

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-158-175>



Брахитерапия рака прямой кишки: сравнительная характеристика методик (обзор литературы)

Новиков Р.В.^{1,2}, Новиков С.Н.¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Ленинградская ул., д. 68, Песочный пос., г. Санкт-Петербург, 197758, Россия)

²ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194175, Россия)

РЕЗЮМЕ Анализ литературы свидетельствует об отсутствии отечественных публикаций, освещающих роль брахитерапии в лечении больных раком прямой кишки (РПК). Целью представленной работы явилась необходимость восполнить этот пробел и систематизировать имеющуюся информацию относительно различных аспектов клинического применения двух основных вариантов брахитерапии РПК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак прямой кишки; неоперативное лечение; лучевая терапия; контактная рентгеновская брахитерапия; высоко-мощностная эндолуминальная брахитерапия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Новиков Р.В., Новиков С.Н. Брахитерапия рака прямой кишки: сравнительная характеристика методик (обзор литературы). Колопроктология. 2023; т. 22, № 3, с. 158–175. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-158-175>

Brachytherapy of rectal cancer: comparative characteristics of techniques (review)

Roman V. Novikov^{1,2}, Sergey N. Novikov¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center (Leningradskaya st., 68, Pesochny village, St. Petersburg, 197758, Russia)

²S.M. Kirov Military Medical Academy (Academician Lebedev st., 6, St. Petersburg, 194175, Russia)

ABSTRACT Analysis of the literature indicates the absence of domestic publications on the role of brachytherapy in patients with rectal cancer (RC). The aim of the presented work was to fill this gap and systematize the available information on various aspects of the clinical application of the two main variants for RC brachytherapy.

KEYWORDS: rectal cancer; non-operative treatment; radiotherapy; contact X-ray brachytherapy; high-dose rate endoluminal brachytherapy

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Novikov R.V., Novikov S.N. Brachytherapy of rectal cancer: comparative characteristics of techniques (review). Koloproktologia. 2023;22(3):158–175. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-158-175>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Новиков Р.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Ленинградская ул., д. 68, Песочный пос., Санкт-Петербург, 197758, Россия; e-mail: novikov-spb@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Novikov R.V., N.N. Petrov National Medical Research Center; Leningradskaya st., 68, Pesochny village, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: novikov-spb@mail.ru

Дата поступления — 28.03.2023
Received — 28.03.2023

После доработки — 14.06.2023
Revised — 14.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023
Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

РПК сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в большинстве развитых стран мира. В России за 2020 год РПК по числу вновь выявленных

случаев занял пятое (5,6%) и шестое (4,8%) места среди мужского и женского населения, соответственно [1]. У больных РПК со стадией заболевания T_{1sm3} и выше радикальное хирургическое вмешательство рассматривается в качестве общепринятого стандарта [2]. Однако в последние несколько лет отмечается

значительный рост интереса к возможности сохранения прямой кишки не только при ранних локализованных, но и некоторых местно-распространённых формах заболевания. Если при очень раннем РПК (T_a – T_1) такое внимание обусловлено развитием технологий трансанальной минимально инвазивной хирургии, то успехи лечения большего по объёму процесса во многом связаны с добавлением к лечебному протоколу лучевой терапии [3]. Представления о том, что химиолучевое лечение РПК в ряде случаев приводит к полному клиническому и патоморфологическому ответу позволили заложить предпосылки формулирования концепции органосохраняющего (неоперативного) лечения (НОЛ) РПК, получившего второе название — стратегии «Watch-and-Wait» [4].

Существует два подхода повышения эффективности лучевой терапии РПК: общепринятое комбинирование с радиосенсибилизирующей химиотерапией и увеличение подводимой к опухоли суммарной очаговой дозы (СОД). Наиболее привлекательным способом реализации дополнительного локального облучения, является использование брахитерапии. Различают два основных варианта брахитерапии РПК: контактная рентгеновская брахитерапия (КРБТ) и эндолуминальная высокомогущностная брахитерапия (ЭВБТ) [5,6]. Возможно применение внутритканевой лучевой терапии РПК источником высокой мощности дозы посредством параректального введения игл-интратастов [7]. Однако такой подход имеет целый ряд технических ограничений, и в настоящее время интерстициальная брахитерапия применяется, в основном, при лучевом лечении образований наиболее доступного отдела прямой кишки — анального канала [8].

Накоплен большой зарубежный опыт применения брахитерапии РПК в режиме монотерапии, сочетании с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) и комбинации с радиосенсибилизирующей химиотерапией, начиная от неoadъювантного лечения и заканчивая спасительным облучением местных рецидивов после хирургических вмешательств [9,10]. Возрастающая современная роль НОЛ РПК, прописанная в актуальных клинических рекомендациях Минздрава России (2022), а также результаты ряда недавних рандомизированных исследований, демонстрирующих высокие (80–90%) уровни достижения полного клинического ответа (ПКО) после лучевого/химиолучевого лечения с включением в лечебный протокол брахитерапии, заставляют обратить пристальное внимание на эту весьма перспективную методику [2,11,12].

История брахитерапии рака прямой кишки

Термин «брахитерапия» произошел от древнегреческого слова $\beta\rho\alpha\chi\upsilon\varsigma$ («короткий»), подчеркивающее

сущность метода — минимальное расстояние между источником излучения и пораженной опухолевым процессом тканью. Это определение в 1931 г. ввел французский радиолог Forsstell G., и в первоначальном варианте он звучал, как «brachiradium», так как открытый в 1898 г. Кюри П. и Складовской-Кюри М. радий (^{226}Ra) в тот исторический период был основным терапевтическим агентом [13]. «Классическая» брахитерапия подразумевает введение источника ионизирующего излучения (радионуклида) различной мощности дозы (^{192}Ir , ^{125}I , ^{137}Cs , ^{60}Co , ^{226}Ra , ^{103}Pd , ^{198}Au , ^{90}Sr , ^{106}Ru) непосредственно в пораженные ткани (интерстициальная) или обеспечение его близкого контакта с поверхностью опухоли (контактная, интритросветная, интритрополостная, аппликационная). С этой точки зрения КРБТ занимает особое положение, так как радиационное воздействие осуществляется не благодаря гамма-излучению, возникающему вследствие самопроизвольного распада изотопа, а за счёт генерации рентгеновских лучей. По своим физическим характеристикам (величина энергии, градиент падения дозы, расстояние от фокуса до облучаемой поверхности) этот вариант лучевого лечения полностью соответствует критериям близкофокусной рентгенотерапии, широко используемой при дистанционном воздействии на новообразования кожи. Установка миниатюрной рентгеновской трубки в полость прямой кишки при помощи тубуса-аппликатора позволяет достигнуть требуемого (3–4 см) фокусно-поверхностного расстояния (ФПР), делая методику схожей с интритрополостной контактной лучевой терапией.

История брахитерапевтического лечения РПК начинается с 1930-х годов в Германии. После поражения в Первой мировой войне на немецкую промышленность были наложены ограничения, которые не позволяли использовать ^{226}Ra в лечебных целях. Для решения проблемы радиотерапии некоторых видов опухолей фирмой Siemens в 1932 году был разработан первый аппарат для контактного подведения рентгеновского излучения (пиковое напряжение — 60 кВр, ФПР — 4–5 см) (Рис. 1а) [14]. С его помощью стало возможным лечить новообразования кожи, полости рта и проводить интритрополостное воздействие на область шейки матки. Первые попытки КРБТ РПК осуществлены при помощи аппарата Siemens во французском Монпелье [15]. В 1945 году нидерландской фирмой Philips создано усовершенствованное оборудование для КРБТ, получившее название Philips RT 50TM (Рис. 1б) [16]. Оно имело целый ряд технических преимуществ, важнейшим из которых была система воздушного охлаждения анода, что позволило обеспечить высокий уровень мощности дозы (20 Гр/мин.) и впервые подвести 30 Гр менее чем

за три минуты. Как и в случае с аппаратом Siemens основными локализациями для лечения при помощи RT 50TM были легко доступные опухоли кожных покровов, век и конъюнктивы. В 1946 году Lamarque P.L. описал первый опыт трансанального использования нового рентгеновского аппарата у больных РПК [17]. КРБТ РПК неразрывно связана с именем французского профессора Jean Papillon (Леон) (1914–1993). Начав использовать рентгенотерапию в лечении больных с начальными стадиями РПК в 1960 году, он первым сформулировал основные принципы этого метода, а также доказал его высокую эффективность и безопасность [18]. Работы исследователя сыграли огромную роль в популяризации и внедрении в рутинную практику КРБТ, которая, в благодарность за его вклад, получила в литературе второе название — «Papillon-treatment» (Papillon-brachytherapy) [16]. Кроме того, начиная с 2009 года оборудование для КРБТ, производимое в Великобритании, также носит его имя (Papillon 50, Papillon +) (Рис. 1в, г). Роль КРБТ в лечении РПК менялась на протяжении лет. Условно можно выделить три исторических периода клинического использования этой технологии: до 1985 года, 1985–2009 год, с 2009 года по настоящее время.

Первый этап (с 1930-х годов) включает в себя разработку оборудования, описание методики рентгеновской БТ, ее стандартизацию и накопление первичного опыта.

Прекращение фирмой Philips производства относительно недорогих систем Philips RT 50TM в 1985 году в связи с переносом своих интересов в область разработки линейных ускорителей электронов, которые становятся стандартом оборудования для радиотерапии, ознаменует начало 15-летнего периода отказа от

КРБТ. В это время лишь единичные центры Франции, Великобритании и США, имеющие соответствующее оборудование, продолжают осуществлять контактное рентгеновское лечение больных РПК. Активное внедрение с середины 80-х годов прошлого столетия в клиническую практику минимально инвазивных трансанальных хирургических методов лечения ранних форм РПК является второй причиной существенного снижения интереса к КРБТ.

В 2004 году Ariane Company (Великобритания) производит усовершенствованный вариант Philips RT 50TM — Papillon 50TM (Рис. 1в). Потребовалось 5 лет для первичной апробации и получения разрешения на клиническое использование этой системы, начавшееся 15 октября 2009 года в онкологическом центре Клаттербриджа (Великобритания). Основные физические параметры терапевтического пучка Philips RT 50TM и Papillon 50TM схожи. Отличительной характеристикой современного аппарата является использование более эффективной системы охлаждения на основе минерального масла и визуального контроля положения аппликатора на протяжении всего сеанса облучения, повышающего точность подведения дозы. Это событие определило начало «эпохи ренессанса КРБТ» [15]. Помимо чисто технологических причин, возвращению интереса к КРБТ способствовали полученные данные о высокой ее эффективности в сочетании с ДЛТ у больных с поздними локализованными и местно-распространенными формами заболевания, что позволило существенно расширить показания к использованию контактного облучения [19]. В 2021 году Ariane Company выпустила последнее обновление системы КРБТ — Papillon+, в которой предусмотрены дополнительные возможности проведения интраоперационной лучевой терапии рака молочной



Рисунок 1. Эволюция оборудования для КРБТ РПК: А. первый аппарат для контактной рентгеновской терапии (60 кВр) фирмы Siemens (1930-е гг.) (Германия); Б. система PhilipsRT 50 фирмы Philips (Нидерланды) (1945 г.); В. аппарат Papillon 50 (Великобритания) (2009 г.); Г. последнее поколение (2021 г.) системы Papillon+ (Великобритания).

