

Комбинированное лечение больных с запущенными стадиями рака дистальных отделов прямой кишки в условиях неoadъювантной термолучевой терапии

Ю.А. Барсуков¹, С.И. Ткачев¹, З.З. Мамедли¹, А.Г. Перевошиков¹, О.А. Власов², В.М. Кулусhev¹, В.А. Алиев¹, С.В. Гончаров²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Юрий Андреевич Барсуков и barsukov@mail.ru

Цель исследования — оценить эффективность комбинированного метода лечения больных раком дистальных отделов прямой кишки стадий cT3N0M0 и cT2–3N1–2M0 в условиях короткого курса неoadъювантной термолучевой терапии по сравнению с одной лучевой терапией и хирургическим лечением.

Материалы и методы. У 166 пациентов проведена 3-кратная локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ ГТ) при температуре 43–45 °С в течение 60 мин на фоне короткого курса лучевой терапии (СВЧ ГТ + КЛ), у 138 пациентов — комбинированное лечение с использованием одной предоперационной лучевой терапии (КЛ), и у 197 — только хирургическое лечение (ХЛ).

Результаты. При использовании СВЧ ГТ + КЛ общая частота осложнений составила 38,6 % и не имела достоверных отличий от аналогичных показателей при ХЛ ($p = 0,8464$) и КЛ ($p = 0,5383$). Также не отмечено достоверных различий при 3 вариантах лечения и в тяжести послеоперационных осложнений по классификации D. Dindo и соавт. Частота рецидивов составила 6 % в группе СВЧ ГТ + КЛ по сравнению с 17,3 % в группе ХЛ ($p < 0,0011$) и 10,9 % в группе КЛ ($p = 0,1258$). Безрецидивная выживаемость была достоверно выше в группе СВЧ ГТ + КЛ по сравнению с группой ХЛ: 59,4 и 51 % соответственно ($p = 0,04$). Различия в безрецидивной выживаемости в группах КЛ и ХЛ не были достоверными (56,5 и 51 % соответственно, $p = 0,07$). Частота лечебного патоморфоза была достоверно выше ($p < 0,00001$) в группе СВЧ ГТ + КЛ по сравнению с группой КЛ (14,9 и 1,5 % соответственно).

Выводы. Локальная СВЧ ГТ обладает универсальным радиосенсибилизирующим потенциалом, способным повысить радиочувствительность опухоли и повлиять на результаты лечения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, хирургическое лечение, термордиотерапия, локальная сверхвысокочастотная гипертермия

Для цитирования: Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З. и др. Комбинированное лечение больных с запущенными стадиями рака дистальных отделов прямой кишки в условиях неoadъювантной термолучевой терапии. Тазовая хирургия и онкология 2020; 10 (3–4):43–53.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-43-53



Combination therapy for patients with advanced forms of distal rectal cancer during neoadjuvant thermoradiotherapy

Yu.A. Barsukov¹, S.I. Tkachev¹, Z.Z. Mamedli¹, A.G. Perevoshchikov¹, O.A. Vlasov², V.M. Kulushev¹, V.A. Aliyev¹, S.V. Goncharov²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine at the Ministry of Health of Russia;

86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Objective: to evaluate the efficacy of combination therapy in patients with stage cT3N0M0 and cT2–3N1–2M0 distal rectal cancer during a short course of neoadjuvant thermoradiotherapy compared to radiotherapy or surgical treatment alone.

Materials and methods. A total of 166 patients received 3 sessions of local microwave hyperthermia (LMH) at a temperature of 43–45 °C for 60 minutes during a short course of radiotherapy (LMH + CT); 138 patients received combination treatment (CT) using preoperative radiotherapy alone; 197 patients received surgical treatment (ST) only.

Results. In patients receiving LMH + CT, overall incidence of complications was 38.6 % and did not significantly differ from that in patients receiving ST ($p = 0.8464$) and CT ($p = 0.5383$). We observed no significant differences in the severity of postoperative complications (according to the Clavien–Dindo classification) between the three groups of study participants treated using different regimens. The incidence of relapses was 6 % in the LMH + CT group vs 17.3 % in the ST group ($p < 0.0011$) and 10.9 % in the CT group ($p = 0.1258$). Relapse-free survival rates were significantly higher in patients receiving LMH + CT than in patients who had ST alone: 59.4 % vs 51 % ($p = 0.04$). Difference in relapse-free survival between the CT and ST groups was not significant (56.5 % vs 51 %, respectively,

$p = 0.07$). The frequency of therapeutic pathomorphosis was significantly higher ($p < 0.00001$) in the LMH + CT group than in the CT group (14.9 % and 1.5 %, respectively).

Conclusions. LMH has a universal radiosensitizing potential that can increase tumor radiosensitivity and improve treatment outcomes.

Key words: rectal cancer, combination treatment, surgical treatment, thermoradiotherapy, local microwave hyperthermia

For citation: Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z. et al. Combination therapy for patients with advanced forms of distal rectal cancer during neoadjuvant thermoradiotherapy. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):43–53. (In Russ.).

Введение

Хирургический метод, являясь основным в лечении рака прямой кишки в последние десятилетия, не смог обеспечить реальных успехов в улучшении отдаленных результатов лечения, особенно у пациентов с запущенными стадиями заболевания. Это послужило основанием для создания различных вариантов комбинированного и комплексного методов лечения в сочетании с лучевой и/или лекарственной терапией. Первоначально в схему комбинированного лечения была включена лучевая терапия с использованием различных режимов фракционирования, разовых очаговых (РОД) и суммарных очаговых доз (СОД) облучения, величина которых определялась степенью местного распространения опухолевого процесса. При нерезектабельных опухолевых процессах или у пациентов с сомнительными показателями резектабельности использовалась «продолжительная» мелкофракционная лучевая терапия до СОД 55–60 Гр, а при резектабельных опухолях — «короткая» крупнофракционная лучевая терапия РОД 5 Гр в течение 5 дней до СОД 25 Гр. Последний вариант комбинированного лечения оказался наиболее удобным для пациентов и экономически выгодным. Однако при облучении с использованием короткого курса лучевой терапии не всегда удавалось достичь улучшения отдаленных результатов лечения, поскольку используемые РОД и СОД облучения не смогли обеспечить заметного повреждения опухоли, особенно при запущенных стадиях опухолевого процесса, а главное — стойкого подавления субклинических метастазов в зонах, не подлежащих оперативному вмешательству [1]. По данным проспективного рандомизированного исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, при использовании предоперационного облучения в режиме короткого курса облучения у пациентов с запущенными формами рака прямой кишки дистальной локализации (стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0) также не удалось добиться улучшения отдаленных результатов лечения [2]. В связи с этим при такой степени распространения опухолевого процесса у больных раком прямой кишки для улучшения отдаленных результатов лечения используется «продолжительная» лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией и/или проведением нескольких курсов неoadъювантной консолидирующей химиотерапии,

что нередко сопровождалось развитием порой неконтролируемых химиолучевых осложнений, отсрочивая тем самым выполнение оперативного вмешательства [3]. В качестве альтернативы данной программе лечения в последние годы в ряде современных рекомендаций по комбинированному лечению больных раком прямой кишки предложено проведение в рандомизированном режиме коротких курсов облучения с добавлением в последующем консолидирующей химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX [4, 5].

