

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-91-104>



Неoadъювантная химиотерапия как альтернатива лучевой терапии в лечении больных прогностически неблагоприятным раком прямой кишки

Невольских А.А.^{1,2}, Авдеенко В.А.^{1,2}, Белохвостова А.С.¹, Зибилов Р.Ф.^{1,2}, Михалёва Ю.Ю.¹, Почуев Т.П.¹, Березовская Т.П.¹, Дайнеко Я.А.¹, Петров Л.О.¹, Иванов С.А.^{1,2,4}, Каприн А.Д.^{3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (ул. Королева, д. 4, Калужская область, г. Обнинск, 249031, Россия)

²Обнинский институт атомной энергетики — филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (тер. Студгородок, д. 1, Калужская область, г. Обнинск, 249039, Россия)

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Маршала Жукова, д. 10, Калужская область, г. Обнинск, 249031, Россия)

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия)

РЕЗЮМЕ ВВЕДЕНИЕ: проведение неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с дальнейшим хирургическим вмешательством является стандартом лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки (РПК). Однако при этом увеличивается интервал между лучевой терапией и началом системной лекарственной терапии. Проведение неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) вместо ХЛТ при РПК позволяет избежать лучевых реакций и повреждений, а также раньше начать системное лечение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: анализ эффективности НАХТ в режиме FOLFOX6 у больных раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в исследование вошло 52 пациента (мужчины — 40,4%, женщины — 59,6%), которым в период 2017–2021 годов была проведена НАХТ с последующим хирургическим лечением. У 94,2% больных имелась III и у 5,8% — II клиническая стадия. По данным МРТ, у 33 (63,5%) пациентов имелась экстрамуральная сосудистая инвазия, расстояние от опухоли до мезоректальной фасции в 17% случаев составило ≤ 2 мм. Всем больным предполагалось проведение 4 циклов НАХТ в режиме FOLFOX6 с последующим хирургическим вмешательством.

РЕЗУЛЬТАТЫ: НАХТ в полном объеме (≥ 4 циклов) была завершена у 43 пациентов (82,7%). Токсические реакции в процессе НАХТ были зарегистрированы у 35,6% больных. Сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства были проведены у 51 (98,1%) больных. Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 13 (25,0%) пациентов. По данным патоморфологического исследования, III стадия была установлена у 29 больных (55,8%), 0 — II стадия — у 22 (42,3%). При оценке степени патоморфоза (CAP, 2019) у 12 (23,1%) пациентов получен частичный ответ. У одного больного (1,9%) признаков остаточной опухоли выявлено не было. Уменьшение категории T по сравнению с данными МРТ до НАХТ отмечено у 23 (44,2%) пациентов, категории N — у 29 (55,8%). При медиане наблюдения 31 (3–54) месяц местные рецидивы выявлены у 5 (9,6%), отдаленные метастазы — у 4 (7,7%) пациентов. Кумулятивная трехлетняя частота местных рецидивов составила $11,3 \pm 4,8\%$. Общая и безрецидивная трехлетняя выживаемость составили $88,2 \pm 5,8\%$ и $76,4 \pm 7,4\%$, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Комбинированное лечение больных РПК с неблагоприятными факторами прогноза с использованием НАХТ в режиме FOLFOX6 удовлетворительно переносится больными, сопровождается небольшим количеством токсических реакций и послеоперационных осложнений, и является перспективным и многообещающим методом. Необходима разработка новых патоморфологических критериев ответа опухоли на неoadъювантную лекарственную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак прямой кишки, неoadъювантная химиотерапия, химиолучевая терапия, патоморфоз

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Невольских А.А., Авдеенко В.А., Белохвостова А.С., Зибилов Р.Ф., Михалёва Ю.Ю., Почуев Т.П., Березовская Т.П., Дайнеко Я.А., Петров Л.О., Иванов С.А., Каприн А.Д. Неoadъювантная химиотерапия как альтернатива лучевой терапии в лечении больных прогностически неблагоприятным раком прямой кишки. *Колопроктология*. 2022; т. 21, № 2, с. 91–104. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-91-104>

Neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy for rectal cancer with negative prognosis

Alexey A. Nevolskikh^{1,2}, Violetta A. Avdeenko², Anna S. Belohvostova¹,
Ruslan F. Zibirov^{1,2}, Yulia Yu. Mihaleva¹, Taras P. Pochuev¹,
Tatiana P. Berezovskaya¹, Yana A. Daineko¹, Leonid O. Petrov¹,
Sergey A. Ivanov^{1,2,4}, Andrey D. Kaprin^{3,4}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Korolev st., 4, Obninsk, 249031, Russia)

²Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering (Studgorodok st., 1, Obninsk, 249039, Russia)

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Marshal Zhukov st., 10, Obninsk, 249031, Russia)

⁴Peoples' Friendship University of Russia, RUDN University (Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 117198, Russia)

ABSTRACT AIM: to assess the effectiveness of neo-CT in the FOLFOX6 regimen in patients with mid- and upper rectal cancer (RC) associated with poor prognosis.

PATIENTS AND METHODS: fifty-two patients were included into study. All had neo-CT with subsequent surgical treatment between 2017 and 2021. Of them 94.2% had stage III and 5.8% had stage II. An extramural vascular invasion was detected by MRI in 33 (63.5%) patients. The distance between the tumor and the mesorectal fascia was ≤ 2 mm in 17%. All patients had 4 cycles of neo-CT in FOLFOX6 regimen followed by surgery.

RESULTS: the compliance (≥ 4 cycles of neo-CT) was 82.7% ($n = 43$). The overall toxicity rate was 35.6%. Sphincter-saving surgery was performed in 51 (98.1%) patients. Postoperative morbidity was 25.0%. Final pathology revealed stage III in 29 (55.8%) patients, stage 0 — stage II — in 22 (42.3%). In accordance with the degree of pathomorphosis (CAP, 2019), 12 (23.1%) patients showed a partial response. In one patient (1.9%) no signs of residual tumor were detected. Downstaging of the T stage compared with MRI data before neo-CT was noted in 23 (44.2%) patients, N stage — in 29 (55.8%). With a mean follow-up of 31 (3-54) months, local recurrences were detected in 5 (9.6%) patients, and distant metastases in 4 (7.7%). The cumulative 3-year recurrence rate was $11.3 \pm 4.8\%$. The three-year overall and recurrence-free survival rate was $88.2 \pm 5.8\%$ and $76.4 \pm 7.4\%$, respectively.

CONCLUSION: the multimodal approach for RC with adverse prognostic factors using neo-CT in the FOLFOX6 regimen is well tolerated by patients, has a small toxicity and postoperative morbidity as well. It is necessary to develop new pathology criteria for tumor response to neo-CT.

KEYWORDS: rectal cancer, neoadjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy, pathomorphosis.

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Belohvostova A.S., Zibirov R.F., Mihaleva Y.Y., Pochuev T.P., Berezovskaya T.P., Daineko Ya.A., Petrov L.O., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy for rectal cancer with negative prognosis. *Koloproktologia*. 2022;21(2):91–104. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-91-104>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Авдеенко Виолетта Андреевна, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Калужская область, Обнинск, 249039, Россия; e-mail: avdeenko.vita@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Violetta A. Avdeenko, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Korolev st., 4, Obninsk, 249039, Russia; e-mail: avdeenko.vita@yandex.ru

Дата поступления — 21.02.2022

Received — 21.02.2022

После доработки — 25.03.2022

Revised — 25.03.2022

Принято к публикации — 21.05.2022

Accepted for publication — 21.05.2022

ВВЕДЕНИЕ

Рак прямой кишки (РПК) является одной из наиболее распространенных опухолей в структуре онкологической заболеваемости. Злокачественные новообразования прямой кишки составляют 5,6% среди мужского населения России и 4,4% — среди женского.

При этом удельный вес РПК, выявляемых в I–II стадии, составляет 51,4%, и еще четверть (24,9%) приходится на опухолевые новообразования, выявляемые в III стадии [1].

