

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-61-67>



Результаты применения протонной лучевой терапии в лечении рака прямой кишки

Незвецкая И.В.^{1,2}, Удалов Ю.Д.^{1,2}, Незвецкий А.В.¹, Богомолова И.А.¹, Коваленко Л.О.¹, Петров К.Э.¹

¹ФГБУ Федеральный научно-клинический центр радиологии и онкологии ФМБА России (ул. Курчатова, д. 5В, г. Дмитровград, 433507, Россия)

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (ул. Льва Толстого, д. 42, г. Ульяновск, 432017, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: анализ первых результатов эффективности протонной лучевой терапии в рамках комбинированного подхода к лечению злокачественного новообразования прямой кишки и оценка острой лучевой токсичности, напрямую влияющую на качество жизни пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в период с 2020 по 2023 гг. проведено исследование, включившее 74 пациента со злокачественным новообразованием прямой кишки. Средний возраст пациентов составил $65 \pm 9,9$ лет. В оцениваемой группе мужской пол составил 44 (60%) человек, женский пол — 30 (40%) от общего числа пациентов. Распределение по стадиям составило: I стадия — 8 (10,8%) пациентов, II стадия — 14 (18,9%), III стадия — 52 (70,3%). На первом этапе все пациенты исследуемой группы завершили протонную лучевую терапию в режиме классического фракционирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ: из нежелательных явлений у 49 (66%) пациентов отмечались лучевые реакции 1–2 степени в виде проктита и цистита. Локальных лучевых реакций 3 и более степени отмечено не было. Системные осложнения 3 степени были отмечены у 2 (2%) пациентов в виде гематологической токсичности — анемии (1%), афебрильной нейтропении (2%). Из 62 прооперированных пациентов у 12 (19,3%) человек отмечается полный лечебный патоморфоз. При медиане наблюдения 23 месяца (13;35) у 1 (1,35%) пациента выявлен продолженный рост опухоли через 28 месяцев после окончания лучевой терапии, у 2 (2,7%) пациентов выявлен местный рецидив. Отдаленные метастазы в легкие, печень или кости выявлены у 9 (12,2%) пациентов, медиана — 12 месяцев (6;23). Смертность за весь период наблюдения составила 9 (12,2%) человек. У 62 (83,8%) пациентов за период наблюдения не выявлено признаков рецидива или прогрессирования заболевания, из них 9 (14,5%) пациентов не получили какое-либо лечение после химиолучевой терапии и находятся в процессе активного динамического наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: результаты применения протонной лучевой терапии в лечении рака прямой кишки по двухгодичной общей выживаемости (90,5%) и выживаемости без прогрессирования (88,9%) сопоставимы с литературным данным последних исследований по применению фотонной лучевой терапии в лечении рака прямой кишки, но превосходят по результатам полного патоморфологического ответа (19,3%).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак прямой кишки, протонная лучевая терапия, общая выживаемость

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Незвецкая И.В., Удалов Ю.Д., Незвецкий А.В., Богомолова И.А., Коваленко Л.О., Петров К.Э. Результаты применения протонной лучевой терапии в лечении рака прямой кишки. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 2, с. 61–67. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-61-67>

Proton radiotherapy for rectal cancer

Irina V. Nezvetetskaya^{1,2}, Yuri D. Udalov^{1,2}, Aleksey V. Nezvetitsky¹,
Irina A. Bogomolova¹, Leonid O. Kovalenko¹, Konstantin E. Petrov¹

¹Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology of the Federal Medical Biological Agency (Kurchatov st., 5v, Dimitrovgrad, 433507, Russia)

²Ulyanovsk State University (Lev Tolstoy st., 42, Ulyanovsk, 432017, Russia)

ABSTRACT

AIM: to assess the effectiveness of proton radiotherapy as part of a combined approach to the treatment of rectal malignancies and to assess acute radiation toxicity, which directly affects patients' quality of life.

