

А.В. Польшовский¹, Д.В. Кузьмичев¹, З.З. Мамедли¹, С.И. Ткачев¹, М.В. Черных¹, Ю.Э. Сураева²,
Ж.М. Мадьяров¹, А.А. Анискин², Е.С. Колобанова³

РОЛЬ ИНТЕНСИФИКАЦИИ НЕОАДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

² НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

³ ОРЦ ПЭТ Технологии, Московская обл., Подольск

Контактное лицо: Польшовский Андрей Владимирович: polynovskiy@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) со стадией опухолевого процесса T₃(MRF+)-4N₀₋₂M₀ путем разработки новой стратегии комплексной терапии.

Материал и методы: В исследование вошло 414 пациентов МРРПК. Контрольная группа I включила 89 пациентов, которым проведена неоадьювантная ХЛТ, до СОД 52–56 Гр, на фоне приема капецитабина. Контрольная группа II – 160 пациентов, проведена неоадьювантная химиолучевая терапия (ХЛТ), до СОД 52–56 изоГр, с капецитабином и оксалиплатином один раз в неделю, в течение курса ЛТ. Исследуемая группа III – 165 пациентов. В данной группе сочеталась неоадьювантная ХЛТ в дозе 52–56 изоГр на фоне приема капецитабина с дополнительными последовательными курсами химиотерапии (ХТ) в режиме СарОх. Данная группа, в зависимости от варианта проведения ХТ была разделена на 2 подгруппы: подгруппа IIIa включает 106 пациентов с консолидирующей ХТ (после ХЛТ); подгруппа IIIb включает в себя 59 пациентов, которым было проведено «сэндвич»-лечение. Терапия заключается в проведении от 1 до 2 курсов индукционной ХТ (до ХЛТ) в режиме СарОх и от 1 до 2 курсов консолидирующей ХТ в режиме СарОх с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами лекарственной терапии проводилась пролонгированная ХЛТ. По результатам контрольного обследования определялась дальнейшая тактика лечения.

Результаты: Полный лечебный патоморфоз в опухоли достоверно чаще регистрировался у больных в исследуемой группе III (17,5 %; $p=0,021$) по сравнению с контрольными группами: в I – 8,0 % и II – 8,3 %. Всего рецидивы в исследовании зарегистрированы у 34 (8,3 %) из 410 пациентов. Сравнительный анализ пациентов в контрольных группах (I и II) лечения не определил достоверных различий в развитии рецидивов (11,4 % против 10,8 % соответственно; $p=0,884$). При анализе подгрупп (IIIa и IIIb) исследуемой группы также не определено достоверных различий в развитии рецидивов (4,8 % против 3,4 %; $p=0,676$). Отдаленные метастазы в различные сроки после проведенного лечения диагностированы у 100 (24,4 %) из 410 больных. Все метастазы возникли при медиане прослеженности 20,9 мес. (от 4 до 46 мес.). Метастазы достоверно реже регистрировались у пациентов в группе III (18,3 %) по сравнению с группой I (31,8 %; $p=0,015$) и II (26,6 %; $p=0,037$). Достоверных различий между пациентами в группе I и II не определено ($p=0,382$). Анализ лечебных подгрупп исследуемой группы (IIIa и IIIb) не определил достоверных различий в развитии метастазов (19,1 % против 17,0 %; $p=0,456$). Общая пятилетняя выживаемость у больных в группе III составила 90,5 %, в группе I – 71,8 % и в группе II – 78,3 %. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов в изучаемых группах составила: III – 71,5 %, I – 56,9 % и II – 65,6 % соответственно.

Заключение: Усиление неоадьювантного воздействия на опухоль и усовершенствование подходов к режимам лекарственной терапии позволили значительно увеличить безрецидивную выживаемость у данной категории пациентов.

Ключевые слова: местнораспространенный рак прямой кишки, химиолучевая терапия, индукционная химиотерапия, консолидирующая химиотерапия, sandwich терапия

Для цитирования: Польшовский А.В., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Ткачев С.И., Черных М.В., Сураева Ю.Э., Мадьяров Ж.М., Анискин А.А., Колобанова Е.С. Роль интенсификации неоадьювантного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.50–58.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-50-58

Введение

В 2018 г. в России зарегистрировано 30969 новых случаев рака прямой кишки (РПК), смертность составила 16289 новых случаев, при этом прирост заболеваемости составил 3,5 %. Высокий уровень смертности большинство исследователей связывают с поздней диагностикой, относительно длительным бессимптомным течением заболевания, а также наличием значительного количества местнораспространенных форм рака прямой кишки (МРРПК). Вместе с тем, выполнение только хирургического вмешательства приводит к высокой частоте развития местного рецидива (20 %) и системного прогрессирования, превышающего порог 30 %, что является основной причиной смерти. Применение предоперационной лучевой терапии (ЛТ) позволило повысить локорегионарный контроль и улучшить онкологические результаты, по сравнению с использованием только хирургического метода и послеоперационной лучевой терапии (16 % против 40 % и 25 %). В серии исследований было показано, что использование предоперационной ЛТ в сочетании с фторпиримидинами позволило увеличить частоту полного лечебного патоморфоза до 16 %, радикальных

операций – до 87 % и, тем самым, снизить частоту местных рецидивов до 10 %. Однако отсутствие улучшения отдаленных результатов лечения за последнее десятилетие, обусловленное прежде всего генерализацией опухолевого процесса, требует разработки новых комбинированных программ лечения, направленных на усиление как системного, так и локального контроля болезни.

В представленной работе проведена оценка возможности применения в неоадьювантном периоде полноценных курсов химиотерапии (ХТ) в сочетании с пролонгированным курсом химиолучевой терапии (ХЛТ). Исследованы возможности влияния ХТ на улучшение локального и системного контроля.

Целью нашего исследования было повышение эффективности лечения больных МРРПК путем разработки новой стратегии комплексной терапии. Конечными точками были выбраны: достижение полного клинического и морфологического ответа в опухоли, значения 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Дополнительными критериями оценки послужили частота выполнения резекций R0 и профиль токсичности.

Материал и методы

Пациенты

В исследование вошло 414 пациентов МРРПК со стадией опухолевого процесса $T_{3(MRF+)}N_{0-2}M_0$, проходивших обследование и лечение в отделении колопроктологии НИИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Критериями исключения являлись: первичная множественность опухолей, ранее проводимая ХЛТ, выраженная сопутствующая патология. Всем пациентам перед началом лечения проводилось комплексное обследование.

Режимы неоадьювантного лечения

В зависимости от вариантов лечения пациенты были разделены 2 контрольные и 1 исследуемую группы.

Контрольная группа I включила 89 пациентов, которым проведена неоадьювантная ХЛТ, до СОД 52–56 изоГр, на фоне приема капецитабина.

Контрольная группа II включила 160 пациентов, которым проведена неоадьювантная ХЛТ, до СОД 52–56 Гр, на фоне применения капецитабина и оксалиплатина (в редуцированной дозе – 50 мг/м²) один раз в неделю, всего три введения, в течение курса ЛТ. Операция в I и II группах выполнялась через 7–8 нед. Объем операции зависел от степени распространенности остаточной опухоли в прямой кишке. В контрольную группу комплексного лечения были включены пациенты за период с 2003 по 2012 гг.