Другим направлением в повышении эффективности коротких курсов неoadъювантной лучевой терапии является реализация концепции, направленной на повышение радиочувствительности опухоли путем использования физических или химических радиомодифицирующих агентов, усиливающих действие ионизирующего облучения на гипоксическую радиорезистентную фракцию опухолевых клеток в процессе лучевой терапии. Таким образом, можно реально рассчитывать на повышение эффективности лучевой терапии, поскольку эффективность облучения, по данным С.Л. Дарьяловой и соавт., на 50 % зависит от радиочувствительности опухоли [6].

Данная концепция была реализована в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 1984 г., когда в программу комбинированного лечения пациентов с раком прямой кишки была включена локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ ГТ) [7, 8] как радиомодификатор, считающийся одним из самых действенных в схемах комбинированного лечения [9].

Исходя из вышеизложенного, целью работы являлась оценка результатов комбинированного метода лечения группы больных резектабельным раком прямой кишки (стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0 дистальных локализаций опухоли) с использованием коротких курсов неoadъювантной лучевой терапии в сочетании с локальной внутриполостной СВЧ ГТ (СВЧ ГТ + КЛ) по сравнению с одним комбинированным (КЛ) и хирургическим лечением (ХЛ).

Материалы и методы

Работа основана на ретроспективном анализе результатов лечения 501 пациента с раком дистальных отделов прямой кишки запущенных стадий (T3N0M0 и T2–3N1–2M0). У 166 пациентов комбинированное

лечение проведено с применением локальной СВЧ ГТ на фоне короткого курса лучевой терапии (группа СВЧ ГТ + КЛ). Сравнение проведено с 2 ретроспективными группами пациентов: у 138 больных проведено комбинированное лечение с использованием предоперационной лучевой терапии в монорежиме (группа КЛ), а у 197 – только ХЛ.

Сеансы локальной гипертермии при коротком 5-дневном курсе неoadъювантной лучевой терапии проводились, начиная с 3-го сеанса облучения, ежедневно в режиме сверхвысокочастотных радиоволн на отечественных аппаратах «Ялик», «Яхта-3», «Яхта-4» с частотой электромагнитных колебаний 915 и 460 МГц в течение 60 мин при достижении в опухоли температуры 43–45 °С. Программа лечения представлена на рис. 1.

В исследование были включены только пациенты с аденокарциномой прямой кишки.

Из исследования исключались пациенты, которым ранее проводились любые виды противоопухолевого лечения, пациенты с первично-множественными злокачественными новообразованиями.

При оценке непосредственных результатов лечения использовалась классификация послеоперационных осложнений, предложенная в 2004 г. D. Dindo и соавт. [10].

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ Statistica. Для оценки достоверности различий между количественными параметрами использовали точный тест Фишера, тест χ^2 с поправкой Йетса. Выживаемость оценивали методом Kaplan–Meier, для оценки различий по показателям выживаемости использовали *log-rank*-тест. Всегда использовали двусторонний *p*, различия считались достоверными при *p* < 0,05.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, доля больных с высокодифференцированной аденокарциномой в группе СВЧ ГТ + КЛ составляла 15,1 %, в группе ХЛ – 22,3 % с тенденцией к достоверности различий (*p* = 0,08), и не имела достоверных различий с показателем в группе КЛ – 14,5 % (*p* = 0,8). Доля пациентов с умереннодифференцированной аденокарциномой составляла 83,1 % в группе СВЧ ГТ + КЛ, 75,6 % в группе ХЛ с тенденцией к достоверности (*p* = 0,08) и 72,5 % в группе КЛ без достоверных различий (*p* = 0,59). Доля больных с наиболее прогностически неблагоприятной низкодифференцированной аденокарциномой в группе СВЧ ГТ + КЛ составляла 1,8 % и не имела достоверных различий с показателями в группе ХЛ (2,1 %; *p* = 0,88) и группе КЛ (2,9 %; *p* = 0,53).

При проведении сравнительного анализа между 3 группами лечения при дистальной локализации рака

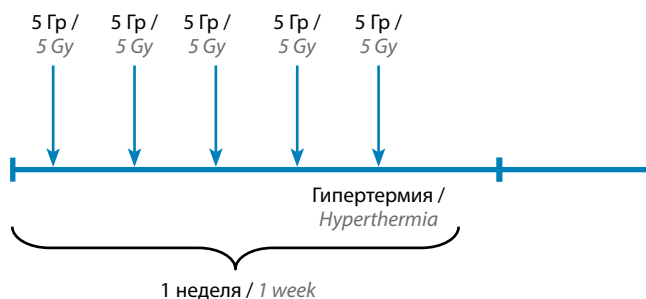


Рис. 1. Комбинированное лечение рака прямой кишки с применением локальной сверхвысокочастотной гипертермии в процессе неoadъювантной лучевой терапии

Fig. 1. Combination treatment of rectal cancer using local microwave hyperthermia during neoadjuvant radiotherapy

по стадиям заболевания было показано, что стадия заболевания T3N0M0 имела у 54,8 % пациентов группы СВЧ ГТ + КЛ, у 56,3 % пациентов группы ХЛ без достоверных различий (*p* = 0,77) и у 53,6 % пациентов группы КЛ (*p* = 0,83). В группе СВЧ ГТ + КЛ стадия заболевания T2–3N1–2M0 диагностирована у 45,2 % пациентов, в группе ХЛ – у 43,7 % пациентов без достоверных различий (*p* = 0,77), в группе КЛ – у 46,4 % (*p* = 0,83). Таким образом, программа неoadъювантной терморадикотерапии (СВЧ ГТ + КЛ) при лечении пациентов с дистальными локализациями рака прямой кишки применялась одинаково часто как при стадии заболевания T3N0M0, так и при стадии T2–3N1–2M0.