PATIENTS AND METHODS: between 2020 and 2023, a study included 74 patients with rectal cancer. The mean age of the patients was 65 ± 9.9 years, 44 (60%) males. Stage I occurred in 8 (10.8%) patients, stage II — in 14 (18.9%)

patients, stage III — in 52 (70.3%) patients. At the first stage, all patients completed proton radiation therapy in the classical fractionation mode.

RESULTS: of the adverse events, 49 (66%) patients had grade 1–2 radiation reactions in the form of proctitis and cystitis. There were no local radiation reactions of grade 3 or higher. Systemic complications of grade 3 were noted in 2 (2%) patients in the form of hematological toxicity — anemia (1%), afebrile neutropenia (2%). Of the 62 operated patients, 12 (19.3%) people showed complete therapeutic pathomorphosis. With a median follow-up of 23 months (13;35), 1 (1.35%) patient showed continued tumor growth 28 months after completed radiotherapy, 2 (2.7%) patients had local recurrence 3 and 18 months after treatment. Distant metastases to the lungs, liver, or bones were detected in 9 (12.2%) patients, median — 12 months (6;23). Mortality during the entire observation period was 9 (12.2%) patients. Sixty-two (83.8%) patients showed no signs of relapse or progression of the disease, of which 9 (14.5%) patients did not receive any treatment after chemoradiotherapy and are in the process of active follow-up.

CONCLUSION: proton radiation therapy in patients with rectal cancer in two-year overall survival (90.5%) and progression-free survival (88.9%) are comparable with the literature data of recent studies, but are superior in overall survival pathological response (19.3%).

KEYWORDS: rectal cancer, proton radiation therapy, overall survival

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Nezvetzskaya I.V., Udalov Y.D., Nezvetzsky A.V., Bogomolova I.A., Kovalenko L.O., Petrov K.E. Proton radiotherapy for rectal cancer. *Koloproktologia*. 2024;23(2):61–67. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-61-67>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Незвецкая Ирина Валерьевна, ФГБУ Федеральный научно-клинический центр радиологии и онкологии ФМБА России, ул. Курчатова, д. 5В, Димитровград, 433507, Россия; тел.: +79176074314; e-mail: kirina351277@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Irina V. Nezvetzskaya, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Kurchatov Street, 5v, Dimitrovgrad, 433507, Russia; mobile phone: +79176074314; e-mail: kirina351277@gmail.com

Дата поступления — 16.02.2024

Received — 16.02.2024

После доработки — 21.03.2024

Revised — 21.03.2024

Принято к публикации — 24.04.2024

Accepted for publication — 24.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одной из обсуждаемых тем является оптимизация режимов лучевого лечения в рамках комбинированной терапии рака прямой кишки. Перед онкологами стоит выбор между режимами фракционирования лучевой терапии [1] или отказа от нее [2–3], применения интенсифицированных курсов неоадьювантной химиотерапии [4], применения иммунотерапии [5] или отказ от оперативного лечения в подходе «watch and wait» [6–7].

Всё больший интерес вызывают менее интенсивные подходы к лечению, поскольку гипотетически они могут обеспечить снижение рисков развития нежелательных явлений, улучшить общую и безрецидивную выживаемость [8–9].

В данном контексте актуальным становится вопрос о применении протонной лучевой терапии в лечении опухолей прямой кишки [10]. В отличие от фотонной терапии протоны в тканях распространяются почти прямолинейно до конца пробега, не рассеиваясь из-за своей массы. В начале пути величина дозы почти постоянная, но в конце пробега доза возрастает до максимума, образуя пик Брэгга. Воздействие протонного пучка на окружающие опухоль ткани на порядок меньше, чем в самой мишени, а после опухоли — практически отсутствует [11].

Это ключевое отличие протонной лучевой терапии от фотонной позволило найти ей широкое применение в лечении опухолей вблизи критических структур.

