УДК: 616.351-006.6-085.277.3-085.849-06

ТОКСИЧНОСТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

Нишанов Дониёр Анарбаевич *- д.м.н., профессор*
Чен Екатерина Евгеньевна*; *Мансурова Гули Баходировна *- к.м.н.*
Саидова Камола Абидовна *- к.м.н.*
Абдужаппаров Аброр Сулейманович *- к.м.н.*
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Аннотация. Актуальность. Токсичность предоперационной химиолучевой терапии рака прямой кишки требует оценки с учётом тяжести реакций и времени их возникновения.

Цель. Сравнить зарегистрированную токсичность двух лечебных групп во время курса и после его завершения.

Материалы и методы. Выполнен анализ агрегированных результатов нерандомизированного ретроспективно-проспективного исследования. Включены 76 пациентов с cT3–4 cN1–2 cM0: группа A — 40, группа B — 36. Преимущественно применялась 3D-CRT с капецитабином. В A 14 пациентов получили 54 Гр, 26 — 60 Гр; в B все получили 54 Гр. Тяжесть оценивали по RTOG/EORTC. Использованы точный критерий Фишера и исходные поправки Холма.

Результаты. Токсичность ≥III степени во время курса отмечена у 0/40 пациентов A и 7/36 (19,4%) B, p Холма=0,038. После курса события зарегистрированы у 17,5% и 38,9%, p Холма=0,044; события ≥II степени — у 0% и 19,4%, p Холма=0,008. Госпитализация потребовалась 5,0% и 25,0%, p Холма=0,184. Плановая суммарная доза достигнута у всех пациентов.

Заключение. В A зарегистрирована меньшая токсичность, однако нерандомизированный дизайн и агрегированные данные исключают вывод о независимом эффекте дозы или выбора лечения. Посткурсовые события нельзя автоматически считать поздней лучевой токсичностью.

Ключевые слова: рак прямой кишки; предоперационная химиолучевая терапия; токсичность; проктит; осложнения; 3D-CRT.

Annotatsiya. Dolzarbligi. To‘g‘ri ichak saratonida operatsiyadan oldingi kimyonur terapiyasi toksikligini baholashda reaksiyalarning og‘irligi va yuzaga kelish vaqtini hisobga olish zarur.

Maqsad. Ikki davolash guruhida kurs davomida va kurs tugagach qayd etilgan toksiklikni taqqoslash.

Materiallar va usullar. Norandomizatsiyalangan retrospektiv-prospektiv tadqiqotning jamlangan natijalari tahlil qilindi. cT3–4 cN1–2 cM0 bo‘lgan 76 bemor kiritildi: A guruhida 40, B guruhida 36 bemor. Asosan kapetsitabin bilan birga 3D-CRT qo‘llanildi. A guruhida 14 bemor 54 Gy, 26 bemor 60 Gy; B guruhidagi barcha bemorlar 54 Gy oldi. Og‘irlik RTOG/EORTC bo‘yicha baholandi. Fisherning aniq mezoni va dastlabki Holm tuzatishlari qo‘llanildi.

Natijalar. Kurs davomidagi ≥III darajali toksiklik A guruhida 0/40, B guruhida 7/36 (19,4%) bemorda qayd etildi, Holm p=0,038. Kursdan keyingi hodisalar 17,5% va 38,9% ni tashkil etdi, Holm p=0,044; ≥II darajali hodisalar — 0% va 19,4%, Holm p=0,008. Kasalxonaga yotqizish 5,0% va 25,0% hollarda talab qilindi, Holm p=0,184. Barcha bemorlar rejalashtirilgan jami dozani oldi.

Xulosa. A guruhida qayd etilgan toksiklik kamroq bo'ldi. Biroq tadqiqot dizayni va jamlangan ma'lumotlar dozaning yoki davolash tanlovining mustaqil ta'siri haqida xulosa chiqarishga imkon bermaydi. Kursdan keyingi hodisalar avtomatik ravishda kechki nur toksikligi hisoblanmaydi.