Проведение неoadъювантной лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим хирургическим вмешательством является стандартом лечения

больных с местно-распространенным РПК [2–4], так как позволяет уменьшить размер опухоли, что, в свою очередь, влияет на снижение частоты местных рецидивов и увеличение продолжительности жизни больных. Однако проведение ЛТ (ХЛТ) сопровождается значимым количеством лучевых реакций и повреждений, чаще всего проявляющихся увеличением частоты мочеполовой дисфункцией, функциональных нарушений после сфинктеросохраняющих операций, а также увеличением числа хирургических осложнений в послеоперационном периоде [5,6]. Следует также отметить, что пролонгированные режимы ЛТ связаны с системной химиотерапией до 15–16 недель [7], что потенциально может негативно отражаться на больных с высоким риском отдаленного метастазирования.

В связи с изложенным, все большее распространение в последние годы получают подходы, основанные на включении системной лекарственной терапии в схему неоадьювантного лечения в виде индукционной [8,9], консолидирующей [6,10], тотальной неоадьювантной терапии [11,12], а также проведении только химиотерапии без использования лучевой терапии как таковой. Проведение неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) вместо ЛТ при РПК дает возможность избежать лучевых реакций и повреждений, а также раньше начать системное лечение, направленное не только на первичную опухоль, но и на ее возможные микрометастазы. Вместе с тем, НАХТ отличают лучшие показатели завершенности по сравнению с адьювантными режимами, а у ряда пациентов, с наличием послеоперационных осложнений и/или декомпенсации сопутствующих заболеваний, проведение адьювантной химиотерапии в принципе невозможно [13–15].

Частота полных ответов, суррогатный показатель эффективности лечения, при проведении НАХТ с использованием оксалиплатина в сочетании с препаратами 5-фторпиримидинового ряда, колеблется в широких пределах от 0 до 17,8% [16–25]. В подавляющем большинстве случаев это данные нерандомизированных одноцентровых исследований. На сегодняшний день имеются результаты лишь одного исследования III фазы FOWARC, в котором было проведено сравнение результатов НАХТ в режиме FOLFOX6 со стандартной ХЛТ [26]. У пациентов в группе FOLFOX6 частота полных патоморфологических регрессий составила 6,5%, а в группе ХЛТ — 14%. При сравнении показателей безрецидивной и общей выживаемости, а также частоты местных рецидивов достоверных различий выявлено не было.

Следует сказать, что в России мало завершенных исследований по использованию НАХТ в лечении больных РПК [27,28]. В основном, говоря об этом методе, мы основываемся на данных зарубежных

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ($n = 52$)
Table 1. Clinical characteristics of patients ($n = 52$)

Параметры	Данные	%
Пол		
мужчины	21	40,4
женщины	31	59,6
Медиана возраста, годы	58 (42–71)	
Медиана индекса массы тела, кг/м ²	29,2 (18–50)	
Расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли, см	10,5 (4–15)	
< 6	1	1,9
6–10	26	50,0
11–15	22	42,3
> 15	3	5,8
Медиана протяженности опухоли, см	6 (1,3–13)	
МРТ ЭСИ		
да	33	63,5
нет	19	36,5
МРТ ЦГР		
положительная	17	32,7
отрицательная	35	67,3
Стадия клиническая (сTNM)		
II	3	5,8
IIIВ	31	59,6
IIIС	18	34,6
Глубина инвазии опухоли (сТ)		
T3	35	67,3
T4a	10	19,2
T4b	7	13,5
Состояние лимфатических узлов (сN)		
N0	3	5,8
N1	22	42,3
N2	27	51,9
Степень дифференцировки опухоли		
G1	21	40,4
G2	27	51,9
G3	4	7,7

исследователей. В этой связи представляет интерес с точки зрения эффективности и переносимости применение этого метода на российской популяции больных. С этой целью в период с января 2017 по сентябрь 2021 года было проведено исследование эффективности НАХТ в режиме FOLFOX6 у больных раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки с неблагоприятными факторами прогноза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 52 больных с аденокарциномами прямой кишки, которым в период с 2017 по сентябрь 2021 года была проведена неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) с последующим хирургическим лечением (Табл. 1).

Для оценки распространенности опухоли мы использовали магнитно-резонансную томографию (МРТ),

Таблица 2. Токсические реакции и осложнения в процессе НАХТ ($n = 45$)**Table 2.** Toxicities according to CTC AE scoring system ($n = 45$)

Токсичность	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Всего
Гематологическая					
Анемия	–	2 (4,4%)	–	–	2 (4,4%)
Нейтропения	–	3 (6,6%)	2 (4,4%)	1 (2,2%)	6 (13,3%)
Лейкопения	–	2 (4,4%)	–	–	2 (4,4%)
Тромбоцитопения	–	1 (2,2%)	–	–	1 (2,2%)
Негематологическая					
Гепатотоксичность	–	1 (2,2%)	–	–	1 (2,2%)
Нефротоксичность	–	2 (4,4%)	–	–	2 (4,4%)
Снижение массы тела	2 (4,4%)	–	–	–	2 (4,4%)
Кишечная непроходимость	–	1 (2,2%)	–	1 (2,2%)	2 (4,4%)
Диарея	1 (2,2%)	–	–	–	1 (2,2%)
Тошнота	1 (2,2%)	–	–	–	1 (2,2%)
Нарушение толерантности к глюкозе	–	1 (2,2%)	–	–	1 (2,2%)
Полинейропатия	–	1 (2,2%)	–	–	1 (2,2%)
Пневмоторакс	–	–	1 (2,2%)	–	1 (2,2%)
Итого осложнений	4 (8,9%)	14 (31,1%)	3 (6,6%)	2 (4,4%)	–
Итого пациентов с осложнениями	4 (8,9%)	11 (24,4%)	3 (6,6%)	2 (4,4%)	–

по данным которой осуществляли оценку размеров новообразования, расстояния от анального края до нижнего полюса опухоли, глубины инвазии, наличия экстрамуральной сосудистой инвазии (ЭСИ), а также расстояние от опухоли до потенциальной циркулярной границы резекции (ЦГР), представленной собственной фасцией прямой кишки. В исследование включали больных, у которых по результатам обследования выявлялся один или несколько негативных факторов прогноза: наличие ЭСИ, пораженных регионарных лимфатических узлов (сN1-2) или вовлечение ЦГР (расстояние до мезоректальной фасции ≤ 2 мм) при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе.

Большинство больных имели III клиническую стадию (IIIB — 59,6%, IIIC — 34,6%), у 3 (5,8%) пациентов отмечена IIA клиническая стадия. Клиническая инвазия опухоли в жировую клетчатку без признаков поражения соседних органов отмечалась у 67,3% больных ($n = 35$), прорастание висцеральной брюшины, распространение на другие органы и структуры выявлено у 32,7% ($n = 17$). Поражение регионарных лимфатических узлов было установлено у 94,2% пациентов ($n = 49$) и отсутствовало у 3 (5,8%) больных. По данным МРТ у 33 (63,5%) пациентов было установлено наличие ЭСИ. Расстояние от опухоли до мезоректальной фасции ≤ 2 мм было выявлено у 17 (32,7%) больных.

Всем пациентам планировалось проведение неоадьювантной химиотерапии в режиме FOLFOX6 (двухчасовая инфузия оксалиплатина 85 мг/м^2 в первый день, затем лейковорин 400 мг/м^2 в течение двух часов, с последующим болюсным введением 400 мг/м^2 5-фторурацила, и 46-часовой инфузией 2400 мг/м^2 5-фторурацила) в количестве 4 циклов.

Оценку токсичности проводили согласно критериям общепринятой шкалы CTC AE (версия 5.0) [29].

Через 3–4 недели после завершения химиотерапии всем пациентам проводили контрольное обследование с МРТ оценкой степени регрессии опухоли. Хирургическое вмешательство выполняли через 4–6 недель после завершения курса неоадьювантного лечения.

Для статистической обработки использовали коммерческие биомедицинские пакеты Prism 3.1 и In Stat (Graph Pad Software, Inc., San Diego, USA). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Анализ выживаемости больных производили по методу Kaplan-Meier. Для сравнения кривых выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий. Оценку выживаемости проводили по 3-летним показателям. При расчете общей выживаемости «событием» считали смерть пациента. При расчете безрецидивной выживаемости «событием» считали местный рецидив, отдаленное метастазирование или смерть пациента от любой из причин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем пациентам была проведена НАХТ в количестве 1–8 циклов (медиана — 4). В 6 случаях было применено более 4 циклов, что было связано с хорошим ответом на химиотерапию.