Figure 1. Evolution of equipment for the RCa XRT: А. the first device for contact X-ray therapy (60 kVp) from Siemens (1930s) (Germany); Б. Philips RT 50 system from Philips (Netherlands) (1945); В. Papillon 50 (UK) (2009); Г. the latest generation (2021) of the Papillon+ system (UK).

железы (Рис. 1г). Помимо Papillon+ к клиническому применению разрешен целый ряд компактных мобильных аппаратов других производителей для поверхностного (рак кожи), интраоперационного (рак молочной железы, образования головного мозга и позвоночника) и полостного (рак влагалища) облучения, объединенного общим названием «электронная брахитерапия» [20].

Подводя итог краткому экскурсу в историю КРБТ, хочется обратить внимание на то, что центральная часть радиотерапевтических аппаратов Papillon — рентгеновская трубка производится в г. Санкт-Петербург (АО «Светлана-рентген»). Это вселяет определенную надежду на перспективы создания отечественных систем для КРБТ, как РПК, так и образований других локализаций.

В развитии второго вида внутриместного облучения РПК — ЭВБТ, можно выделить два важных события: создание автоматизированной системы хранения и подачи радиоактивного источника (*remote afterloading system*) в 1962 году американским инженером Walstam R., и разработка фирмой Nucletron (Нидерланды) программной платформы Plato (2000) для расчета лечебного плана на основе загруженных трехмерных изображений [21].

Первый опыт ЭВБТ в колопроктологии принадлежит Kaufman N., и соавт. из Мемориального госпиталя Слоун-Кеттеринга (Нью-Йорк) [22]. Исследователи опубликовали результаты лечения рака анального канала, прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки у 28 пациентов, получавших «спасительную» или паллиативную ЭВБТ в монорежиме или сочетании с ДЛТ (1981–1986). В качестве источника высокой мощности дозы применялся ^{192}Ir , который подводился к опухоли через одноканальный аппликатор для достижения необходимой дозой нагрузки, предписанной на глубину 0,5 см от его поверхности. Несколько позже возможности ЭВБТ РПК на основе ^{60}Co были изучены группой специалистов из Японии [23]. С 1986 по 1995 гг. 115 пациентов с нижне- и среднеампулярными опухолями подвергались облучению посредством предоперационной ЭВБТ.

Наиболее существенный вклад в исследование ЭВБТ у больных РПК внесли работы Te Young из университета McGill (Монреаль) [24]. С ее участием был разработан первый восьмиканальный аппликатор для лечения ^{192}Ir (Sagi Nova) (Рис. 2а), обеспечивающий высокую конформность распределения дозы и имеющий центральный раздуваемый баллон. Однако длина этого устройства позволяла облучать только низко расположенные опухоли (не более 10 см от анального края). Поэтому в 2005 году появился улучшенный вариант силиконового восьмиканального аппликатора (длина 270 мм) с возможностью

установки центрального вольфрамового стержня диаметром 8 мм для защиты нормальных тканей [25]. До настоящего времени именно этот вариант аппликатора получил наибольшее распространение (Рис. 2в).

В отличие от КРБТ, при которой изменения в процедуре облучения обусловлены, главным образом, эволюцией терапевтических аппаратов, технологический прогресс ЭВБТ РПК в большей мере связан с разработкой аппликаторов, тогда как система хранения и доставки источника остается неизменной на протяжении десятилетий. Большой интерес заслуживает относительно недавние (2018, 2020) попытки разработки новых аппликаторов для ЭВБТ (Рис. 2 в,г), совмещающих в себе преимущества обеих методик брахитерапевтического лечения, главными из которых являются возможность непосредственного визуального контроля проведения процедуры и дозиметрический профиль близкий к 50 кВ рентгеновскому излучению [26, 27]. Однако в настоящее время в реальной клинической практике данные типы аппликаторов не используются.

Повышение конформности облучения за счет оптимизации защитных элементов аппликатора представляют собой альтернативный вариант развития методики ЭВБТ. На данный момент описаны два способа достижения этой цели. Первый — увеличение числа лечебных каналов со стандартных 8 до 10–16 с их погружением в периферическую часть цилиндра из вольфрама на глубину от 1 до 3 миллиметров (Рис. 2д) [28]. Второй подход более сложен и представлен разработкой аппликатора с автоматически движущимся вольфрамовым защитным кожухом и окном для пропуска энергии [29]. Кожух приводится в движение посредством роботизированной руки с электроприводом и, по сути, представляет собой упрощенный вариант модулирующего коллиматора, а сама процедура получила название модулированной по интенсивности брахитерапии. Несмотря на очевидные дозиметрические преимущества online модуляции брахитерапевтического пучка, технические проблемы реализации этой методики не позволяют использовать ее в реальной клинической практике.

Перспективы развития методики КРБТ связаны с новым аппликатором к аппарату Axhant (Xoft (США)), имеющего боковое окно и возможность визуального контроля процесса облучения (Рис. 2е). Он разрабатывался для лечения пациентов в более удобном положении на спине независимо от локализации опухоли и сокращения продолжительности процедуры КРБТ до 2 минут. В настоящее время проводится рандомизированное исследование Whistle (NCT 04336202) по оценке возможности применения этого

аппликатора для КРБТ РПК в сочетании с ДЛТ. Первые результаты планируется получить в 2023 году. Современная методика ЭВБТ РПК была разработана канадской группой под руководством Te Young [11].

До 2009 года исследователи применяли визуально контролируруемую ЭВБТ, при которой положение аппликатора перед сеансом облучения определялось на планарных перпендикулярных снимках (С-дуга),

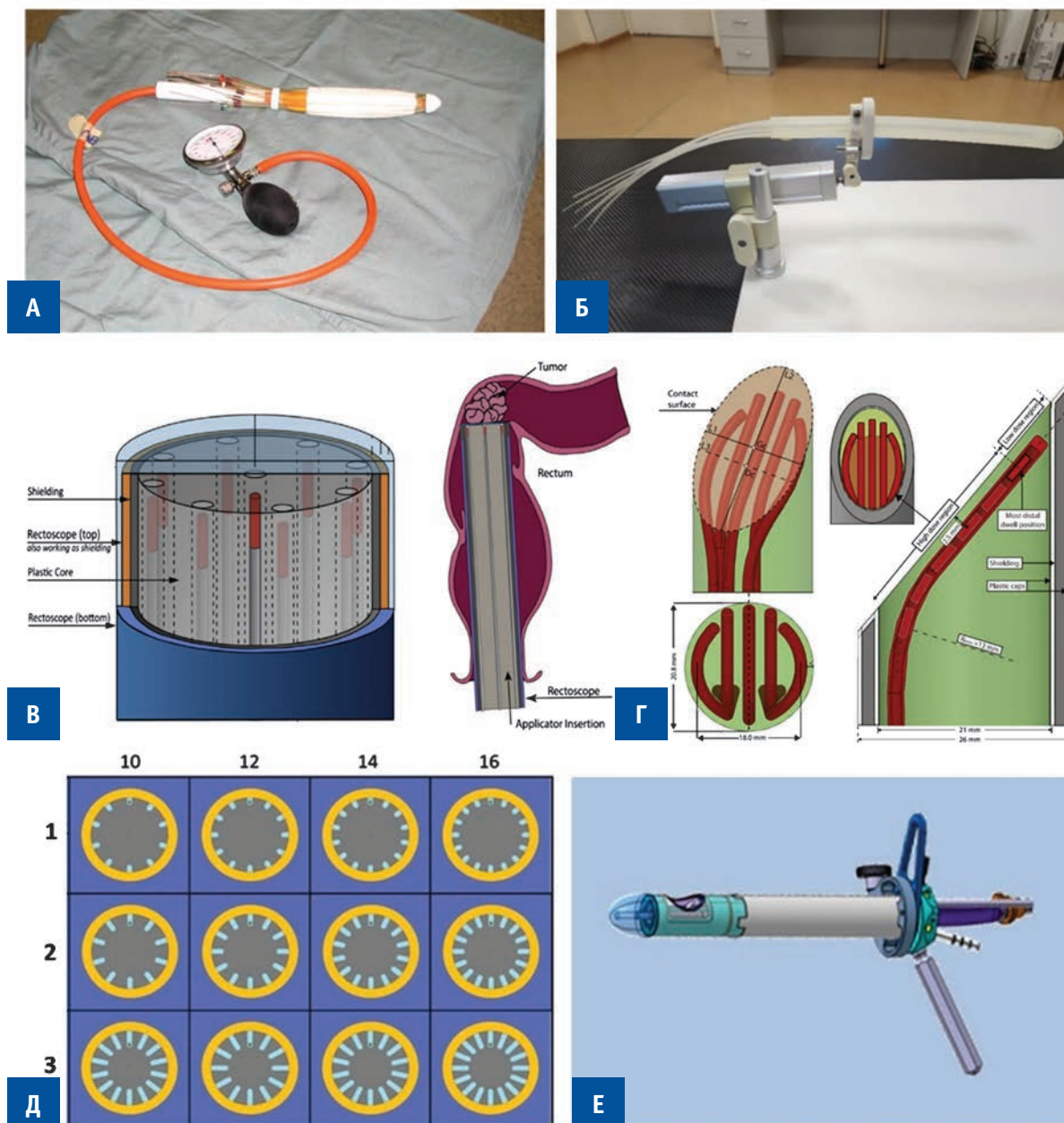


Рисунок 2. Аппликаторы для ЭВБТ и КРБТ РПК. А. первый многоканальный аппликатор Sagi Nova с устройством для раздувания центрального баллона; Б. современный силиконовый многоканальный аппликатор (Elekta) (Швеция)); В. перспективный аппликатор MAASTRO (Varian (США)) (1 вариант); Г. перспективный аппликатор MAASTRO (Varian (США)) (II вариант); Д. поперечный срез прототипов аппликаторов для ЭВБТ с различным числом лечебных каналов и глубины прохождения источника; Е. перспективный аппликатор для аппарата КРБТ Axxent (Xoft (США)).

Figure 2. Applicators for EHDR-BT and XRBT RCa. А. the first multi-channel applicator Sagi Nova with a device for inflating the central cylinder; Б. modern silicone multichannel applicator (Elekta) (Sweden)); В. perspective applicator MAASTRO (Varian (USA)) (1 version); Г. perspective applicator MAASTRO (Varian (USA)) (II version); Д. cross-section of prototypes of applicators for EHDR-BT with a different number of treatment channels and depth of passage of the source; Е. advanced applicator for the XRBT Axxent (Xoft (USA)).

а расчет плана лечения производился один раз. После 2009 года в практику вошла эндолюминальная адаптивная высокомогущная брахитерапия на основе получааемых актуальных КТ-изображений и повторным расчетом дозиметрического плана в дни лечения. В данный момент такой вариант высокомогущной брахитерапии является общепринятым стандартом.

Помимо Японии и Канады, использование ЭВБТ при РПК в начале 2000-х годов начато датской группой [30] и специалистами двух центров Великобритании: госпиталя маунт-Вернон [31] и онкологического центра в Клаттербридже [32]. Особое положение занимает иранский опыт лучевого лечения РПК [33]. В Иране был разработан способ подведения брахитерапевтического boost после ДЛТ источником низкой мощности дозы (^{137}Cs) при помощи автоматической системы Selectron (Elekta (Швеция)).