Kalit so'zlar: to'g'ri ichak saratoni; operatsiyadan oldingi kimyonur terapiyasi; toksiklik; proktit; asoratlar; 3D-CRT.

Abstract. Relevance. Assessment of toxicity after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer requires consideration of both severity and timing.

Objective. To compare recorded toxicity during treatment and after course completion between two treatment groups.

Materials and Methods. Aggregate results of a nonrandomized retrospective-prospective study were analyzed. The cohort comprised 76 patients with cT3–4 cN1–2 cM0 disease: 40 in group A and 36 in group B. Treatment predominantly involved 3D conformal radiotherapy with capecitabine. In group A, 14 patients received 54 Gy and 26 received 60 Gy; all patients in group B received 54 Gy. Severity was graded using RTOG/EORTC. Fisher's exact test and the original Holm adjustments were used.

Results. During-course grade ≥III toxicity occurred in 0/40 patients in A versus 7/36 (19.4%) in B, Holm-adjusted p=0.038. Postcourse events occurred in 17.5% versus 38.9%, adjusted p=0.044; grade ≥II events occurred in 0% versus 19.4%, adjusted p=0.008. Hospitalization was required in 5.0% versus 25.0%, adjusted p=0.184. All patients received the planned total radiation dose.

Conclusion. Recorded toxicity was lower in A, but the nonrandomized design and aggregate data preclude attributing this difference independently to dose or treatment selection. Postcourse events cannot automatically be classified as late radiation toxicity.

Keywords: rectal cancer; preoperative chemoradiotherapy; toxicity; proctitis; complications; 3D conformal radiotherapy.

Введение. Предоперационная химиолучевая терапия занимает существенное место в лечении местно-распространённого рака прямой кишки. Выбор последовательности лечебных этапов зависит от исходной распространённости опухоли, риска местного рецидива и задач хирургического вмешательства. Современные рекомендации рассматривают облучение в составе различных неоадъювантных стратегий, поэтому оценка его переносимости необходима наряду с оценкой противоопухолевого ответа [7].

Профиль нежелательных явлений зависит от всей лечебной стратегии. В исследовании PROSPECT сопоставлялись предоперационная химиолучевая терапия и FOLFOX с избирательным применением облучения у отобранных пациентов [4]. Пациентские оценки выявляли различия симптомов во время лечения и последующего наблюдения [1]. Перенос этих результатов на группы высокого риска требует учёта критериев включения.

При сочетании облучения и лекарственной терапии наблюдаемые нежелательные явления отражают воздействие лечебного комплекса. Анализ качества жизни и поздней токсичности RAPIDO отдельно рассматривает последствия двух неоадъювантных стратегий [3]. Поэтому при сравнении групп необходимо учитывать лекарственное сопровождение и последовательность лечения, а не только суммарную дозу излучения.

Клинически зарегистрированная токсичность и качество жизни характеризуют разные стороны переносимости. В анализе RECTAL-BOOST дозовая эскалация сопровождалась временным ухудшением ряда функциональных показателей и симптомов в первые месяцы; с 12 месяцев большинство межгрупповых различий

нивелировалось [5]. Оценка степени осложнения не заменяет систематического сбора симптомов, сообщаемых пациентами.

Для наблюдательных исследований важны единые определения осложнений и временные окна регистрации. Проспективное исследование короткого курса облучения с отсроченной операцией показало пик кишечных симптомов через 1–2 недели после завершения курса [6]. Следовательно, само окончание облучения не отделяет острые реакции от поздних эффектов. Настоящее сообщение сравнивает зарегистрированную токсичность с сохранением фактических правил учёта.

Цель исследования. Сравнить частоту и тяжесть зарегистрированных нежелательных явлений во время предоперационной химиолучевой терапии и после её завершения у пациентов двух лечебных групп с местно-распространённым раком прямой кишки.

