

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-45-52>



# Результаты комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки

Добродеев А.Ю.<sup>1</sup>, Тарасова А.С.<sup>1</sup>, Афанасьев С.Г.<sup>1</sup>, Костромицкий Д.Н.<sup>1</sup>, Пономарева А.А.<sup>1</sup>, Бабышкина Н.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (пер. Кооперативный, д. 5, г. Томск, 634009, Россия)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Россия)

**РЕЗЮМЕ** ЦЕЛЬ: анализ результатов комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией по схеме FOLFOX 4 у больных раком прямой кишки с поражением верхнеампулярного отдела. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в период с 2018 по 2020 гг. выполнено пилотное проспективное исследование, в котором участвовало 24 больных, из них мужчин — 16 (66,7%), женщин — 8 (33,3%). Клинические стадии II и III были подтверждены у 2 (8,3%) и 22 (91,7%) больных, соответственно. В рамках комбинированного лечения проводилось 3 курса химиотерапии по схеме FOLFOX 4 с последующим хирургическим лечением. В послеоперационном периоде при T4 и N+ применялась адъювантная химиотерапия общей продолжительностью до 6 месяцев, включая время предоперационного лечения. РЕЗУЛЬТАТЫ: предоперационная химиотерапия по схеме FOLFOX 4 была завершена у всех больных. Токсичность химиотерапии составила 38,9%, нежелательные явления соответствовали I-II степени. При оценке эффекта химиотерапии (по шкале RECIST 1.1) у 18 (75%) больных отмечена частичная регрессия опухоли. Через 4 недели после завершения химиотерапии у всех больных были выполнены радикальные операции (100%). Послеоперационные осложнения развились у 4 (16,7%) больных, из них у 1 (4,2%) больного было осложнение III степени (по шкале Clavien-Dindo), что потребовало повторной операции. Полный ответ опухоли, подтвержденный морфологически (TRG1 по схеме Mandard A.M.), зафиксирован у 1 (4,2%) больного. Адъювантную химиотерапию получали 13 (54,2%) больных. Медиана наблюдения за больными составила 38 (17-54) месяцев. За указанный период времени в 3 (12,5%) случаях развились местные рецидивы, в 4 (16,7%) — отдаленные метастазы. Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость больных достигла 91,7% и 79,2%, соответственно. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: комбинированное лечение с использованием предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX 4 у больных раком прямой кишки с поражением верхнеампулярного отдела характеризуется хорошей переносимостью и приводит к существенной регрессии опухолевого процесса, что обеспечивает высокие показатели 3-летней выживаемости, в том числе при наличии неблагоприятных факторов прогноза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак прямой кишки, предоперационная химиотерапия, токсичность, патоморфоз, выживаемость

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Костромицкий Д.Н., Пономарева А.А., Бабышкина Н.Н. Результаты комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 4, с. 45–52. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-45-52>

## Outcomes of multimodal treatment including preoperative chemotherapy for upper rectal cancer

Alexey Yu. Dobrodeev<sup>1</sup>, Anna S. Tarasova<sup>1</sup>, Sergey G. Afanasiev<sup>1</sup>, Dmitry N. Kostromitsky<sup>1</sup>, Anastasia A. Ponomareva<sup>1</sup>, Natalia N. Babyskhina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Kooperativny per., 5, Tomsk, 634009, Russia)

<sup>2</sup>Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moskovsky Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia)

**ABSTRACT** AIM: to analyze outcomes of multimodal treatment including preoperative chemotherapy with FOLFOX 4 regimen in

patients with upper rectal cancer.

**PATIENTS AND METHODS:** the pilot study included 24 patients. Stages II and III were confirmed in 2 (8.3%) and 22 (91.7%) patients, respectively. All patients underwent 3 cycles of chemotherapy in FOLFOX 4 regimen followed by surgery. In the postoperative period, patients with T4 and N+ underwent adjuvant chemotherapy administered over 6 months including the time of preoperative treatment.

**RESULTS:** all patients completed preoperative chemotherapy with the FOLFOX 4 regimen. The toxicity of chemotherapy was 38.9%; adverse events did not exceed grades I-II. Partial tumor regression (RECIST 1.1 criteria) was achieved in 18 (75.0%) patients. All patients underwent surgery 4 weeks after chemotherapy. Postoperative complications occurred in 4 (16.7%) patients, 1 (4.2%) had grade IIIb complication (Clavien-Dindo scale), which required re-surgery. Pathological complete response (TRG1 by Mandard scale) was revealed in 1 (4.2%) patient. Thirteen patients (54.2%) received adjuvant chemotherapy. The mean follow-up was 38 (17-54) months. Three patients (12.5%) developed local recurrence and 4 (16.7%) patients — distant metastases. The 3-year overall and disease-free survival rates were 91.7% and 79.2%, respectively.