При нижеампулярной локализации рака доля пациентов со стадией T3N0M0 в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 51 % и не имела достоверных различий с показателями в группе ХЛ (56,6 %; *p* = 0,37) и группе КЛ (41,7 %; *p* = 0,19). Соответственно, доля пациентов со стадией T2–3N1–2M0 и нижеампулярной локализацией рака в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 49 % и не имела достоверных различий с показателями в группе ХЛ (43,4 %; *p* = 0,37) и группе КЛ (58,3 %; *p* = 0,19). Таким образом, программа неoadъювантной терморадикотерапии (СВЧ ГТ + КЛ) при лечении пациентов с нижеампулярной локализацией рака прямой кишки применялась одинаково часто как при стадии заболевания T3N0M0, так и при стадии T2–3N1–2M0.

При среднеампулярной локализации рака доля пациентов со стадией T3N0M0 в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 81 % и была достоверно выше, чем в группе ХЛ (56 %; *p* = 0,04), но не имела достоверных отличий от показателя в группе КЛ (66,7 %; *p* = 0,28). Соответственно, доля пациентов со стадией T2–3N1–2M0 и среднеампулярной локализацией рака в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 19 % и была достоверно ниже, чем в группе ХЛ (44 %; *p* = 0,04), но не имела достоверных отличий от показателя в группе КЛ (33,3 %; *p* = 0,28). Таким образом, программа неoadъювантной терморадикотерапии (СВЧ ГТ + КЛ) при лечении пациентов со среднеампулярной локализацией рака прямой

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Хирургическое лечение (<i>n</i> = 197) Surgical treatment (<i>n</i> = 197)	Комбинированное лечение (<i>n</i> = 138) Combination treatment (<i>n</i> = 138)	Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (<i>n</i> = 166) Combination treatment + local microwave hyperthermia (<i>n</i> = 166)
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%):			
мужской male	116 (58,9)	73 (52,9)	92 (55,4)
женский female	81 (41,1)	65 (47,1)	74 (44,6)
Медиана возраста, лет Median age, years	57 (20–79)	58 (20–79)	57 (20–79)
Морфологическое строение опухоли, <i>n</i> (%): Morphological structure of the tumor, <i>n</i> (%):			
высокодифференцированная аденокарцинома well differentiated adenocarcinoma	44 (22,3)	20 (14,5)	25 (15,1)
умереннодифференцированная аденокарцинома moderately differentiated adenocarcinoma	149 (75,6)	100 (72,5)	138 (83,1)
низкодифференцированная аденокарцинома poorly differentiated adenocarcinoma	4 (2,1)	4 (2,9)	3 (1,8)
Расстояние от переходной складки, см, <i>n</i> (%): Distance from the transitory fold, cm, <i>n</i> (%):			
3–6	113 (57,4)	72 (52,2)	145 (87,3)
6,1–10	84 (42,6)	66 (47,8)	21 (12,7)
Стадия опухолевого процесса, <i>n</i> (%): Tumor stage, <i>n</i> (%):			
T3N0M0	111 (56,3)	74 (53,6)	91 (54,8)
T2–3N1–2M0	86 (43,7)	64 (46,4)	75 (45,2)
Стадия опухолевого процесса при нижеампулярной локализации рака, <i>n</i> (%): Tumor stage in lower rectal cancer, <i>n</i> (%):			
T3N0M0	64 (56,6)	30 (41,7)	74 (51,0)
T2–3N1–2M0	49 (43,4)	42 (58,3)	71 (49,0)
Стадия опухолевого процесса при среднеампулярной локализации рака, <i>n</i> (%): Tumor stage in middle rectal cancer, <i>n</i> (%):			
T3N0M0	47 (56,0)	44 (66,7)	17 (81,0)
T2–3N1–2M0	37 (44,0)	22 (33,3)	4 (19,0)
Медиана продолжительности наблюдения, мес Median follow-up time, months	78,8	68,1	55,5

кишки реже применялась у больных со стадией T2–3N1–2M0 с достоверным отличием по сравнению с группой ХЛ, но без достоверных отличий по сравнению с группой КЛ.

Таким образом, можно говорить об однородности по основным характеристикам опухолевого процесса между 3 группами пациентов.

Не получено достоверных различий между 3 группами лечения и в частоте послеоперационных осложнений, которые диагностированы у 38,6 % пациентов в группе СВЧ ГТ + КЛ, у 42 % пациентов в группе КЛ ($p = 0,54$) и у 37,6 % пациентов в группе ХЛ, и эти показатели не имели достоверных различий ($p = 0,85$) (табл. 2).

Частота послеоперационных осложнений после выполнения сфинктеросохраняющих операций

в группе СВЧ ГТ + КЛ составляла 37,8 % и не имела достоверных отличий от показателей в группе КЛ (35,5 %; $p = 0,76$) и группе ХЛ (35,2 %; $p = 0,72$). Также отсутствовали достоверные различия в частоте послеоперационных осложнений после выполнения брюшно-промежностных экстирпаций между показателями в группе СВЧ ГТ + КЛ (39,5 %), группе КЛ (50 %; $p = 0,22$) и группе ХЛ (39,4 %; $p = 0,99$).

Данные о частоте недостаточности швов анастомоза и некрозов низведенной кишки при 3 вариантах лечения представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, частота неадекватности швов анастомоза после выполнения чрезбрюшных резекций при СВЧ ГТ + КЛ составила 7,1 % и не имела достоверных отличий от показателя

Таблица 2. Частота послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки дистальных локализаций при запущенных стадиях в зависимости от варианта лечения и характера оперативных вмешательств

Table 2. Incidence of postoperative complications in patients with advanced forms of distal rectal cancer depending on treatment regimen and type of surgery

Лечение Treatment	Частота послеоперационных осложнений Incidence of postoperative complications		
	На всю группу, n Total, n	Сфинктеросохраняющие операции, n/N (%) Sphincter-sparing surgeries, n/N (%)	Брюшно-промежностные экстирпации, n/N (%) Abdominoperineal extirpations, n/N (%)
Хирургическое (n=197) Surgical treatment (n=197)	74 (37,6)	31/88 (35,2)	43/109 (39,4)
Комбинированное (n=138) Combination treatment (n=138)	58 (42,0)	27/76 (35,5)	31/62 (50,0)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (n=166) Combination treatment + local microwave hyperthermia (n=166)	64 (38,6)	34/90 (37,8)	30/76 (39,5)