Материалы и методы

Дизайн и исследуемая совокупность. Представлен вторичный анализ обобщённых результатов ретроспективно-проспективного нерандомизированного исследования, проведённого в Республиканском специализированном научно-практическом центре онкологии и радиологии и его филиалах. Период лечения — 2018–2025 гг. Общая исследуемая совокупность включала 110 оперированных пациентов; для настоящего сравнения использованы данные 76 больных, получивших предоперационную химиолучевую терапию.

Исходные категории распространённости соответствовали cT3–4, cN1–2, cM0. Группа A включала 40 пациентов, при выборе лечения которых учитывались доступные до начала терапии иммуногистохимические характеристики опухоли. Группа B включала 36 пациентов после стандартной предоперационной химиолучевой терапии. Выбор группы не был рандомизирован. Ещё 34 пациента исходного исследования перенесли операцию без предоперационного облучения и не включались в основное сравнение лучевой токсичности.

Возраст, пол, клинические категории T и N и локализация опухоли представлены в таблице 1. Наиболее заметным исходным различием было распределение по отделам прямой кишки. Изолированная нижнеампулярная локализация отмечена у 17,5% пациентов A и 47,2% B, одновременное поражение нижне- и среднеампулярного отделов — у 75,0% и 36,1%. Эти различия учитывались при интерпретации результатов, но индивидуальная статистическая коррекция для токсичности по доступным обобщённым данным не выполнялась.

Таблица 1. Исходная характеристика лечебных групп

Показатель	A (n=40)	B (n=36)
Возраст, годы, M±SD	52,1±14,2	55,5±11,5
Мужской пол, n (%)	21 (52,5)	18 (50,0)
cT4, n (%)	8 (20,0)	6 (16,7)
cN2, n (%)	6 (15,0)	8 (22,2)
Нижнеампулярная локализация, n (%)	7 (17,5)	17 (47,2)
Среднеампулярная локализация, n (%)	3 (7,5)	6 (16,7)
Нижне- и среднеампулярные отделы, n (%)	30 (75,0)	13 (36,1)

Примечание. M±SD — среднее и стандартное отклонение. Распределение нерандомизированное; исходные различия ограничивают причинную интерпретацию.

Лечение. В группе А суммарная очаговая доза 54 Гр за 27 фракций зарегистрирована у 14 пациентов, 60 Гр за 30 фракций — у 26. В группе В все пациенты получили 54 Гр за 27 фракций. Разовая доза составляла 2 Гр. Преимущественно использовалась трёхмерная конформная лучевая терапия (3D-CRT). Точное распределение других техник по группам в доступном обобщении не установлено; поэтому настоящее сравнение не является сопоставлением 3D-CRT и модулированного облучения.

Все 76 пациентов получали капецитабин по 825 мг/м^2 на приём дважды в сутки в дни облучения. Плановая суммарная доза достигнута у всех больных. Это не означает отсутствия перерывов: сведения об их длительности и причинах в настоящий анализ не включены. Хирургический этап выполнялся через 8–10 недель после окончания облучения. Компоненты лечения приведены в таблице 2.

Таблица 2. Компоненты лечебных стратегий

Показатель	A (n=40)	B (n=36)
54 Гр за 27 фракций, n (%)	14 (35,0)	36 (100,0)
60 Гр за 30 фракций, n (%)	26 (65,0)	0 (0,0)
Капецитабин одновременно с ЛТ, n (%)	40 (100,0)	36 (100,0)
Плановая суммарная доза достигнута, n (%)	40 (100,0)	36 (100,0)
Радикальная операция, n (%)	40 (100,0)	36 (100,0)
Послеоперационная лекарственная терапия, n (%)	17 (42,5)	25 (69,4)

Примечание. Разовая доза — 2 Гр. Капецитабин — 825 мг/м^2 на приём дважды в сутки в дни облучения. Преимущественная техника — 3D-CRT; точные доли техник в группах не установлены. Достижение суммарной дозы не означает отсутствия перерывов.