В двух случаях имелись отклонения от проводимого режима химиотерапии. Пациенты получали неоадьювантное лечение в режиме XELOX, одним из компонентов которого также является оксалиплатин. У одного

пациента, в связи с невозможностью продолжения химиотерапевтического лечения через центральный венозный доступ, после второго курса была проведена смена режима FOLFOX6 на XELOX.

Химиотерапия в полном объеме (≥ 4 циклов) была завершена у 43 (82,7%) пациентов. У 9 (17,3%) больных в связи с развитием токсических реакций было проведено меньшее количество (1-3) циклов НАХТ.

Всего токсические реакции или осложнения в процессе НАХТ были зарегистрированы у 16 (35,6%) из 45 больных (Табл. 2).

В 7 случаях достоверная оценка показателей токсичности не представлялась возможной. Чаще всего, в 31,1% случаев ($n = 14$) регистрировали токсические реакции 2 степени. Токсичность 3–4 степени была отмечена у 5 (11,1%) больных и чаще всего была представлена нейтропенией. К осложнениям, не связанным с химиотерапией, но повлиявшим на дальнейшее продолжение лечения, были кишечная непроходимость у пациентки с опухолью среднеампулярного отдела прямой кишки, которой было выполнено экстренное хирургическое вмешательство в объеме трансверзостомии, а также пневмоторакс при постановке подключичного катетера перед 3 циклом НАХТ в другом случае.

По результатам контрольного МРТ малого таза после НАХТ уменьшение стадии опухолевого процесса по сравнению с клинической отмечено у 15 (28,8%) больных. У этих пациентов отмечалось сокращение протяженности опухоли, снижение глубины инвазии, появление участков фиброза и сокращения участков ограничения диффузии, а также уменьшение количества потенциально пораженных лимфатических узлов. В 7 (13,5%) случаях наблюдалось прогрессирование заболевания. У остальных пациентов ($n = 29$; 55,8%), при сравнении МРТ до и после лечения, изменений отмечено не было. В отношении остальных факторов негативного прогноза следует отметить, что ЭСИ была установлена у 30 (57,7%), а вовлечение мезоректальной фасции (ЦГР ≤ 2 мм) отмечено у 15 (28,8%) пациентов.

Всем больным, вошедшим в исследование, через 3–20 (медиана 5) недель после завершения НАХТ были выполнены хирургические вмешательства (Табл. 3).

В подавляющем числе случаев (78,8%) использовали видеоэндоскопический доступ. Продолжительность операции колебалась от 90 до 450 минут (медиана — 225). Медиана объема кровопотери составила 100 мл (10–2000). Медиана нахождения пациентов в отделении в послеоперационном периоде составила 7 дней (4–42).

Объем операции зависел от глубины инвазии опухоли, наличия пораженных лимфатических узлов, прорастания опухоли в висцеральную брюшину и окружающие органы, а также расстояния от анального края

Таблица 3. Результаты хирургических вмешательств ($n = 52$)

Table 3. Surgery results ($n = 52$)

Параметр	Данные	%
Продолжительность оперативного вмешательства (медиана), мин.	225 (90–450)	
Медиана объема кровопотери, мл	100 (10–2000)	
Медиана послеоперационного койко-дня, дни	7 (4–42)	
Хирургический доступ		
лапароскопический	41	78,8%
лапаротомный	11	21,2%
Вид хирургического вмешательства		
ПР	48	92,3%
Операция Гартмана	3	5,8%
БПЭ	1	1,9%
Объем хирургического вмешательства		
стандартная	36	69,2%
комбинированная	16	30,8%
Уровень перевязки НБА		
в основании НБА	27	51,9%
дистальнее ЛО	22	42,3%
н.д.	3	5,8%
Мобилизация селезеночного изгиба		
выполнена	28	53,8%
не выполняли	24	46,2%
Осложнения по классификации Clavien-Dindo		
отсутствовали	39	75,0%
I степень	6	11,5%
II степень	4	7,7%
III степень	1	1,9%
IV степень	2	3,8%

Примечание: ПР — передняя резекция прямой кишки; БПЭ — брюшино-промежностная экстирпация прямой кишки; НБА — нижняя брыжеечная артерия; ЛО — левая ободочная артерия; н.д. — нет данных

до нижнего полюса опухоли. В 51 (98,1%) случае хирургические вмешательства носили органосохраняющий характер: в 48 (92,3%) были выполнены передние резекции прямой кишки и у 3 (5,8%) пациентов в связи с явлениями кишечной непроходимости были выполнены обструктивные резекции по типу операции Гартмана.

Комбинированные хирургические вмешательства были выполнены у 16 (30,8%) больных, при этом в 10 (19,2%) случаях были выполнены резекции двух или более органов. Чаще всего выполняли экстирпацию матки с придатками — 9 (17,3%) случаев, резекцию тонкой кишки — 5 (9,6%), резекцию мочевого пузыря — 4 (7,7%), в единичных случаях аппендэктомии, удаление придатков матки, резекцию толстой кишки, семенных пузырьков, мочеточника, культы шейки матки. Также двум больным, с подозрением на наличие отдаленных метастазов по данным контрольного обследования и интраоперационной картины, были выполнены симультанные хирургические вмешательства, включающие у одного пациента

Таблица 4. Соответствие клинического и патоморфологического стадирования больных ($n = 52$)
Table 4. The relationship between clinical and pathological staging of the study patients ($n = 52$)

Клиническая категория	Патоморфологическая категория								
	ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4a	ypT4b	ypN0	ypN1	ypN2
cT3 ($n = 35$)	1	1	9	21	2	1			
cT4a ($n = 10$)				8	1	1			
cT4b ($n = 7$)				4	1	2			
cN0 ($n = 3$)							2		1
cN1 ($n = 22$)							9	11	2
cN2 ($n = 27$)							11	9	7
Итого	1	1	9	33	4	4	22	20	10

резекцию десятого сегмента правого легкого, у второй — шестого и восьмого сегментов печени. У 83,3% больных (40 из 48) была сформирована превентивная коло- (90%) или илеостома (10%).

Послеоперационные осложнения развились у 13 (25,0%) пациентов: в большинстве случаев I и II степени по Clavien-Dindo. У 3 (5,8%) больных осложнения потребовали повторного хирургического вмешательства. Летальных исходов не было.

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата чаще всего была установлена III стадия — 29 (55,8%) больных, 0 — II стадия выявлены у 22 (42,3%) пациентов. В одном случае у пациентки с симультантной резекцией сегментов печени по данным гистологического исследования было подтверждено наличие отдаленных метастазов — IV стадия.

Оценку патоморфоза проводили в соответствии с рекомендациями американского общества патоморфологов [CAP 2019]. В 3 (5,8%) случаях она не представлялась возможной. У 36 (69,2%) больных была установлена 3 степень патоморфоза, что соответствовало отсутствию ответа опухоли на проведенное лечение. В 12 (23,1%) случаях был зарегистрирован минимальный ответ опухоли (2 степень патоморфоза). Ни в одном случае не было отмечено 1 степени патоморфоза, критериями которого является преобладание фиброзных изменений над опухолевыми. Только у одного (1,9%) пациента с III клинической стадией после 4 циклов НАХТ при патоморфологическом исследовании не было выявлено остаточной опухоли, что позволило говорить о патоморфозе 0 степени.

Уменьшение категории распространенности опухолевого процесса при патоморфологическом исследовании по сравнению с данными МРТ до НАХТ отмечено у 38 (73,1%) больных. Уменьшение категории T отмечено у 23 (44,2%) пациентов (Табл. 4), категории N — у 29 (55,8%). При этом полная регрессия лимфатических узлов установлена в 38,5% (20 больных), частичная (с N2 до N1) — в 17,3% (9 больных). Регрессия распространенности опухолевого процесса до ypT0-T2 (0-I стадии) установлена у 7 (13,5%) больных.

Увеличение категории распространенности опухолевого процесса по сравнению с данными МРТ до НАХТ отмечено у 6 (11,5%) больных: у 3 (5,8%) — отмечено увеличение категории T, у 3 (5,8%) — категории N, совместное увеличение категорий T и N установлено не было. В 8 (15,4%) случаях была отмечена стабилизация опухолевого процесса.