Научная новизна данного исследования заключается в том, что впервые, как в России, так и за рубежом, на значительном клиническом материале проведен анализ эффективности протонной лучевой терапии на предоперационном этапе лечения рака прямой кишки с оценкой лечебного патоморфоза, частоты развития острых лучевых реакций, безрецидивной и общей выживаемости.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В условиях Федерального научно-клинического центра радиологии и онкологии ФМБА России с 2020 по 2023 гг. проведено исследование, включавшее 74 пациента со злокачественным новообразованием прямой кишки.

У всех пациентов гистологически была подтверждена аденокарцинома разной степени дифференцировки: G1 — 22 (29,7%), G2 — 43 (58,1%), G3 — 9 (12,2%).

Распространенность процесса оценивалась на основании объективного осмотра и инструментальных методов исследования — видеокOLONоскопии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза

с внутривенным контрастированием, компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии всего тела (ПЭТ) с F-18-2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (ФДГ).

Основная часть пациентов исследуемой группы имели функциональный статус по шкале ECOG ВОЗ 0–1 балл — 69 (93,2%) человека, у 5 (6,8%) пациентов общее состояние оценено ECOG 2 балла.

Средний возраст пациентов составил $65 \pm 9,9$ лет. В оцениваемой группе пациенты мужского пола составили 44 (59,5%).

Согласно 7 версии классификации злокачественных новообразований TNM I стадия диагностирована у 8 (10,8%) пациентов, II стадия — у 14 (18,9%), III стадия — у 52 (70,3%).

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Тактика ведения пациентов определялась на междисциплинарном онкологическом консилиуме химиотерапевта, хирурга и радиотерапевта.

На первом этапе все пациенты исследуемой группы завершили протонную лучевую терапию на область прямой кишки и регионарного лимфоколлектора с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, до суммарной очаговой дозы (СОД) 50–54 Гр 5 дней в неделю в режиме классического фракционирования 5×2 Гр. Объемы клинических мишеней определялись по результатам выполненной КТ-топометрии и МР-топометрии не более чем за 5 дней до начала лучевого лечения. Курс лучевой терапии проводился на фоне приема капецитабина в стандартных дозировках 1650 мг/м^2 в сутки у 68 (91,9%) пациентов, 6 (8,1%) пациентов из исследуемой группы не получали химиотерапию в связи с выраженной сопутствующей кардиологической патологией.

Оценка ранних лучевых реакций проводилась согласно клинической шкале RTOG (1994 г.).

На втором этапе комплексного лечения у 62 (83,8%) пациентов проведено оперативное вмешательство. В объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки — 21 (33,9%) больных, передней резекции прямой кишки — 39 (62,9%) и трансанального эндоскопического удаления опухоли — 2 (3,2%) пациента. Медиана времени до проведения оперативного лечения после окончания неоадьювантной лучевой терапии составила — 12 недель (8; 16). Оставшиеся 12 (16,2%) пациентов не оперированы и находились в процессе активного динамического наблюдения.

Лечебный патоморфоз опухоли оценивали по шкале Mandard A.M (1994 г.) и Лавниковой Г.А. (1972 г.).

Контрольные осмотры проводили каждые 3 месяца в первый год наблюдения, далее 1 раз в 6 месяцев.

Таблица 1. Распределение пациентов исследуемой группы по полу, возрасту, клинической стадии TNM, локализации опухоли, морфологической характеристике

Table 1. Distribution of patients in the study group by gender, age, TNM clinical stage, tumor location, morphological characteristics

