bosset J.F., den Dulk M. et al. Patients with curative resection of cT3–4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody

benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. J Clin Oncol 2007;25(28):4379–86.

PMID: 17906203. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.9685.
11. Bosset J.F., Calais G., Daban A. et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer

patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. Eur J Cancer 2004;40(2):219–24. PMID: 14728936.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ORCID авторов/ORCID of authors

С.С. Гордеев/S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.И. Ткачев/S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.07.2018. **Принята к публикации:** 10.08.2018.

Article received: 09.07.2018. **Accepted for publication:** 10.08.2018.