При этом в 2 (3,8%) случаях наблюдалась разнонаправленная динамика — при патоморфологическом исследовании отмечено увеличение глубины инвазии опухоли с регрессией лимфатических узлов, что не было верифицировано по данным МРТ, обусловленных пределом диагностической возможности метода. Специальные методы окраски для выявления сосудистой инвазии опухоли не применялись. При рутинном патоморфологическом исследовании сосудистая инвазия опухоли была выявлена у 4 (7,7%) пациентов. Периневральная инвазия была установлена в 9 (17,3%) случаях. Вовлечение ЦГР было выявлено в 6 (11,5%) случаях.

В последующем адъювантную химиотерапию (химиолучевую терапию) получали 28 (53,8%) пациентов.

При медиане наблюдения 31 (3–54) месяц местные рецидивы выявлены у 5 (9,6%) больных (медиана — 10 месяцев; 5–11), отдаленные метастазы — у 4 (7,7%) пациентов (медиана — 35 месяцев). Умерло 5 (9,6%) пациентов: 3 — от местного рецидива заболевания, 1 — от отдаленного метастазирования, 1 — от другого заболевания.

Общая трехлетняя выживаемость (Рис. 1) составила $88,2 \pm 5,8\%$, безрецидивная трехлетняя выживаемость (Рис. 2) — $76,4 \pm 7,4\%$. Кумулятивная трехлетняя частота местных рецидивов составила $11,3 \pm 4,8\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате совершенствования техники хирургических вмешательств и методик предоперационного лучевого (химиолучевого) лечения больных РПК частота местных рецидивов за последние 20–30 лет существенно снизилась [5]. В настоящее время одним из ключевых вопросов в лечении больных

местно-распространенным РПК и наличием факторов неблагоприятного прогноза (глубина инвазии \geq сТ3с, наличие пораженных лимфатических узлов, мртЦГР+, ЭСИ+) остается профилактика развития отдаленных метастазов, которые возникают в процессе динамического наблюдения примерно у 1/3 радикально оперированных больных. Применение стандартного лечения в объеме предоперационной ХЛТ сопряжено с увеличением интервала между первичной диагностикой и началом системной лекарственной терапии, в которой так нуждается эта категория больных. Адъювантная химиотерапия, являющаяся стандартным методом профилактики отдаленного

метастазирования, возможна не у всех пациентов, получивших хирургическое лечение, и характеризуется низким показателем завершенности [30]. При этом нет достоверных данных о том, что адъювантная химиотерапия у больных с местнораспространенными опухолями, получившими ХЛТ, способствует увеличению безрецидивной выживаемости. В этой связи все больше исследователей применяет НАХТ у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза вместо ХЛТ [9,11,17,19,20,23].

Наиболее изученными при лечении больных нематастическим РПК являются двухкомпонентные оксалиплатинсодержащие режимы (Табл. 5).

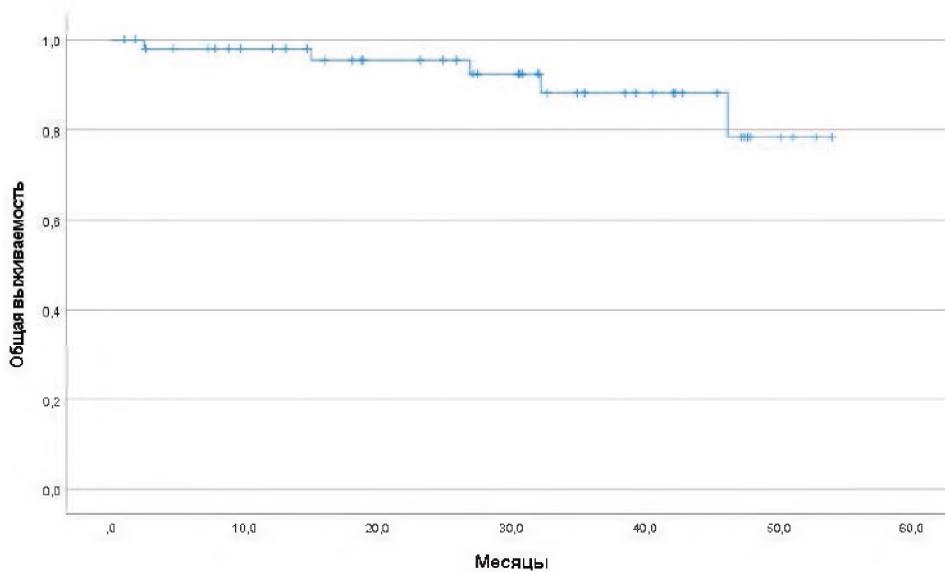


Рисунок 1. Общая трехлетняя выживаемость

Figure 1. Three-year overall survival

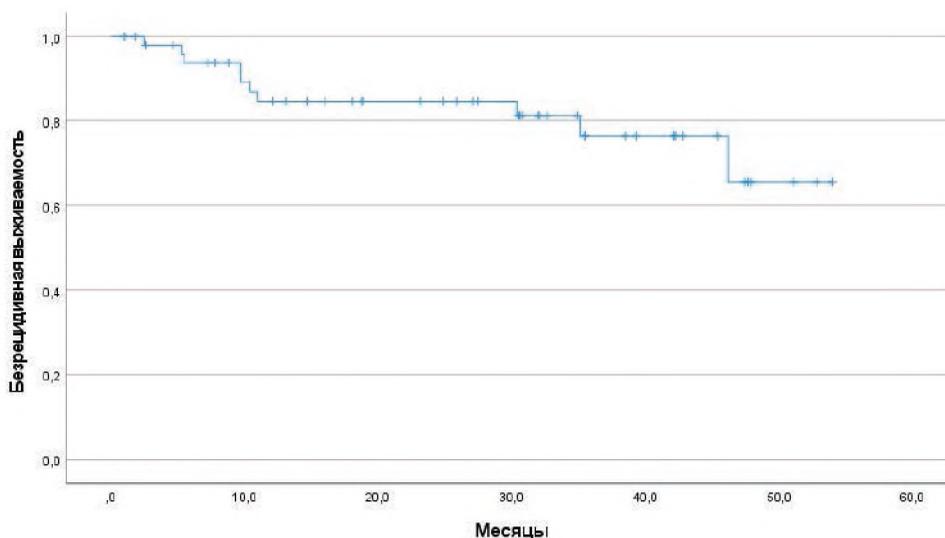


Рисунок 2. Безрецидивная трехлетняя выживаемость

Figure 2. Three-year recurrence-free survival

Таблица 5. Проспективные клинические исследования по неадьювантной двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов оксалиплатины у больных РПК**Table 5.** Prospective clinical research neoadjuvant two-component chemotherapy based on oxaliplatin preparations in patients with rectal cancer