Радиобиологические основы брахитерапии рака прямой кишки

Частота достижения ПКО при подведении СОД в интервале 50,4–54 Гр составляет около 50%, из которых у 25% отмечается дальнейшее прогрессирование РПК в виде локального продолженного роста, а уровень полного патологического ответа (ППО) — 15% [34–36]. Appelt A., и соавт. описали радиобиологические модели зависимости величины дозы ионизирующего излучения и степени ответа аденокарциномы прямой кишки, выраженное в общепринятой пятибалльной шкале степени регресса опухоли по Mandard A. (tumor regression grade (TRG)) [37,38]. Была выявлена значимая прямая корреляция переменных в паре доза-ответ ($p = 0,002$). Величина дозы, гарантирующей достижение ППО (TRG₁) в 50% случаев ($D_{50, \text{TRG1}}$) составила 92,0 Гр (95% ДИ: 79,3–144,9 Гр) и выраженной (TRG₁₋₂) реакции ($D_{50, \text{TRG1-2}}$) — 72,1 Гр (95% ДИ: 65,3–94,0 Гр). Исходный размер опухоли и статус регионарных лимфатических узлов были определены в качестве независимых прогностических факторов. Позже исследователи подтвердили эти результаты на большем клиническом материале в недавнем систематическом обзоре неоперативного лечения РПК [39]. Были проанализированы результаты 15 исследований (в четырех использовался брахитерапевтический «boost») с минимальным сроком наблюдения не менее 2-х лет и всей необходимой информацией относительно дозиметрического планирования лучевого лечения. Расчет эквивалентных, относительно стандартного режима фракционирования, доз (EQD₂) осуществлялся исходя из значения $\alpha/\beta = 10$ Гр. Двухлетний уровень локального контроля варьировал от 12 до 72%, а значения EQD₂ — от 40,7 до более чем 160 Гр. Взаимосвязь доза-ответ в значительной

степени нивелировалась при СОД более 100 Гр и коррелировала со степенью местной распространенности болезни. EQD₂, обеспечивающая 50% местного контроля на протяжении минимум 2 лет, составляла 66 Гр для стадий T₁₋₂, для T₃₋₄ — 85 Гр.

Актуальным стандартом ДЛТ является модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), позволяющая обеспечивать относительно безопасно локальную эскалацию дозы при облучении опухолей различных локализаций. Достижение СОД свыше 60 Гр на область опухоли прямой кишки при помощи IMRT не представляет технических сложностей, однако часто не позволяет осуществить лечение в пределах установленных лимитов для нормальных тканей. Риск поздних осложнений $G \geq 2$, в первую очередь прямокишечного кровотечения, повышается пропорционально объему прямой кишки, получающему СОД ≥ 60 Гр [40]. Согласно рекомендациям QUANTEC, с целью снижения частоты прямокишечной токсичности $G \geq 2$ менее 15%, объем прямой кишки, к которому подводится 65 и 70 Гр должен быть менее 25% и 20%, соответственно.

Использование брахитерапии в лечении РПК основывается на представлениях о роли объема облучаемых тканей, являющегося важной детерминантой ее радиоустойчивости. При этом чувствительность ткани к облучению в расчете на единицу объема не меняется. Withers H.R., и соавт. в 1988 году впервые высказали предположение, согласно которому радиоустойчивость ткани определяется присутствием в ней функционально-структурных субъединиц, рассматривающихся в качестве своего рода стволовых элементов, а клинические последствия облучения зависят от их расположения в органе [41]. При параллельном расположении субъединицы функционируют независимо, поэтому клинический эффект облучения является только в том случае, когда количества активных стволовых элементов оказывается слишком мало, чтобы обеспечить восстановление функции. К такому типу относится большинство паренхиматозных органов (печень, почки, легкие) и при их облучении объем, получающий очень высокую дозу (горячие точки), не столь критичен. Прямая кишка относится к типичным органам с последовательным или тубулярным принципом расположения функционально-структурных субъединиц, при котором повреждение даже небольшого их числа приводит к развитию побочных эффектов. В таких органах риск осложнений сильно зависит от присутствия горячих точек, в то время как распределение дозы по органу играет меньшую роль. Способность выживших после облучения колоногенных клеток к миграции играет важную роль в понимании радиобиологического смысла брахитерапии РПК [42]. Эпителиальная ткань (слизистая прямой кишки)

Таблица 1. Технические параметры и режимы фракционирования рентгеновской и высокодозной брахитерапии рака прямой кишки**Table 1.** Technical parameters and modes of fractionation of X-ray and high-dose rate brachytherapy of rectal cancer

Показатель	КРБТ	ЭВБТ
Источник	рентгеновская трубка (micronode™)	¹⁹² Ir
Вид энергии	тормозное рентгеновское излучение	гамма-излучение
Мощность дозы	до 20 Гр/мин	более 12 Гр/час
ФПР	3–4 см	0,4–0,9 (с баллоном) см
Режимы	монотерапия/сочетание с ДЛТ	монотерапия/сочетание с ДЛТ
Род	15–30 Гр	5–10 Гр
Число фракций	2–4 (3)	2–4 (3)

характеризуется повышенной способностью колоногенных клеток к пространственному перемещению. Этот эффект присущ всем тканям с последовательным или тубулярным типом структурно-функциональной организации. Клинически это проявляется резким увеличением толерантности по мере снижения размера облучаемого объема.

Rapillion-техника брахитерапии ассоциирована с двумя особыми физическими характеристиками, существенно отличающими ее от других вариантов лучевого лечения. Использование рентгеновского излучения низкой энергии (50 kV) означает экстремально резкий градиент падения дозы вглубь тканей относительно ее величины на поверхности: 0,5 см — 60%, 1 см — 40% и 2 см — 15% (то есть около 10% на 1 мм). Кроме того, подведение большой разовой очаговой дозы, существенно отличающейся от обычной стандартной ДЛТ, определяет радиобиологические особенности этого метода [43]. В отличие от ЭВБТ при КРБТ доза предписывается на площадь облучаемой поверхности, а не на общепринятый объем (клинический или планируемый объем облучения), что определяет высокую неоднородность ее распределения относительно подлежащих слоев стенки прямой кишки [44]. Все это является безусловным плюсом с точки зрения снижения дозной нагрузки на нормальные ткани, однако повышает риски оставления живых колоногенных опухолевых клеток, являющихся причиной локальной постлучевой прогрессии. Поэтому стандартным подходом, начиная с категории T₂, является сочетание КРБТ с ДЛТ [9]. Высокий риск оккультного вовлечения регионарных лимфатических узлов также указывает на целесообразность сочетанного облучения.

ФПР при ЭВБТ равняется 0,4–0,8 см, что в соответствии с законом обратных квадратов, определяет не столь резкий градиент падения дозы. Это позволяет достигать высоких значений поглощенной энергии в большем объеме тканей по сравнению с КРБТ. Таким образом, основной целью сочетания ДЛТ и высокодозной брахитерапии у больных РПК является необходимость лучевого воздействия на зоны регионарного лимфооттока.

Технологические аспекты брахитерапии рака прямой кишки

Оба варианта брахитерапии РПК, как правило, выполняются без анестезии и включают возможность амбулаторного лечения. Проведение КРБТ может осуществляться в положении на боку, коленно-локтевой позе или литотомической позиции, выбор которой зависит от локализации опухоли. Равноудаленный параллельный ход лечебных каналов аппликатора при ЭВБТ позволяет проводить лечение в более удобном для пациента положении на спине (литотомической позиции).

Большим преимуществом КРБТ является отсутствие высоких требований к радиационной безопасности, что дает возможность облучения больных в условиях большого числа подготовленных помещений, а не только в специализированных брахитерапевтических операционных (каньонах), необходимых для работы с источниками высокой мощности дозы.

Сравнительная характеристика технических параметров и режимов фракционирования КРБТ и ЭВБТ представлена в таблице 1.

Обеспечение точности подведения дозы к мишени при КРБТ и ЭВАБ РПК принципиально отличаются. Последние поколения аппаратов для контактной брахитерапии Rapillon 50 и Rapillon+ обладают возможностью визуального контроля положения апертуры аппликатора относительно облучаемого участка стенки кишки не только в момент его установки, но и на протяжении всего сеанса лечения. Это достигается за счет наличия встроенной миниатюрной видеокамеры. При ЭВБТ точное пространственное позиционирование эндоректального аппликатора относительно опухоли достигается посредством предварительной установки рентгено-контрастных маркеров (эндоклипс) (Рис. 3).

Характеристики тубуса-аппликатора для КРБТ (его длина, диаметр и торцевое расположение апертуры) ограничивают возможность применения этой методики. Этот вариант брахитерапии не проводится пациентам с большими (более 3 см в наибольшем измерении) образованиями. Локализация опухоли вне пределов, необходимых для обеспечения близкого

и максимально параллельного контакта апертуры аппликатора с поверхностью опухоли прямой кишки, (нижняя граница — проксимальный край анального канала, верхняя — 10 см от анокутанной линии) также являются противопоказанием к КРБТ. Боковое расположение лечебных каналов и большая длина аппликатора для ЭВБТ (270 см) позволяют оказывать лечебное воздействие на опухоли не только большего размера, но и фактически на всем протяжении прямой кишки от анокутанной линии до ректосигмоидного отдела.

Дополнительным ограничением КРБТ является необходимость привлечения эндоскописта для

проведения ригидной проктоскопии или обучение этой технике радиационного онколога. Введение гибкого аппликатора при ЭВБТ относительно небольшого диаметра (2 см) переносится пациентом более комфортно по сравнению с жестким тубусом (3 см) при КРБТ и не требует специальных эндоскопических навыков.

ЭВБТ РПК также имеет экономические преимущества. Как уже отмечалось выше, клиническое применение современных аппаратов для КРБТ ограничивается РПК и интраоперационной лучевой терапии у больных раком молочной железы (в случае Papillon+). Наибольшее распространение эта технология