Послеоперационная лекарственная терапия проведена у 17 пациентов А и 25 В. Следовательно, события после завершения лучевого курса наблюдались в условиях последующего мультимодального лечения. Без индивидуальной временной привязки невозможно полностью разграничить вклад облучения, операции и последующей лекарственной терапии.

Определение и учёт нежелательных явлений

В исходном клиническом учёте ранними называли реакции, возникшие во время лучевого курса, а поздними — события после его окончания. В настоящей статье используются обозначения «во время курса» и «после завершения курса». Последняя категория не приравнивается к поздней лучевой токсичности в стандартном временном определении: точные даты возникновения отдельных событий не восстановлены.

Тяжесть оценивалась по указанной в исходном анализе системе RTOG/EORTC. Для обобщённого показателя выраженной токсичности во время курса каждый пациент учитывался однократно по максимальной зарегистрированной степени. Рассмотрены четыре показателя: токсичность III степени и выше во время курса; хотя бы одно событие после его завершения; событие II степени и выше после завершения; госпитализация в

связи с токсичностью. Повторные события у одного пациента не суммировались как независимые наблюдения.

Дополнительные сведения о мочеполовых нарушениях и потребности в лечении осложнений представлены описательно. Отдельные поля, отражающие наличие мочеполовой токсичности и лучевого цистита, не суммировались, поскольку могли характеризовать одно и то же событие. Послеоперационные осложнения, классифицированные по Clavien–Dindo, не включались в число лучевых событий. Качество жизни по валидированным опросникам в данном анализе не оценивалось.

Статистическая обработка

Категориальные показатели представлены как n/N (%), возраст — как среднее и стандартное отклонение. Нескорректированные двусторонние значения p проверены точным критерием Фишера по имеющимся числам событий и знаменателям. Абсолютная разность частот рассчитана как A–B в процентных пунктах с 95%-м доверительным интервалом методом Ньюкомба на основе интервалов Уилсона.

Скорректированные значения p сохранены из исходного обобщённого анализа. Поправка Холма для показателей периода курса применялась в семействе десяти сравнений, для двух обобщённых показателей после курса — в отдельном семействе. По имеющемуся своду полностью повторить поправку для десяти показателей невозможно; в таблице 3 приведены исходные скорректированные оценки, а не новая поправка на четыре строки данной таблицы.

Для нулевого числа событий дополнительно оценена верхняя граница точного двустороннего 95%-го интервала Клоппера–Пирсона. Значимость отдельных результатов интерпретировалась вместе с величиной различия, доверительным интервалом и ограничениями дизайна. Многофакторные модели, анализ времени до осложнения и поиск предиктивных порогов не выполнялись.

Результаты

Токсичность во время курса. Наиболее частым зарегистрированным проявлением был проктит. В группе А преобладала I степень, в В — II степень. Проктит III степени отмечен у семи больных В и не зарегистрирован в А; энтерит и эпителиит не превышали II степени. Полное распределение всех органных реакций по степеням в доступном обобщении отсутствовало и не реконструировалось.

Токсичность III степени и выше во время курса зарегистрирована у 0 из 40 пациентов А и у 7 из 36 В (19,4%). Абсолютная разность составила −19,4 процентного пункта при 95% ДИ от −35,0 до −6,4. Нескорректированное p=0,004; после исходной поправки Холма p=0,038 (таблица 3).

Отсутствие таких событий в А относится к данной выборке. Верхняя граница точного 95%-го интервала для частоты при 0/40 составила 8,8%. Таким образом, наблюдение нулевой частоты не подтверждает отсутствие риска у других пациентов с аналогичной стратегией лечения.

События после завершения курса

Хотя бы одно осложнение после окончания облучения зарегистрировано у 7 пациентов А (17,5%) и 14 В (38,9%). Абсолютная разность A–B составила −21,4 процентного пункта, 95% ДИ от −39,8 до −1,2. Нескорректированное и скорректированное p после округления равнялись 0,044.