**CONCLUSION:** multimodal treatment including preoperative chemotherapy with the FOLFOX 4 regimen was well tolerated and produced tumor regression with high 3-year survival rates in patients with upper rectal cancer.

**KEYWORDS:** rectal cancer, preoperative chemotherapy, toxicity, pathomorphosis, survival

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest

**FOR CITATION:** Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Afanasiev S.G., Kostromitsky D.N., Ponomareva A.A., Babyshkina N.N. Outcomes of multimodal treatment including preoperative chemotherapy for upper rectal cancer. *Koloproktologia*. 2023;22(4):45–52. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-45-52>

**АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:** Добродеев Алексей Юрьевич, НИИ онкологии Томского НИМЦ, пер. Кооперативный, д. 5, Томск, 634009, Россия; тел.: +7 (3822) 41-80-60; e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Alexey Yu. Dobrodeev, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Kooperativny per., 5, Tomsk, 634009, Russia; e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru

Дата поступления — 30.06.2023  
Received — 30.06.2023

После доработки — 07.09.2023  
Revised — 07.09.2023

Принято к публикации — 09.11.2023  
Accepted for publication — 09.11.2023

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при местнораспространенном раке прямой кишки (РПК) стандартным является применение лучевой или химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим хирургическим лечением [1,2]. В результате предоперационной ХЛТ отмечается регрессия опухоли (50–60%) и регистрируется полный патоморфологический ответ (10–30%), что приводит к снижению частоты локорегионарных рецидивов и улучшению выживаемости больных РПК [3,4].

Вместе с тем, по данным ранее проведенных рандомизированных исследований [5,6], было показано, что при использовании короткого курса предоперационной лучевой терапии развиваются лучевые реакции и осложнения (анальная инконтиненция, сексуальные дисфункции и др.), приводящие к значительному снижению качества жизни больных. Аналогичные результаты были зафиксированы при проведении пролонгированной предоперационной ХЛТ [7,8].

Учитывая данные обстоятельства, в последние годы у больных РПК стала применяться только предоперационная химиотерапия без лучевой терапии [9–13]. Данный подход позволил исключить негативное влияние лучевой терапии на работу анального сфинктера и сократить количество послеоперационных осложнений. Предоперационная химиотерапия

проводится с использованием оксалиплатина и фторпиримидинов, среднее количество курсов составляет 4–6, при этом завершенность лечения, частота нежелательных явлений III-IV степени, сроки начала хирургического лечения и уровень послеоперационных осложнений варьируют в широких пределах. Кроме того, частота полных патоморфологических ответов опухоли на проводимую предоперационную химиотерапию значительно отличается, что в сочетании с распространенностью опухолевого процесса напрямую влияет на выживаемость больных. Таким образом, в рамках комбинированного лечения РПК актуальным является поиск новых вариантов с использованием предоперационной химиотерапии.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ переносимости и эффективности комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией по схеме FOLFOX 4 при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе абдоминального отделения НИИ онкологии ТНИМЦ в период с 2018 по 2020 гг. проведено

пилотное проспективное исследование, в которое было включено 24 больных раком прямой кишки с поражением верхнеампулярного отдела. Общее состояние больных соответствовало ECOG 0-1. Средний возраст больных — 61 год (44–75). Мужчин было 16 (66,7%), женщин — 8 (33,3%). У 22 (91,7%) больных имелась III и у 2 (8,3%) больных — II клиническая стадия. Во всех случаях при патоморфологическом исследовании была подтверждена аденокарцинома различной степени дифференцировки: G1 — 3 (12,5%), G2 — 20 (83,3%) и G3 — 1 (4,2%). Расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли составило более 10 см. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Распространенность РПК определялась на основании магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, видеокколоноскопии и мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости.

В рамках комбинированного лечения на предоперационном этапе у больных РПК проводилось 3 курса химиотерапии по схеме FOLFOX 4.

Непосредственная эффективность химиотерапии оценивалась по шкале RECIST 1.1 (по данным МРТ). Изучение токсичности химиотерапии осуществлялось согласно критериям NCI–CTCAE (v.4.03). Лечебный патоморфоз (ЛП) опухоли исследовался по схеме Mandard A.M. (1994 г.).