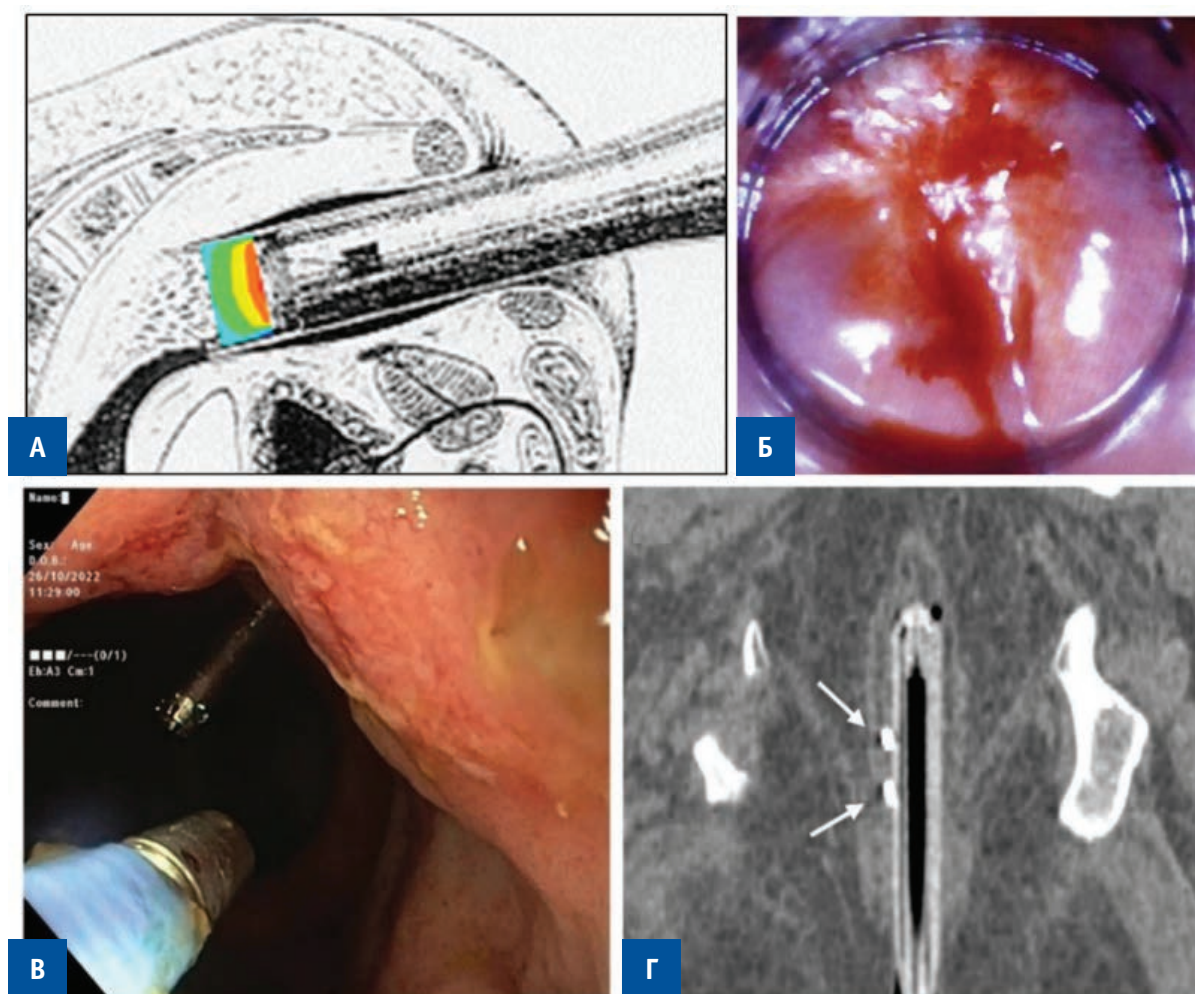


Рисунок 3. Способы контроля положения мишени при брахитерапии РПК: А. введенный в прямую кишку тубус Papillon 50; Б. вид облучаемого участка во время сеанса КРБТ; В. эндоскопическая установка рентгено-контрастных маркеров по краям опухоли (гемостатические эндоклипсы); Г. рентгено-контрастные маркеры (отмечены стрелкой), определяющие дистальную и проксимальную границы опухоли относительно поверхности введенного аппликатора (корональный скан КТ).

Figure 3. Methods of image-guided position of the target during RCa brachytherapy: А. Papillon 50 tube inserted into the rectum; Б. the type of irradiated area during the XRBT; В. endoscopic installation of X-ray contrast markers along the edges of the tumor (hemostatic endoclips); Г. X-ray contrast markers (marked with an arrow) that determine the distal and proximal boundaries of the tumor relative to the surface of the injected applicator (coronal CT scan).

получила в Европе, в которой по состоянию на 2018 г. зарегистрировано 11 центров, обладающих опытом КРБТ РПК и необходимым оборудованием [9]. Возможности брахитерапевтических комплексов на основе источника высокой мощности дозы (^{60}Co , ^{192}Ir) значительно шире, так как планирующая компьютерная система и аппаратная часть позволяют проводить облучение при большом числе новообразований, а спектр доступных для лечения локализаций определяется лишь наличием соответствующих аппликаторов.

Показания к брахитерапии рака прямой кишки

В 2022 году представлены обновленные рекомендации GEC-ESTRO ACROP по проведению КРБТ РПК, включающие, помимо прочего, критерии отбора пациентов [5]. Необходимо отметить, что этот документ разрабатывался исходя из представлений о преимущественном использовании брахитерапии, как этапа органосохраняющего лечения РПК. Принципиальная схожесть различных технологий брахитерапии РПК, независимо от источника излучения, анализ опубликованного ранее опыта, а также рекомендации ведущих онкологических и радиотерапевтических ассоциаций, в том числе Минздрава России (2022), позволяют определить клинические ситуации, при которых оправдано использование ЭВБ [2,5,45–49]:

А. Операбельные больные

1. Компонент неoadъювантного лучевого/химиолучевого лечения
2. Компонент органосохраняющего лечения (стратегия Watch-and-Wait)

Б. Неоперабельные больные (нерезектабельные, функционально неоперабельные, отказ пациента от хирургического лечения)

1. Компонент органосохраняющего безальтернативного лечения
2. Компонент паллиативного лечения.

Согласно положениям отечественных клинических рекомендаций (2022), пациентам с локализованным ($T_{1sm3}-T_{2-3b}N_{0-1}M_0$) РПК ниже- и среднеампулярного отделов в медицинских организациях, имеющих опыт проведения НОЛ, рекомендуется рассматривать возможность проведения курса ХЛТ с дальнейшим наблюдением в случае достижения полного клинического ответа (ПКО) [2]. При этом возможность использования брахитерапии, как этапа сочетанной лучевой терапии в клинических рекомендациях не оговаривается, что может быть связано с отсутствием отечественного опыта ее применения.

Неoadъювантная ХЛТ — общепризнанный стандарт у больных с низкорасположенным ранним и местно-распространенным РПК. В соответствии

с клиническими рекомендациями МЗ РФ (2022), с целью улучшения показателей локального контроля, показано проведение предоперационной лучевой или ХЛТ следующим категориям больных РПК [2]:

- $cT_{любое}N_{1-2}M_0$ рак ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки;
- $cT_{2-4}N_0M_0$ рак нижеампулярного отдела прямой кишки;
- $cT_{3c-4}N_0M_0$ рак среднеампулярного отдела прямой кишки;
- $cT_{любое}N_2M_0$ или $cT_{4a-b}N_{0-2}M_0$ рак верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Применение брахитерапевтического boost в рамках лучевого лечения при планировании последующего радикального хирургического вмешательства, на первый взгляд, может казаться чрезмерным. Однако такой подход позволяет не только добиться ППО у большей части больных, но и значительно повысить процент выполнения сфинктер-сохраняющих операций.

Степень локо-регионарной распространенности процесса — важный критерий отбора больных РПК для различных стратегий эскалационного облучения в рамках стратегии «Watch-and-Wait». В рекомендациях GEC-ESTRO ACROP (2022) определен оптимальный интервал клинических стадий РПК для КРБТ: $T_{1-2}N_0M_0$ или $T_{3a}N_0M_0$ (консенсус большинства) или T_{3b} или N_1 (ограниченный консенсус) с хорошим ответом после ДЛТ (единогласный консенсус) [5].

Необходимость дополнительного локального воздействия при начальных (pT_1) новообразованиях прямой кишки низкого риска вызывает сомнение. В отечественных рекомендациях после удаления таких новообразований показано динамическое наблюдение. У больных РПК со стадией pT_1 группы высокого риска показано проведение тотальной мезоректумэктомии, что делает этих пациентов потенциальными кандидатами для НОЛ, в том числе, с применением брахитерапии [2]. В настоящее время выделяют факторы неблагоприятного прогноза после трансанального иссечения:

- стадия $\geq pT_{1sm3}$;
 - положительный край резекции (≥ 1 мм);
 - сосудистая или перинеуральная инвазия;
 - низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома;
 - перстневидноклеточный рак;
 - степень почкования опухоли (tumor budding) 2–3.
- Наличие любого из вышеперечисленных факторов позволяет отнести пациента к группе неблагоприятного прогноза. Следует отметить значительный риск возникновения локальных рецидивов у больных из группы неблагоприятного прогноза даже при небольших опухолях прямой кишки.

Опыт использования ЭВБТ РПК позволяет говорить о возможности ее проведения в рамках НОЛ у больных с локальным распространением процесса до стадии T_{3b} , при большем распространении допустимо применение брахитерапевтического boost в рамках неoadьювантного или паллиативного лучевого лечения [50,51]. Вместе с тем, у пациентов с хорошим ответом на индукционную ДЛТ возможность проведения НОЛ с использованием брахитерапии может рассматриваться у больных с T_{3c-d} или даже T_4 стадией заболевания.

Вопрос об эффективности брахитерапевтического лечения РПК лежит в одной плоскости с вопросом о влиянии исходного объема опухоли на вероятность достижения ПКО. По данным метаанализа Chadi S.A., и соавт. риск локального продолженного роста (ЛПР) напрямую зависит от распространенности первичной опухоли и составляет приблизительно: 20% при T_2 , 30% при T_3 и 40% — T_4 [36]. Jankowski M., и соавт. осуществили анализ результатов двух проспективных исследований (NCT01863862, NCT04095468) ($n = 490$), направленных на определение прогностических факторов лучевой/химиолучевой терапии РПК [52]. Короткий курс гипофракционной лучевой терапии в монорежиме, в сочетании с последовательной химиотерапией или пролонгированной ХЛТ получили 40,6%, 40,2% и 19,2% пациентов, соответственно. Средний интервал от начала облучения до первой оценки результатов лечения составил 10,2–13,2 недели. У 73 пациентов отмечен ПКО, из которых у 71 пациента проводилось динамическое наблюдение (медиана наблюдения — 24 месяца). Локальное прогрессирование наблюдалось в 26,8% случаев. Вероятность достижения ПКО была отчетливо связана со степенью местной распространенности процесса: для РПК стадии $T_{1-2}N_0$ — 39,0%, T_3 (МРФ-) или T_2N+ — 16,8% и высокого риска (T_4 или МРФ+) — 5,4%. При многофакторном анализе объем опухоли (наибольшая протяженность и степень вовлечения окружности кишки) и N-статус были значимыми предикторами достижения ПКО. При циркулярном поражении или длине образования ≥ 7 см ($n = 184$) частота ПКО составил всего 2,7%. Ни один из 27 пациентов с опухолью объемом более 120 см³ не достиг ПКО. Степень вовлеченности стенки прямой кишки также может использоваться в качестве критерия отбора пациентов при планировании брахитерапии. В проводимом рандомизированном исследовании HERBERT-II (NL 7795) ЭВБТ РПК считается оправданной, если опухолевый процесс затрагивает не более 2/3 ее окружности.

Существенное значение при планировании органосохраняющего лечения РПК играет статус регионарных лимфатических узлов. В исследовании

Habr-Gama A., и соавт. представлены результаты ретроспективного сравнительного анализа ХЛТ 335 пациентов, разделенный на две группы: I — 117 человек с признаками поражения регионарных лимфатических узлов (cN+), II — 218 пациентов со стадией cN₀ [53]. Схема лечения подразумевала подведение на область опухоли СОД 50,4–54 Гр с облучением путей регионарного лимфоколлектора до СОД 45 Гр. Продemonстрировано отсутствие значимого влияния вовлеченности в процесс регионарных лимфатических узлов на показатели безметастатической ($p = 0,49$) и канцерспецифической выживаемости ($p = 0,99$), а также выживаемости без необходимости проведения спасительных оперативных вмешательств ($p = 0,2$) на протяжении пяти лет наблюдения. У пациентов II группы (cN₀) установлено недостоверное повышение частоты ПКО (61,9% против 53,0% ($p = 0,13$)), что может быть объяснено меньшим объемом первичной опухоли (38,8 мм против 41,9 мм ($p = 0,04$)). Показатели 5-летней безметастатической, канцерспецифической и безоперационной выживаемости пациентов, достигших ПКО, также значимо не различались. Ограничениями данной работы является ее ретроспективный характер и относительно небольшое число наблюдений.

