

А.О. Расулов, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, В.М. Кулусhev, А.В. Полюновский, И.Ш. Татаев, Ж.М. Мадьяров, А.В. Назаренко, С.И. Ткачев, В.В. Глебовская, Н.А. Козлов

**НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С
КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

A.O. Rasulov, D.V. Kuzmichev, V.A. Aliev, Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeyev, V.M. Kulushev, A.V. Polinovskiy, I.Sh. Tataev, J.M. Madyarov, A.V. Nazarenko, S.I. Tkachev, V.V. Glebovskaya, N.A. Kozlov

**Neoadjuvant Chemoradiotherapy with Consolidation Chemotherapy in
Complex Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: Анализ предварительных результатов комплексного лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки с использованием предоперационной химиолучевой терапии и консолидирующей химиотерапии.

Материал и методы: В исследование включены мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки, стадией опухолевого процесса $T_{3(CRM+)-4}N_{0-2}M_0$, локализацией опухоли в ниже- и среднеампулярном отделах прямой кишки. В группе А (21 пациент) проводилась предоперационная химиолучевая терапия с РОД 4 Гр 3 раза в неделю, СОД на регионарные лимфоузлы 32 Гр, на опухоль прямой кишки 40 Гр на фоне химиотерапии капецитабином 850 мг/м² 2 раза в сутки per os с консолидирующей химиотерапией (2 курса XELOX). В группе В (20 пациентов) проводилось аналогичное лечение без консолидирующей химиотерапии. Анализ проведен по степени выраженности токсичности, лечебного патоморфоза, снижению стадии, числу послеоперационных осложнений.

Результаты: Полный запланированный курс предоперационного лечения проведен 40 пациентам, у 1 пациента в группе А диарея сочеталась с кардиальной токсичностью после 1-го курса консолидирующей химиотерапии, в связи с чем 2-й курс был отменен. Токсичность 3-й степени в группе А развилась у 2 (9,5 %) и в группе В – у 3 (15 %) пациентов. Токсичность 4-й степени в обеих группах не зафиксирована. Медиана наблюдения составила 10,8 мес. После неоадьювантного этапа прогрессирование заболевания не выявлено ни у одного пациента. Радикальное хирургическое лечение выполнено 37 пациентам: в группе А – 17 пациентам, в группе В – 20 пациентам. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах развились у 17,7 и 15 % пациентов соответственно. В группе А полный ответ опухоли достигнут у 9 (42,9 %) пациентов: у 4 (19,1 %) диагностирован полный клинический ответ, пациенты продолжают наблюдаться, без прогрессирования заболевания и у 5 (29,4 %) полный морфологический ответ. В группе В полный морфологический ответ выявлен у 3 (15 %) пациентов.

Заключение: Используемая стратегия консолидирующей химиотерапии является перспективным направлением в улучшение отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: местнораспространенный рак прямой кишки, комплексное лечение рака прямой кишки, консолидирующая химиотерапия, лечебный патоморфоз

Purpose: To investigate preliminary results of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced rectal cancer patients.

Material and methods: Patients aged >18 with histologically verified MRI-staged low and medium $T_{3(CRM+)-4}N_{0-2}M_0$ rectal cancer were included. In group A (21 patients) received a preoperative chemoradiation with GENUS 4 Gy 3 times a week, with regional lymph nodes of 32 Gy to the tumor of the rectum 40 Gy with capecitabine 850 mg/m² bid per os followed by 2 cycles of XELOX. In group B (20 patients) received the same treatment without consolidating chemotherapy. Toxicity, tumor regression, downstaging and postoperative complications were analyzed.

Results: 40 patients completed treatment according to the protocol. The second XELOX chemotherapy was amended in 1 patient in group A due to cardiac toxicity. Grade 3 toxic events were observed in 2 (9.5 %) patients in group A and in 3 (15 %) patients in group B. No grade 4 toxic events were observed. The median follow-up was 10.8 months. No patients experienced disease progression during this period. Postoperative complications were observed in 17.7 % and in 15 % of the patients respectively. Complete response was observed in 9 (42.9 %) patients in group A. Among those, 4 were referred to watchful waiting and 5 were diagnosed with pathological complete response after surgery. In group B complete response was observed in 3 (15 %) patients.