В А тяжесть зарегистрированных событий не превышала I степени. В В у семи пациентов отмечен проктит II степени, что соответствует частоте событий II степени и выше 19,4% против 0% в А. Для этого показателя исходное скорректированное p составило 0,008. Временные категории сохраняют операционное определение исследования; эти показатели не являются оценками фиксированного трёхлетнего риска

и не устанавливают частоту поздней токсичности по стандартному временно́му критерию.

Таблица 3. Обобщённые показатели зарегистрированной токсичности

Показатель	A, n/N (%)	B, n/N (%)	A–B, п.п. [95% ДИ]	p	p Холма
Во время курса: ≥III степени	0/40 (0,0)	7/36 (19,4)	−19,4 [−35,0; −6,4]	0,004	0,038
После курса: хотя бы одно событие	7/40 (17,5)	14/36 (38,9)	−21,4 [−39,8; −1,2]	0,044	0,044
После курса: ≥II степени	0/40 (0,0)	7/36 (19,4)	−19,4 [−35,0; −6,4]	0,004	0,008
Госпитализация из-за токсичности	2/40 (5,0)	9/36 (25,0)	−20,0 [−36,5; −3,9]	0,020	0,184

Примечание. n/N — число пациентов с событием/число пациентов группы; п.п. — процентные пункты; ДИ — доверительный интервал. p — двусторонний точный критерий Фишера. ДИ разности — метод Ньюкомба на основе интервалов Уилсона.

Нескорректированные p и ДИ проверены по агрегированным числам; p Холма перенесены из исходного анализа: десять показателей периода курса и отдельно два посткурсовых исхода. Это не новая поправка на четыре строки таблицы.

Категория «после курса» не приравнивается к стандартной поздней токсичности; даты возникновения недоступны. События разных строк могут относиться к одним пациентам и не суммируются. Временное окно госпитализаций отдельно не восстановлено.

Госпитализации и лечебная нагрузка. Госпитализация в связи с токсичностью потребовалась двум пациентам A (5,0%) и девяти B (25,0%). Разность составила −20,0 процентного пункта, 95% ДИ от −36,5 до −3,9. При нескорректированном сравнении p=0,020; после исходной поправки Холма p=0,184. Поэтому различие этого показателя не рассматривается как статистически подтверждённое после учёта множественных проверок.

Мочеполовые нарушения зарегистрированы у 14 пациентов A и 17 B, что соответствует 35,0% и 47,2%. Их степени не превышали II. Потребность в лечении осложнений отмечена у 25 пациентов A (62,5%) и 30 B (83,3%). Эти сведения описывают дополнительную лечебную нагрузку; по доступным агрегированным записям отдельные временные окна для них не реконструированы. Они не использованы для вывода об эффективности конкретной профилактической или поддерживающей программы.

Соотношение токсичности и выполнения лечения

Плановая суммарная доза достигнута у всех пациентов обеих групп, а хирургический этап выполнен во всех 76 наблюдениях. Таким образом, зарегистрированная токсичность не сопровождалась недостижением суммарной дозы в представленных записях. Вместе с тем выполнение плана лечения не характеризует продолжительность перерывов, соблюдение лекарственного режима или объём дополнительного лечения. Эти параметры требуют отдельной регистрации и не могут быть заменены показателем достижения суммарной дозы.

Обсуждение. В представленном наблюдательном сравнении группа A характеризовалась меньшей зарегистрированной частотой выраженной токсичности во время курса и событий после его окончания. Различия сохранились после исходных поправок на множественные сравнения для трёх основных показателей. При этом результат относится к лечебным группам, различавшимся по формированию,

суммарным дозам и исходным характеристикам. Он не устанавливает причинного защитного эффекта какого-либо отдельного компонента стратегии А.

Клинически значимым проявлением в период курса являлся проктит III степени. Его отсутствие в А и наличие у семи пациентов В создавали различие обобщённого показателя тяжёлой реакции. В интерпретации важно учитывать одновременно абсолютную величину различия и неопределённость оценки: нулевое число событий в небольшой группе не равнозначно нулевому популяционному риску.