В настоящее время возможности НОЛ с использованием различных вариантов брахитерапии ограничиваются категорией N₁, то есть до 3-х клинически поражённых регионарных лимфатических узлов [5]. Неоадьювантное или паллиативное облучение дает основание применять ЭВБТ при большем объеме вовлечения регионарного тазового лимфоколлектора — N₂.

Показания к проведению брахитерапии РПК во многом зависят от морфологических характеристик опухоли. Эксперты GEC-ESTRO ACROR (2022) указывают на различную целесообразность НОЛ РПК у больных с различной степенью дифференцировки аденокарциномы прямой кишки: хорошо/умеренно дифференцированная опухоль (G₁/G₂) (единогласный консенсус), плохо/недифференцированная опухоль (G₃/G₄) (минимальный консенсус) [5]. Применение сочетания ЭВБТ и ДЛТ у операбельных больных более перспективно у пациентов, с высокодифференцированными опухолями прямой кишки (G₁/G₂). Низкая степень дифференцировки (G₃/G₄) определяет исключительно неoadьювантный характер сочетанной ХЛТ и допускает ее самостоятельное использование только у неоперабельных больных или при отказе от радикального хирургического вмешательства.

Влияние гистологического типа РПК на эффективность лучевой/ХЛТ хорошо известно. Около 10% образований имеет муцинозный характер, который

определяется не только гистологически, но и имеет характерную МР-картину. В метаанализе McCawley N., и соавт. было показано, что муцинозный вариант аденокарциномы прямой кишки плохо отвечает на неоадьювантную ХЛТ и является независимым предиктором снижения онкологических результатов лечения в целом [54]. Это справедливо и для других, более редких гистологических видов РПК, выявление которых автоматически относит пациента к категории G₃, а в отдельных случаях — G₄: рак с диффузным типом роста, перстневидноклеточный рак, медуллярный рак и рак с саркоматоидным компонентом [2]. Таким образом, вариантная гистология РПК, свидетельствует о существенном риске низкой эффективности НОЛ и ограничивает возможности применения данного подхода.

Противопоказания к брахитерапии рака прямой кишки

Противопоказания к применению брахитерапии РПК условно можно разделить на локальные и общие (не отличаются от общих противопоказаний при стандартной лучевой/ХЛТ).

Локальные противопоказания обусловлены характером опухолевого процесса и/или статусом прямой кишки:

- неблагоприятные гистологические варианты РПК (относительное противопоказание при отказе от хирургического лечения и неоперабельном статусе пациента);
- наличие отдаленных метастазов;
- активные воспалительные изменения стенки прямой кишки в области планируемого облучения;
- передняя локализация опухоли после трансанальной хирургии у женщин (более высокий риск формирования фистулы);
- наличие субкомпенсированного опухолевого стеноза;
- рецидивирующие опухолевые кишечные кровотечения;
- предшествующее лучевое лечение в области малого таза в дозах и объемах, не гарантирующих безопасность настоящего лечения.

К относительным противопоказаниям можно отнести нежелание пациента находится под тщательным динамическим наблюдением и невозможность выполнения МРТ. Следует отметить, что у пожилых пациентов МРТ может быть заменено КТ или эндоректальным УЗИ [5].

Режимы фракционирования брахитерапии рака прямой кишки

Общепризнанным подходом к брахитерапии РПК является ее сочетание с ДЛТ. При этом дистанционный

этап реализуется в первую очередь и преследует две основные цели:

- воздействие на клинически пораженные регионарные лимфатические узлы и оккультные микрометастазы в границах регионарного тазового лимфоколлектора;
- индукция первичного регресса опухоли, позволяющая определить целесообразность и эффективность последующего брахитерапевтического boost и осуществить его подведение с уменьшением объема облученных нормальных тканей [55].

Планирование брахитерапевтического этапа лечения РПК начинается с выбора оптимального времени его начала после окончания ДЛТ. При определении этого параметра важно учитывать три фактора:

- достижение по возможности максимальной степени первичного ответа, что особенно важно при больших образованиях, делающее брахитерапию технически более простой и позволяющее снизить дозную нагрузку на здоровые ткани;
- чрезмерный перерыв между этапами может способствовать репопуляции опухолевых клеток, лежащий в основе снижения эффективности лечения;
- пациенту может потребоваться время на купирование острых лучевых реакций со стороны нижних отделов ЖКТ после окончания дистанционного этапа лечения.

В настоящее время наиболее стандартизована процедура лучевого лечения с включением в лечебный протокол КРБТ [5]. В таблице 2 представлены рекомендуемые режимы фракционирования КРБТ в зависимости от клинической ситуации.

Рентгеновская брахитерапия РПК подразумевает использование 2–4 фракций контактного облучения с величиной РОД от 15 до 30 Гр (Табл. 2). Наиболее распространенным вариантом ЭВБТ является подведение от 5 до 10 Гр в виде трех последовательных еженедельных фракций [50]. Эскалация РОД свыше 10 Гр допустима в случае проведения ЭВБТ в режиме монотерапии [6]. Особенности физических параметров используемых излучений при сравниваемых вариантах брахитерапии РПК определяют эквивалентность радиобиологических эффектов от подводимых доз, несмотря на различие их абсолютных величин.

Эффективность брахитерапии рака прямой кишки

На данный момент отсутствуют результаты рандомизированных исследований прямого сравнения эффективности и безопасности КРБТ и ЭВБТ у больных РПК.

Первая значимая работа, описывающая возможности КРБТ РПК — опубликованный в 1990 году анализ тридцатилетнего опыта группы, возглавляемой

Таблица 2. Рекомендации по режимам подведения дозы при контактной рентгеновской брахитерапии рака прямой кишки**Table 2.** Recommendations for dose regimens for contact X-ray brachytherapy of rectal cancer

Вид лечения	Стадия	Дозы и режим фракционирования	Примечание
первичное лучевое лечение	после трансанальной эксцизии T ₁ низкий риск	предпочтительно 40–60 Гр за 2 фракции приемлемо 50 Гр за 3 фракции (20 Гр / 15 Гр / 15 Гр)	
	после трансанальной эксцизии T ₁ высокий риск	предпочтительно 40–60 Гр за 2 фракции (полное удаление) 90 Гр за 3 фракции (резидуальная опухоль)	+ ДЛТ 45–50 Гр / 25 фракций + капецитабин или 25 Гр / 5 фракций (сопутствующая патология)
	T ₁ N ₀	110 Гр за 4 фракции (30 Гр / 30 Гр / 30 Гр / 20 Гр)	при плохом ответе после 3 фракции операбельные пациенты должны подвергаться хирургическому лечению Неоперабельные пациенты после 3 фракций получают ДЛТ 45–50 Гр / 25 фракций + капецитабин или 25 Гр / 5 фракций (сопутствующая патология)
	T ₂₋₃ N ₀₋₁ (операбельные)	предпочтительно 90 Гр за 3 фракции (30 Гр / 30 Гр / 30 Гр), приемлемо 85 Гр за 3 фракции (30 Гр / 30 Гр / 25 Гр), 110 Гр за 4 фракции (30 Гр / 30 Гр / 30 Гр / 20 Гр)	+ ДЛТ 45–50 Гр / 25 фракций + капецитабин или 25 Гр / 5 фракций (сопутствующая патология)
	T ₄ или любые N ₂ (неоперабельные или паллиатив)		
повторное лучевое лечение	любая	90 Гр за 3 фракции (30 Гр / 30 Гр / 30 Гр) 110 Гр за 4 фракции (30 Гр / 30 Гр / 30 Гр / 20 Гр)	с учетом ранее подведенной дозы

профессором Papillon J. [56]. Он включал данные 310 больных РПК (T₁N₀), подвергнутых консервативному лечению при помощи рентгеновской брахитерапии в режиме монотерапии, начиная с 1960 года. Исследователями был получен близкий к 90% продолжительный локальный контроль над опухолевым процессом без существенных осложнений и высоким функциональным статусом сохраненной прямой кишки. Эти обнадеживающие результаты заложили основу для первого рандомизированного исследования R96-02, включающего пациентов с более распространенными формами заболевания: опухоли нижней трети прямой кишки стадий T₂ и T_{3a-b}N₀ [19]. Целью данного исследования явилась оценка эффективности сочетания ДЛТ и КРБТ в качестве неоадъювантного лечения. 88 пациентов были рандомизированы на две группы: стандартная ДЛТ (СОД 39 Гр за 13 фракций) и сочетанная лучевая терапия (ДЛТ до СОД 39 Гр + КРБТ до СОД 85 Гр за три фракции). Было продемонстрировано значительное повышение частоты достижения ПКО (2% против 24%), а также полного патологического и близкого к полному патологическому ответу (34% против 57%) в случае сочетанного лечения. Подведение дополнительной дозы нагрузкой посредством КРБТ существенно увеличивало вероятность реализации сфинктеросохраняющего варианта оперативного вмешательства (44% против 76%; $p = 0,004$). При медиане наблюдения в 35 месяцев не отмечено различий по показателю двухлетней общей выживаемости, частоте локально-рецидива и значимых осложнений.

Sun Myint A., и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения 200 пациентов, которым после индукционной ДЛТ проводилась КРБТ (три фракции по 30 Гр с двухнедельным межфракционным интервалом) на область остаточных опухолевых масс [57]. Все больные в этом исследовании имели противопоказания к радикальному хирургическому вмешательству или отказались от него. Первоначальная оценка ответа осуществлялась через 6–8 недель после курса КРБТ. ПКО определен у 144 (72%) больных, из которых у 124 (62%) пациентов он сохранялся на протяжении длительного времени. При медиане наблюдения 2,7 года 79% пациентов были живы и имели безколостомический статус.

Многоцентровое проспективное исследование, проводимое во Франции, включало больных РПК (cT₂₋₃N₀₋₁) с максимальными размерами первичной опухоли не превышающими пять сантиметров [58]. Всем пациентам ($n = 77$) было запланировано НОЛ в виде комбинации КРБТ и ДЛТ: для опухолей размером менее 3,5 см КРБТ (до трех фракций по 30–35 Гр с двухнедельным межфракционным интервалом) выполнялась в качестве первого этапа, для более крупных образований первоначально осуществлялась ДЛТ. При первичной оценке ответа на 14-й неделе 71 (95%) пациент достиг ПКО ($n = 31$) или близко-го к полному клиническому ответу ($n = 40$). Многие больные, исходно имеющие близкий к полному, клинический ответ при дальнейшем наблюдении достигли ПКО. При этом 64 (86,4%) наблюдаемых достигли ПКО через шесть месяцев после начала лечения.

Локальный проложенный рост наблюдался у 7 (10%) из 71 пациента с ПКО или близким к полному клиническому ответу. В итоге, 64 (86,4%) пациента были живы и не имели объективных признаков заболевания на момент проведения анализа.