Через 4 недели после завершения предоперационной химиотерапии проводилось хирургическое лечение (передняя резекция прямой кишки). Межкишечный анастомоз формировался с помощью циркулярных сшивающих аппаратов. Для защиты анастомоза выполнялась колостомия.

Послеоперационные осложнения анализировались по шкале Clavien–Dindo (2004 г.).

Адьювантная химиотерапия проводилась при T4 и/или N+ с общей продолжительностью в 6 месяцев, учитывая время предоперационной химиотерапии.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью пакета программ «Statistica for Windows» (версия 8.0). Описание качественных данных проводилось с использованием абсолютных и относительных значений, количественные данные указаны в виде медианы и квартилей (25%; 75%). Оценку выживаемости производили по 3-летним показателям, включая частоту и сроки развития рецидивов, метастазов и летальных исходов. Выживаемость больных изучали в соответствии с методом Каплана–Мейера. Для сравнения кривых выживаемости применялся «Log rank test». Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных, абс.ч (%)

**Table 1.** Clinical characteristics of patients, abs. n (%)

Критерий		Количество больных (n = 24)
Пол	мужчины	16 (66,7)
	женщины	8 (33,3)
Стадия, TNM	mT3dN0M0	1 (4,2)
	mT4aN0M0	1 (4,2)
	mT3–4aN1M0	22 (91,7)

**Таблица 2.** Послеоперационные осложнения по шкале Clavien–Dindo, абс. ч (%)

**Table 2.** Postoperative complications according to the Clavien–Dindo scale, abs. n (%)

Степень	Осложнение	Количество
I	Атония мочевого пузыря	1 (4,2)
II	Пневмония	1 (4,2)
	Несостоятельность анастомоза	1 (4,2)
IIIb	Кровотечение	1 (4,2)
Больных с осложнениями		4 (16,7)

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все больные, включенные в исследование, завершили 3 курса предоперационной химиотерапии (100%). Токсичность химиотерапии составила 38,9%. Из нежелательных явлений химиотерапии встречались: лейкопения I и II степени — 11 (15,3%) и 4 (5,5%) случаев, соответственно, тошнота/рвота — 10 (13,9%) случаев, стоматит I степени — 3 (4,2%) случая.

При оценке эффекта химиотерапии у 18 (75%) больных отмечен частичный ответ опухоли, у 5 (20,8%) больных — стабилизация, у 1 (4,2%) больного — прогрессирование в виде увеличения в размерах первичной опухоли (в последующем была выполнена радикальная операция). Случаев полного рентгенологического ответа опухоли зафиксировано не было. Операции у всех 24 (100%) больных проведены в радикальном объеме (R0), из них 18 (75%) были выполнены лапароскопическим и 6 (25%) открытым доступом. Комбинированные оперативные вмешательства потребовались у 2 (8,3%) больных и включали экстирпацию матки — 1 (4,2%) и резекцию мочевого пузыря — 1 (4,2%). Интраоперационных осложнений, обусловленных ранее проведенной химиотерапией, не было.

Послеоперационные осложнения зафиксированы у 4 (16,7%) больных (Табл. 2). В 1 (4,2%) случае развилась несостоятельность анастомоза, которая разрешилась консервативно на фоне протективной колостомы. Осложнение IIIb степени (кровотечение) возникло у 1 (4,2%) больного, что потребовало хирургического гемостаза. Другими послеоперационными

**Таблица 3.** Лечебный патоморфоз опухоли, абс. ч (%)  
**Table 3.** Therapeutic pathomorphosis of the tumor, abs. n (%)

Степень лечебного патоморфоза	Количество больных
TRG 1	1 (4,2)
TRG 2	3 (12,5)
TRG 3	7 (29,2)
TRG 4	8 (33,3)
TRG 5	5 (20,8)
Всего	24 (100)

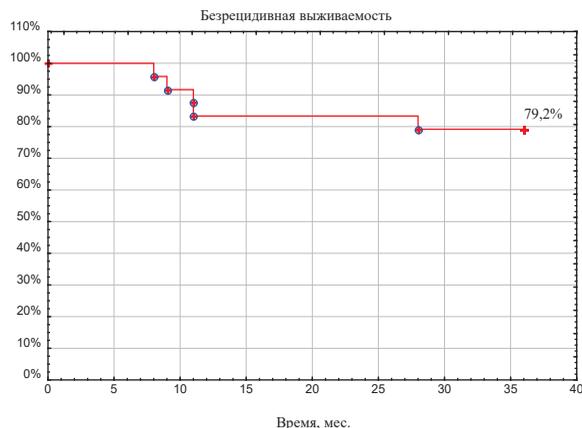
осложнениями были пневмония (4,2%) и атония мочевого пузыря (4,2%).