Исследуемая группа III включила 165 пациентов, за период с 2013 по 2018 гг. Данная группа сочетала неоадьювантную дистанционную ХЛТ в дозе 52–56 изоГр на фоне приема капецитабина в течение всего курса лечения и дополнительные последовательные курсы химиотерапии (ХТ) в режиме СарОх. Данная группа, в зависимости от варианта проведения химиотерапии была разделена на 2 подгруппы: подгруппа IIIa включает 106 пациентов с консолидирующей ХТ. Всем больным данной группы в периоде ожидания, после окончания ХЛТ, через 7 дней, была проведена консолидирующая ХТ от 2 до 4 курсов лечения в режиме СарОх; подгруппа IIIb включает в себя 59 пациентов, которым было проведено «сэндвич»-лечение. Терапия заключается в проведении от 1 до 2 курсов индукционной ХТ в режиме СарОх и от 1 до 2 курсов консолидирующей ХТ в режиме СарОх с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами лекарственной терапии проводилась пролонгированная ХЛТ.

Характеристика распределения пациентов представлена в табл. 1, а дизайн исследования представлен в табл. 2, рис.1.

После окончания неоадьювантной терапии проводилось контрольное обследование, которое обязательно включало выполнение МРТ органов малого таза (10–12 нед. после окончания ХЛТ). По завершении обследования в контрольных группах планировалось хирургическое лечение. В исследуемой группе в зависимости от полученных результатов проведенного обследования, дальнейшая тактика лечения отличалась:

- при возможности выполнения резекции R0 выполнялась операция, вид и объем которой определялся с учетом степени распространенности остаточной опухоли прямой кишки;
- при сомнительной вероятности выполнения резекции R0 проводились дополнительные курсы ХТ от 6 до 8 циклов лечения в режиме СарОх с учетом показателей токсичности. Конечной целью курсов ХТ являлось повышение регрессии опухоли и выполнение резекции R0. По завершению неоадьювантных курсов ХТ пациентам повторно выполнялось МРТ органов малого таза, оценивался эффект проведенной терапии и проводилось хирургическое лечение;
- при полном клиническом ответе пациентам с высокой мотивацией к органосохраняющему лечению была продолжена ХТ от 6 до 8 курсов лечения в режиме СарОх

с учетом показателей токсичности. Целью дополнительных циклов ХТ являлась консолидация полного клинического ответа в опухоли. В последующем этим больным выполнялась трансанальная микрохирургическая операция или динамическое наблюдение.

Адьювантная ХТ (АХТ) в исследуемой и контрольных группах назначалась с учетом клинических рекомендаций на период проведения лечения.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство является основой лечения больных с диагнозом МРРПК. Хирургическое лечение в нашем исследовании выполнено 394 (95,2 %) из 414 пациентов. В связи с достигнутым полным клиническим ответом 16 (2,5 %) больных воздержались от хирургического лечения и 4 пациента (0,6 %) после окончания предоперационной терапии выбыли из дальнейшего анализа: это было сопряжено с развитием токсичности и обострением интеркуррентных заболеваний. В табл. 2 представлено распределение 394 пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от объема выполненной операции.

Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы для математической обработки данных Statistica версии 10 на основе созданной цифровой базы данных. Оценка включала корреляционный анализ и анализ по таблицам сопряженности с применением критерия «процент», построение кривых выживаемости проведено по методике Каплана – Майера. Оценка выживаемости больных в представленном исследовании была проведена по различиям пятилетних показателей всех пациентов в различных лечебных группах.

Результаты

Токсичность

Для категоризации и оценки выраженности побочных эффектов неоадьювантного лечения использовалась шкала токсичности СТСАЕ 4.03. Нежелательные явления, зафиксированные в отношении слизистых органов таза, подвергавшихся воздействию дистанционной лучевой терапии, аттестовались по шкале RTOG/EORG.

Анализ частотного распределения токсических проявлений среди пациентов в группах неоадьювантного лечения показал, что значительно чаще токсичность регистрировалась в группе III по сравнению с группой I, составив 61,2 % и 46,1 % соответственно ($p=0,020$). Достоверных различий с группой II не определено (52,5 %; $p=0,112$). Анализ больных в лечебных подгруппах исследуемой группы (IIIa и IIIb) в отношении частоты проявления побочных эффектов лечения не определил статистически значимых различий (60,3 % против 62,7 %; $p=0,768$). Клинически значимая токсичность (третьей степени) в группе I зарегистрирована у 11,2 % пациентов; из группы II – у 18,1 % и у 23,6 % больных в группе III. Статистически значимые различия определены между группами больных I и III ($p=0,010$). Угрожающая жизни токсичность зарегистрирована лишь в группе больных с применением протокола с ХЛТ+ОК во II группе, составив 1,3 % наблюдений. В исследуемой группе пациентов достоверно чаще регистрировалась гематологическая токсичность (11,5 % против 4,5 % и 5,6 %; $p=0,003$) и нейротоксичность (8,5 % против 0 %; $p=0,021$) по сравнению с группами I и II. При этом данные виды токсичности достоверно чаще развивались после лечения с использованием шести – восьми курсов неоадьювантной химиотерапии по сравнению с двумя – четырьмя циклами лечения (25 % против 6,7 % и 9,7 % при $p=0,017$ и 15,9 % против 5,6 % и 6,5 % при $p=0,016$). Побочные эффекты лучевой терапии

Таблица 1

**Характеристика пациентов
Characteristics of patients**

Характеристика	Контрольная группа I	Контрольная группа II	Исследуемая группа III	
	ХЛТ+капецитабин	ХЛТ+капецитабин+оксалиплатин	Подгруппа IIIа Консолидирующая ХТ	Подгруппа IIIб «Сэндвич» лечение
Количество больных	89	160	106	59
Возраст, г.				
20-44	11(12,36%)	22(13,75%)	27(16,36%)	
45-59	23(25,84%)	72(45,00%)	69(41,82%)	
60-74	48(53,93%)	61(38,13%)	65(39,39%)	
75-89	7(7,87%)	5(3,13%)	4(2,42%)	
Пол				
М	50(56,18%)	86(53,75%)	110(66,67%)	
Ж	39(43,82%)	74(46,25%)	55(33,33%)	
Нижний полюс				
< 5 см	49(55,06%)	89(55,63%)	66(62,26%)	32(54,24%)
5-10 см	37(41,57%)	59(36,88%)	35(33,02%)	24(40,68%)
> 10 см	3(3,37%)	12(7,50%)	5(4,72%)	3(5,08%)
Степень дифференцировки				
Низкодифф.	18(20,22%)	35(21,88%)	29(17,58%)	
Умереннодифф.	63(70,79%)	109(68,13%)	119(72,12%)	
Высокодифф.	8(8,99%)	16(10,00%)	17(10,30%)	
cT стадия				
T ₃ (MRF+)	30(33,71%)	63(39,38%)	46(43,40%)	17(28,81%)
T ₄	59(66,29%)	97(60,62%)	60(56,60%)	42(71,19%)
cN стадия				
N ₀	45(50,56%)	83(51,88%)	51(48,11%)	26(44,07%)
N ₊	44(49,44%)	77(48,13%)	55(51,89%)	33(55,93%)
cEMVI стадия ^a				
EMVI+	39(55,71%)	35(51,47%)	30(50,85%)	60(56,60%)
EMVI-	31(44,29%)	33(48,53%)	29(49,15%)	46(43,40%)
РЭА до лечения ^b				
до 5 нг/мл	20(27,03%)	31(26,72%)	35(23,18%)	
5,1 – 15 нг/мл	41(55,41%)	54(46,55%)	92(60,93%)	
15,1 и >	13(17,57%)	31(26,72%)	24(15,89%)	
СА 19.9 до лечения ^c				
до 35 Ед/мл	56(75,68%)	97(83,62%)	127(85,23%)	
35,1 – 70 Ед/мл	8(10,81%)	11(9,48%)	12(8,05%)	
70,1 и >	10(13,51%)	8(6,90%)	10(6,71%)	
Месяцы наблюдения (медиана)	61,7	71,5	58,7	