Рандомизированное исследование OPERA III фазы было начато в 2015 году и включало 141 пациента РПК $cT_{2-3}N_{0-1}$ диаметром опухоли до 5 см и вовлечением не более 50% окружности кишки [59]. Все пациенты получали ДЛТ на область малого таза до СОД 45 Гр на фоне радиосенсибилизирующей химиотерапии (капецитабин). В контрольной группе подведение boost на область опухоли осуществлялось в виде дополнительных фракций ДЛТ (СОД 9 Гр), в экспериментальной — трех фракций КРБТ по 30 Гр. Основной конечной точкой исследования была оценка 3-летней выживаемости без радикального оперативного вмешательства. Предварительные результаты показали, что сочетание ДЛТ и КРБТ обеспечивало сохранение прямой кишки на уровне 81% против 60% в контрольной группе ($p = 0,005$), а при небольших образованиях (менее 3 см) — 91% против 65%. Функциональные результаты лечения были схожими: нарушения, оцениваемые как эквивалент синдрома низкой передней резекции менее 30 баллов определены в контрольной и экспериментальных группах в 80% и 83% случаев, соответственно.

Клинический опыт применения ЭВБТ РПК включает использование этой технологии как в режиме монотерапии, так и сочетании с ДЛТ [60]. Возможности монотерапевтического подхода изучены в ряде ранних работ, посвященных предоперационному облучению [23,24]. В настоящее время применение ЭВБТ при РПК практически всегда подразумевает ее имплементацию в общий протокол с лучевой/химиолучевой терапией.

В датском проспективном регистрационном исследовании пациенты, имеющие низкий РПК (cT_{2-3}), лечились при помощи сочетания ДЛТ (СОД 60 Гр на область первичной опухоли и 50 Гр на область прямой кишки и путей регионарного лимфооттока) и ЭВБТ (одна фракция в 5 Гр на область первичной опухоли в течение последней недели лечения) [61]. Биопсии проводились каждые две недели, с окончательной оценкой ответа через шесть недель после окончания лечения. Всего в исследование был включен 51 пациент, из которых 40 (78%) достигли ПКО. Показатель местного локального продолженного роста через один год составил 15,5%, через два — 25,9% (среднее время регистрации локального продолженного роста — 10,4 месяцев). При дальнейшем наблюдении уровень 5-летнего местного роста вырос до 31% [62]. Эффективность и безопасность дальнейшей эскалации дозы у больных РПК с помощью ЭВБТ была

опробована канадской группой в другом проспективном регистрационном исследовании ($n = 92$) [63]. В отличие от датского подхода, при котором ЭВБТ проводилась в течение заключительной недели курса ДЛТ, схема лечения подразумевала подведение брахитерапевтического boost через 3–4 недели после завершения ДЛТ. Это позволило осуществлять дополнительное лучевое лечение после достижения первичного регресса опухоли (уменьшенный объем облучения, реализуемый в рамках адаптивной ЭВБТ под контролем МРТ) и разрешения проявлений острого проктита. Лечебный протокол подразумевал сочетание ДЛТ (СОД 40 Гр за 16 фракций) с последующей ЭВБТ (СОД 30 Гр за три фракции с недельным межфракционным интервалом). Через восемь недель после лечения ПКО был достигнут в 86,2% с последующим 13,6%-уровнем локального продолженного роста при медиане наблюдения 1,9 года [64]. Двухлетний локальный контроль составил 71,5%.

В исследовании I фазы HERBERT были включены пожилые пациенты (медиана возраста 83 года) с гистологически верифицированной аденокарциномой прямой кишки, стадией заболевания $cT_{2-4}N_{0-1}M_{0-1}$, имеющие противопоказания или отказ от хирургического вмешательства. Они получали лечение в виде ДЛТ (13 фракций по 3 Гр) с последующей ЭВБТ (3 фракции по 5–8 Гр, с подведением 100% изодозы на глубину 20 мм от поверхности аппликатора [65,66]. Для снижения рисков постлучевого стеноза в исследование не включались больные с опухолевым поражением, вовлекающем более чем на 2/3 окружности прямой кишки. Дополнительными критериями исключения были: предшествующая лучевая терапия области таза, химиотерапия или хирургия рака прямой кишки, ожидаемая продолжительность жизни менее шести месяцев и невозможность пройти ректоскопию. Существенный опухолевый регресс наблюдался у 29 (87,9%) из 33 пациентов, тогда как ПКО определен у 60% больных. Однолетняя выживаемость без признаков локального продолженного роста составляла 64%, а однолетняя общая выживаемость — 82% [65]. Объем первичного опухолевого поражения имел сильную связь с вероятностью достижения ПКО (отношение рисков 1,15; $p = 0,005$). Авторы пришли к выводу, что брахитерапевтический boost позволяет достигнуть хороших показателей локального контроля над опухолевым процессом. Результаты HERBERT-I легли в основу представлений о величине максимально переносимой дозе ЭВБТ на уровне 7 Гр за фракцию, что было учтено при разработке протокола последующего исследования III фазы — HERBERT-II.

Продолжается дальнейшая оценка эффективности и безопасности локальной эскалации дозы в рамках

Таблица 3. Рандомизированные исследования, посвященные НОЛ РПК
Table 3. Randomized trials on non operative treatment of rectal cancer

Исследование	Дизайн (фаза)	n	Вид БТ	Режим ДЛТ	Режим boost		ПКО или ППО	**БОВ
OPRA [67] 2022	II	324	—	45 Гр за 25 фракций	5–9 Гр ДЛТ		74% (ПКО)	59%
OPERA [59] 2022	III	148	КРБТ	45 Гр за 25 фракций	контроль	5–9 Гр ДЛТ	61% (ПКО)	59%
					исследуемый режим	90 Гр за 3 *фракции	90% (ПКО)	80% (3 года)
HERBERT [65] 2017	I	38	ЭВБТ	39 Гр за 13 фракций	15–24 Гр за 3 *фракции		61% (ППО)	—
MORPHEUS [11] 2022	II/III	40	ЭВБТ	45 Гр за 25 фракций	контроль	5–9 Гр ДЛТ	50% (ПКО)	38,6% (3 года)
					исследуемый режим	30 Гр за 3 *фракции	90% (ПКО)	76,6% (3 года)

Примечание: *режим фракционирования подразумевал подведение одной фракции брахитерапии в неделю; ** БОВ — безоперационная выживаемость

НОЛ РПК для определения оптимального режима фракционирования ЭВБТ. В этой связи особое внимание заслуживают результаты наиболее современного многоцентрового рандомизированного исследования II/III фазы — MORPHEUS (NCT03051464) [11]. Дизайн этого исследования подразумевал дистанционное подведение на область таза СОД 45 Гр за 25 фракций с одновременным приемом 5-ФУ/ капецитабина и последующей рандомизацией пациентов на две группы: контрольная группа — подведение дополнительной дозы ДЛТ на область первичной опухоли до СОД 9 Гр за 5 фракций ДЛТ, экспериментальная — дополнительное подведение трех еженедельных адаптивных ЭВБТ с визуальным контролем до СОД 30 Гр. Было включено 40 операбельных пациентов с ниже-среднеампулярным РПК (cT_{2-3ab}N₀M₀). Предварительные результаты, опубликованные в 2022 году, свидетельствуют о достижении 50%-уровня ПКО в контрольной группе и 90% — в экспериментальной. При медиане наблюдения равной 2,2 года показатель двухлетней выживаемости без радикального оперативного вмешательства составил 40,5% (95% ДИ: 17,4–63,6%) в группе дополнительной ДЛТ и 85,1% (95% ДИ: 66,0–100%) — в группе ЭВБТ ($p = 0,001$).

Сводные результаты основных рандомизированных исследований, посвященных эскалационному облучению в рамках НОЛ РПК, представлены в таблице 3. Таким образом, ЭВБТ является более доступным по сравнению КРБТ, а для России единственным, методом подведения дополнительной дозой нагрузки на область первичной опухоли с целью повышения эффективности НОЛ или неoadъювантного облучения у больных РПК. С улучшением техники процедуры ЭВБТ и окончательного уточнения оптимальных режимов фракционирования на основе новых данных проводимых и перспективных рандомизированных исследований (MORPHEUS и др.) брахитерапия обещает стать методом, который получит широкое клиническое применение. Следует также помнить, что

эффективность брахитерапии РПК, как компонента единого лечебного протокола, зависит от схемы ДЛТ и режима химиотерапии (радиосенсибилизирующей или индукционной).

Осложнения брахитерапии рака прямой кишки

Осложнения брахитерапии РПК делятся на ранние (регистрируемые в течение первых 90 суток после окончания лечения) и поздние. В зависимости от применяемой технологии подведения дополнительной дозой нагрузки на пораженный участок кишки, профиль постлучевой токсичности может отличаться. При КРБТ повреждающее воздействие на нормальные ткани ограничено тубусом аппликатора, поэтому местные осложнения представлены исключительно явлениями лучевых осложнений со стороны прямой кишки. Продвижение источника высокой мощности дозы по каналам аппликатора может вызывать помимо прямокишечных, хоть и в незначительной степени, также нарушения со стороны кожных покровов и нижних отделов мочевыводящих путей.

Verrijssen A.S., и соавт. осуществили систематический обзор опубликованных до 25 ноября 2017 года данных, относительно частоты и структуры осложнений КРБТ и ЭВБТ РПК [68]. В анализ были включены материалы 3682 пациента из 38 исследований. Прямое сравнение токсичности затруднялось большим количеством сочетаний эндоректальных методик с ДЛТ, отсутствием четких критериев показателей радиационно-индуцированных осложнений, различием подводимых доз, облучаемых объемов и схем радиосенсибилизирующей химиотерапии. Усредненные данные показали, что КРБТ более безопасна: при контактном облучении в режиме монотерапии значимая (≥ 3 степени) ректальная токсичность зарегистрирована у 2,9% пациентов, при ЭВБТ — 6,3% пациентов. Поздняя лучевая токсичность 3 степени, как правило, клинически представлена прямокишечными кровотечениями. Их степень может варьироваться

Таблица 4. Эффективность и безопасность сочетанной лучевой терапии РПК с использованием ЭВБТ
Table 4. Efficacy and safety of combined radiation therapy for rectal cancer using endoluminal high-dose rate brachytherapy

Показатель	Corner et al. [69]	Garant et al. [64]	Rijkmans et al. [65]	Fleischmann et al. [70]
Режим подведения дозы	ДЛТ 45 (РОД 1,8) Гр ЭВБТ 12 (РОД 6) Гр	ДЛТ 40 (РОД 2,5) Гр ЭВБТ 30 (РОД 10) Гр	ДЛТ 39 (РОД 3) Гр ЭВБТ 21 (РОД 7) Гр	ДЛТ 39 (РОД 3) Гр ЭВБТ 18 (РОД 6) Гр
Глубина предписания дозы при ЭВБТ, мм	10	10	20	5/10
ПКО, %	46	86	60	50 (67 включая **БПКО)
*ЛПР, %	21	14	30	—
Поздняя токсичность G ₃ , %	6	19	40	—

Примечание: *ЛПР — локальный продолженный рост; **БПКО — близкий к полному клинический ответ.