Автор, год	N*	Клиническая стадия	Первичная конечная точка	Схемы терапии	Число циклов	Резектабельность	R0-резекции	ypCR	MP	OM	АПХТ	Выживаемость
ALGizawy S.M. et al. 2015 [18]	45	II — 33% III — 67% (кроме T4b)	н.д.	FOLFOX6	6	100%	100%	17,8%	8,8%	17,7%	н.д.	3-лет ОВ 80,8% 3-лет БВ 67,9%/
Ueki T. et al. 2016 [17]	29	II — 38% III — 62%	R0-резекции	XELOX	3	100%	96,5%	10,3%	н.д.	н.д.	82,8%	н.д.
Kioko J. et al. 2017 [19]	52	II — 20,8% III — 79,2%	pCR, pPR	FOLFOX6	4–6	98%	91%	11,9%	н.д.	н.д.	59,6%	н.д.
Koizumi M. et al. 2018 [31]	30	II — 20% III — 80%	R0-резекции	FOLFOX6	6	100%	100%	6,7%	6,7%	16,6%	н.д.	3-лет ОВ 95,7% 3-лет БВ 77,5%
Nishimura J. et al. 2018 [21]	42 (45)	II — 57,1% III — 42,9%	2-лет БВ	CAPOX	4	91%	100%	7,3%	9,7%	31,7%	85,4%	2-лет ОВ 92,7% 2-лет БВ 71,6%
Okuyama T. et al. 2018 [7]	27 (55)	II-III стадия	3-лет БВ	SOX FOLFOX6 XELOX	2–9	100%	н.д.	3,7%	7,4%	7,4%	33%	4-лет ОВ 96,3% 3-лет БВ 85,2%
Quezada-Diaz F. et al. 2018 [13]	12 (176)	II-III стадия	н.д.	FOLFOX6 CAPOX FLOX	8 5 н.д.	100%	н.д.	25%	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
Cienfuegos J.A. et al. 2019 [32]	27	II — 29,6% III — 70,4%	R0-резекции, pCR, pPR, ОВ, БВ	FOLFOX6	6–8	100%	100%	14,8%	3,7%	11%	н.д.	5-лет ОВ 85,0% 5-лет БВ 84,7%
Ichikawa N. et al. 2019 [23]	38 (41)	II — 21,1% III — 78,9%	Частота послеоперационных осл.	FOLFOX6	4	100%	100%	0%	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
Shiraishi T. et al. 2019 [39]	102	II — 51% III — 49%	н.д.	FOLFOX — 93% CAPOX — 7%	н.д.	100%	н.д.	н.д.	19,6%	20,6%	н.д.	5-лет ОВ 87,0% 5-лет БВ 63,4%
Deng Y. et al. 2019 [26]	163 (495)	II — 27,9% III — 72,1%	3-лет БВ	FOLFOX6	4–6	93,3%	н.д.	6,5%	8,3%	н.д.	н.д.	3-лет ОВ 90,7% 3-лет БВ 73,5%
Miwa K. et al. 2021 [33]	110	FOLFOX6 II — 32% III — 68% SOX: II — 37,7% III — 62,3%	3-лет БВ	FOLFOX6 — 49% SOX — 51%	6	93,6%	96% 100%	10,4% 11,3%	н.д.	н.д.	79,2% 83,0%	3-лет ОВ 91,8% 3-лет БВ 73,4% 3-лет ОВ 92,3% 3-лет БВ 69,4%
Собственные данные	52	II — 4% III — 96%	3-лет БВ	FOLFOX6 XELOX	4	100%	86,5%	2%	9,6%	7,7%	53,8%	3-лет ОВ 88,2% 3-лет БВ 76,4%

Примечание: * — число больных, получавших НАХТ, цифры в скобках — общее число больных в исследовании; pCR — полный патоморфологический ответ; pPR — частичный патоморфологический ответ; MP — местные рецидивы; OM — отдаленные метастазы; ОВ — общая выживаемость; БВ — безрецидивная выживаемость

Несмотря на различия в применяемых схемах лечения, количестве циклов, первичных конечных точках исследований, небольшом количестве пациентов и нерандомизированном характере исследований, большинство авторов отмечает хорошую переносимость НАХТ, отсутствие влияния на частоту послеоперационных осложнений и в целом удовлетворительные результаты, сравнимые с эффектами ХЛТ. В большинстве случаев в исследование включали больных с резектабельными формами РПК II-III стадии, при этом процентное соотношение пациентов с III стадией варьировало в широких пределах (43–80%). Вместе с тем, некоторые авторы включали больных с T4a и T4b категориями заболевания [17–19,31–33]. Следует отметить, что в нашем исследовании число пациентов, у которых при МРТ до лечения была выявлена сT4 категория опухоли, составило 32,7%, в том числе у 13,5% была установлена сT4b категория.

В некоторых исследованиях была проведена оценка токсических реакций и осложнений у пациентов при проведении НАХТ. Среди них работа Miwa с соавторами [33], по данным которой, общая частота токсических реакций была выше у пациентов в группе FOLFOX6 и составила 34,2%. Из них наиболее часто отмечали тромбоцитопению (18,9%) и нейтропению (13,2%). Следует отметить, что в нашем исследовании осложнения имелись у 35,6% больных, среди которых у 11% были отмечены осложнения третьей степени и выше. Более низкую частоту токсических реакций можно объяснить меньшим количеством циклов ПХТ в нашем исследовании — медиана составила 4 цикла (1–8).

Как правило, завершенность НАХТ выше по сравнению с послеоперационной [30]. В исследованиях Miwa с соавторами [33], несмотря на высокую частоту токсических реакций, завершенность НАХТ составила 96%. Похожие данные по завершенности химиотерапии приводит в своей работе Koizumi с соавторами [31] — 93%. В нашем исследовании завершенность НАХТ была несколько ниже и составила 82,7%. Следует сказать, что причины незавершенности лечения в большинстве случаев были обусловлены не токсичностью химиотерапии как таковой, а другими факторами (непроходимость, пневмоторакс и др.) и на основании этого показателя сложно делать какие-то выводы.

Осложнения хирургических вмешательств у больных, получавших НАХТ, по данным литературы, составляют 18,6% — 33,3% [13,17,31,33]. Результаты нашего исследования сопоставимы с ними, так общая частота осложнений составила 25%, из них осложнения III-IV степени по классификации Clavien-Dindo были отмечены у 5,8%.

Частота R0-резекций в нашем исследовании составила 86,5%, что ниже, чем в данных других авторов (91–100%). Следует отметить, что в большинстве случаев вовлечение ЦГР при патоморфологическом исследовании было за счет лимфатических узлов, при котором прогноз лучше, чем при вовлечении краев резекции за счет первичной опухоли [34,35]. Также следует отметить, что у большинства этих пациентов были высокие опухоли прямой кишки, при которых проведение ХЛТ сопряжено с повышенным риском лучевых повреждений.

Одним из основных критериев оценки эффективности НАХТ является частота полных патоморфологических ответов, которая колебалась в широких пределах от 0% в исследовании Ichikawa N. и соавторов [23] при использовании 4 циклов химиотерапии в режиме FOLFOX6 до 17,8% в исследовании ALGizawy S.M. с соавторами [18], в котором применяли 6 циклов НАХТ в том же режиме. Общим недостатком всех исследований по НАХТ является небольшое количество наблюдений, отсутствие единых критериев включения больных, что не позволяет сделать каких-то глубоких выводов. Если опираться на данные исследований с общим числом больных 110 [33] и 165 [26], то авторы получили полные патоморфологические регрессии, соответственно, в 10,4% и 6,5% случаев. В обоих исследованиях использовали наиболее распространенный режим химиотерапии FOLFOX6 в количестве 4–6 циклов.

Следует сказать, что в нашем исследовании полный патоморфологический ответ был достигнут лишь в 1,9% случаев, при этом у 11,5% больных отмечено увеличение опухолевой категории по сравнению с клиническими данными, что на наш взгляд может быть обусловлено недостаточным эффектом НАХТ в количестве 4 циклов. Оценивая частоту случаев, при котором категория опухоли увеличилась после проведения химиотерапии, нельзя исключить также такой фактор, как недооценка степени распространенности опухолевого процесса, что, возможно связано с несовершенством метода МРТ. Вместе с тем, по мнению Ichikawa N. с соавторами [23], проведение НАХТ в количестве циклов более 4 у пациентов, не отвечающих на лечение, может привести к прогрессии опухоли. Неоадьювантная химиотерапия у таких пациентов представляется бесполезной опцией, только увеличивающей интервал между первичным стадированием и хирургическим вмешательством. По-видимому, при планировании более 4 циклов НАХТ у пациентов с прогностически неблагоприятным РПК каждые 4 цикла необходимо проводить контрольное обследование для исключения не ответивших больных.

Частота местных рецидивов после НАХТ с использованием оксалиплатинсодержащих режимов (FOLFOX,

XELOX, CAPOX) колеблется в широких пределах от 7,1 до 17,4%, и в значительной степени зависит от критериев включения больных в исследование, однако, в целом, сопоставима с результатами лечения больных, получающих предоперационную ХЛТ. В нашей работе кумулятивная трехлетняя частота местных рецидивов при медиане наблюдения 30,6 месяцев составила 11,3% (5 из 52 больных), что с нашей точки зрения является удовлетворительным показателем, учитывая контингент больных (III стадия — 94,2%, T4 — 32,7%). Рассуждая о возможных преимуществах стандартных методов лечения у таких пациентов, следует учитывать также тот факт, что в большинстве случаев это были больные с верхнеампулярной локализацией опухоли, при которой польза от проведения лучевой или ХЛТ не так очевидна, а риски лучевых повреждений со стороны нормальных тканей достаточно высоки.