Conclusions: Combined treatment with consolidating chemotherapy represents a promising strategy for rectal.

Key words: locally advanced rectal cancer, the complex treatment of rectal cancer, chemotherapy is consolidating, medical pathomorphosis

Введение

Проблема лечения рака прямой кишки остается одной из самых актуальных и сложных в современной клинической онкологии и хирургии. Основной причиной этого является неуклонный рост заболеваемости, сопровождающейся высоким уровнем смертности [1, 2]. Аналогичная ситуация наблюдается и в Российской Федерации. Заболеваемость раком прямой кишки за 10 лет возросла практически в 1,5 раза с 60,4 в 2001 г. до 87,9 в 2011 г. на 100 тыс. населения. Около трети больных имеют местнораспространенную форму рака. Уровень летальности за этот период имеет тенденцию к снижению, хотя остается достаточно высоким – 35,1 и 27,7 на 100 тыс. населения соответственно [3].

В современной онкологии к местнораспространенному раку прямой кишки относятся опухоли, распространяющиеся за пределы мезоректального слоя и требующие экстрафасциального удаления кишки [4]. Интегрирование в клиническую практику пролонгированного курса предоперационной химиолучевой терапии позволило снизить частоту местных рецидивов, увеличить частоту регрессии опухоли и радикальных операций, что привело к улучшению отдаленных результатов лечения по сравнению с лучевой терапией в монорежиме [5–11]. Однако, основной причиной низкой выживаемости у этих пациентов является генерализация опухолевого процесса [12–17]. Поиск путей улучшения отдаленных результатов лечения включает усиление режимов неoadъювантной химиолучевой терапии [18–24] и/или использование предоперационной химиотерапии. Немногочисленные работы по применению химиотерапии в неoadъювантном режиме без использования лучевого компонента лечения демонстрируют ее способность вызывать от 17,8 до 41,9 % полных морфологических ответов в опухоли [25–32]. Другим важным свойством неoadъювантной химиотерапии может являться профилактика диссеминации опухолевого процесса до выполнения оперативного вмешательства по поводу местнораспространенного рака толстой кишки.

В целях дальнейшего улучшения местного и системного контроля опухолевого процесса, нами был

разработан альтернативный подход, сочетающий последовательное применение пролонгированного курса предоперационной химиолучевой терапии с консолидирующей химиотерапией и последующим хирургическим вмешательством при местнораспространенном раке прямой кишки.

Цель исследования состоит в изучении предвзятых результатов комплексного лечения, в т.ч. токсичности, лечебного патоморфоза, снижения стадии, послеоперационных осложнений у пациентов местнораспространенным раком прямой кишки с предоперационной химиолучевой терапией и консолидирующей химиотерапией.

Материал и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ проспективно собранных данных. В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки, стадией опухолевого процесса $T_3 (CRM+)_{-4}N_{0-2}M_0$, локализацией опухоли в ниже- и среднеампулярном отделе. Критериями исключения являлось первично-множественность опухолей, пациенты, ранее получающие неадъювантную терапию, выраженная сопутствующая патология со стороны других органов и систем.

Лечение осуществлялось следующим образом: 10 сеансов крупнофракционной комформной лучевой терапии проводили в течение 22 дней 3 раза в неделю РОД 4 Гр до СОД 40 Гр (в изодозе 56 Гр), в сочетании с капецитабином в дозе 850 мг/м² внутрь два раза в сутки с интервалом 12 ч, ежедневно в течение всего курса лечения. После окончания лучевой терапии на 7-й день проводили 1-й курс химиотерапии оксалиплатином в дозе 130 мг/м² внутривенно капельно в первый день, капецитабином в суточной дозе 2000 мг/м² внутрь два раза в сутки с интервалом 12 ч, в течение 14 дней, и через 7 дней повторяли аналогичный курс химиотерапии. Через 2–3 нед после окончания терапии выполняли оперативное вмешательство. Таким образом, весь курс лечения занимал 8–9 недель. В контрольной группе (группа В) в период между окончанием химиолучевой терапии

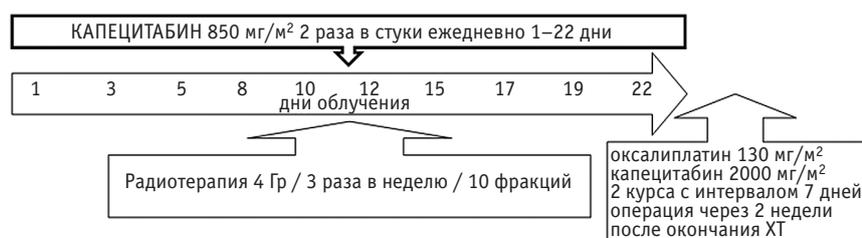


Рис. 1. Схема лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки с консолидирующей химиотерапией

и оперативным вмешательством химиотерапия не проводилась.