Примечание: а – EMVI определено не у всех пациентов, представленных в исследовании;
b,c – уровни маркеров определялись не у всех пациентов в исследовании

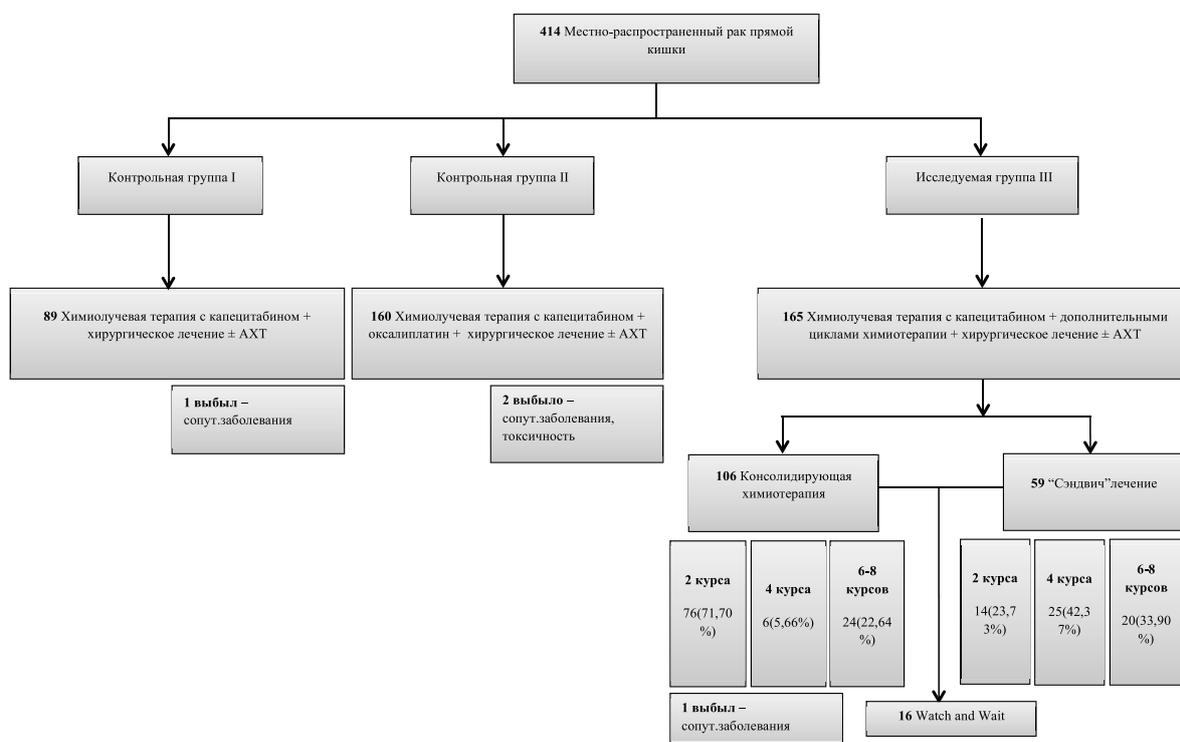


Рис. 1. Распределение больных по контрольной и исследуемой группам
Fig. 1. Distribution of patients in the control and study groups

Таблица 2

Распределение 394 пациентов в исследуемой и контрольных группах в зависимости от объема выполненной операции
Distribution of 394 patients in the study and control groups depending on the volume of the operation performed

Объем операции	Количество больных	%
Резекция прямой кишки	79	20,05
Операция Гартмана	13	3,30
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	92	23,35
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	91	23,10
Комбинированные операции	113	28,68
Трансанальная эндоскопическая операция	6	1,52
Всего	394	100

в исследовании встречались у пациентов исследуемой и контрольных групп неoadъювантного лечения в частотном интервале от 13,9 % до 21,3 %. Проведенный сравнительный анализ не показал статистически значимых различий между больными исследуемой и контрольными группами неoadъювантного лечения ($p=0,762$).

Полный клинический (cCR) и полный морфологический (pCR) ответ

Анализ изучаемых групп неoadъювантного лечения в отношении регрессии опухоли свидетельствует о большей частоте в исследуемой группе пациентов как с частичной (64,6 %; $p=0,001$), так и с полной (12,8 %; $p<0,001$) регрессией опухоли по сравнению с контрольными группами неoadъювантного лечения, где показатели данных значений составили в группе I – 52,3 % и 0 % и в группе II – 56,3 % и 0,63 %, соответственно.

При изучении исследуемой группы в отношении полного клинического ответа установлено, что между подгруппами с консолидирующей ХТ (IIIa) и «сэндвич» (IIIb) лечением достоверных различий не определено (14,3 % против 10,2 %; $p=0,387$). Значительно чаще полный клинический ответ регистрировался после ХЛТ, интегрированной четырьмя курсами ХТ, по сравнению с двумя циклами лечения (21,2 % против 7,1 %; $p=0,008$). Достоверно чаще полный клинический ответ регистрировался у больных при исходной глубине инвазии $T_{3(MRF+)}$, по сравнению с T_4 опухолями (27,0 % против 4,0 %; $p<0,001$), и существенно чаще полный клинический ответ в опухоли регистрировался при умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы 13,6 % и 17,7 % соответственно, чем при низкой степени дифференцировки – 6,9 %.

В изучаемых группах неoadъювантного лечения полный морфологический патоморфоз, достоверно чаще регистрировался у больных в исследуемой группе (17,5 %; $p=0,021$) по сравнению с контрольными неoadъювантными группами лечения: I группа – 8,0 % и II группа – 8,3 %.

Достоверно чаще полный морфологический ответ у больных с индексом T_4 регистрировался в группе III (15,5 %) по сравнению с группой I (1,7 %; $p=0,001$) и II (4,21 %; $p=0,004$). Достоверных различий между больными исследуемой и контрольными группами неoadъювантного лечения с индексом $T_{3(MRF+)}$ по частоте полного морфологического ответа в первичной опухоли не определено: в группе III (21,7 %), II (14,5 %; $p=0,169$) и I (20,0%; $p=0,427$).