Во многих работах, посвященных НАХТ, в качестве первичной конечной точки авторы используют такой критерий, как безрецидивная выживаемость, которая так или иначе ассоциируется с уменьшением отдаленного метастазирования. Так трехлетняя безрецидивная выживаемость, по данным ряда исследований, варьировала от 67,9% до 85,2%, при этом число отдаленных метастазов также колебалось в широких пределах — 7,4–31,7%. В исследованиях Deng Y. и соавторов [26], Miwa K. и соавторов [33], включающих наибольшее количество пациентов с НАХТ, трехлетняя безрецидивная выживаемость была идентична — 73,5% и 73,4%, соответственно, в нашем исследовании этот показатель составил 76,4%, а отдаленные метастазы были выявлены у 7,7%. При этом следует отметить, что у большинства пациентов отмечались неблагоприятные факторы отдаленного метастазирования: 94,2% больных имели III клиническую стадию, у 32,7% — отмечалось прорастание опухоли в соседние органы или серозную оболочку. Такой хороший результат у пациентов с неблагоприятным прогнозом может быть обусловлен как хорошим воздействием НАХТ на микрометастазы, так и недостаточными сроками наблюдения больных — медиана 30,6 месяцев (1–54).

В настоящее время мы обладаем данными только одного рандомизированного многоцентрового исследования III фазы, в котором результаты НАХТ в режиме FOLFOX6 сравнивали со стандартными методами [26,36]. В исследование были включены пациенты со II–III клинической стадией, рандомизированные на три группы: лучевая терапия в сочетании с химиотерапией в режиме de Gramond ($n = 158$), лучевая терапия в сочетании с химиотерапией в режиме FOLFOX6 ($n = 162$) и только НАХТ в режиме FOLFOX6 в количестве 6 циклов ($n = 163$). Наибольшее число токсических реакций было зарегистрировано

в группе, где применяли лучевую терапию в сочетании с химиотерапией в режиме FOLFOX6, частота токсических реакций III–IV степени доходила до 16,5% в отношении нейтропении и до 14,5% — в отношении диареи. После завершения предоперационного этапа лечения всем пациентам были выполнены хирургические вмешательства с последующей адьювантной химиотерапией в режиме FOLFOX6 (6 циклов). Полный патоморфологический ответ был достигнут у 14% пациентов, получавших лучевую терапию в сочетании с монокимиотерапией в режиме de Gramond, 27,5% — после лучевой терапии в сочетании с режимом FOLFOX6 и 6,5% — у больных, которые получали только химиотерапию [36]. При медиане наблюдения 45,2 месяцев трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость составили, соответственно 91,3% и 72,9%, 89,1% и 77,2%, 90,7% и 73,5% [26]. Достоверных различий по частоте местных и отдаленных рецидивов также не наблюдалось (29,1%, 24,1% и 28,2%). В рамках данной работы на группе пациентов после сфинктеросохраняющих вмешательств, у которых при динамическом наблюдении не было установлено прогрессирование заболевания, была проведена оценка функциональных нарушений. Недержание газа ($p = 0,006$), жидкого ($p < 0,001$) и твердого ($p < 0,001$) кала, а также ночное недержание ($p = 0,001$) достоверно чаще отмечались у пациентов, которым на неоадьювантном этапе проводили ХЛТ. Число пациентов со средним баллом по шкале Векснера более 8 в группе пациентов с НАХТ составило 18% (16/89), в группе больных после ХЛТ с FOLFOX6 — 35,7% (25/70) и в группе больных после ХЛТ с химиотерапией в режиме de Gramond — 41% (25/61), различия статистически значимые ($p = 0,005$).

Следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день патоморфологические методы оценки степени опухолевого ответа несовершенны для пациентов после НАХТ. Это обусловлено особенностями системного влияния НАХТ на опухолевое новообразование и микрометастазы. Как правило, у таких пациентов снижение категории T по сравнению с исходной менее выражено, чем категории N. У пациентов, получавших НАХТ в сравнении с больными, получавшими химиолучевое лечение, также отсутствуют выраженные фиброзные изменения тканей. Так в исследовании Sakuuata N. и соавторов [37] при оценке ответной реакции опухоли в группах с НАХТ и ХЛТ снижение категории T по сравнению с исходной было установлено в 25% и 47,7% случаев, соответственно, а категории N — в 59,1% и 20,5%, соответственно ($p < 0,05$). Фиброзные изменения III степени наблюдались у 6,8% и 59,1% пациентов, соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, традиционные шкалы оценки ответной реакции опухоли (Mandard, Dworak,

САР, Раун, Лавникова и другие), основанные на определении процентного соотношения опухоли и фиброзных изменений в препарате, малоэффективны в случаях применения НАХТ.

Обсуждая дальнейшие перспективы применения НАХТ в лечении больных с прогностически неблагоприятным РПК, следует рассматривать такие варианты как увеличение количества циклов НАХТ, использование трехкомпонентных режимов, а также сочетание НАХТ и таргетной терапии. На сегодняшний день имеются данные одного проспективного исследования II фазы Zhang J. и соавторов [38], в котором применение 4–6 циклов НАХТ в режиме mFOLFOXIRI у 101 пациента с местно-распространенным РПК (III стадия — 85% пациентов, сT4b — 21%, мртЦР + — 31%) позволило достичь полного терапевтического патоморфоза у 21% больных, а опухолевой регрессии до 0-I стадии — в 47% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированное лечение с использованием НАХТ в режиме FOLFOX6 удовлетворительно переносится больными, сопровождается небольшим количеством токсических реакций и послеоперационных осложнений, и является перспективным методом лечения больных с прогностически неблагоприятным РПК. Трехлетние результаты лечения больных сопоставимы с результатами ХЛТ с последующим хирургическим вмешательством. По данным патоморфологического исследования у 73% больных отмечено уменьшение категории опухоли по сравнению с данными МРТ до начала лечения, однако это не нашло отражения в степени патоморфоза, что требует отдельного изучения, а в перспективе разработки других, более эффективных критериев оценки ответа опухоли на НАХТ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Невольских А.А., Белохвостова А.С., Михалёва Ю.Ю., Почуев Т.П., Березовская Т.П., Дайнеко Я.А., Петров Л.О.*

Сбор и обработка материалов: *Невольских А.А., Авдеенко В.А., Зибиров Р.Ф., Михалёва Ю.Ю., Почуев Т.П., Березовская Т.П., Дайнеко Я.А., Петров Л.О.*

Статистическая обработка: *Авдеенко В.А.*

Написание текста: *Невольских А.А., Авдеенко В.А.*

Редактирование: *Иванов С.А., Каприн А.Д.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Alexey A. Nevolskikh, Anna S. Belohvostova, Yulia Yu. Mihaleva, Taras P. Pochuev, Tatiana P. Berezovskaya, Yana A. Daineko, Leonid O. Petrov*

Collection and processing of the material: *Alexey A. Nevolskikh, Violetta A. Avdeenko, Ruslan F. Zibirov, Yulia Yu. Mihaleva, Taras P. Pochuev, Tatiana P. Berezovskaya, Yana A. Daineko, Leonid O. Petrov*

Statistical processing: *Violetta A. Avdeenko*

Writing of the text: *Alexey A. Nevolskikh, Violetta A. Avdeenko*

Editing: *Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Невольских Алексей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России, ORCID: 0000-0001-5961-2958.

Авдеенко Виолетта Андреевна — студентка 5 курса медицинского факультета Обнинского Института Атомной Энергетики «Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», ORCID: 0000-0002-2678-016X.

Белохвостова Анна Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России, ORCID: 0000-0002-4709-1726.

Зибиров Руслан Фяритович — врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России, ORCID: 0000-0001-5252-0436.

Михалёва Юлия Юрьевна — врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России, ORCID: 0000-0002-9449-2135.

Почуев Тарас Петрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России, ORCID: 0000-0002-9243-6519.

Березовская Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения магнитно-резонансной томографии МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России, ORCID: 0000-0002-3549-4499.