Таблица 3. Частота осложнений у больных раком прямой кишки после выполнения сфинктеросохраняющих операций со стороны низведенной кишки и анастомозов в зависимости от вида лечения

Table 3. Incidence of complications in patients with rectal cancer after sphincter-sparing surgeries depending on treatment regimen

Лечение Treatment	Частота послеоперационных осложнений Incidence of postoperative complications			
	Число чрезбрюшных резекций, n Number of transabdominal resections, n	Несостоятельность швов анастомозов при чрезбрюшных резекциях, n (%) Anastomosis leakage after transabdominal resections, n (%)	Число брюшно-анальных резекций, n Number of abdominoanal resections, n	Некрозы низведенной кишки после брюшно-анальных резекций, n (%) Necrosis of the brought-out bowel after abdominoanal resections, n (%)
Хирургическое (n=197) Surgical treatment (n=197)	33	3 (9,1)	55	4 (7,3)
Комбинированное (n=138) Combination treatment (n=138)	34	3 (8,8)	42	4 (11,8)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (n=166) Combination treatment + local microwave hyperthermia (n=166)	14	1 (7,1)	76	7 (9,2)

при КЛ (8,8 %; $p = 0,7$) и при ХЛ (9,1 %; $p = 0,7$). Частота возникновения некрозов низведенной кишки после выполнения брюшно-анальных резекций в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 9,2 % и не имела достоверных отличий от показателя в группе КЛ (11,8 %; $p = 0,95$) и группе ХЛ (7,3 %; $p = 0,69$).

Таким образом, проведение предоперационной термолучевой терапии не влияло как на общую частоту послеоперационных осложнений, так и на частоту осложнений со стороны межкишечных анастомозов после выполнения чрезбрюшных резекций и частоту некрозов низведенной кишки после выполнения брюшно-анальных резекций.

В табл. 4 представлена структура послеоперационных осложнений по классификации D. Dindo при различных вариантах лечения.

Как видно из табл. 4, при использовании СВЧ ГТ + КЛ частота возникновения осложнений II степени тяжести составила 18,1 % и не имела достоверных отличий от показателя при КЛ (19,6 %; $p = 0,74$) и при ХЛ (14,7 %; $p = 0,39$). Частота возникновения осложнений IIIA степени в группе СВЧ ГТ + КЛ составила 6,6 % и не имела достоверных отличий от показателя в группе КЛ (6,5 %; $p = 0,97$) и группе ХЛ (8,6 %; $p = 0,48$). Частота возникновения осложнений IIIB степени при использовании СВЧ ГТ + КЛ составила 6,6 % и не имела достоверных отличий от показателя при КЛ (6,5 %; $p = 0,6100$) и при ХЛ (8,6 %; $p = 0,21$).

Отдаленные результаты, по мнению С.А. Холдина (1977) [11], должны считаться основным критерием эффективности лечения. Безрецидивная выживаемость

Таблица 4. Структура послеоперационных осложнений, n (%)

Table 4. Structure of postoperative complications, n (%)

Степень осложнений Grade of complications	Хирургическое лечение (n=197) Surgical treatment (n=197)	Комбинированное лечение (n=138) Combination treatment (n=138)	Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (n=166) Combination treatment + local microwave hyperthermia (n=166)
I	—	—	—
II	29 (14,7)	27 (19,6)	30 (18,1)
IIIA	17 (8,6)	9 (6,5)	11 (6,6)
IIIB	37 (18,8)	22 (15,9)	23 (13,9)
IVA	1 (0,5)	—	—
IVB	—	—	—
V	—	—	—
Всего Total	74 (37,6)	58 (42,0)	64 (38,6)

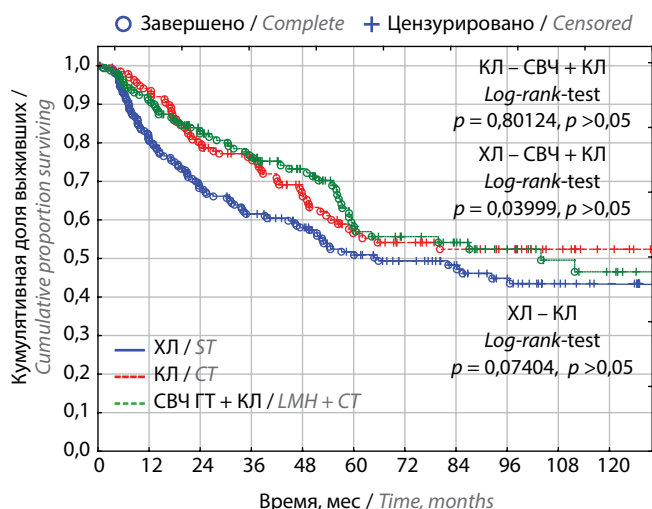


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость при использовании 3 вариантов лечения рака дистальной локализации при запущенных стадиях заболевания. ХЛ – хирургическое лечение; КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение

Fig. 2. Relapse-free survival of patients with advanced forms of distal rectal cancer treated according to one of the three treatment regimens. ST – surgical treatment; CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment

больных при использовании 3 вариантов лечения представлена на рис. 2.

Как видно из представленных данных, при использовании в программе комбинированного лечения локальной СВЧ ГТ (группа СВЧ ГТ + КЛ) достоверно ($p = 0,04$) улучшается до 59,4 % показатель 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с 51 % при ХЛ (на 8,4 %), в то время как при использовании

КЛ удается повысить этот показатель лишь до 56,5 % (на 5,5 %) и без достоверных различий ($p = 0,07$).

Улучшение показателей выживаемости в группе СВЧ ГТ + КЛ достигается за счет достоверного уменьшения частоты локорегионарных рецидивов рака без достоверных различий в частоте возникновения отдаленных метастазов (табл. 5).

Таблица 5. Частота рецидивов и метастазов рака прямой кишки дистальных локализаций запущенных стадий (T3N0M0 и T2–3N1–2M0) при использовании 3 вариантов лечения, n (%)

Table 5. Incidence of relapses and metastases in patients with advanced forms (stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0) of distal rectal cancer treated according to one of the three treatment regimens, n (%)

Лечение Treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastases
Хирургическое (n=197) Surgical treatment (n=197)	34 (17,3)	32 (16,2)
Комбинированное (n=138) Combination treatment (n=138)	15 (10,9)	28 (20,3)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (n=166) Combination treatment + local microwave hyperthermia (n=166)	10 (6,0)	27 (16,3)
Всего (n=501) Total (n=501)	59 (11,8)	87 (17,4)

Как видно из представленных данных, при использовании СВЧ ГТ + КЛ у больных раком прямой кишки дистальных локализаций и запущенных стадий достигнуто достоверное уменьшение частоты локорегионарных рецидивов рака до 6 % по сравнению с 17,3 % при ХЛ ($p = 0,001$), в то время как одно КЛ у данной категории пациентов не снижает достоверно ($p = 0,1$) частоту рецидивов рака (10,9 %) по сравнению с ХЛ. Достоверных различий в частоте рецидивов рака между группами СВЧ ГТ + КЛ и КЛ не получено ($p = 0,126$). Достоверных различий в частоте отдаленных метастазов при 3 вариантах лечения также не получено.