Всем пациентам перед началом лечения проводилось обследование в объеме пальцевого ректального исследования, ректоскопии, рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, ультразвукового исследования (УЗИ) и/или КТ брюшной полости, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эндоУЗИ малого таза, колоноскопии, определения экспрессии раково-эмбрионального антигена (РЭА). Клиническая стадия устанавливалась на основании данных эндоУЗИ и/или МРТ. Для постановки стадии заболевания использовалась классификация TNM американского объединенного противоракового комитета (AJCC) 7-го пересмотра. Гистологическая структура опухоли у всех пациентов была представлена аденокарциномой прямой кишки. Регрессию опухоли после предоперационного лечения и/или хирургического лечения оценивали по классификации Dworak. При этом отсутствие каких-либо остаточных опухолевых клеток, обнаруженных в первичной опухоли или регионарных лимфатических узлах, расценивалось как полный патологический ответ.

Токсичность во время предоперационного лечения и после лечения химиотерапией изучалась в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI–CTC, v. 3.0, 2006). Оценка токсичности, включающая, наряду с физикальным осмотром, развернутый анализ крови, изучение функции печени и почек, производилась еженедельно в течение всего курса предоперационного лечения. Комплексную оценку ответа опухоли проводили через 7–8 нед после завершения облучения, в том числе проводилось и полное физикальное обследование: тестирование уровня РЭА, рентгенография и/или КТ грудной клетки, УЗИ и/или КТ брюшной полости, эндоУЗИ и/или МРТ органов малого таза. В случае полного клинического ответа пациентам предлагалось динамическое наблюдение с оценкой локального статуса и МРТ малого таза каждые 3 мес.

Статистические расчеты проводились с использованием программы Statistica 6.1 для Windows.

Результаты

За период с января 2014 до мая 2015 г. в отделении проктологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина пролечен 41 пациент с местнораспространенным раком прямой кишки. Пациенты были рандомизированы на две группы: предоперационную химиолучевую терапию с консолидирующей химиотерапией (группа А 21 пациент) и без консолидирующей химиотерапии (группа В 20 пациентов).

Таблица 1

Общая характеристика пациентов (n = 41)

Медиана возраста, лет	59,5 (40–79)
Жен/муж, %	15/26 (36,6/63,4)
Медиана локализации нижнего полюса опухоли, см	6 (1–10)
Стадия опухолевого процесса символ mT	
T ₃ (CRM+), %	20 (48,8)
T ₄ , %	21 (51,2)
Стадия опухолевого процесса символ mN	
N ₀ , %	15 (36,6)
N ₁ , %	15 (36,6)
N ₂ , %	11 (26,8)
Консолидирующая х/терапия, гр. А	21 (51,2)
Без консолидирующей х/терапии, гр. В	20 (48,8)
Пациенты, получившие полную дозу ЛТ, %	41 (100)
Пациенты, получившие полную дозу ХТ, %	40 (97,5)
Пациенты, получившие хирургическое лечение, %	37 (90,2)

Подробная информация о возрасте, поле, локализации опухоли, клинической стадии заболевания и виду лечения представлена в табл. 1.

Полный запланированный курс предоперационного лечения проведен 40 пациентам. После предоперационной химиолучевой терапии с консолидирующей химиотерапией токсичность 2 степени зарегистрирована у 5 (23,8 %) пациентов; без терапии консолидации у 4 (20 %). Токсичность 3-ей степени в группе А развилась у 2 (9,5 %) пациентов (у 1 – проктит и у 1 – диарея), в группе В – у 3 (15 %) пациентов (у 2 – диарея, у 1 – диарея сочеталась с кардиальной токсичностью после 1-го курса консолидирующей химиотерапии, в связи с чем 2-й курс был отменен). Токсичность 4-й степени не зафиксирована ни у одного пациента. После неoadьювантного этапа прогрессирование заболевания не было выявлено ни у одного пациента. Радикальное хирургическое лечение с оптимальной тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ) выполнено 37 пациентам: в группе А – 17 пациентам, в группе В – 20 пациентам. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах развились у 17,7 и 15 % пациентов соответственно.