Дайнеко Яна Александровна — научный сотрудник, врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России, ORCID: 0000-0002-4524-0839

Петров Леонид Олегович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России.

Иванов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор РАН, директор МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» России, ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, академик Российской академии образования, член Президиума РАН, член Президиума РАО, Заслуженный врач Российской Федерации, Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ORCID:0000-0001-8784-8415.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Alexey A. Nevolskikh — 0000-0001-5961-2958
Violetta A. Avdeenko — 0000-0002-2678-016X
Anna S. Belohvostova — 0000-0002-4709-1726
Ruslan F. Zibirov — 0000-0001-5252-0436
Yulia Yu. Mihaleva — 0000-0002-9449-2135
Taras P. Pochuev — 0000-0002-9243-6519
Tatiana P. Berezovskaya — 0000-0002-3549-4499
Yana A. Daineko — 0000-0002-4524-0839
Sergey A. Ivanov — 0000-0001-7689-6032
Andrey D. Kaprin — 0000-0001-8784-8415

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020; с. 9-10.
- Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак прямой кишки. [Электронный ресурс]. Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: https://sr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2 (дата обращения 01.07.2021).
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer (version 1.2021). Available from: <http://www.nccn.org> (дата обращения 02.02.2021).
- Бердов Б.А., Ерыгин Д.В., Невольских А.А. и соавт. Междисциплинарный подход в лечении рака прямой кишки. *Поволжский онкологический вестник*. 2015;4:21–28.
- Lutz M, Zalceberg J, Glynne-Jones R, et al. Second St. Gallen European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. *European Journal of Cancer*. 2016;63:11–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.04.010
- Bahadoer R, Dijkstra A, Ettent B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:29–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6
- Okuyama T, Sameshima S, Takeshita E, et al. Therapeutic effects of oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a single-center, retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2018;16:105. DOI: 10.1186/s12957-018-1403-9
- Rouanet F, Rullier E, Lelong L, et al. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma based on the tumor response to induction chemotherapy: preliminary results of the French phase II multicenter GRECCAR4 trial. *Disease of Colon and Rectum*. 2017;60(7):653–663. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000849
- Feng S, Yan P, Zhang Q, et al. Induction chemotherapy followed by neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gen International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35:1355–1369. DOI: 10.1007/s00384-020-03621-y
- Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Annals of oncology*. 2016;27:834–842. DOI: 10.1093/annonc/mdw062
- Ludmir E, Palta M, Willett Ch, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: an emerging option. *Cancer*. 2017;123:1497–1506. DOI: 10.1002/cncr.30600
- Kasi A, Abbasi S, Handa S, et al. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2020. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30097
- Quezada-Diaz F, Jimenez-Rodriguez R, Pappou E, et al. Effect of neoadjuvant system chemotherapy with or without chemoradiation on bowel function in rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *J Gastr Surg*. 2019;23:800–807. DOI: 10.1007/s11605-018-4003-7
- Manatakis DK, Gouvas N, Souglakos J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone for the locally advanced rectal cancer: a systematic review. *International Journal of Clinical Oncology*. 2020;25:1570–1580. DOI: 10.1007/s10147-020-01738-2
- Bhudia J, Glynne-Jones R, Smith T, et al. Neoadjuvant Chemotherapy without Radiation in Colorectal Cancer 2020. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(5):287–297.
- Cercek A, Campbell S, Paul S, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncology*. 2018;4(6):e180071. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0071
- Ueki T, Manabe T, Inoue S, et al. A Feasibility study of neoadjuvant XELOX without radiotherapy for locally advanced lower rectal cancer. *Anticancer Research*. 2016;36:741–748.
- ALGizawy SM, Essa HH, Ahmed BM. Chemotherapy alone for patients with stage II/III rectal cancer undergoing radical surgery. *Gastrointestinal cancer*. 2015;20:752–757. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0038
- Koikel J, Funahashil K, Yoshimatsu K, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and levofolinate for T3 or T4 stage WI rectal cancer: the FACT trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79:519–525. DOI: 10.1007/s00280-017-3243-7
- Oshiro T, Uehara K, Aiba T, et al. Impact of RAS/BRAF mutation status in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2018;23:681–688. DOI: 10.1007/s10147-018-1253-z
- Nishimura J, Hasegawa J, Kato T, et al. Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as preoperative therapy for locally advanced rectal cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2018;82:707–716. DOI: 10.1007/s00280-018-3663-z
- Yamamoto T, Kawada K, Hida K, et al. Optimal treatment strategy for rectal cancer based on the risk factor for recurrence patterns. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:677–685. DOI: 10.1007/s10147-019-01400-6
- Ichikawa N, Homma S, Funakoshi T, et al. Preoperative FOLFOX in

- resectable locally advanced rectal cancer can be a safe and promising strategy: the R-NAC-01 study 2019 — R-NAC-01 trial. *Surgery Today*. 2019. DOI: [10.1007/s00595-019-01788-8](https://doi.org/10.1007/s00595-019-01788-8)
24. Lin H, Lei W, Zhong X, et al. Meta-analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2021;19:141.
25. Кочкина С.О., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Неoadъювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза. *Тазовая Хирургия и Онкология*. 2020;10:42–46.
26. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:3223–3233. DOI: [10.1200/JCO.18.02309](https://doi.org/10.1200/JCO.18.02309)
27. Кочкина С.О., Гордеев С.С., Федянин М.Ю. Результаты комбинированного лечения с применением неoadъювантной химиотерапии без лучевой терапии и короткого курса лучевой терапии у больных раком прямой кишки промежуточного риска. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2021;9(1):29–36.
28. Гордеев С.С., Расулов А.О., Мамедли З.З. Неoadъювантная химиотерапия колоректального рака — время изучать новую стратегию лечения? *Вопросы онкологии*. 2014;60(1):18–24.
29. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Rockville: National Cancer Institute; 2017.
30. Fernandez-Martoz 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. *Annals of Oncology*. 2015;26:1722–1728. DOI: [10.1093/annonc/mdv223](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv223)
31. Koizumi M, Yamada T, Shinji S, et al. Feasibility of neoadjuvant FOLFOX therapy without radiotherapy for baseline resectable rectal cancer. *In vivo*. 2018;32:937–943. DOI: [10.21873/invivo.11332](https://doi.org/10.21873/invivo.11332)
32. Cienfuegos JA, Rodriguez J, Baixauli J, et al. Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. *Oncologic outcomes*. 2019;112(1):16–22.
33. Miwa K, Oki E, Enomoto M, et al. Randomized phase II study comparing the efficacy and safety of SOX versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer (KSCC1301). *BMC Cancer*. 2021. DOI: [10.1186/s12885-020-07766-5](https://doi.org/10.1186/s12885-020-07766-5)
34. Suárez J, Goicoetxea A, Gómez ML, et al. Impact of specific modes of circumferential resection margin involvement in rectal cancer local recurrence: a retrospective study. *J Surg Oncol*. 2018;118(7):1122–1128. DOI: [10.1002/jso.25252](https://doi.org/10.1002/jso.25252)
35. Patel UB, Brown G, Machado I, et al. MRI assessment and outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy only for primary rectal cancer: long-term results from the GEMCAD 0801 trial. *Annals of Oncology*. 2017;28:344–353. DOI: [10.1093/annonc/mdw616](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw616)
36. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):P.3300-3307. DOI: [10.1200/JCO.2016.66.6198](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.6198)
37. Sakuyama N, Kojima M, Kawano S, et al. Histological differences between preoperative chemoradiotherapy and chemotherapy for rectal cancer: a clinicopathological study. *Pathology International*. 2016;66:273–280. DOI: [10.1111/pin.12409](https://doi.org/10.1111/pin.12409)
38. Zhang J, Huang M, Yue Cai Y, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With mFOLFOXIRI Without Routine Use of Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2019;18(4):238–244. DOI: [10.1016/j.clcc.2019.07.001](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.07.001)
39. Shiraishi T, Sasaki T, Ikeda K, et al. Predicting prognosis according to preoperative chemotherapy response in patients with locally advanced lower rectal cancer. *BMC Cancer*. 19, 1222 (2019). DOI: [10.1186/s12885-019-6424-4](https://doi.org/10.1186/s12885-019-6424-4)