Таким образом, можно констатировать, что на всю группу пациентов с запущенными стадиями заболевания при дистальной локализации рака прямой кишки только применение КЛ с включением в программу локальной СВЧ ГТ в сочетании с коротким курсом лучевой терапии позволяет добиться улучшения показателей безрецидивной выживаемости, снижения частоты локорегионарных рецидивов только по отношению к пациентам, подвергшимся ХЛ. Однако в данной ситуации применение одного КЛ не улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с группой пациентов, подвергшихся только ХЛ.

При какой локализации опухолевого процесса (при ниже- или среднеампулярной) у пациентов с запущенными стадиями заболевания удастся получить

наилучшие результаты в условиях комбинированных программ лечения?

Как известно, отдаленные результаты хирургического метода лечения при локализации рака в нижеампулярном отделе прямой кишки в силу анатомических особенностей этого отдела кишки (невывраженность параректальной клетчатки, близость органов мочеполовой системы и т.д.) являются наихудшими по сравнению с результатами, получаемыми при локализации рака в вышележащих отделах прямой кишки.

Частота рецидивов и метастазов в зависимости от вариантов лечения при нижеампулярной локализации рака стадий T3N0M0 и T2–3N1–2M0 представлена в табл. 6 и на рис. 3.

Таблица 6. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от вариантов лечения при нижеампулярной локализации рака стадий T3N0M0 и T2–3N1–2M0, n (%)

Table 6. Incidence of relapses and metastases in patients with stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0 lower rectal cancer depending on treatment regimen, n (%)

Лечение Treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastases
Хирургическое (n = 113) Surgical treatment (n = 113)	17 (15,0)	17 (15,0)
Комбинированное (n = 72) Combination treatment (n = 72)	8 (11,1)	15 (20,8)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (n = 145) Combination treatment + local microwave hyperthermia (n = 145)	8 (5,5)	26 (17,9)
Всего (n = 330) Total (n = 330)	33 (10,0)	58 (17,6)

Как видно из представленных данных, в группе СВЧ ГТ + КЛ локорегионарные рецидивы диагностированы у 8 (5,5 %) пациентов из 145, что было достоверно меньше ($p = 0,0103$) по сравнению с группой ХЛ, где рецидивы выявлены у 17 (15 %) пациентов из 113. В то же время применение одного КЛ не привело к достоверному уменьшению частоты развития рецидивов рака по сравнению с ХЛ: рецидивы рака диагностированы у 11,1 и 15 % пациентов соответственно ($p = 0,45$). Таким образом, при стадиях заболевания T3N0M0 и T2–3N1–2M0 в сочетании с локализацией рака в нижеампулярном отделе прямой кишки достоверного снижения частоты рецидивов рака можно достигнуть лишь путем применения термолучевого компонента в процессе КЛ. По частоте возникновения отдаленных метастазов между 3 группами пациентов достоверных различий не получено.

Безрецидивная выживаемость при раке нижеампулярного отдела прямой кишки стадий T3N0M0 и T2–3N1–2M0 представлена на рис. 4.

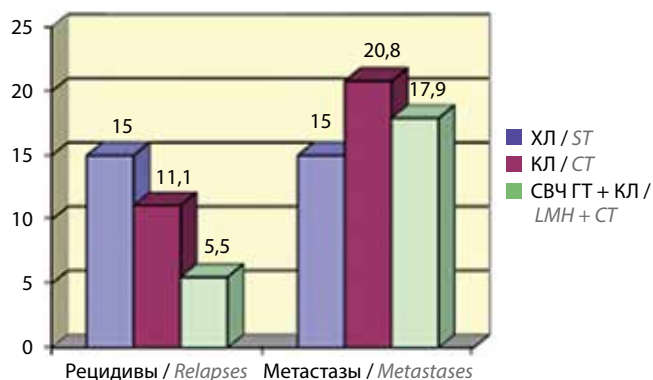


Рис. 3. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от вариантов лечения при нижеампулярной локализации рака стадий T3N0M0 и T2–3N1–2M0, %. ХЛ – хирургическое лечение; КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение

Fig. 3. Incidence of relapses and metastases in patients with stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0 lower rectal cancer depending on treatment regimen, %. ST – surgical treatment; CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment

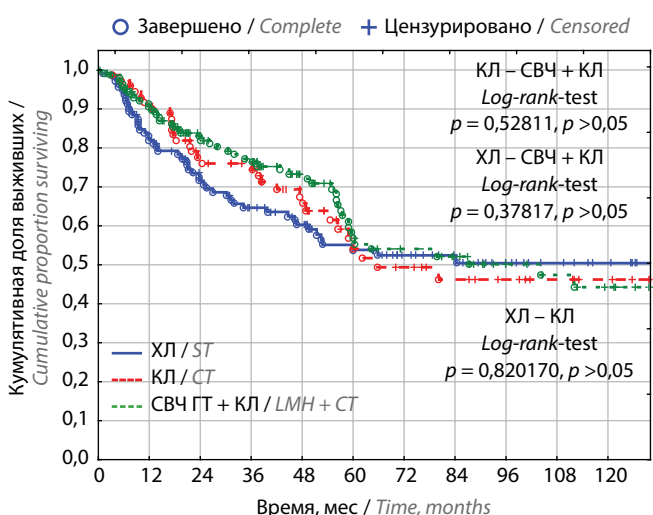


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от вариантов лечения при раке нижеампулярного отдела прямой кишки стадий T3N0M0 и T2–3N1–2M0. ХЛ – хирургическое лечение; КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение

Fig. 4. Relapse-free survival of patients with stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0 lower rectal cancer depending on treatment regimen. ST – surgical treatment; CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment

Как видно из представленных данных, применение СВЧ ГТ + КЛ при нижеампулярной локализации рака в стадиях T3N0M0 и T2–3N1–2M0 не улучшает достоверно 5-летнюю безрецидивную выживаемость по сравнению с 2 контрольными группами пациентов (КЛ и ХЛ).

При локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки число пациентов, которым провели термолучевую терапию, невелико ($n = 21$), поэтому несмотря на уменьшение в 2,1 раза частоты рецидивов

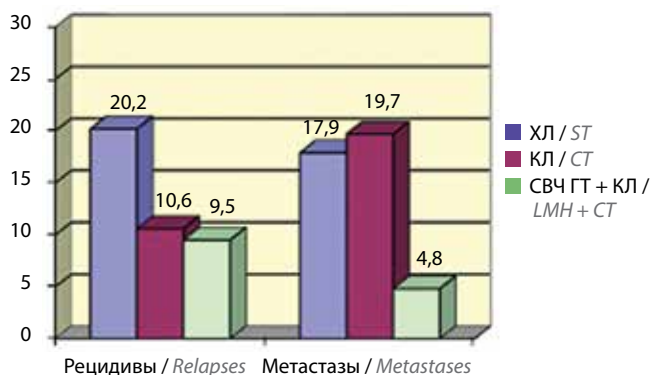


Рис. 5. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от вида лечения при среднеампулярной локализации рака стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0, %. ХЛ – хирургическое лечение; КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение

Fig. 5. Incidence of relapses and metastases in patients with stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0 middle rectal cancer depending on treatment regimen, %. ST – surgical treatment; CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment

рака по сравнению с пациентами, получившими ХЛ, достоверных различий между 2 контрольными группами не получено ($p = 0,25$) (табл. 7, рис. 5).

Таблица 7. Частота рецидивов и метастазов в зависимости от вида лечения при среднеампулярной локализации рака стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0, n (%)

Table 7. Incidence of relapses and metastases in patients with T3N0M0 and T2–3N1–2M0 middle rectal cancer depending on treatment regimen, n (%)

Лечение Treatment	Рецидивы Relapses	Метаастазы Metastases
Хирургическое (n = 84) Surgical treatment (n = 84)	17 (20,2)	15 (17,9)
Комбинированное (n = 66) Combination treatment (n = 66)	7 (10,6)	13 (19,7)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (n = 21) Combination treatment + local microwave hyperthermia (n = 21)	2 (9,5)	1 (4,8)
Всего (n = 171) Total (n = 171)	26 (15,2)	29 (17,0)

Также не получено достоверных различий в частоте возникновения рецидивов рака между КЛ и ХЛ ($p = 0,11$). Обращает на себя внимание то, что частота возникновения отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки запущенных стадий среднеампулярной локализации при применении термолучевого компонента в схеме КЛ оказалась наименьшей и составила 4,8 %, правда, без достоверных различий по сравнению с показателем при ХЛ (17,9 %; $p = 0,18$) и при КЛ (19,7 %; $p = 0,17$).

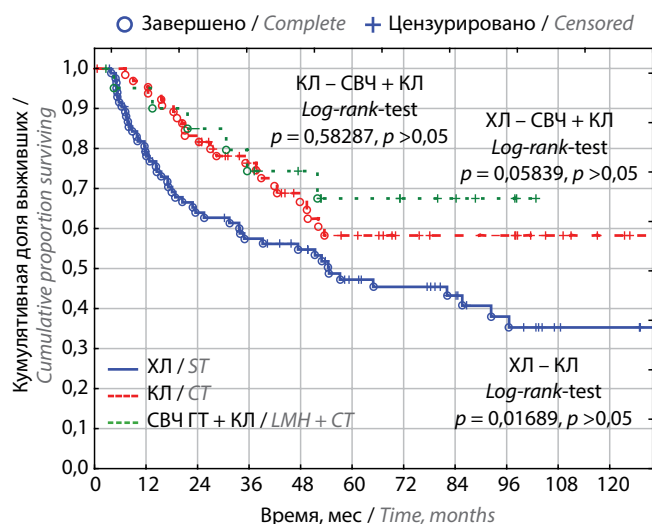


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость в зависимости от вариантов лечения при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки и стадии T3N0M0 и T2–3N1–2M0. ХЛ – хирургическое лечение; КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение

Fig. 6. Relapse-free survival of patients with stage T3N0M0 and T2–3N1–2M0 middle rectal cancer depending on treatment regimen. ST – surgical treatment; CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment

Наименьшие показатели частоты локорегионарных рецидивов рака и отдаленных метастазов позволят получить достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости у пациентов, получивших термолучевую компонент, по сравнению с одним КЛ и ХЛ (рис. 6).

Как свидетельствуют представленные данные, при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки включение локальной СВЧ ГТ в план КЛ у больных со стадиями T3N0M0 и T2–3N1–2M0 достоверно ($p = 0,058$) улучшает показатель 5-летней безрецидивной выживаемости до 77,8 % по сравнению с 47,2 % при ХЛ, т.е. позволяет увеличить этот показатель на 30,6 %. При одном КЛ также получено достоверное ($p = 0,017$) улучшение показателя безрецидивной выживаемости по сравнению с ХЛ, но всего на 11,1 % (58,3 и 47,2 % соответственно).

Полученное достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов рака при нижнеампулярном раке прямой кишки и улучшение показателей безрецидивной выживаемости при раке среднеампулярной локализации при включении локальной СВЧ ГТ в схему лучевой терапии связано с более выраженным повреждением опухоли, что подтверждается высокими показателями лечебного патоморфоза по сравнению с данными, полученными при использовании одной лучевой терапии.

Лечебный патоморфоз был изучен у 292 пациентов с дистальной локализацией рака прямой кишки стадий T3N0M0 и T2–3N1–2M0: у 138 больных после предоперационной лучевой терапии до СОД 25 Гр

и у 154 больных после использования предоперационной лучевой терапии до СОД 25 Гр в сочетании с локальной СВЧ ГТ.

Показатели лечебного патоморфоза при 2 вариантах комбинированного лечения представлены в табл. 8 и на рис. 7.