Параметр		Количество больных (n = 74)
Пол, n (%)	Мужчины	44 (59,5%)
	Женщины	30 (40,5%)
Возрастная группа, n (%)	37–44	4 (5,4%)
	45–59	15 (20,3%)
	60–74	45 (60,8%)
	75–85	10 (13,5%)
cT, n (%)	cT1	1 (1,3%)
	cT2	19 (25,7%)
	cT3	45 (60,8%)
	cT4	9 (12,2%)
cN, n (%)	cN0	22 (29,7%)
	cN1	38 (51,3%)
	cN2	14 (19%)
Стадии, n (%)	I	8 (10,8%)
	II	14 (18,9%)
	III	52 (70,3%)
Дифференцировка, n (%)	G1	22 (29,7%)
	G2	43 (58,1%)
	G3	9 (12,2%)
Локализация	Верхнеампулярный	12 (16,2%)
	Среднеампулярный	31 (41,9%)
	Нижнеампулярный	31 (41,9%)

Локальная оценка осуществлялась на основании данных МРТ малого таза с контрастированием, оценка признаков отдаленного распространения процесса на основании КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием или ПЭТ/КТ с ФДГ. Адьювантная химиотерапия проведена у 31 (41,9%) человека в различных режимах согласно решению онкологического консилиума по месту жительства: в режиме XELOX — 18 (58%) пациентов, FOLFOX — 7 (22,6%) пациентов, в монорежиме капецитабином — 6 (19,4%) пациентов.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Описание качественных данных проводилось с использованием абсолютных и относительных значений, количественные данные указаны в виде медианы и квартилей (25%; 75%). Оценку выживаемости производили по 3-летним показателям, включая частоту и сроки развития рецидивов, метастазов и летальных исходов. Выживаемость больных изучали в соответствии с методом Каплана–Майера.

Графики выживаемости построены с помощью программы Microsoft Excel версия 2402 (США, Редмонд (Вашингтон)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты завершили полный курс лучевой терапии.

Из нежелательных явлений у 49 (66%) пациентов отмечались лучевые реакции 1–2 степени в виде проктита и цистита. Локальных лучевых реакций 3 и более степени отмечено не было.

Системные осложнения 3 степени были отмечены у 2 (2,7%) пациентов в виде гематологической токсичности: анемии — 1,3%, афебрильной нейтропении — 2,7%.

Из 62 пациентов полный регресс опухоли отмечен у 12 (19,3%) пациентов. У 21 (33,9%) пациента гистологическая картина соответствует почти полному регрессу опухоли с сохранением немногочисленных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброзных изменений: TRG2 (Tumor Regression Grade) по шкале Mandard A.M. и ответ 3 степени по шкале Лавниковой Г.А., у 12 (19,4%) пациентов отмечается частичный регресс опухоли TRG3 по шкале Mandard A.M. и 2 степень по шкале Лавниковой Г.А., у 11 (17,7%) пациентов отсутствует ответ опухоли на лечение TRG 4–5 по шкале Mandard A.M. У 6 пациентов данные по лечебному патоморфозу неизвестны по причине проведения оперативного лечения по месту жительства (Табл. 2,3).

При оценке выживаемости без прогрессирования в общей группе при медиане наблюдения 23 месяца (13; 35): у 1 (1,35%) пациента выявлен продолженный рост опухоли через 28 месяцев после окончания лучевой терапии, у 2 (2,7%) — местный рецидив спустя 3 и 18 месяцев после проведения оперативного лечения. Отдаленные метастазы в легкие, печень или кости выявлены у 9 (12,2%) пациентов (медиана — 12 месяцев (6; 23)). Смертность за весь период наблюдения составила 9 (12,2%) человек, при этом 3 пациента умерло в результате осложнений после хирургического вмешательства.

Одногодичная общая выживаемость составила 97,3%, двухгодичная — 90,5%, трехгодичная выживаемость — 87,8% (Рис. 1)

Одногодичная безрецидивная выживаемость — 98,6%, двухгодичная — 98,6%, трехгодичная — 95,5% (Рис. 2).

Одногодичная выживаемость без прогрессирования — 91,7%, двухгодичная — 88,9%, трехгодичная — 87,3% (Рис. 3).