REFERENCES

- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia. 2020; c. 9–10. (in Russ.).
- Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Rectal cancer. [electronic resource]. Rubricator of clinical recommendations. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2 (date 01.07.2021). (in Russ.).
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer (version 1.2021). Available from: <http://www.nccn.org> (date of application 02.02.2021).
- Berdov B.A., Erygin D.V., Nevolskih A.A., et al. Interdisciplinary approach in the treatment of cancer of the rectum. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik*. 2015;4:21–28. (in Russ.).
- Lutz M, Zalcberg J, Glynn-Jones R, et al. Second St. Gallen European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. *European Journal of Cancer*. 2016;63:11–24. DOI: [10.1016/j.ejca.2016.04.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.04.010)
- Bahadoer R, Dijkstra A, Ettent B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:29–42. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6)
- Okuyama T, Sameshima S, Takeshita E, et al. Therapeutic effects of oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a single-center, retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2018;16:105. DOI: [10.1186/s12957-018-1403-9](https://doi.org/10.1186/s12957-018-1403-9)
- Rouanet F, Rullier E, Lelong L, et al. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma based on the tumor response to induction chemotherapy: preliminary results of the French phase II multicenter GRECCAR4 trial. *Disease of Colon and Rectum*. 2017;60(7):653–663. DOI: [10.1097/DCR.0000000000000849](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000849)
- Feng S, Yan P, Zhang Q, et al. Induction chemotherapy followed by neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Geng International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35:1355–1369. DOI: [10.1007/s00384-020-03621-y](https://doi.org/10.1007/s00384-020-03621-y)
- Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Annals of oncology*. 2016;27:834–842. DOI: [10.1093/annonc/mdw062](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw062)
- Ludmir E, Palta M, Willett Ch, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: an emerging option. *Cancer*. 2017;123:1497–1506. DOI: [10.1002/cncr.30600](https://doi.org/10.1002/cncr.30600)
- Kasi A, Abbasi S, Handa S, et al. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2020. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2020.30097](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30097)
- Quezada-Diaz F, Jimenez-Rodriguez R, Pappou E, et al. Effect of neoadjuvant system chemotherapy with or without chemoradia-

- tion on bowel function in rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *J Gastr Surg.* 2019;23:800–807. DOI: [10.1007/s11605-018-4003-7](https://doi.org/10.1007/s11605-018-4003-7)
14. Manatakis DK, Gouvas N, Souglakos J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone for the locally advanced rectal cancer: a systematic review. *International Journal of Clinical Oncology.* 2020;25:1570–1580. DOI: [10.1007/s10147-020-01738-2](https://doi.org/10.1007/s10147-020-01738-2)
15. Bhudia J, Glynn-Jones R, Smith T, et al. Neoadjuvant Chemotherapy without Radiation in Colorectal Cancer 2020. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020;33(5):287–297.
16. Cercek A, Campbell S, Paul S, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncology.* 2018;4(6):e180071. DOI: [10.1001/jamaoncol.2018.0071](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0071)
17. Ueki T, Manabe T, Inoue S, et al. A Feasibility study of neoadjuvant XELOX without radiotherapy for locally advanced lower rectal cancer. *Anticancer Research.* 2016;36:741–748.
18. ALGizawy SM, Essa HH, Ahmed BM. Chemotherapy alone for patients with stage II/III rectal cancer undergoing radical surgery. *Gastrointestinal cancer.* 2015;20:752–757. DOI: [10.1634/theoncologist.2015-0038](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0038)
19. Koikel J, Funahashil K, Yoshimatsu K, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and levolefolinate for T3 or T4 stage WI rectal cancer: the FACT trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79:519–525. DOI: [10.1007/s00280-017-3243-7](https://doi.org/10.1007/s00280-017-3243-7)
20. Oshiro T, Uehara K, Aiba T, et al. Impact of RAS/BRAF mutation status in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2018;23:681–688. DOI: [10.1007/s10147-018-1253-z](https://doi.org/10.1007/s10147-018-1253-z)
21. Nishimura J, Hasegawa J, Kato T, et al. Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as preoperative therapy for locally advanced rectal cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2018;82:707–716. DOI: [10.1007/s00280-018-3663-z](https://doi.org/10.1007/s00280-018-3663-z)
22. Yamamoto T, Kawada K, Hida K, et al. Optimal treatment strategy for rectal cancer based on the risk factor for recurrence patterns. *Int J Clin Oncol.* 2019;24:677–685. DOI: [10.1007/s10147-019-01400-6](https://doi.org/10.1007/s10147-019-01400-6)
23. Ichikawa N, Homma S, Funakoshi T, et al. Preoperative FOLFOX in resectable locally advanced rectal cancer can be a safe and promising strategy: the R-NAC-01 study 2019 — R-NAC-01 trial. *Surgery Today.* 2019. DOI: [10.1007/s00595-019-01788-8](https://doi.org/10.1007/s00595-019-01788-8)
24. Lin H, Lei W, Zhong X, et al. Meta-analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2021;19:141.
25. Kochkina S.O., Gordeev S.S., Mammadli Z.Z. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of rectal cancer without lesion of the mesorectal fascia with negative prognostic factors. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2020;10:42–46. (in Russ.).
26. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:3223–3233. DOI: [10.1200/JCO.18.02309](https://doi.org/10.1200/JCO.18.02309)
27. Kochkina S.O., Gordeev S.S., Fedyanin M.Yu. Results of combined treatment with neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy and a short course of radiation therapy in patients with intermediate-risk rectal cancer. *Clinical and experimental surgery.* 2021;9(1):29–36. (in Russ.).
28. Gordeev S.S., Rasulov A.O., Mammadli Z.Z. Neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer — is it time to study a new treatment strategy? *Questions of oncology.* 2014;60(1):18–24. (in Russ.).
29. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Rockville: National Cancer Institute; 2017.
30. Fernandez-Martoz 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. *Annals of Oncology.* 2015;26:1722–1728. DOI: [10.1093/annonc/mdv223](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv223)
31. Koizumi M, Yamada T, Shinji S, et al. Feasibility of neoadjuvant FOLFOX therapy without radiotherapy for baseline resectable rectal cancer. *In vivo.* 2018;32:937–943. DOI: [10.21873/invivo.11332](https://doi.org/10.21873/invivo.11332)
32. Cienfuegos JA, Rodriguez J, Baixauli J, et al. Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. *Oncologic outcomes.* 2019;112(1):16–22.
33. Miwa K, Oki E, Enomoto M, et al. Randomized phase II study comparing the efficacy and safety of SOX versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer (KSCC1301). *BMC Cancer.* 2021. DOI: [10.1186/s12885-020-07766-5](https://doi.org/10.1186/s12885-020-07766-5)
34. Suárez J, Goicoetxea A, Gómez ML, et al. Impact of specific modes of circumferential resection margin involvement in rectal cancer local recurrence: a retrospective study. *J Surg Oncol.* 2018;118(7):1122–1128. DOI: [10.1002/jso.25252](https://doi.org/10.1002/jso.25252)
35. Patel UB, Brown G, Machado I, et al. MRI assessment and outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy only for primary rectal cancer: long-term results from the GEMCAD 0801 trial. *Annals of Oncology.* 2017;28:344–353. DOI: [10.1093/annonc/mdw616](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw616)
36. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):P.3300-3307. DOI: [10.1200/JCO.2016.66.6198](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.6198)
37. Sakuyama N, Kojima M, Kawano S, et al. Histological differences between preoperative chemoradiotherapy and chemotherapy for rectal cancer: a clinicopathological study. *Pathology International.* 2016;66:273–280. DOI: [10.1111/pin.12409](https://doi.org/10.1111/pin.12409)
38. Zhang J, Huang M, Yue Cai Y, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With mFOLFOXIRI Without Routine Use of Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer.* 2019;18(4):238–244. DOI: [10.1016/j.clcc.2019.07.001](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.07.001)
39. Shiraishi T, Sasaki T, Ikeda K, et al. Predicting prognosis according to preoperative chemotherapy response in patients with locally advanced lower rectal cancer. *BMC Cancer.* 19, 1222 (2019). DOI: [10.1186/s12885-019-6424-4](https://doi.org/10.1186/s12885-019-6424-4)