У больных с индексом N_+ полный морфологический ответ регистрировался в 2 раза чаще в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами неoadъювантного лечения (11,5 % против 4,6 % и 5,3 % соответственно, $p=0,071$).

Анализ выраженности морфологического ответа в опухоли в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы определил, что при низкой степени существенно чаще полный лечебный патоморфоз регистрировался в группах III (7,4 %) и II (8,6 %) по сравнению с группой I (0 %). При умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы определено достоверное преобладание частоты полного лечебного патоморфоза опухоли у пациентов в исследуемой группе по сравнению с группами I и II (19,8 % против 8,2 % и 9,9 % соответственно, $p=0,019$).

Анализ влияния варианта неoadъювантной ХТ (консолидирующая, «сэндвич»-лечение) на частоту полного лечебного патоморфоза в опухоли не определил достоверных различий между лечебными подгруппами (17,0 % против 17,8 %; $p=0,903$).

Значительно чаще полный морфологический патоморфоз в опухоли регистрировался после применения четырех курсов неoadъювантной химиотерапии по сравнению с двумя циклами лечения (38,7 % против 13,5 %; $p=0,003$). Увеличение количества курсов неoadъювантной ХТ от шести до восьми циклов лечения у категории пациентов с недостаточной регрессией опухоли позволило у 13,0 % больных исследуемой группы достигнуть полного морфологического ответа в опухоли.

Таким образом, исследуемая группа лечения, объединившая в неoadъювантном периоде химиолучевую терапию и дополнительные курсы химиотерапии, демонстрирует статистически значимое преимущество по частоте полного клинического и морфологического патоморфоза в опухоли и соответственно высокие показатели регрессии стадии.

Хирургическое лечение – выполнение резекций R0, осложнения

Хирургическое лечение выполнено 394 больным. Успешность радикальной операции в значительной степени зависит от местной распространенности опухоли. Достоверно чаще резекции R0 выполнялись в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами лечения (98,7 % против 94,3 %, 92,4 %; $p=0,030$). В контрольных группах резекция R1 была ассоциирована с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, составив частотный интервал 8,2 % – 10,5 %. Сохранение естественного замыкательного аппарата прямой кишки является приоритетным направлением клинической онкопроктологии, что непосредственно отражается на социально-психической и семейной адаптации, а также трудовой реабилитации пациентов. Проведенный сравнительный анализ определил, что достоверно чаще в исследуемой группе выполнялась резекция прямой кишки (29,5 % против 10,8 % и 20,5 %; $p=0,005$) и трансанальная эндоскопическая операция (4,0 % против 0 %; $p=0,002$), характеризующиеся наиболее выгодными функциональными результатами.

В исследовании послеоперационные осложнения зарегистрированы у 91 (23,1 %) пациентов (классификация Clavien – Dindo). Достоверных различий между исследуемой группой и контрольными группами не определено (20,1 % против 26,1 % и 24,2 % соответственно; $p=0,521$). Следовательно, дополнительные циклы неoadъювантной ХТ не увеличивают частоту послеоперационных осложнений.

Пациенты после cCR и pCR

Органосохраняющее лечение – современное направление в лечении больных, достигших полного клинического ответа, обусловленное развитием современных лечебных технологий. Выбор в пользу динамического наблюдения у пациентов с полным клиническим ответом подразумевает активный мониторинг, с осуществлением инструментального и клинического контроля, в условиях референсных центров при наличии опытной мультидис-

Таблица 3

Частота рецидивов рака прямой кишки у 410 больных исследуемой и контрольных групп лечения
Rectal cancer recurrence rate in 410 patients in the study and control treatment groups

Группа лечения	Медиана наблюдения (месяцы)	Количество больных	Рецидивы
Контрольная группа I (ХЛТ)	61,7	88	10 (11,36%)
Контрольная группа II (ХЛТ+кап+ОК)	71,5	158	17 (10,76%)
Исследуемая подгруппа IIIа (Консолидирующая ХТ)	61,1	105	5 (4,76%)
Исследуемая подгруппа IIIб («Сэндвич» лечение)	52,5	59	2 (3,39%)
Всего		410	34

циплинарной команды врачей, имеющих клинический опыт оценки эффекта лечения. Особое внимание в отношении органосохраняющего лечения заслуживают два лечебных протокола: ХЛТ+СаpОх (III группа), где частота сохранения прямой кишки составила 14,4 % и была достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с протоколом ХЛТ+ОК (группа II) (1,15 %) и ХЛТ (группа I), где подвергшихся органосохраняющему лечению пациентов не было.

Отдалённые результаты лечения

Локальные рецидивы

Одним из наиболее важных отдаленных показателей лечения больных МРРПК является частота локорегионарных рецидивов. Всего рецидивы в исследовании зарегистрированы у 34 (8,3 %) из 410 пациентов.

Частота рецидивов рака прямой кишки у больных исследуемой и контрольных групп лечения представлена в табл. 3.

Как видно из представленной табл. 4, в течение пяти лет наблюдения, достоверно реже рецидивы развивались у больных в исследуемой группе III по сравнению с контрольными группами лечения I и II (4,3 % против 11,4 % и 10,8 % соответственно; $p = 0,053$). Сравнительный анализ пациентов в контрольных группах (I и II) лечения не определил достоверных различий (11,4 % против 10,8 % соответственно; $p = 0,884$). При анализе лечебных подгрупп (IIIа и IIIб) исследуемой группы также не определено достоверных различий (4,8 % против 3,4 %; $p = 0,676$), что свидетельствует о высокой эффективности обоих протоколов.

Отдаленные метастазы

Отдаленные метастазы в различные сроки после проведенного лечения диагностированы у 100 (24,4 %) из 410 больных. Из них у 12 (12,0 %) пациентов метастазы развились в сочетании с локорегионарным рецидивом.

Из 100 пациентов основной процент составили метастазы в печень – 43 (43,0 %), легкие – 28 (28,0 %), а также симультанное поражение печени и легких, которое встретились у 6 (6,0 %) больных. В другие органы (головной мозг, кости, надпочечник, брюшина, парааортальные, паховые лимфатические узлы и т.д.) метастазы встречались в меньшем количестве наблюдений. Все метастазы возникли при медиане прослеженности 20,9 мес. (от 4 до 46 мес.).

Частота метастазов в исследуемой и контрольных группах больных представлена в табл. 4.