Современные исследования подтверждают необходимость оценивать переносимость в контексте всей стратегии: PROSPECT сравнивал лекарственную тактику с избирательным облучением и стандартную химиолучевую терапию [1, 4], а анализ RAPIDO — последствия двух мультимодальных последовательностей [3]. Наши группы обе получали капецитабин, но это не устраняет различия в остальных условиях лечения. Прямое числовое сопоставление частот с рандомизированными исследованиями ограничено иными популяциями, временными окнами, шкалами и знаменателями.

В группе А большинство пациентов получили 60 Гр, тогда как группа В получала 54 Гр. Однако меньшая зарегистрированная токсичность при таком распределении доз не доказывает безопасность эскалации до 60 Гр. Внутри А отсутствовала рандомизация дозы, а частоты осложнений отдельно для подгрупп 54 и 60 Гр недоступны. Поэтому невозможно оценить независимую дозовую связь или рекомендовать увеличение дозы на основании настоящего анализа. В рандомизированном RECTAL-BOOST внешнее дозовое усиление не увеличило частоту полного патологического или устойчивого клинического ответа [2]; иной режим усиления не позволяет напрямую перенести результат на наши дозовые подгруппы.

Преимущественное применение 3D-CRT определяет условия, к которым непосредственно относятся наблюдения. Точное распределение техник по группам неизвестно, поэтому оценить вклад техники или доказать преимущества IMRT/VMAT по этим данным невозможно. При обсуждении применимости результатов следует учитывать переход к современным способам облучения и сопутствующим неоадъювантным стратегиям [7].

События после окончания облучения требуют отдельной интерпретации. В исходной регистрации «после курса» было временно́й категорией, а не доказательством хронического повреждения. Без дат нельзя отделить события разных постлечебных интервалов и применить единое стандартное определение поздней токсичности. Использование нейтральных обозначений сохраняет наблюдаемые числа и предотвращает необоснованное сопоставление с исследованиями, специально оценивающими поздние эффекты.

Наблюдение после курса включало операцию и у части пациентов лекарственную терапию. Поэтому для органных нарушений необходимо учитывать возможное сочетание причин. Послеоперационные инфекционные осложнения не объединялись с лучевой токсичностью. В дальнейшем требуется регистрировать исходные симптомы, начало каждого события, степень тяжести, клиническую атрибуцию и связь с последующими этапами лечения.

Показатели госпитализации и потребности в коррекции осложнений полезны как характеристики лечебной нагрузки. В нашем сравнении различие госпитализаций не сохранило статистической значимости после исходной поправки Холма. Поэтому даже при выраженной разнице процентов нельзя заявлять доказанное снижение числа госпитализаций. Для оценки эффективности поддерживающего лечения необходимы сведения о его содержании, показаниях и времени назначения.

Отсутствие измерения качества жизни ограничивает функциональную интерпретацию результатов. В PROSPECT оценки пациентов раскрывали различия симптомов между лечебными стратегиями [1], а в RECTAL-BOOST — динамику последствий эскалации дозы [5]. Поэтому меньшая зарегистрированная токсичность в A не доказывает лучшего качества жизни или отсутствия стойких функциональных расстройств.

Ограничения

Исследование нерандомизированное; группы различались по локализации опухоли и некоторым исходным характеристикам. Для настоящего анализа доступны агрегированные сведения, что исключает многофакторную коррекцию и проверку индивидуальной связи дозы, техники и токсичности. Небольшое число событий ограничивает точность оценок, особенно при нулевой частоте в одной группе.

Полная детализация реакций по органам, степеням, исходной симптоматике и срокам недоступна. Не установлены единый календарный график оценки и полнота регистрации каждого события. Сопоставимость интенсивности наблюдения между группами отдельно не проверена; различие выявления осложнений не может быть исключено. Для посткурсовой категории не выполнен анализ времени до события, а общая продолжительность наблюдения не заменяет известной даты возникновения.