от незначительной, легко купируемой стандартной гемостатической терапией, до жизнеугрожающих состояний, требующих переливания крови. В исследовании Te Young, и соавт. кровотечение поздней 3 степени, требующее гемотрансфузии, встречалось у 12,8% больных [63]. В систематическом анализе Verrijssen A.S., и соавт. частота регистрации поздних прямокишечных кровотечений, независимо от вида брахитерапии и режима фракционирования ДЛТ, лежала в интервале от 3,3% до 18% [68]. Использование антикоагулянтов повышает риск позднего ректального кровотечения, что следует учитывать при формулировании показаний для эскалационного лучевого лечения РПК [66]. К другим примерам осложнений, укладывающихся в рамки токсичности 3 степени и имеющих потенциальную связь с эндоректальным подведением дозы, можно отнести выраженные дизурические явления, тошноту, диарею, стриктуру мочеочечника, перелом копчика, стеноз прямой кишки, радионекроз, недержание мочи, перфорацию влагаллица, дерматит/изъязвление кожи, мукозит и сильную боль в области прямой кишки [68]. Важно отметить, что вышеуказанные состояния ограничиваются единичными наблюдениями.

Более опасные нарушения 4 степени проявляются отсроченным формированием свищей в смежные органы или кожные покровы промежности. Случаи радиационно-индуцированных фистул достаточно редки и, в основном, представлены в ранних работах, описывающих опыт высокоомощностной брахитерапии с аппликаторами, имеющими единичный центральный канал для движения источника и, как следствие, низкие показатели конформности подведения дозы [68].

Сочетание ДЛТ и брахитерапии меняет частоту и структуру постлучевых осложнений за счет увеличения объема облучаемых нормальных тканей. В таблице 4 представлены данные ряда исследований, посвященных изучению сочетанной лучевой терапии РПК с использованием ЭВБТ.

Добавление к лечебному протоколу радиосенсибилизирующей или индукционной химиотерапии увеличивает показатели токсичности независимо от методики

брахитерапии, в первую очередь, за счет гематологических нарушений. Умеренное гипофракционирование является альтернативным режимом, при котором величина РОД лежит в интервале 2,5–3 Гр, а подведение СОД осуществляется за 10–16 фракций [64,65,70]. Основная идея этого подхода заключается в интенсификации лучевого воздействия, позволяющей, по мнению исследователей, исключить из лечебного протокола радиосенсибилизирующую химиотерапию, что особенно важно для пожилых пациентов, исходно имеющих осложнённый общесоматический фон.

Повышение безопасности брахитерапии РПК, в частности ЭВБТ, может быть достигнуто как методологически (планирование после достижения первичного регресса, подбор адекватных режимов фракционирования ДЛТ и брахитерапии, оптимизация схем химиотерапии), так и технологически (адаптивный характер процедуры, облучение на брахи-борде, применение брахитерапевтических баллонов, использование центрального стержня в эндоректальном аппликаторе) [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы практическое значение стратегии органосохраняющего лечения, локализованного и местнораспространенного РПК посредством лучевой (химиолучевой) терапии существенно возросло. Центральная роль в вопросах оптимизации радиотерапевтического этапа лечебного протокола принадлежит брахитерапии, позволяющей относительно безопасно подводить высокие (порядка 90 Гр экв) дозы к ограниченному объему стенки прямой кишки, что является необходимым условием для достижения ПКО у 80% больных. Представленные в статье данные позволяют сформулировать несколько важных выводов:

1. Эффективность и безопасность двух наиболее распространенных методик брахитерапии РПК — КРБТ и ЭВАБ, несмотря на определенные технологические

различия, сопоставимы, что определяет возможность их альтернативного применения в схожих клинических ситуациях.

2. Высокий риск оккультного распространения аденокарциномы прямой кишки в пределах регионарного лимфоколлектора ограничивает возможность использования брахитерапии в качестве радикального органосохраняющего метода лечения в монорежиме лишь у ряда неоперабельных больных с начальными формами заболевания (T_1), включая отдельные наблюдения трансанального иссечения, в ходе которого получены неблагоприятные патоморфологические характеристики операционного материала. Стандартным подходом является сочетание брахитерапии с ДЛТ.

3. Перспективы дальнейшего развития контактного или внутривисцерального лучевого лечения РПК лежат в плоскостях разработки новых аппликаторов, позволяющих подводить дозу еще более прецизионно, определении оптимальных режимов

фракционирования ДЛТ и брахитерапии, а также выборе эффективных схем радиосенсибилизирующей или консолидирующей химиотерапии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Автор идеи, написание текста статьи: Новиков Р.В.

Редактирование текста статьи: Новиков С.Н.

AUTHORS CONTRIBUTION

Author of the idea, writing the text of the article: Roman V. Novikov

Editing the text of the article: Sergey N. Novikov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Новиков Р.В. — 0000-0003-1873-1293

Новиков С.Н. — 0000-0002-7185-1967

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Roman V. Novikov — 0000-0003-1873-1293

Sergey N. Novikov — 0000-0002-7185-1967

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский А.О., Шахзадова В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021;239 с. / Kaprin A.D., Starinsky A.O., Shakhzadova V.V. The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2021;239 p. (in Russ.).
- Клинические рекомендации. Рак прямой кишки 2022. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. / Clinical recommendations. Rectal cancer 2022. <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (in Russ.).
- Berger NF, Sylla P. The role of transanal endoscopic surgery for early rectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2022;35(2):113–121. doi: [10.1055/s-0041-1742111](https://doi.org/10.1055/s-0041-1742111)
- Самсонов Д.В., Моисеенко А.Б., Карачун А.М. Стратегия «Watch&Wait» в радикальном лечении рака прямой кишки: добиваемся полного ответа всеми способами? *Вопросы онкологии.* 2022;68(5):548–554. doi: [10.37469/0507-3758-2022-68-5-548-554](https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-548-554) / Samsonov D.V., Moiseenko A.B., Karachun A.M. The "Watch&Wait" strategy in the radical treatment of rectal cancer: are we seeking a complete answer by all means? *Questions of oncology.* 2022;68(5):548–554. (in Russ.). doi: [10.37469/0507-3758-2022-68-5-548-554](https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-548-554)
- Stewart AJ, Van Limbergen EJ, Gerard JP, et al. GEC ESTRO ACROP consensus recommendations for contact brachytherapy for rectal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021;33:15–22. doi: [10.1016/j.ctro.2021.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.12.004)
- Vuong T, Garant A, Vendrely V, et al. Clinical applications of high dose rate endorectal brachytherapy for patients with rectal cancer. *Cancer Radiother.* 2022; S1278–3218 (22) 00153–6. doi: [10.1016/j.canrad.2022.07.001](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2022.07.001)
- Morimoto M, Isohashi F, Yoshioka Y, et al. Salvage high-dose-rate interstitial brachytherapy for locally recurrent rectal cancer: long-term follow-up results. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(2):312–8. doi: [10.1007/s10147-013-0567-0](https://doi.org/10.1007/s10147-013-0567-0)
- Petric P, Al-Hammadi N, Spindler KG, et al. Anal cancer brachy-

therapy: From radon seeds to interstitial Papillon technique in a century. What does the future hold? *Radiother Oncol.* 2022;169:25–34. doi: [10.1016/j.radonc.2022.02.006](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.02.006)

9. Gérard JP, Barbet N, Dejean C, et al. Contact X-ray brachytherapy for rectal cancer: Past, present, and future. *Cancer Radiother.* 2021;25(8):795–800. doi: [10.1016/j.canrad.2021.04.006](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.04.006)

10. Vuong T, Garant A, Vendrely V, et al. Image-Guided Brachytherapy for Rectal Cancer: Reviewing the Past Two Decades of Clinical Investigation. *Cancers (Basel).* 2022;14(19):4846. doi: [10.3390/cancers14194846](https://doi.org/10.3390/cancers14194846)

11. Garant A, Vasilevsky CA, Boutros M, et al. MORPHEUS phase II-III study: a pre-planned interim safety analysis and preliminary results. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3665. doi: [10.3390/cancers14153665](https://doi.org/10.3390/cancers14153665)

12. Gerard JP, Barbet NN, Pacé-Loscots T, et al. Contact x-ray brachytherapy (Papillon) in addition to chemoradiotherapy to improve organ preservation in early cT2-T3 rectal adenocarcinoma: The 3-year results of OPERA randomized trial (NCT02505750). *J Clin Oncol.* 2022;40(16):3512. doi: [10.1200/JCO.2022.40.16](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16)

13. Forsstell G. La lutte social contre le cancer. *J de Radiologie.* 1931;15.

14. Chaoul H, Adam H. Die Roentgen-Nahbestrahlung malignen Tumoren. *Strahlenther.* 1933;48:31–50.

15. Gérard JP, Myint AS, Croce O, et al. Renaissance of contact x-ray therapy for treating rectal cancer. *Expert Rev Med Devices.* 2011;8(4):483–92. doi: [10.1586/erd.11.28](https://doi.org/10.1586/erd.11.28)

16. Gérard JP, Dejean C, Montagne L, et al. A brief history of contact X-ray brachytherapy 50 kVp. *Cancer Radiother.* 2020;24(3):222–225. doi: [10.1016/j.canrad.2020.01.002](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.01.002)

17. Lamarque PL, Gros CG. La radiothérapie de contact des cancers du rectum. *J Elect Radiol.* 1946;27:333–48.

18. Papillon J. Intracavitary irradiation of early rectal cancer for cure. A series of 186 cases. *Cancer.* 1975;36:696–701.

19. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2404–9. doi: [10.1200/JCO.2004.08.170](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.170)