Как видно из данных представленной табл. 4, метастазы достоверно реже регистрировались у пациентов в группе III (18,3 %) по сравнению с группой I (31,8 %; $p = 0,015$) и II (26,6 %; $p = 0,037$). Достоверных различий между пациентами в группе I и II не определено ($p = 0,382$). Анализ лечебных подгрупп исследуемой группы (IIIа и

Таблица 4

Частота метастазов рака прямой кишки у 410 больных исследуемой и контрольных групп лечения
Frequency of rectal cancer metastases in 410 patients in the study and control treatment groups

Группа лечения	Медиана наблюдения (месяцы)	Количество больных	Метастазы
Контрольная группа I (ХЛТ)	61,7	88	28 (31,82%)
Контрольная группа II (ХЛТ+ОК)	71,5	158	42 (26,58%)
Исследуемая подгруппа IIIа (Консолидирующая ХТ)	61,1	105	20 (19,05%)
Исследуемая подгруппа IIIб («Сэндвич» лечение)	52,5	59	10 (16,95%)
Всего		410	100

IIIб), не определил достоверных различий (19,1 % против 17,0 %; $p = 0,456$), что также свидетельствует о высокой эффективности данных программ лечения.

Локальные рецидивы и отдаленные метастазы у пациентов с cCR

Из 16 пациентов с полным клиническим у 1 (6,3 %) больного после 9 мес наблюдения зарегистрирован локальный рост опухоли. В связи с этим была выполнена операция в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При сроке наблюдения 48 мес дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса у этого больного не зарегистрировано. У 1 (6,3 %) больного на сроке наблюдения 15 мес был диагностирован солитарный метастаз в легкое, при этом локального роста первичной опухоли установлено не было. Этому больному была выполнена торакокопическая резекция легкого. При сроке наблюдения за этим пациентом в течение 35 мес дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса не наблюдается. Другие пациенты находятся под наблюдением с регулярными контрольными осмотрами в нашем центре. При медиане наблюдения 36,5 мес прогрессирования опухолевого процесса не определено.

Выживаемость

Анализ выживаемости в изучаемых группах больных с диагнозом МРРПК является необходимым компонентом оценки достоинств и отрицательных сторон избранного метода.

Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных представлена на рис.2.

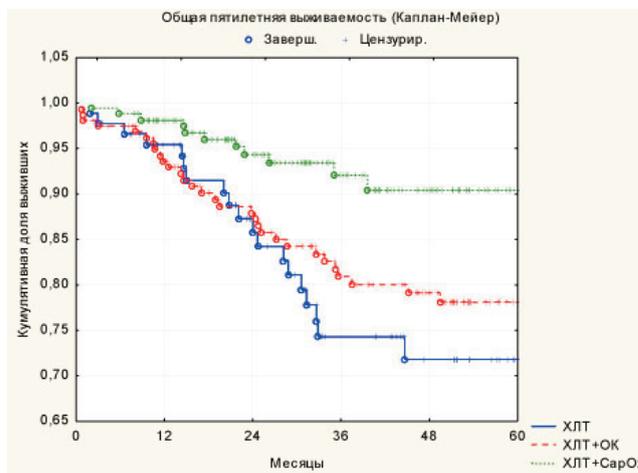


Рис.2. Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных
 Fig.2. Overall five-year survival in the study and control groups of patients

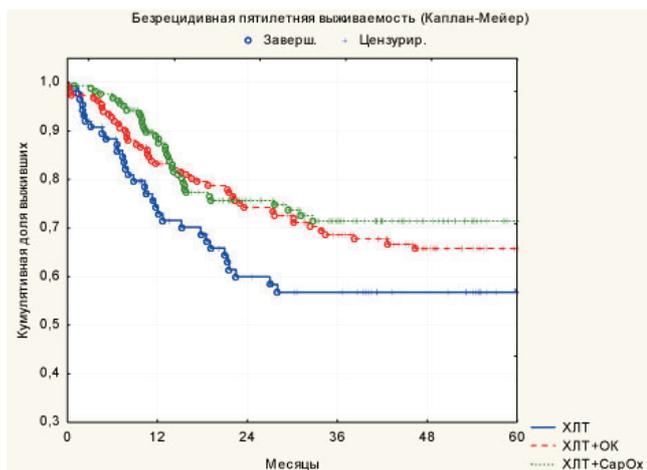


Рис.3. Безрецидивная пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных
 Fig.3. Relapse-free five-year survival in the study and control groups of patients

Анализ приведенных данных свидетельствует о существенных отличиях показателей общей выживаемости между исследуемой и контрольными группами. Общая пятилетняя выживаемость у больных в группе III составила 90,5 %, тогда как у пациентов контрольных групп общая пятилетняя выживаемость составила: в группе I – 71,8 % и в группе II – 78,3 %. Преимущество по показателю общей выживаемости между пациентами исследуемой группы и контрольных групп лечения превышают 12 % и имеют достоверные различия ($p=0,008$). При сравнительном анализе общей пятилетней выживаемости у пациентов в группах I и II достоверных различий не определено ($p=0,388$).

Безрецидивная пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольных группах больных показана на рис. 3. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов в изучаемых группах составила: III – 71,5 %, I – 56,9 % и II – 65,6 % соответственно. При сравнительном анализе наблюдается достоверное преимущество в показателях безрецидивной выживаемости у пациентов III группы по сравнению с группой I ($p=0,012$). Достоверных различий с группой II не определено ($p=0,457$). При анализе выживаемости в группах пациентов I и II достоверных различий не определено ($p=0,081$).

Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от примененной тактики лечения показана на рис. 4. Анализ представленных данных продемонстрировал, что у пациентов III группы с лечебной тактикой ХЛТ+СарОх (4 курса) пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 83,3 %. У пациентов с ХЛТ+СарОх (2 курса) – 59,9 %, с ХЛТ – 53,5 %, с ХЛТ+ОК – 62,9 %. Межгрупповой сравнительный анализ определил наличие достоверных различий между пациентами с лечебной тактикой ХЛТ+СарОх (4 курса) по сравнению с ХЛТ+СарОх (2 курса) ($p=0,052$), с I группой ($p=0,028$), со II группой ($p=0,053$).

У пациентов III группы с лечебной тактикой ХЛТ+СарОх+(4 курса) АХТ пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 82,4 %. При ХЛТ (I группа)+АХТ – 60,7 %, ХЛТ+ОК (II группа)+АХТ – 71,7 % и ХЛТ+СарОх (III группа) (2 курса)+АХТ – 71,8 %. Межгрупповой анализ не определил наличие достоверных различий между лечебными тактиками с ХЛТ+СарОх (III группа) (4 курса)+АХТ по сравнению с ХЛТ (I группа)+АХТ ($p=0,091$), с ХЛТ+ОК (II группа)+АХТ ($p=0,301$) и с ХЛТ+СарОх (III группа) (2 курса) +АХТ ($p=0,097$). Однако несмотря на отсутствие статистических различий, отмечается увеличение безрецидивной выживаемости на 10,5 %. У пациентов с ХЛТ+СарОх (III

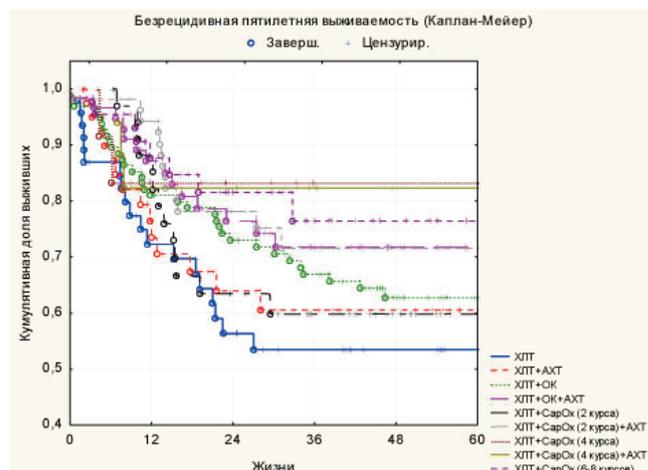


Рис.4. Безрецидивная пятилетняя выживаемость в зависимости от примененной тактики лечения
 Fig.4. Relapse-free five-year survival depending on the applied treatment tactics

группа) (6 – 8 курсов лечения) пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 76,8 %. Достоверных различий с пациентами ХЛТ+СарОх (III группа) (4 курса) ± АХТ не определено ($p=0,367$).