Таблица 2. Оценка лечебного патоморфоза опухоли шкала Mandard A.M, абс.ч. (%)

Table 2. Therapeutic pathomorphosis of the tumor Mandard A.M. grade, abs. n (%)

Степень лечебного патоморфоза	Количество больных (n = 62)
TRG1	10 (16,1%)
TRG2	16 (25,8%)
TRG3	7 (11,2%)
TRG4	9 (14,5%)
TRG5	2 (2,7%)

Таблица 3. Оценка лечебного патоморфоза опухоли шкала Лавниковой Г.А, абс.ч (%)

Table 3. Therapeutic pathomorphosis of the tumor Lavnikova G.A. grade, abs.n (%)

Степень лечебного патоморфоза	Количество больных (n = 62)
1 степень	0 (0%)
2 степень	4 (6,5%)
3 степень	5 (8,0%)
4 степень	2 (3,2%)

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях «золотым стандартом» лечения пациентов при раке прямой кишки I стадии нижеампулярного отдела при T2 распространенности первичного процесса, IIA-III стадии при ниже- и среднеампулярном расположении опухоли и IIC-III стадии при вышеампулярном расположении остаётся предоперационная химиолучевая или лучевая терапия в самостоятельном варианте [12–17].

В имеющейся литературе представлено мало данных, оценивающих роль протонной лучевой терапии в лечении колоректального рака, как в самостоятельном варианте, так и на этапе неoadьювантного лечения. Данные о преимуществах применении протонной терапии при раке прямой кишки получены, главным образом, из доклинических исследований

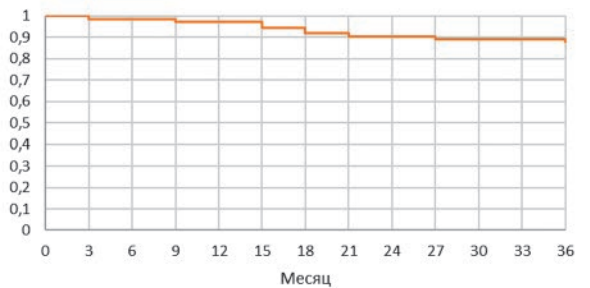


Рисунок 1. Общая 3-летняя выживаемость больных раком прямой кишки

Figure 1. 3-year overall survival of rectal cancer patients

по планированию неоадьювантного лечения, в которых доказывается снижение дозы на окружающие органы риска, включая тонкую кишку, органы мочеполовой системы и головки бедренных костей [10].

По данным рандомизированных клинических исследований PRODIGE, RAPIDO, STELLAR, трехлетняя выживаемость без прогрессирования составляет 79–80%, общая выживаемость — 86,5–91%. Частота полного клинического ответа достигает 27,5–28,4% [18–20].

В нашем исследовании все пациенты завершили курс протонной лучевой терапии в режиме классического фракционирования СОД 50–54 Гр. Частота нежелательных явлений 3 степени составила 2%, что обусловлено физическими особенностями протонной лучевой терапии и достоверным снижением дозовой нагрузки на мочевой пузырь, что, несомненно, влияет на частоту и степень развития лучевого цистита [21–22]. Частота полных клинических ответов в нашем исследовании составила 19,3%, что превышает показатели классической химиолучевой терапии, но уступает режимам с применением противоопухолевого лекарственного компонента при тотальной неоадьювантной терапии. Показатель трехгодичной выживаемости без прогрессирования в нашем

исследовании составил 87,3% и превышает данный показатель в представленных в сравнительных исследованиях (72–80%). Показатель общей выживаемости составил 87,8%, что сопоставимо со сравнительными группами.