У 4 (19,1 %) пациентов группы А при контрольном обследовании диагностирован полный клинический ответ, что послужило причиной отказа от хирургического лечения и они взяты под динамическое наблюдение. В сроки наблюдения от 4 до 16 мес, у пациентов признаков возврата заболевания не выявлено.

Полный морфологический ответ в опухолях прооперированных пациентов был достигнут у 5 из 17 (29,4 %) (урT₀N₀); у 8 (47,1 %) достигнут близкий к полному морфологический ответ (3-я степень лечебного патоморфоза) и у 4 пациентов (23,5 %) выявлена умеренная или минимальная регрессия (1–2

степень лечебного патоморфоза). При сравнении первоначальной клинической стадии с конечной патологической по символу Т у 14 пациентов отмечено снижение стадии (downstaging): до Т₀ у 5 (29,4 %), до Т₂ у 4 (23,5 %), до Т₃ у 5 (29,4 %). В результате полный клинический и морфологический ответ зарегистрирован у 9 (42,9 %) из 21 пациента, а снижение стадии по показателям Т и N – у 85,7 % пациентов. В группе В полный клинический ответ не достигнут ни у одного пациента. Полный морфологический ответ в опухоли выявлен у 3 (15 %) (урТ₀Н₀); у 7 (35 %) достигнут близкий к полному морфологический ответ (3-я степень лечебного патоморфоза) и у 10 пациентов (50 %) отмечена умеренная или минимальная регрессия (1–2-я степень лечебного патоморфоза). При сравнении первоначальной клинической стадии с конечной патологической по символу Т downstaging зарегистрирован у 11 пациентов: до Т₀ у 3 (15 %), до Т₂ у 4 (20 %), до Т₃ у 4 (20 %). В результате снижение стадии по Т и N отмечено у 55 % пациентов.

Подробная информация о клинико-морфологических результатах лечения представлена в табл. 2.

Таблица 2

Клинико-морфологические результаты лечения

Результаты лечения	Количество пациентов, %	
Лечебный патоморфоз		
IV стадия	A – 5/17 (29,4)	B – 3/20 (15)
III стадия	A – 8/17 (47,1)	B – 7/20 (35)
I–II стадия	A – 4/17 (23,5)	B – 10/20 (50)
Полный клинический ответ	A – 4/21 (19,1)	–
Полный ответ опухоли	A – 9/21 (42,9)	B – 3/20 (15)
Стадия опухолевого процесса символ урТ		
Т ₀	A – 5/17 (29,4)	B – 3/20 (15)
Т ₂	A – 4/17 (23,6)	B – 4/20 (20)
Т ₃	A – 7/17 (41,1)	B – 12/20 (60)
Т ₄	A – 1/17 (5,9)	B – 1/20 (5)
Стадия опухолевого процесса символ урN		
N ₀	A – 11/17 (64,7)	B – 13/20 (65)
N ₁	A – 4/17 (23,5)	B – 5/20 (25)
N ₂	A – 2/17 (11,8)	B – 2/20 (10)

IV стадия – полный лечебный патоморфоз, III стадия – выраженный лечебный патоморфоз, I–II стадия – умеренный и слабый патоморфоз

Обсуждение

Применение традиционной предоперационной химиолучевой терапии с последующей тотальной мезоректумэктомией у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки позволило снизить риск местного рецидива. Однако желаемый системный контроль не был достигнут, что отразилось на уровне выживаемости [12–17]. Дальнейшее улучшение системного контроля включает в себя использование усиленного неоадьювантного режима [18–24],

химиотерапии индукции с последующей лучевой терапией [33, 34] и лучевой терапией, сопровождаемой химиотерапией консолидации после завершения облучения [35–38]. Среди этих подходов наиболее изученной является стратегия усиленного неоадьювантного режима, которая объединяет параллельное использование фторпиримидинов и оксалиплатина совместно с предоперационной лучевой терапией. Результаты клинических исследований показали увеличение патоморфоза в опухоли параллельно с увеличением токсичности. Добавление оксалиплатина в схемы неоадьювантной химиолучевой терапии не повлияло на частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов, лишь увеличив токсические реакции [18–24].