При оценке лечебного патоморфоза (Табл. 3) установлено, что полный ответ опухоли (TRG1) наблюдался у 1 (4,2%) больного. Кроме того, минимальное количество сохранившихся опухолевых клеток на фоне фиброза (TRG2) было выявлено у 3 (12,5%) больных. Отсутствие признаков регрессии опухоли (TRG5) отмечено у 5 (20%) больных.

После завершения хирургического лечения адъювантную химиотерапию получали 13 (54,2%) больных. При медиане наблюдения за больными 38 месяцев (17–54) прогрессирование выявлено у 5 (20,8%) больных: в 3 (12,5%) случаях развились местные рецидивы (медиана — 9 мес.; 8–11), в 4 (16,7%) случаях — отдаленные метастазы в печень, легкие и кости (медиана — 17 мес.; 11–28). Следует отметить, что у 2 больных при прогрессировании отмечалось сочетание местных рецидивов и отдаленных метастазов. За указанный период времени от прогрессирования умерло 2 (8,3%) больных: 1 — от местного рецидива, 1 — от местного рецидива и отдаленных метастазов (медиана — 24 мес.; 17–31).

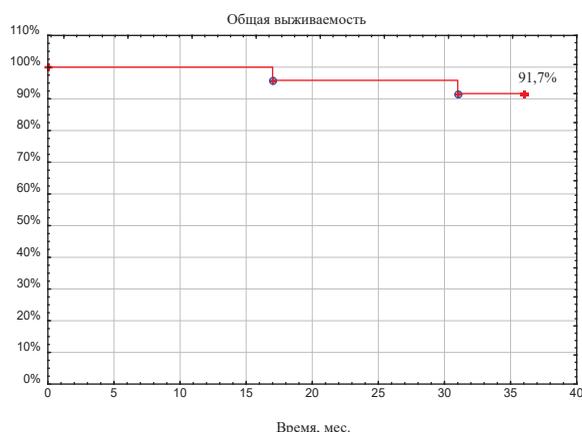
Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость больных составила 91,7% и 79,2%, соответственно (Рис. 1, 2).

Дополнительно был проведен анализ безрецидивной 3-летней выживаемости больных в зависимости от степени лечебного патоморфоза и патоморфологической распространенности опухолевого процесса (Рис. 3–5). При выраженном ответе опухоли на проводимую химиотерапию, что соответствует TRG 1–2, выживаемость больных составила 100%. По мере снижения степени повреждения опухолевой ткани TRG 3, TRG 4 и TRG 5 отмечено уменьшение выживаемости больных до 85,7%, 75% и 60%, соответственно. При распространенности первичной опухоли урТ0–3 (урТ0,  $n = 1$ ; урТ1,  $n = 1$ ; урТ2,  $n = 7$ ; урТ3,  $n = 3$ ) безрецидивная 3-летняя выживаемость больных достигла 100%. В свою очередь, при урТ4а ( $n = 10$ ) и урТ4б ( $n = 2$ ) выживаемость больных значительно снижалась до 60% и 50%, соответственно ( $p = 0,014$ ). Аналогичные результаты были получены при анализе лимфогенной распространенности опухоли. Так, если



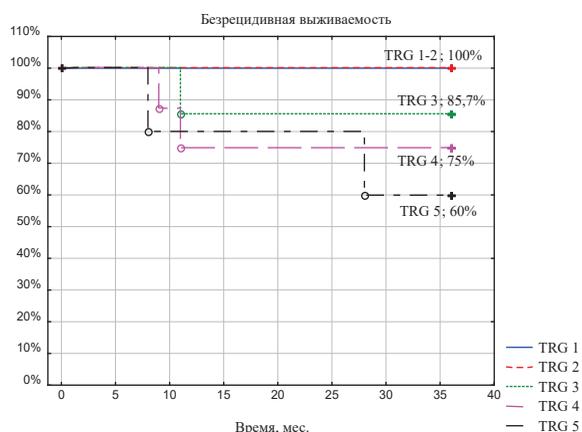
**Рисунок 1.** Безрецидивная 3-летняя выживаемость больных раком прямой кишки