Обсуждение

Одним из этапов стандартизованного лечения пациентов МРРПК является пролонгированная ХЛТ, которая показала свою эффективность в обеспечении приемлемого локального контроля болезни, однако без желаемого системного контроля. Целью попытки профилактики отдаленного метастазирования послужило внедрение АХТ, что и по настоящее время входит в рекомендации и стандарты лечения во многих странах [1]. Однако имеются работы, в которых показано, что назначение адъювантной ХТ не приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости. В исследовании **EORTC 22921** на анализе 1011 пациентов с МРРПК было показано отсутствие достоверности в 10-летней общей выживаемости (51,8 % против 48,4 %, $p=0,32$) и 10-летней безрецидивной выживаемости (47 % против 43,7 %, $p=0,29$) для группы с назначением АХТ с применением 5ФУ и группы наблюдения соответственно [2]. Похожие данные представлены в итальянском исследовании **I-CNR-RT**, в котором 655 пациентов были разделены на 2 группы – с проведением предоперационной ХЛТ, хирургическим вмешательством и/без проведением 6 курсов адъювантной ХТ 5ФУ. Достоверных различий в 5 летней общей выживаемости получено не было (70 % против 69 %, $p=0,772$), как и не было различий в частоте отдаленного метастазирования (по 20 % в обеих группах) [3]. Однако при анализе этих исследований было показано, что лишь 43 – 60 % завершили назначенный им курс адъювантной ХТ. Данное обстоятельство могло быть вызвано различными причинами – наличием временной сформированной илеостомы, послеоперационными осложнениями, высокой токсичностью и плохой толерантностью к лекарственным препаратам.

Дальнейшее добавление оксалиплатина в схемы адъювантной ХТ показало свое преимущество в ряде работ. Немецкое рандомизированное **CAO/ARO/AIO-04** исследование при анализе более 1200 пациентов продемонстрировало, что добавление оксалиплатина привело к увеличению трехлетней безрецидивной выживаемости у 76 % пациентов по сравнению с 71 % в группе без его добавления ($p=0,03$) [4]. В исследовании **ADORE** пациенты рандомизировались на 2 группы АХТ – с применением 5ФУ или FOLFOX. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе FOLFOX

составила 76,5 % по сравнению с 63 % в группе 5ФУ ($p=0,047$) [5]. Однако в исследовании **РЕТАСС-6**, проанализировано 1094 пациента, в котором одной группе в качестве АХТ назначался капецитабин в монорежиме, другой – капецитабин с оксалиплатином. Разницы в трехлетней безрецидивной выживаемости получено не было (76,5 % против 75,4 %, $p=0,774$) [6]. И если снижение смертности на 25–30% было продемонстрировано для пациентов с III стадией болезни, то сходных данных для II стадии получено не было, для пациентов же со стадией урTis–T0N0 их не было и вовсе, по сообщению Hu et al [7].

Проблема «незаконченности» полного цикла АХТ привела к попыткам усиления неoadъювантного режима, используя сочетание пролонгированной ХЛТ с различными вариантами применения ПХТ в режимах индукции, консолидации и «сэндвич» перед хирургическим вмешательством. Ожидаемыми преимуществами такого подхода явилось снижение местной распространенности первичной опухоли (downstaging), ранняя профилактика генерализации опухолевого процесса, а также отказ от послеоперационной ХТ. Эффективность и безопасность индукционной ХТ была продемонстрирована в испанском исследовании **GCR-3 trial**, в котором пациенты были рандомизированы на две группы – первая получала пролонгированный курс ХЛТ с последующим выполнением тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) и проведение 4 курсов АХТ в режиме CapOX, вторая – 4 курса индукционной ХТ в режиме CapOX с последующей ХЛТ и ТМЕ. Различий в достижении пятилетней общей выживаемости (78 % против 75 %, $p=0,79$), частоты местных рецидивов (2 % против 5 % $p=0,61$), отдаленному метастазированию (21 % против 23 %, $p=0,79$) и достижению полного лечебного патоморфоза (pCR) (13 % против 14 %, $p=0,94$) получено не было. При этом в группе индукционной ХТ отмечен более низкий уровень токсичности и лучшая переносимость всего цикла лечения [8].

В рандомизированном немецком исследовании 2 фазы **CAO/ARO/AIO-12 trial** сравнивалась эффективность индукционной и консолидирующей ХТ. Пациенты были разделены на 2 группы – в первой группе в качестве индукционной ХТ проводилось 3 курса ХТ в режиме FOLFOX, далее пролонгированный курс ХЛТ, во второй группе 3 курса ХТ проводились после ХЛТ. Токсичность 3/4 степени, а также частота достижения полного лечебного патоморфоза (25 % против 17 %) в группе с консолидирующей терапией была выше.

Ряд проспективных рандомизированных исследований, проводящихся в настоящий момент, также направлены на определение оптимальных подходов к назначению неoadъювантной терапии в том или ином режиме. Одним из таких является исследование **KONCLUDE**: пациенты рандомизируются на две группы – в первой проводится пролонгированная ХЛТ с последующим выполнением ТМЕ и далее 8 курсов ПХТ по схеме FOLFOX, во второй – ХЛТ с последующим проведением 3 курсов консолидирующей ПХТ по схеме FOLFOX, затем выполнение ТМЕ и далее 5 курсов адъювантой ПХТ по той же схеме. Основными конечными точками исследования выбраны: достижение полного лечебного патоморфоза и трехлетняя безрецидивная выживаемость [9].

Теоретически оба подхода имеют свои достоинства и недостатки. Индукционная ХТ позволяет раньше начать профилактику диссеминации опухолевого процесса и обладает неплохой переносимостью, особенно в условиях ранее не проведенного лечения. С другой стороны, индукционная ХТ может ухудшить переносимость дальнейшей ХЛТ, и, по некоторым работам, снизить эффективность лучевой терапии за счет индукции репопуля-

ции радиорезистентных клеток [10]. Консолидирующая терапия лишена этих недостатков, однако ее переносимость после ХЛТ может быть существенно хуже.