20. Eaton DJ. Electronic brachytherapy-current status and future

- directions. *Br J Radiol.* 2015;88(1049):20150002. doi: [10.1259/bjr.20150002](https://doi.org/10.1259/bjr.20150002)
21. Walstam R. Remotely-controlled afterloading radiotherapy apparatus. (A preliminary report). *Phys Med Biol.* 1962;7:225–8. doi: [10.1088/0031-9155/7/2/308](https://doi.org/10.1088/0031-9155/7/2/308)
 22. Kaufman N, Nori D, Shank B, et al. Remote after loading intraluminal brachytherapy in the treatment of rectal, rectosigmoid, and anal cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(3):663–8. doi: [10.1016/0360-3016\(89\)90121-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90121-1)
 23. Yanagi H, Kusunoki M, Kamikonya N, et al. Results of preoperative intraluminal brachytherapy combined with radical surgery for middle and lower rectal carcinomas. *J Surg Oncol.* 1997;65(2):76–81. doi: [10.1002/\(sici\)1096-9098\(199706\)65:2<76::aid-jso2>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9098(199706)65:2<76::aid-jso2>3.0.co;2-k)
 24. Vuong T, Belliveau PJ, Michel RP, et al. Conformal preoperative endorectal brachytherapy treatment for locally advanced rectal cancer: early results of a phase I/II study. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(11):1486–93. doi: [10.1007/s10350-004-6455-y](https://doi.org/10.1007/s10350-004-6455-y)
 25. Poon E, Reniers B, Devic S, et al. Dosimetric characterization of a novel intracavitary mold applicator for 192Ir high dose rate endorectal brachytherapy treatment. *Med Phys.* 2006;33(12):4515–26. doi: [10.1118/1.2364054](https://doi.org/10.1118/1.2364054)
 26. Bellezzo M, Fonseca GP, Verrijssen AS, et al. A novel rectal applicator for contact radiotherapy with HDR 192Ir sources. *Brachytherapy.* 2018;17(6):1037–1044. doi: [10.1016/j.brachy.2018.07.012](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.07.012)
 27. Bellezzo M, Fonseca GP, Voncken R, et al. Advanced design, simulation, and dosimetry of a novel rectal applicator for contact brachytherapy with a conventional HDR 192Ir source. *Brachytherapy.* 2020;19(4):544–553. doi: [10.1016/j.brachy.2020.03.009](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.03.009)
 28. Webster MJ, Devic S, Vuong T, et al. HDR brachytherapy of rectal cancer using a novel grooved-shielding applicator design. *Med Phys.* 2013;40(9):091704. doi: [10.1118/1.4816677](https://doi.org/10.1118/1.4816677)
 29. Webster MJ, Devic S, Vuong T, et al. Dynamic modulated brachytherapy (DMBT) for rectal cancer. *Med Phys.* 2013;40(1):011718. doi: [10.1118/1.4769416](https://doi.org/10.1118/1.4769416)
 30. Jakobsen A, Mortensen JP, Bisgaard C, et al. Preoperative chemoradiation of locally advanced T3 rectal cancer combined with an endorectal boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):461–5. doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.07.969](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.969)
 31. Hoskin PJ, de Canha SM, Bownes P, et al. High dose rate afterloading intraluminal brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):195–8. doi: [10.1016/j.radonc.2004.06.004](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.06.004)
 32. Sun Myint A, Lee CD, Snee AJ, et al. High dose rate brachytherapy as a boost after preoperative chemoradiotherapy for more advanced rectal tumours: the Clatterbridge experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19(9):711–9. doi: [10.1016/j.clon.2007.07.018](https://doi.org/10.1016/j.clon.2007.07.018)
 33. Omidvari S, Zohourinia S, Ansari M, et al. Efficacy and safety of low-dose-rate endorectal brachytherapy as a boost to neoadjuvant chemoradiation in the treatment of locally advanced distal rectal cancer: a phase-ii clinical trial. *Ann Coloproctol.* 2015;31(4):123–30. doi: [10.3393/ac.2015.31.4.123](https://doi.org/10.3393/ac.2015.31.4.123)
 34. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(7):501–513. doi: [10.1016/S2468-1253\(17\)30074-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30074-2)
 35. van der Valk M, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. IIWW Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IIWW): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018;391(10139):2537–2545. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31078-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31078-X)
 36. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(12):825–836. doi: [10.1016/S2468-1253\(18\)30301-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30301-7)
 37. Appelt A, Pløen J, Vogelius IR, et al. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jan 1;85(1):74–80. doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.05.017](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.017)
 38. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73(11):2680–6. doi: [10.1002/1097-0142\(19940601\)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c)
 39. Appelt A, Jakobsen A, Gerard JP, et al. Is there a radiation dose-response relationship for non-operative management of rectal cancer? *Radiotherapy and Oncology.* 152:S76–S77. doi: [10.1016/S0167-8140\(21\)00186-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(21)00186-9)
 40. Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76 (3 Suppl):S123–9. doi: [10.1016/j.ijrobp.2009.03.078](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.078)
 41. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14(4):751–9. doi: [10.1016/0360-3016\(88\)90098-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(88)90098-3)
 42. Джойнер М.С., ван дер Когель О. Дж. Основы клинической радиобиологии. Глава 14. Влияние объема облучаемой ткани в лучевой терапии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013; 600 с. / Joyner M.S., van der Kogel O.J. Fundamentals of clinical radiobiology. Chapter 14. The influence of the volume of irradiated tissue in radiation therapy. М.: BINOM. Laboratory of knowledge. 2013; 600 p. (in Russ.).
 43. Dale RG. The radiobiology of Papillon-type treatments. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19(9):649–54. doi: [10.1016/j.clon.2007.07.010](https://doi.org/10.1016/j.clon.2007.07.010)
 44. Van Limbergen EJ, Hazelaar C, Vaassen F, et al. Endorectal contact radiation boosting: Making the case for dose AND volume reporting. *Brachytherapy.* 2022; S1538-4721 (22)00147-7. doi: [10.1016/j.brachy.2022.08.004](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2022.08.004)
 45. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN guidelines insights: rectal cancer, version 6.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(7):806–815. doi: [10.6004/jnccn.2020.0032](https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0032)
 46. Wo JY, Anker CJ, Ashman JB, et al. Radiation Therapy for rectal cancer: executive summary of an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(1):13–25. doi: [10.1016/j.prro.2020.08.004](https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.08.004)
 47. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. ESMO guidelines committee. rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv263. doi: [10.1093/annonc/mdy161](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy161)
 48. Chinese Watch & Wait Database Research Cooperation Group (CWWDD); Chinese Association of Surgeons, Chinese Society of Coloproctology, Chinese Medical Doctor Association; Chinese Society of Colorectal Surgery, Chinese Medical Association; Colorectal Cancer Physician Specialty Committee, Chinese Medical Doctor Association; Radiation Therapy Specialty Committee, Chinese Anticancer Association. Consensus on the Watch and Wait policy in rectal cancer patients after neoadjuvant treatment (2020 version). 2020;23(1):1–9. doi: [10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.001)
 49. Podda M, Sylla P, Baiocchi G, et al. Multidisciplinary management of elderly patients with rectal cancer: recommendations from the SICG (Italian Society of Geriatric Surgery), SIFIPAC (Italian Society of Surgical Pathophysiology), SICE (Italian Society of Endoscopic Surgery and new technologies), and the WSES (World Society of Emergency Surgery) International Consensus Project. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):35. doi: [10.1186/s13017-021-00378-9](https://doi.org/10.1186/s13017-021-00378-9)
 50. Zhang SC, Atkins KM, Chung EM, et al. Emerging role of brachytherapy in the nonoperative management of rectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2022. doi: [10.1007/s11888-022-00479-w](https://doi.org/10.1007/s11888-022-00479-w)

51. Fokas E, Glynne-Jones R, Fleischmann M, et al. Radiotherapy dose escalation using endorectal brachytherapy in elderly and frail patients with rectal cancer unsuitable for surgery: Lessons from studies in fit patients and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2023;112:102490. doi: [10.1016/j.ctrv.2022.102490](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102490)
52. Jankowski M, Pietrzak L, Rupiński M, et al. Watch-and-wait strategy in rectal cancer: Is there a tumour size limit? Results from two pooled prospective studies. *Radiother Oncol*. 2021;160:229–235. doi: [10.1016/j.radonc.2021.05.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.05.014)
53. Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, et al. Organ preservation among patients with clinically node-positive rectal cancer: is it really more dangerous? *Dis Colon Rectum*. 2019;62(6):675–683. doi: [10.1097/DCR.0000000000001337](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001337)
54. McCawley N, Clancy C, O'Neill BD, et al. Mucinous rectal adenocarcinoma is associated with a poor response to neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(12):1200–1208. doi: [10.1097/DCR.0000000000000635](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000635)
55. Самсонов Д.В., Карачун А.М., Правосудов И.В., и соавт. Прогностическое значение постлучевого регресса местнораспространенного рака прямой кишки. *Вопросы онкологии*. 2019;65(1):135–141. doi: [10.37469/0507-3758-2019-65-1-135-141](https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-1-135-141). / Samsonov D.V., Karachun A.M., Justisov I.V., et al. Prognostic value of post-radiation regression of locally advanced rectal cancer. *Questions of oncology*. 2019;65(1):135–141. (in Russ.). doi: [10.37469/0507-3758-2019-65-1-135-141](https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-1-135-141)
56. Papillon J. Present status of radiation therapy in the conservative management of rectal cancer. *Radiother Oncol*. 1990;17(4):275–83. doi: [10.1016/0167-8140\(90\)90001-d](https://doi.org/10.1016/0167-8140(90)90001-d)
57. Sun Myint A, Smith FM, Gollins SW, et al. Dose escalation using contact X-ray brachytherapy (Papillon) for rectal cancer: does it improve the chance of organ preservation? *Br J Radiol*. 2017;90(1080):20170175. doi: [10.1259/bjr.20170175](https://doi.org/10.1259/bjr.20170175)
58. Gérard JP, Barbet N, Gal J, et al. Planned organ preservation for early T2-3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study. *Eur J Cancer*. 2019;108:1–16. doi: [10.1016/j.ejca.2018.11.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.022)
59. Myint AS, Dhadda AS, Stewart A, et al. New hope from OPERA trial for surgically fit rectal cancer patients who wish to have organ preservation. *Colorectal Dis*. 2022. doi: [10.1111/codi.16286](https://doi.org/10.1111/codi.16286)
60. Buckley H, Wilson C, Ajithkumar T. High-dose-rate brachytherapy in the management of operable rectal cancer: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(1):111–127. doi: [10.1016/j.ijrobp.2017.05.023](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.023)
61. Appelt AL, Pløen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):919–27. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00120-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00120-5)
62. Dizdarevic E, Frøstrup Hansen T, Pløen J, et al. Long-term patient-reported outcomes after high-dose chemoradiation therapy for nonsurgical management of distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(3):556–563. doi: [10.1016/j.ijrobp.2019.10.046](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.046)
63. Vuong T, Devic S, Moftah B, et al. High-dose-rate endorectal brachytherapy in the treatment of locally advanced rectal carcinoma: technical aspects. *Brachytherapy*. 2005;4(3):230–5. doi: [10.1016/j.brachy.2005.03.006](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2005.03.006)
64. Garant A, Magnan S, Devic S, et al. Image guided adaptive endorectal brachytherapy in the nonoperative management of patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(5):1005–1011. doi: [10.1016/j.ijrobp.2019.08.042](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.042)
65. Rijkman EC, Cats A, Nout RA, et al. Endorectal brachytherapy boost after external beam radiation therapy in elderly or medically inoperable patients with rectal cancer: primary outcomes of the phase 1 HERBERT study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(4):908–917. doi: [10.1016/j.ijrobp.2017.01.033](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.033)
66. Rijkman EC, Marijnen CAM, van Triest B, et al. Predictive factors for response and toxicity after brachytherapy for rectal cancer; results from the HERBERT study. *Radiother Oncol*. 2019;133:176–182. doi: [10.1016/j.radonc.2019.01.034](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.01.034)
67. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2546–2556. doi: [10.1200/JCO.22.00032](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00032)
68. Verrijssen AS, Opbroek T, Bellezzo M, et al. A systematic review comparing radiation toxicity after various endorectal techniques. *Brachytherapy*. 2019;18(1):71–86.e5. doi: [10.1016/j.brachy.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.10.001)
69. Corner C, Bryant L, Chapman C, et al. High-dose-rate after loading intraluminal brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Brachytherapy*. 2010;9(1):66–70. doi: [10.1016/j.brachy.2009.07.004](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2009.07.004)
70. Fleischmann M, Diefenhardt M, Trommel M, et al. Image-guided high-dose-rate brachytherapy for rectal cancer: technical note and first clinical experience on an organ-preserving approach. *Strahlenther Onkol*. 2022;198(7):654–662. doi: [10.1007/s00066-022-01931-4](https://doi.org/10.1007/s00066-022-01931-4)
71. Новиков Р.В., Тюреева Е.И., Арсеньев А.И., и соавт. Методологические аспекты лучевого лечения рака прямой кишки с использованием эндолуминальной высокомоментной адаптивной брахитерапии (опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова). *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. (принята в печать). / Novikov R.V., Tyuryaeva E.I., Arsenyev A.I., et al. Methodological aspects of radiation treatment of rectal cancer using endoluminal high-power adaptive brachytherapy (experience of N.N. Petrov Oncology Research Center). *Radiation diagnostics and therapy*. 2023. (accepted for publication). (in Russ.).