Разница в показателях может быть обусловлена недостаточной выборкой пациентов, отсутствием крупных рандомизированных исследований по применению протонной лучевой терапии в лечении рака прямой кишки, проведение хирургического этапа лечения в различных лечебных учреждениях с несоблюдением рекомендуемых сроков выполнения оперативного вмешательства, отсутствие единого стандарта оценки лечебного патоморфоза и несопоставимость групп по клиническим характеристикам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день актуальными вопросами являются деэскалация режимов и объема лечения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки с целью повышения уровня качества жизни пациентов.

В отношении локального, так и системного контроля заболевания, протонная лучевая терапия благодаря физическим особенностям может потенциально обеспечить эскалированную лучевую нагрузку на ткань опухоли при сопоставимой или меньшей нагрузке на критические органы, обеспечивая приемлемые уровни токсичности, и, как следствие, улучшение качества жизни пациентов по сравнению с фотонной лучевой терапией.

Применение протонной лучевой терапии в лечении рака прямой кишки, согласно нашим данным, характеризуется удовлетворительной переносимостью, приводит к высоким показателям полного патоморфологического регресса опухоли и выживаемости без прогрессирования.

Ввиду высокой стоимости протонной лучевой терапии для более точного и полного анализа клинических преимуществ или недостатков и показаниях данной терапии требуются дальнейшие исследования по применению протонной лучевой терапии как в самостоятельном режиме, так и при тотальной неоадьювантной терапии и при выборе тактики «watch and wait».

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Незвецкая И.В., Удалов Ю.Д., Незвецкий А.В.

Сбор и обработка материалов: Незвецкая И.В.

Написание текста: Незвецкая И.В.

Статистическая обработка: Незвецкая И.В.

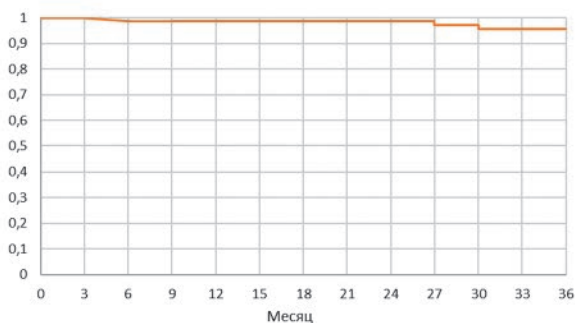


Рисунок 2. Безрецидивная 3-летняя выживаемость больных раком прямой кишки

Figure 2. 3-year disease-free survival of rectal cancer patients

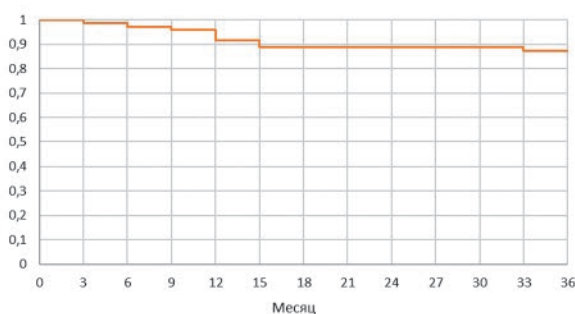


Рисунок 3. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования пациентов при раке прямой кишки

Figure 3. 3-year progression-free survival of rectal cancer patients

Редактирование: Удалов Ю.Д., Незвецкий А.В., Богомолова И.А., Коваленко Л.О., Петров К.Э.

AUTHORS CONTRIBUTION

Study conception and design: Irina V. Nezvetzskaya, Yuri D. Udalov, Aleksey V. Nezvetzsky

Data collection and analysis: Irina V. Nezvetzskaya

Writing of the manuscript: Irina V. Nezvetzskaya

Statistical analysis: Irina V. Nezvetzskaya

Editing: Irina V. Nezvetzskaya, Yuri D. Udalov, Aleksey V. Nezvetzsky, Irina A. Bogomolova, Leonid O. Kovalenko, Konstantin E. Petrov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Незвецкая Ирина Валерьевна — аспирант кафедры лучевой диагностики УлГУ, врач-онколог ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства; ORCID 0000-0003-0668-1815, SPIN-код: 2966-3114, AuthorID: 1138572
Удалов Юрий Дмитриевич — д.м.н., доцент, генеральный директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства; ORCID 0000-0002-9739-8478