В этой связи применение методики «сэндвич» может позволить избежать недостатков обоих методов, при этом сохранив преимущества – достижение downstaging, pCR и приемлемого профиля токсичности. В 2014 г. Y. Gao et al. представили данную концепцию в своей работе, объединив индукционную и консолидирующую ХТ. В исследование был включен 51 пациент. Больные на 1-м этапе получали 1 курс индукционной ХТ в режиме CapOX, затем пролонгированный курс ХЛТ (СОД 50 Гр) в течение 5 нед. с модифицированным режимом CapOX, затем 1 курс консолидирующей ХТ в режиме CapOX. Хирургическое лечение выполнялось через 6 – 8 нед. после завершения ЛТ. Среди 45 пациентов, перенесших тотальную мезоректумэктомию, полный лечебный патоморфоз зарегистрирован у 19 (42,2 %) пациентов, значительная регрессия опухоли – у 37 (82,2 %). В предварительном отчете авторы показали, что неoadъювантная sandwich-терапия хорошо переносится и эффективна с точки зрения достижения полного лечебного патоморфоза и регрессии опухоли [11].

Другим направлением в интенсификации неoadъювантного режима были применение таргетных препаратов в период облучения и увеличение суммарной поглощенной дозы облучения, что не продемонстрировало достоверного увеличения частоты лечебного патоморфоза и улучшения онкологических результатов, а из негативных факторов было отмечено увеличение токсичности и частоты специфичных послеоперационных осложнений [12].

В связи с этим, для нашего исследования мы выбрали группу ХЛТ с/без добавления оксалиплатина с последующим выполнением ТМЕ и исследуемую группу, которая была поделена на группу с консолидирующей и «сэндвич»-терапией. АХТ в изучаемых группах проводилась согласно рекомендациям на период проведения лечения. Комплексное лечение, объединившее в неoadъювантном периоде ХЛТ и дополнительные последовательные курсы ХТ, продемонстрировало достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов (4,3 % против 11,4 %, 10,8 %; $p=0,032$), отдаленных метастазов (18,3 % против 31,8 %, 26,6 %; $p=0,037$), за счет чего достигнуто увеличение пятилетней общей выживаемости до 90,5 % по сравнению с контрольными группами (71,8 %, 78,3 %; $p=0,008$). Частота клинически значимой токсичности в исследуемой группе составила 23,6 %, что достоверно выше, чем в группе с ХЛТ (11,2 %; $p=0,010$). При этом анализ больных в лечебных подгруппах с консолидирующей и «сэндвич»-терапией в отношении частоты преобладания побочных эффектов лечения не определил статистически значимых различий (60,3 % против 62,7 %; $p=0,768$).

Важным критерием эффективности приведенных выше подходов к лечению была высокая частота достижения полного лечебного патоморфоза. В свою очередь, лечебный патоморфоз в опухоли рассматривается как один из важных предикторов ранней оценки эффективности неoadъювантного лечения. Полный лечебный патоморфоз в опухоли коррелирует с низким уровнем местного рецидивирования, отдаленного метастазирования и улучшением выживаемости [13]. Эффективность консолидирующей и «сэндвич»-терапии в нашем исследовании подтверждена показателями полного клинического ответа (12,8 % против 0 %, 0,63 %; $p<0,001$) и полного лечебного патоморфоза в опухоли (17,5 % против 8,0 %, 8,3 %; $p=0,021$). Значительно чаще полный клинический ответ (21,2 % против 7,14 %; $p=0,008$) и полный лечебный патоморфоз (38,7 % против 13,5 %; $p=0,003$) регистрировался после ХЛТ в сочетании с четырьмя неoadъювантными курсами ХТ по сравнению с двумя циклами лечения.

Так, в ряде случаев достижение полного клинического ответа может позволить воздержаться от хирургического лечения. Полученные нами результаты схожи с литературными данными. В нашем исследовании у 16 пациентов исследуемой группы по достижении полного ответа была избрана тактика watch and wait, и по настоящее время они находятся под динамическим наблюдением [14]. Из них у 1 (6,3 %) больного после 9 месяцев наблюдения зарегистрирован локальный рост опухоли, что потребовало выполнения хирургического вмешательства. Шести больным исследуемой группы удалось выполнить органосохранное лечение в объеме ТЕМ (трансанальная микрохирургия), данные пациенты также находятся под динамическим наблюдением без признаков возврата заболевания.

Частота полного ответа в опухоли может быть связана как с дополнительными курсами ХТ, так и с удлинением интервала между окончанием лучевой терапии и выполнением операции. Метаанализ, проведенный в 2016 г. по 13 исследованиям (3584 пациента), продемонстрировал, что более длительный интервал ожидания после ХЛТ (более 6 – 8 нед.) увеличивает частоту полного лечебного патоморфоза на 6 % – с 13,7 % до 19,5 % ($p < 0,0001$) с аналогичными исходами и частотой осложнений [15]. Средний интервал времени между операцией и окончанием лучевой терапии в нашем исследовании в контрольных группах составил 7,1–7,7 нед., в исследуемой группе – 14,6 нед.

Преимуществом нашего исследования явилось интегрирование неoadъювантной ПХТ в классическую

программу комбинированного лечения больных МРРПК с хорошими результатами переносимости и безопасности, а также достижением оптимальных показателей значимого лечебного патоморфоза и полного клинического ответа, что в свою очередь привело к повышению частоты сфинктеро- и органосохраняющих вмешательств, а в ряде случаев позволило воздержаться от хирургического лечения, что несомненно отразилось на качестве жизни пациентов. Также к неоспоримым преимуществам исследования можно отнести тот факт, что данный подход ранее не применялся в клинической практике на территории Российской Федерации. К недостаткам нашего исследования можно отнести небольшое число пациентов исследуемой группы, что требует дальнейшего набора и анализа материала.

Заключение

Лечение МРРПК эволюционирует и претерпевает значительные изменения. Смещение акцента на усиление неoadъювантного воздействия на опухоль и усовершенствование подходов к режимам лекарственной терапии позволили значительно увеличить безрецидивную выживаемость у данной категории пациентов. Дальнейшее изучение оптимального сочетания химио- и химиолучевого лечения, а также факторов, позволяющих усиливать эффекты каждого из этих составляющих, позволит улучшить не только отдаленные результаты лечения данной категории пациентов, но и, несомненно, повысить качество их жизни.

Role of Intensification of Neoadjuvant Treatment of Patients with Locally Expanded Rectal Cancer

A.V. Polynovsky¹, D.V. Kuzmichev¹, Z.Z. Mamedli¹, S.I. Tkachev¹, M.V. Chernykh¹, Yu.E. Suraeva², Zh.M. Madyarov¹, A.A. Aniskin², E.S. Kolobanov³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

²Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

³PET-Technology, Podolsk, Moscow Region, Russia

Contact person: Andrey Vladimirovich Polynovsky: polynovskiy@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To improve the effectiveness of treatment of patients with locally advanced rectal cancer (LARC) stage T_{3(MRF+)-4}N₀₋₂M₀ by developing a new strategy of therapy.