Включение таргетных препаратов в режим традиционной предоперационной химиолучевой терапии, продемонстрировало увеличение уровня токсичности III–IV степени, числа послеоперационных осложнений и отсутствие достоверного улучшения полного лечебного патоморфоза [39–45].

В одном из исследований применение химиотерапии индукции, сопровождаемой лучевой терапией, показало благоприятные результаты, как по частоте местного контроля, в виде достижения полного лечебного патоморфоза у 20 % пациентов, так и по 5-летней общей выживаемости, которая составила 80 % [34]. Однако другое рандомизированное исследование не показало преимущества ни по уровню лечебного патоморфоза, ни по выживаемости в сравнении со стандартной предоперационной химиолучевой терапией [46]. В результате, стратегия применения химиотерапии индукции остается дискуссионной и требует проведения дополнительных исследований.

Использование химиотерапии консолидации после завершения химиолучевой терапии менее изучено. При этом опубликованные сообщения продемонстрировали хорошие результаты [35–38]. Nabr-Gama et al. сообщили о применении стратегии консолидирующей химиотерапии после пролонгированного курса химиолучевой терапии в лечении больных раком прямой кишки [37]. В исследование были включены пациенты с нематастатическим раком прямой кишки, которым была проведена лучевая терапия с СОД 54 Гр на фоне химиотерапии 5-фторурацилом с последующими тремя дополнительными циклами 5-фторурацила в течение 9 нед. При медиане наблюдения 23 мес, у 19 из 29 (65 %) пациентов достигнут полный ответ первичной опухоли: у 14 пациентов (48 %) – полный клинический ответ и у 5 пациентов (17 %) – полный морфологический ответ, подтвержденный после полнослойного местного иссечения опухоли. В связи с небольшой когортой пациентов и

периодом наблюдения используемая стратегия не позволяла сделать однозначный вывод и требовала дополнительного исследования [37].

Результаты проведенного исследования Garcia-Aguilar et al. показали, что предоперационная химиолучевая терапия с 5-фторурацилом, сопровождаемая химиотерапией консолидации (двумя циклами в режиме модифицированного FOLFOX-6) не увеличивает уровень токсичности, при этом полный патологический ответ опухоли был достигнут у 25 % пациентов [36].

В сообщении Zampino et al. было показано, что консолидирующая химиотерапия капецитабином 2,5 г/м² в сутки в периоде ожидания, после предоперационной химиолучевой терапии (50,4 Гр + капецитабин 0,825 г/м² два раза в день) так же увеличивает полный морфологический ответ первичной опухоли, без увеличения токсичности [38].

Исследование Gao et al., которые на предоперационном этапе у 36 пациентов использовали усиленный режим лучевой терапии 50 Гр с 2 курсами капецитабина с оксалиплатином и последующим третьим курсом химиотерапии после окончания лучевой терапии в периоде ожидания, продемонстрировало 13,9 % токсичности III–IV степени. При этом полный лечебный патоморфоз опухоли достигнут у 36,1 % пациентов [35].

С учетом оптимистичных результатов, полученных другими авторами, нами разработана схема неoadьювантного лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Добавление консолидирующей химиотерапии не привело к увеличению токсичности, лишь у одного пациента пришлось отказаться от второго курса консолидирующей химиотерапии в связи с явлениями кардиальной и гастроинтестинальной токсичности. В группе А отмечена высокая частота полного ответа опухоли в сравнении с группой В. Более того, полученный у 4 пациентов полный клинический ответ позволил отказаться от хирургического лечения, которое у всех пациентов было бы калечащим в связи с необходимостью формирования постоянной колостомы. О высоких показателях полного ответа при добавлении консолидирующей химиотерапии заявляют и другие авторы [37]. Однако, в отличие от других исследований, рандомизированный характер нашего протокола позволяет в большей мере предположить, что полученная тенденция обусловлена дополнительным канцерцидным эффектом химиотерапии после завершения предоперационного химиолучевого лечения. Одинаковая частота послеоперационных осложнений свидетельствует об отсутствии негативного влияния дополнительных курсов химиотерапии на послеоперационный период. Короткие сроки наблюдения не позволяют оце-

нить влияния консолидирующей химиотерапии на отдаленные результаты. Тем не менее, высокая частота патоморфоза в опухоли вселяет надежду на улучшение выживаемости больных местнораспространенным раком прямой кишки.