Скорректированные p для периода курса перенесены из исходного анализа десяти показателей; полный набор этих сравнений в текущем своде отсутствует. Проверка отдельных нескорректированных p и доверительных интервалов не является повторением всей первоначальной статистической процедуры. Выводы ограничены обобщёнными показателями переносимости и не включают прогнозирование токсичности, доказательство профилактического эффекта, оценку качества жизни или выбор индивидуальной дозы.

Практическая ценность анализа заключается в выявлении различий зарегистрированной токсичности, которые требуют подтверждения при стандартизированном наблюдении. Современное развитие лечебных стратегий предполагает совместную оценку контроля опухоли и последствий терапии [7]. Для следующего этапа целесообразно заранее определить временные окна, отдельно фиксировать события во время курса и в последующем наблюдении и дополнять врачебную оценку симптомами, сообщаемыми пациентами.

Выводы

1. Среди 76 пациентов после предоперационной химиолучевой терапии выраженная токсичность III степени и выше во время курса зарегистрирована у 0/40 в группе A и 7/36 (19,4%) в B; абсолютная разность −19,4 процентного пункта, 95% ДИ от −35,0 до −6,4; исходное p после поправки Холма — 0,038.

2. События после завершения курса отмечены у 17,5% пациентов A и 38,9% B; события II степени и выше — у 0% и 19,4%. Эти частоты относятся к фактическому посткурсовому учёту и не устанавливают стандартную позднюю токсичность или фиксированный трёхлетний риск.

3. Госпитализация требовалась 5,0% пациентов A и 25,0% B, но различие не было статистически подтверждено после исходной поправки на множественные сравнения, p=0,184.

4. Более благоприятная зарегистрированная переносимость в группе A не доказывает независимого эффекта дозы или ИГХ-ориентированного выбора лечения. Для подтверждения необходимы индивидуальные данные и сопоставимое стандартизированное наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basch E., Dueck A.C., Mitchell S.A., et al. Patient-Reported Outcomes During and After Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer in the PROSPECT Trial (Alliance N1048). Journal of Clinical Oncology. 2023;41(21):3724–3734. DOI: 10.1200/JCO.23.00903. PMID: 37270691.

2. Couwenberg A.M., Burbach J.P.M., Berbee M., et al. Efficacy of Dose-Escalated Chemoradiation on Complete Tumor Response in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer (RECTAL-BOOST): A Phase 2 Randomized Controlled Trial. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2020;108(4):1008–1018. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.013. PMID: 32565319.

3. Dijkstra E.A., Hospers G.A.P., Meershoek-Klein Kranenbarg E., et al. Quality of life and late toxicity after short-course radiotherapy followed by chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer – The RAPIDO trial. Radiotherapy and Oncology. 2022;171:69–76. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.04.013. PMID: 35447283.

4. Schrag D., Shi Q., Weiser M.R., et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. The New England Journal of Medicine. 2023;389(4):322–334. DOI: 10.1056/NEJMoa2303269. PMID: 37272534.

5. Verweij M.E., Hoendervangers S., Couwenberg A.M., et al. Impact of Dose-Escalated Chemoradiation on Quality of Life in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 2-Year Follow-Up of the Randomized RECTAL-BOOST Trial. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2022;112(3):694–703. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.09.052. PMID: 34634436.

6. Verweij M.E., Hoendervangers S., von Hebel C.M., et al. Patient- and physician-reported radiation-induced toxicity of short-course radiotherapy with a prolonged interval to surgery for rectal cancer. Colorectal Disease. 2023;25(1):24–30. DOI: 10.1111/codi.16315. PMID: 36054676.

7. Wo J.Y., Ashman J.B., Bhadkamkar N.A., et al. Radiation Therapy for Rectal Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline Focused Update. Practical Radiation Oncology. 2025;15(2):124–143. PMID: 39603501.