Незвецкий Алексей Владимирович — заведующий отделением, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии №1 стационара ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии

и онкологии» Федерального медико-биологического агентства; ORCID 0000-0003-1711-6950

Богомолова Ирина Александровна — заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии стационара, врач-онколог ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства; аспирант УлГУ; ORCID 0000-0003-3331-8632

Коваленко Леонид Олегович — заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства; ORCID 0009-0001-1428-5882

Петров Константин Эдуардович — заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства, врач-онколог; ORCID 0009-0008-6846-350X

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Irina V. Nezvetzskaya — 0000-0003-0668-1815

Yuri D. Udalov — 0000-0002-9739-8478

Aleksey V. Nezvetzsky — 0000-0003-1711-6950

Irina A. Bogomolova — 0000-0003-3331-8632

Leonid O. Kovalenko — 0009-0001-1428-5882

Konstantin E. Petrov — 0009-0008-6846-350X

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol*. 2022 May 20;40(15):1681–1692. doi: [10.1200/JCO.21.01667](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01667) Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263150; PMCID: PMC9113208.
- Schrag D, et al. PROSPECT: A randomized phase III trial of neoadjuvant chemoradiation versus neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with selective use of chemoradiation, followed by total mesorectal excision (TME) for treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) (Alliance N1048). *JCO* 41, LBA2-LBA2 (2023). doi: [10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA2](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA2)
- Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., и соавт. Результаты комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. *Колопроктология*. 2023;22(4):45–52. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-4-45-52](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-45-52) / Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Afanasyev S.G., et al. The results of combined treatment with preoperative chemotherapy of patients with cancer of the upper ampullary rectum. *Koloproktologia*. 2023;22(4):45–52. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-4-45-52](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-45-52) (in Russ.).
- Giunta EF, Bregni G, Pretta A, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: Making sense of the results from the RAPIDO and PRODIGE 23 trials. *Cancer Treat Rev*. 2021 May;96:102177. doi: [10.1016/j.ctrv.2021.102177](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102177) Epub 2021 Mar 16. PMID: 33798955.

- Cercek A, et al. Phase II, single-arm, open-label study of dostarlimab monotherapy in previously untreated patients with stage II/III dMMR/MSI-H locally advanced rectal cancer. *JCO*. 2023;41:TPS3639-TPS3639. doi: [10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS3639](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS3639)
- Cerdan-Santacruz C, São Julião GP, Vailati BB, et al. Watch and Wait Approach for Rectal Cancer. *J Clin Med*. 2023 Apr 14;12(8):2873. doi: [10.3390/jcm12082873](https://doi.org/10.3390/jcm12082873) PMID: 37109210; PMCID: PMC10143332.
- 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 Aug 10;40(23):2546–2556. doi: [10.1200/JCO.22.00032](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00032) Epub 2022 Apr 28. PMID: 35483010; PMCID: PMC9362876.
- Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, et al. Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection — A Matched-Controlled Study. *Dis Colon Rectum*. 2017 Oct;60(10):1032–1040. doi: [10.1097/DCR.0000000000000862](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000862) PMID: 28891846
- Nicholas S, Chen L, Choflet A, et al. Pelvic radiation and normal tissue toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2017;27(4):358–369.
- Козлова И.В., Удалов Ю.Д., Данилова Л.А., и соавт. Протонная лучевая терапия рака прямой кишки: литературный обзор. *Тазовая хирургия и онкология*. 2023;13(1):33–38. doi: [10.17650/2686-9594-2023-13-1-33-38](https://doi.org/10.17650/2686-9594-2023-13-1-33-38) / Kozlova I.V., Udalov Yu.D., Danilova L.A., et al. Proton radiation therapy for rectal cancer: a literature review. *Pelvic surgery and oncology*. 2023;13(1):33–38. (in Russ.). doi: [10.17650/2686-9594-2023-13-1-33-38](https://doi.org/10.17650/2686-9594-2023-13-1-33-38)