Заключение

Предварительные результаты неoadьювантной химиолучевой терапии с применением консолидирующей химиотерапии демонстрируют приемлемый токсический профиль, увеличение частоты полного опухолевого ответа, что позволяет рассчитывать на улучшение отдаленных результатов. Полный клинический ответ, полученный у 19,1 % пациентов, дает возможность применить выжидательную тактику вместо хирургического лечения у пациентов, обреченных на калечащую операцию.

Таким образом, используемая стратегия консолидирующей химиотерапии является перспективным направлением в улучшении отдаленных результатов лечения. Исследование продолжается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 // *Eur. J. Cancer*. 2013. Vol. 49 (6). P. 1374–1403.
2. Stewart B.W., Wild C.P. IARC Nonserial Publication. 2014. 630 pp.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2010. Т. 23. № 3.
4. The Beyond TME Collaborative // *Brit. J. Surg.* 2013. Vol. 100 (8). P. 1009–1014.
5. Bouzourene H., Bosman F.T., Seelentag W. et al. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy // *Cancer*. 2002. Vol. 94 (4). P. 1121–1130.
6. Braendengen M. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (22). P. 3687–3694.
7. Bulow S., Jensen L.H., Altav R. et al. National cohort study of long-course preoperative radiotherapy in primary fixed rectal cancer in Denmark // *Colorectal Dis.* 2010. P. 12.
8. Eich H.T., Stipien A., Zimmermann C. et al. Neoadjuvant radiochemotherapy and surgery for advanced rectal cancer: prognostic significance of tumor regression // *Strahlenther Onkol.* 2011. Vol. 187. P. 225–230.
9. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal

- excision for resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 638–646.
10. Sanghera P., Wong D.W., McConkey C.C. et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2008. Vol. 20 (2). P. 176–183.
 11. Vestermark L.W., Jensen H.A. et al. High-dose radiotherapy (60 Gy) with oral UFT/folinic acid and escalating doses of oxaliplatin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC): a phase I trial // *Acta Oncol.* 2012. Vol. 51 (3). P. 311–317.
 12. Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 1114–1123.
 13. Guckenberger M., Saur G., Wehner D. et al. Comparison of preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer // *Strahlenther. Onkol.* 2012. Bd. 188. P. 551–557.
 14. Kim N.K., Baik S.H., Seong J.S. et al. Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: Impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival // *Ann Surg.* 2006. Vol. 244 (6). P. 1024–1030.
 15. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma // *Ann. Surg.* 2007. Vol. 246. P. 693–701.
 16. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *N. Engl. J. Med.*, 2004. 351. P. 1731–1740.
 17. Videtic G.M., Fisher B.J., Perera F.E. et al. Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil continuous infusion for locally advanced unresectable rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (2). P. 319–24.
 18. An X., Lin X., Wang F. et al. Short term results of neoadjuvant chemoradiotherapy with fluoropyrimidine alone or in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: a meta analysis // *Eur. J. Cancer.* 2013. Vol. 49 (4). P. 843–851.
 19. Bria E.G.R., Raftopoulos H. et al. Comparing two methods of meta-analysis in clinical research-individual patient data-based (IPD) and literature-based abstracted data (AD) methods: analyzing five oncology issues involving more than 10.000 patients in randomized clinical trials (RCTs) // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. Abstr. 6512.
 20. Gollins S.W., Myint S., Susnerwala S. et al. Preoperative downstaging chemoradiation with concurrent irinotecan and capecitabine in MRI-defined locally advanced rectal cancer: a phase I trial (NWCOG-2) // *Brit. J. Cancer.* 2009. Vol. 101 (6). P. 924–34.
 21. Iles S., Gollins S., Susnerwala S. et al. Irinotecan+5-fluorouracil with concomitant pre-operative radiotherapy in locally advanced non-resectable rectal cancer: a phase I/II study // *Brit. J. Cancer.* 2008. Vol. 98 (7). P. 1210–1216.
 22. Levine E.L., Gollins S., Susnerwala S. et al. Phase II study of radiotherapy plus concurrent irinotecan (CPT-11) and infusional 5-fluorouracil (5FU) in the treatment of T₃–T₄ locally advanced inoperable rectalcancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 3612.
 23. Rodel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. P. 679–687.
 24. Roh M.S., Yothers G.A., O’Connell M.J. et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 2 (9). Abstr. 3503.
 25. Al-Gizawy S.M., Essa H.H., Ahmed B.M. Chemotherapy alone for patients with stage II/III rectal cancer undergoing radical surgery // *Oncologist.* 2015. Vol. 20 (7). P. 752–757.
 26. Arimoto A., Uehara K., Tsuzuki T. et al. Role of bevacizumab in neoadjuvant chemotherapy and its influence on microvessel density in rectal cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 20 (5). P. 935–942.
 27. Cercek. A., Weiser M. et al. Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation // *J. Clin. Oncol.*, 2010. Vol. 28 (5). Abstr. 3649.
 28. Ishii Y., Hasegawa H. et al. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan. 5-fluorouracil. and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 36 (11). P. 1061–1065.
 29. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32 (6). P. 513–518.
 30. Schrag D., Weiser M. et al. Neoadjuvant FOLFOX-bev. without radiation. for locally advanced rectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 263. Abstr. 3511.
 31. Matsumoto T., Hasegawa S., Zaima M. et al. Outcomes of neoadjuvant chemotherapy without radiation