Material and methods: The study included 414 patients with LARC. Control group I included 89 patients who underwent neoadjuvant CRT 52–56 Gy with capecitabine. Control group II included 160 patients, underwent neoadjuvant CRT 52–56 Gy with capecitabine and oxaliplatin once a week, during the course of RT. Study group III - 165 patients. This group combined neoadjuvant CRT 52–56 Gy with capecitabine and additional consecutive courses of chemotherapy (CT) in the CapOx mode. This group, depending on the variant of chemotherapy, was divided into 2 subgroups: subgroup IIIa included 106 patients with consolidating CT (after CRT); subgroup IIIb included 59 patients who underwent "sandwich" treatment. Therapy consists of conducting 1 or 2 courses of induction CT (up to CRT) in the CapOx mode and 1 or 2 courses of consolidating CT in the CapOx mode with an interval of 7 days. In the interval between the courses of drug therapy, prolonged CRT was performed. According to the results of the control examination, further treatment tactics were determined.

Results: Complete therapeutic pathomorphosis in the tumor was significantly more frequently registered in patients in the study group III (17.5 %; $p=0.021$) compared to the control groups: in I – 8.0 % and II – 8.3 %. In total, relapses in the study were registered in 34 (8.3 %) of 410 patients. A comparative analysis of patients in the control groups (I and II) of treatment did not determine significant differences in the development of relapses (11.4 % vs. 10.8 %, respectively; $p=0.884$). When analyzing the subgroups (IIIa and IIIb) of the study group, there were also no significant differences in the development of relapses (4.8 % vs. 3.4 %; $p=0.676$). In the present study, long-term metastases at various times after treatment were diagnosed in 100 (24.4 %) of 410 patients. All metastases occurred at a median follow-up of 20.9 months (4 to 46 months). Metastases were significantly less frequent in patients in group III (18.3 %) compared to group I (31.8 %; $p=0.015$) and II (26.6 %; $p=0.037$). There were no significant differences between patients in group I and II ($p=0.382$). The analysis of the treatment subgroups of the study group (IIIa and IIIb) did not determine significant differences in the development of metastases (19.1 % vs. 17.0 %; $p=0.456$). The overall five-year survival rate in patients in group III was 90.5 %, in group I – 71.8% and in group II – 78.3%. Five-year relapse-free survival in patients in the study groups was: III – 71.5%, I – 56.9% and II – 65.6%, respectively.

Conclusion: The shift in the focus on strengthening the neoadjuvant effect on the tumor and the improvement of approaches to drug therapy regimens allowed to significantly increase the relapse-free survival in this category of patients.

Key words: locally advanced rectal cancer, chemo radiotherapy, induction chemotherapy, consolidation chemotherapy, sandwich therapy

For citation: Polynovsky AV, Kuzmichev DV, Mamedli ZZ, Tkachev SI, Chernykh MV, Suraeva YuE, Madyarov ZhM, Aniskin AA, Kolobanov ES. Role of Intensification of Neoadjuvant Treatment of Patients with Locally Expanded Rectal Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(5):50-58.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-50-58

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/ REFERENCES

1. Jung K., Kim H., Park J., et al. Adjuvant Chemotherapy after Neoadjuvant Chemoradiation and Curative Resection for Rectal Cancer: is it Necessary for All Patients? // *J. Surgical Oncology*. 2015. V.111, No. 4. P. 439-444.
2. Bosset J.-F., Calais G., Mineur L., et al. Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy after Preoperative Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: Long-Term Results of the EORTC 22921 Randomised Study // *Lancet Oncol*. 2014. V.15, No. 2. P. 184-190.
3. Sainato A., Cernusco Luna Nunzia V., Valentini V., et al. No Benefit of Adjuvant Fluorouracil Leucovorin Chemotherapy after Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cancer of the Rectum (LARC): Long Term Results of a Randomized Trial (I-CNR-RT) // *Radiother Oncol*. 2014. V.113, No. 2. P. 223-229.
4. Rödel C., Graeven U., Fietkau R., et al. Oxaliplatin Added to Fluorouracil-Based Preoperative Chemoradiotherapy and Postoperative Chemotherapy of Locally Advanced Rectal Cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 Study): Final Results of the Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial // *Lancet Oncol*. 2015. V.16, No. 8. P. 979-989.
5. Hong Y.S., Nam B.-H., Kim K.-P., et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Versus Fluorouracil and Leucovorin as Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer after Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): an Open-Label, Multicentre, Phase 2, Randomised Controlled Trial // *Lancet Oncol*. 2014. V.15, No. 11. P. 1245-1253.
6. Schmoll H.J., Stein A., Hofheinz R.D., et al. Preoperative Chemoradiotherapy and Postoperative Chemotherapy with Capecitabine and Oxaliplatin vs. Capecitabine Alone in Locally Advanced Rectal Cancer: Final Analyses // *Ann. Oncol*. 2016. V.27 (suppl 6). Available at: https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_6/467PD/2799263 Last Accessed November 21, 2019.
7. Hu X., Li Y.-Q., Li Q.-G., Ma Y.-L., Peng J.-J., Cai S.-J. Adjuvant Chemotherapy Seemed not to Have Survival Benefit in Rectal Cancer Patients with YpTis-2N0 after Preoperative Radiotherapy and Surgery from a Population-Based Propensity Score Analysis // *Oncologist*. 2019. V.24, No. 6. P. 803-811.
8. Fernandez-Martos C., Garcia-Albeniz X., Pericay C., et al. Chemoradiation, Surgery and Adjuvant Chemotherapy Versus Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation and Surgery: Long-Term Results of the Spanish GCR-3 Phase II Randomized Trial // *Ann. Oncol*. 2015. V.26, No. 8. P. 1722-1728.
9. Kim C.W., Kang B.M., Kim I.Y., et al. Korean Society of Coloproctology (KSCP) Trial of CONSolidation Chemotherapy for Locally Advanced Mid or Low Rectal Cancer after Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy: a Multicenter, Randomized Controlled Trial (KONCLUDE) // *BMC Cancer*. 2018. V.18, No. 1. P. 538.
10. Glynne-Jones R., Grainger J., Harrison M., et al. Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Preoperative Chemoradiation or Radiation in Rectal Cancer: Should We Be More Cautious? // *Br. J. Cancer*. 2006. No. 94. P. 363-371.
11. Gao Y.H., Lin J.Z., An X., et al. Neoadjuvant Sandwich Treatment with Oxaliplatin and Capecitabine Administered Prior to, Concurrently with, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: a Prospective Phase 2 Trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2014. V.90, No. 5. P. 1153-1160.
12. 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. V.20, No. 6. P. 615-616.
13. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V., et al. Long-Term Outcome in Patients with a Pathological Complete Response after Chemoradiation for Rectal Cancer: a Pooled Analysis of Individual Patient Data // *Lancet Oncol*. 2010. V.11, No. 9. P. 835-844.
14. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W., Sabbaga J., Ribeiro U.Jr., Silva e Sousa A.H.Jr., Campos F.G., Kiss D.R., Gama-Rodrigues J. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy: Long-Term Results // *Ann. Surg*. 2004. V.240, No. 4. P. 711-717. Discussion 717-718.
15. Petrelli F., Sgroi G., Sarti E., et al. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Studies // *Ann. Surg*. 2016. V.263, No. 3. P. 458-464.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 05.03.2021. Принята к публикации: 29.04.2021.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 05.03.2021. Accepted for publication: 29.04.2021.