11. Панышин, Г.А., Цаллагова З.С., Измайлов Т.Р. Радиотерапия злокачественных опухолей: фотоны или протоны? Часть 1. Пик Брэгга и краткая характеристика протонного пучка. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(6):369–372. doi: [10.20862/0042-4676-2020-101-6-369-372](https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-6-369-372) / Pan'shin G.A., Tsallagova Z.S., Izmailov T.R. Radiotherapy of Malignant Tumors: Photons or Protons? Part 1. Bragg Peak and the Brief Characteristics of a Proton Beam. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2020;101(6):369–372. doi: [10.20862/0042-4676-2020-101-6-369-372](https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-6-369-372)
12. Богомолова И.А., Удалов Ю.Д., Белова Л.А., и соавт. Современное состояние проблемы, возможности лечения периферической полинейропатии и реабилитации пациентов с колоректальным раком, получающих химиотерапию на основе препаратов платины. *Поволжский онкологический вестник*. 2023;14(2):73–80. doi: [10.32000/2078-1466-2023-2-73-80](https://doi.org/10.32000/2078-1466-2023-2-73-80) / Bogomolova I.A., Udalov Yu.D., Belova L.A., et al. The current state of the problem, the possibilities of treatment of peripheral polyneuropathy and rehabilitation of patients with colorectal cancer receiving chemotherapy based on platinum preparations. *Volga Oncological Bulletin*. 2023;14(2):73–80. (in Russ.). doi: [10.32000/2078-1466-2023-2-73-80](https://doi.org/10.32000/2078-1466-2023-2-73-80)
13. Basch E, et al. Patient-Reported Outcomes During and After Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer in the PROSPECT Trial (Alliance N1048). *JCO*. 2023;41:3724–3734. doi: [10.1200/JCO.23.00903](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00903)
14. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients — a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6199–206. doi: [10.1200/JCO.2005.14.779](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.779)
15. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4233–9. doi: [10.1200/JCO.2009.26.5264](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5264)
16. Клинические рекомендации РФ: Рак прямой кишки [электронный ресурс]. 2022; Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/554_3, свободный доступ. / Clinical recommendations of the Russian Federation: Rectal cancer [electronic resource]. 2022. Access mode: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/554_3, free access (in Russ).
17. Clinical Guidelines NCCN: Rectal cancer [электронный ресурс]. 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf, free access.
18. Dapra V, Airolidi M, Bartolini M, et al. Total Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer Patients: Where Do We Stand? *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 29;24(15):12159. doi: [10.3390/ijms241512159](https://doi.org/10.3390/ijms241512159) PMID: 37569532; PMCID: PMC10418822.
19. Федянин М.Ю., Трякин А.А. Неоадьювантная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки. *Тазовая хирургия и онкология*. 2022;12(2):36–45. doi: [10.17650/2686-9594-2022-12-2-36-45](https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-2-36-45) / Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A. Neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *Pelvic surgery and oncology*. 2022;12(2):36–45. (in Russ.). doi: [10.17650/2686-9594-2022-12-2-36-45](https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-2-36-45)
20. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol*. 2022 May 20;40(15):1681–1692. doi: [10.1200/JCO.21.01667](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01667) Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263150; PMCID: PMC9113208.
21. Wolff HA, Wagner DM, Conradi LC, et al. Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer: A planning study with clinical implications. *Radiother Oncol*. 2012;102:30–7.
22. Jeans EB, Jethwa KR, Harmsen WS, et al. Clinical Implementation of Preoperative Short-Course Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Patients With Rectal Cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2020 May 22;5(5):865–870.