Таблица 8. Лечебный патоморфоз у больных раком прямой кишки при использовании предоперационной лучевой и термолучевой терапии, n (%)

Table 8. Therapeutic pathomorphosis in patients with rectal cancer who had undergone preoperative radiotherapy and thermoradiotherapy, n (%)

Лечение Treatment	Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis			
	Нет патоморфоза No pathomorphosis	I	II	III
Комбинированное (n = 138) Combination treatment (n = 138)	74 (53,6)	48 (34,8)	14 (10,1)	2 (1,5)
Комбинированное лечение + локальная сверхвысокочастотная гипертермия (n = 154) Combination treatment + local microwave hyperthermia (n = 154)	39 (25,4)	21 (13,6)	71 (46,1)	23 (14,9)
p	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001

Как видно из представленных данных, отсутствие признаков лечебного патоморфоза при использовании одной лучевой терапии встречается более чем в 2 раза чаще, чем при использовании локальной СВЧ ГТ в схемах КЛ (53,6 и 25,4 % соответственно). Такой показатель, как III степень лечебного патоморфоза, при использовании термолучевого компонента в программе КЛ больных раком прямой кишки дистальных локализаций с запущенными стадиями (T3N0M0 и T2–3N1–2M0) выявлялся с высокой степенью достоверности ($p < 0,00001$) в 9,9 раза чаще, чем при проведении предоперационной лучевой терапии в монорежиме (14,9 и 1,5 % наблюдений соответственно). Это свидетельствует об усилении канцероцидного действия лучевой терапии на опухоль при использовании радиомодифицирующего действия локальной СВЧ ГТ, что является одной из причин повышения эффективности лечения. Так, среди пациентов, у которых диагностирован лечебный патоморфоз III степени, в течение 5-летнего срока наблюдения не было выявлено ни одного рецидива рака наряду со снижением до 4,3 % частоты развития отдаленных метастазов (табл. 9, рис. 8).

Полученные данные свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи частоты возникновения как локорегионарных рецидивов, так и отдаленных метаста-

зов рака со степенью повреждения опухоли в процессе предоперационной лучевой терапии: чем выше степень лечебного патоморфоза, тем лучше локальный и системный контроль заболевания. Отсюда становится понятной и перспектива дальнейшего улучшения отдаленных результатов КЛ — достижение максимального повреждения опухоли при сохранении репарации здоровых тканей.

Таблица 9. Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки при использовании термолучевой терапии в зависимости от степени лечебного патоморфоза, n (%)

Table 9. Incidence of locoregional relapses and distant metastases in patients with rectal cancer after thermoradiotherapy, depending on the grade of therapeutic pathomorphosis, n (%)

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastases
Нет патоморфоза (n = 39) No pathomorphosis (n = 39)	6 (15,4)	8 (20,5)
I (n = 21)	2 (14,3)	4 (19,0)
II (n = 71)	7 (9,9)	9 (12,7)
III (n = 23)	0	1 (4,3)

Обсуждение и выводы

В связи с ростом заболеваемости колоректальным раком в большинстве экономически развитых стран мира основным приоритетным направлением является создание новых вариантов КЛ, направленных на повышение его эффективности. При этом в последние годы активно изучаются возможности КЛ с использованием коротких курсов лучевой терапии и проведением нескольких курсов консолидирующей терапии при лечении рака прямой кишки, в том числе и местнораспространенного. Программа с использованием коротких курсов облучения (РОД 5 Гр в течение 5 дней до СОД 25 Гр) являлась более удобной для пациентов и экономически выгодной по сравнению с «продолжительной» лучевой терапией [12]. Поэтому неслучайно данная программа с коротким режимом облучения и с проведением нескольких курсов консолидирующей химиотерапии включена в протокол американского рандомизированного исследования NCCN 2020 г. [4] и европейский протокол ESMO 2017 г. [5].

В клинических рекомендациях, представленных онкологами Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence), при стадии заболевания T3b при отсутствии вовлечения потенциального края резекции, при любом N при отсутствии вовлечения латерального края резекции и поражения экстрамуральных вен допускалось проведение короткого курса неоадьювантной лучевой терапии с последующим оперативным вмешательством у пациентов со средним риском прогрессирования заболевания [13].

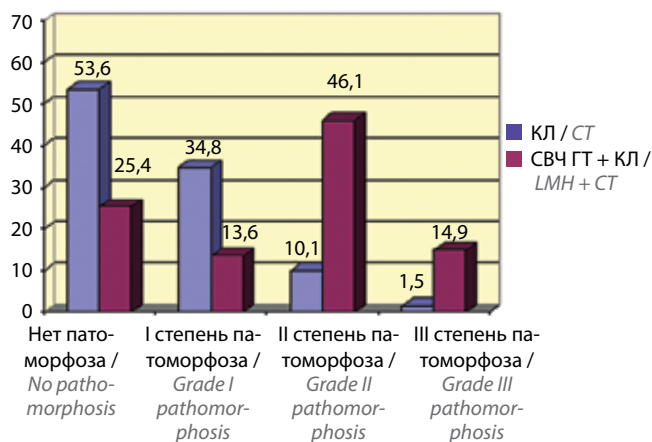


Рис. 7. Лечебный патоморфоз у больных раком прямой кишки при использовании предоперационной лучевой и термолучевой терапии, %. КЛ – комбинированное лечение; СВЧ ГТ + КЛ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия + комбинированное лечение

Fig. 7. Therapeutic pathomorphosis in patients with rectal cancer who had undergone preoperative radiotherapy and thermoradiotherapy, %. CT – combination treatment; LMH + CT – local microwave hyperthermia + combination treatment

Интерес к программе комплексного лечения больных раком прямой кишки с применением короткого курса неоадъювантной лучевой терапии с последующей химиолучевой терапией у пациентов с высоким риском заболевания подтвердился и стартовавшим в 2019 г. рандомизированным исследованием RAPIDO-trial на 39-м Европейском конгрессе по хирургической онкологии (ESSO39-0251), состоявшемся в октябре 2019 г. в Роттердаме [14].

Интересные данные по применению короткого курса предоперационной лучевой терапии и консолидирующей химиотерапии по сравнению с традиционной химиолучевой терапией у пациентов с локальным запущенным раком прямой кишки с высоким риском прогрессирования были представлены Geke A.P. Nospers, доктором медицинских наук из Университетского медицинского центра Гронинген, Нидерланды, во время виртуальной научной программы ASCO20 по применению короткого курса предоперационной лучевой терапии и консолидирующей химиотерапии по сравнению с традиционной химиолучевой терапией у пациентов с локальным запущенным раком прямой кишки с высоким риском, полученные в международном исследовании фазы III RAPIDO [15]. Было показано, что короткий предоперационный курс лучевой терапии с химиотерапией при одинаковой частоте локорегионарных рецидивов уменьшает отдаленные метастазы по сравнению с традиционной химиолучевой терапией. В предыдущем голландском исследовании M1 II фазы режим 5 × 5 Гр с последующим длительным интервалом неоадъювантной химиотерапии привел, соответственно, к высоким показателям снижения стадии опухоли (downstaging) и высоким показателям полного патоморфологического ответа (pathologic complete response, pCR).