- for rectal cancer // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2014. Vol. 2 (1). A132–A605.
32. Jalil O., Claydon L., Arulampalam T. et al. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer // *Gastrointest. Cancer.* 2014.
 33. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // *Int. J. Colorectal Dis.* 1997. Vol. 12. P. 19–23
 34. Chua Y.J., Barbachano Y., Cunningham D. et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. P. 241–248.
 35. Gao Y.H., Zhang X., An X. et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer // *Strahlenther. Onkol.* 2014. Vol. 190. P. 158–164.
 36. Garcia-Aguilar J., Smith D.D., Avila K. et al. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, non-randomized phase II prospective trial // *Ann. Surg.* 2011. Vol. 254. P. 97–102.
 37. Habr-Gama A., Perez R.O., Sabbaga J. et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period // *Dis. Colon. Rectum.* 2009. Vol. 52. P. 1927–1934.
 38. Zampino M.G., Magni E., Leonardi M.C. et al. Capecitabine initially concomitant to radiotherapy then perioperatively administered in locally advanced rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 75. P. 421–427.
 39. Borg C., André T., Manton G. et al. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T₃ resectable rectal cancer: a randomized, noncomparative phase II study // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (11). P. 2205–2210.
 40. Kennecke H., Berry S., Wong R. et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial // *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48. P. 37–45.
 41. Nogue M., Salud A., Vicente P. et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study // *Oncologist.* 2011. Vol. 16. P. 614–620.
 42. Landry J.C., Feng Y., Prabhu R.S. et al. Phase II Trial of Preoperative Radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: 5-year clinical outcomes ECOG-ACRIN cancer research group E3204 // *Oncologist.* 2015. Vol. 29. P. 106.
 43. Wang C.C., Liang J.T., Tsai C.L. et al. Neoadjuvant bevacizumab and chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: early outcome and technical impact on toxicity // *World J. Surg.* 2014. Vol. 12. P. 329.
 44. Dellas K., Buller J., Görtz G.J. et al. Analysis of bevacizumab-based preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer on surgery-associated spectrum of complications // *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21 (4). P. 1352–1360.
 45. Dellas K., Höhler T., Reese T. et al. Phase II trial of preoperative radiochemotherapy with concurrent bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with locally advanced rectal cancer // *Radiat Oncol.* 2013. Vol. 15 (4). P. 90.
 46. Fernandez-Martos C., Pericay C., Aparicio J. et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: grupo cancer de recto 3 study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 859–865.

Поступила: 02.11.2015

Принята к публикации: 12.02.2016