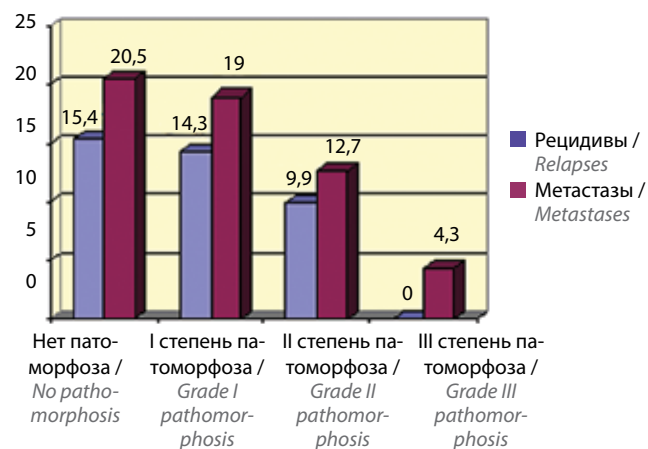


Рис. 8. Частота возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком прямой кишки при использовании термолучевой терапии в зависимости от степени лечебного патоморфоза, %

Fig. 8. Incidence of locoregional relapses and distant metastases in patients with rectal cancer after thermoradiotherapy, depending on the grade of therapeutic pathomorphosis, %

Повысить эффективность коротких курсов лучевой терапии возможно за счет повышения радиочувствительности опухоли при использовании в процессе лучевой терапии различных радиомодификаторов. Данное направление разрабатывалось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России более 30 лет назад, и одним из первых примененных радиомодификаторов при комбинированном лечении рака прямой кишки была локальная СВЧ ГТ в режиме коротких курсов облучения [7, 8].

Комбинированное лечение с применением локальной СВЧ ГТ в сочетании с коротким курсом неоадъювантной крупнофракционной лучевой терапии в РОД 5 Гр до СОД 25 Гр для лечения наиболее прогностически неблагоприятной группы больных раком прямой кишки с дистальными локализациями опухоли и запущенными стадиями опухолевого процесса (T3N0M0 и T2–3N1–2M0) применено в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России у 166 больных раком прямой кишки. Получен выраженный локальный контроль заболевания (частота локорегионарных рецидивов рака составила 5,5 %, а показатель безрецидивной выживаемости достиг 59,4 % и достоверно отличался от показателя при ХЛ (51 %), в то время как при использовании крупнофракционной неоадъювантной лучевой терапии в монорежиме достоверного улучшения данного показателя по сравнению с ХЛ у данной категории больных не достигнуто). Полученная эффективность КЛ с добавлением СВЧ ГТ связана с достоверным повышением в 9,9 раза частоты достижения III степени лечебного патоморфоза в опухолях по сравнению с применением одного КЛ. При этом у пациентов с III степенью лечебного патоморфоза рецидивов рака не было выявлено ни в одном случае и диагностирована минимальная частота развития

отдаленных метастазов (4,3 %). Таким образом, можно утверждать, что локальная СВЧ ГТ является универсальным радиомодификатором лучевой терапии

и может применяться в режиме коротких курсов лучевой терапии для повышения эффективности КЛ больных раком прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями. Методические рекомендации. М., 1996. 11 с. [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V. et al. Radiomodification in radiotherapy for malignant tumors (guidelines). Moscow, 1996. 11 p. (In Russ.).]
2. Барсуков Ю.А. Комбинированное лечение рака прямой кишки. В кн.: Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения. М., 2019. С. 146–262. [Barsukov Yu.A. Combination treatment for rectal cancer. In: Cancer of the rectum and anal canal: outlooks of combination treatment. Moscow, 2019. Pp. 146–262. (In Russ.).]
3. Garcia-Aguilar J., Marcet J., Coutsoftides T. et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy following chemoradiation on tumor response, adverse events, and surgical complications in patients with advanced rectal cancer treated with TME. J Clin Oncol 2011;29(15 Suppl):3514.
4. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6. 2020. J Natl Compr Canc Netw 2020;18(7):806–15.
5. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiet E.G. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv22–40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
6. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей. Российский онкологический журнал 2000;(1):48–55. [Daryalova S.L., Boyko A.V., Chernichenko A.V. Current capabilities of radiation therapy for malignant tumors. Rossiiskii Onkologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Oncology 2000;(1):48–55. (In Russ.).]
7. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В. и др. Предоперационная термолучевая терапия в комбинированном лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Вопросы онкологии 1999;45(6):665–9. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Nikolaev A.V. et al. Preoperative thermoradiotherapy in combination treatment for lower rectal cancer. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 1999;45(6):665–9. (In Russ.).]
8. Тамразов Р.И., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И. и др. Возможности и перспективы локальной гипертермии в комбинированном лечении больных раком прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2011;3:12–21. [Tamrazov R.I., Barsukov Yu.A., Tkachev S.I. et al. Capabilities and outlooks of local hyperthermia in the combination treatment of rectal. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2011;3:12–21. (In Russ.).]
9. Баллюзек Ф.В., Баллюзек М.Ф., Виленский В.И. и др. Управляемая гипертермия. СПб.: Невский Диалект, 2001. 123 с. [Ballyuzek F.V., Ballyuzek M.F., Vilenskiy V.I. et al. Controlled hyperthermia. Saint Petersburg: Nevskiy Dialekt, 2001. 123 p. (In Russ.).]
10. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of Surgical Complications. Ann Surg 2004;244:931–7.
11. Холдин С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки. М., 1977. 504 с. [Kholodin S.A. Tumors of the rectum and sigmoid colon. Moscow, 1977. 504 p. (In Russ.).]
12. Glimelius B., Tiet E., Cervantes A. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl 16):vi81–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt240.
13. NICE Clinical Guideline. Colorectal cancer: diagnosis and management. 2011. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131>.
14. Van der Valk M. ESSO 39-0251 Compliance acute toxicity and postoperative complication of short-course radiotherapy followed chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer. 39th Congress of the European Society of Surgical Oncology.
15. LARC, abstr. 4006. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/185464/abstract>.

ORCID авторов / ORCID of authors

3.3. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 01.10.2020. Принята к публикации: 16.11.2020.

Article submitted: 01.10.2020. Accepted for publication: 16.11.2020.