**Figure 1.** 3-year disease-free survival of rectal cancer patients



**Рисунок 2.** Общая 3-летняя выживаемость больных раком прямой кишки

**Figure 2.** 3-year overall survival of rectal cancer patients



**Рисунок 3.** Трехлетняя выживаемость больных раком прямой кишки в зависимости от степени лечебного патоморфоза

**Figure 3.** 3-year survival of rectal cancer patients according to the grade of therapeutic pathomorphosis

при ypN0 ( $n = 16$ ) выживаемость больных составила 100%, то при ypN1 ( $n = 5$ ) и ypN2 ( $n = 3$ ) достоверно снижалась до 60% и 0% ( $p = 0,0002$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы при лечении РПК широко обсуждается возможность применения предоперационной химиотерапии без облучения [1, 8–13]. Данный подход используется у больных со II–III стадией опухолевого процесса, в том числе при наличии неблагоприятных факторов прогноза (сТ3с–4b, N+, CRM+, экстрамуральная сосудистая инвазия опухоли), при поражении верхне- и среднеампулярного отдела прямой кишки. Химиотерапия на предоперационном этапе проводится по схемам с оксалиплатином

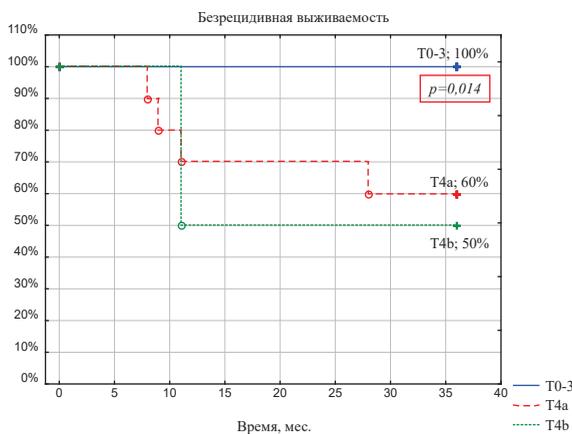
и фторпиримидинами (FOLFOX 6, CAPOX), количество курсов варьирует в диапазоне 4–6, при этом завершенность лечения составляет 82,7–94,9%. Частота полного патоморфологического ответа опухоли после 4 курсов химиотерапии находится на уровне 1,9–11% [9,10], после 6 курсов — 6,7–11,9% [11,12]. Вместе с этим, при повышении количества курсов химиотерапии с 4 до 6 происходит увеличение нежелательных явлений III–IV степени с 5,1–12% [9,10,13] до 23,3–24,8% [11,12], соответственно.

В нашем исследовании на предоперационном этапе 3 курса химиотерапии по схеме FOLFOX 4 были проведены у всех больных РПК (завершенность лечения составила 100%). Переносимость химиотерапии расценивалась как удовлетворительная, нежелательных явлений III–IV степени зафиксировано не было. Данные факты обусловлены тем, что применялось меньшее количество курсов химиотерапии относительно других исследований [9–13]. При этом установлено, что после 3 курсов FOLFOX 4 частота полных ответов опухоли, подтвержденная патоморфологическим исследованием, составила 4,2%. Полученные нами результаты соотносятся с литературными данными [10,12], согласно которым после 4–6 курсов FOLFOX 6 полный ответ опухоли достигает 1,9–6,7%.

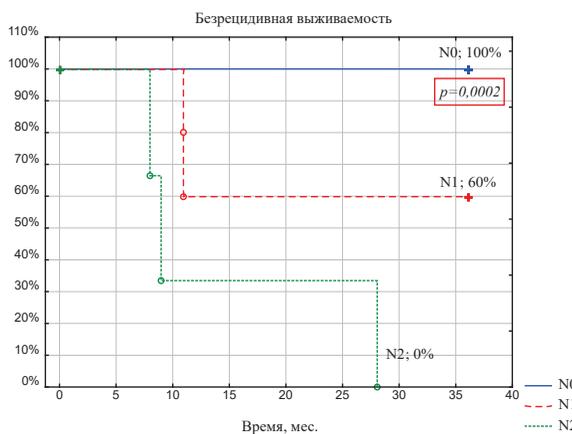
В ряде исследований [9–13] было показано, что хирургическое лечение после завершения предоперационной химиотерапии проводится через 2–6 недели. Оперативные вмешательства в радикальном объеме (R0) у больных РПК выполняются в 86,5–100%. Частота послеоперационных осложнений достигает 17,6–28,9%, в том числе III–IV степени по шкале Clavien–Dindo в 5,8–10,5% [9–11,13], в связи с чем в 3,7–5,8% потребовалась хирургическая коррекция развившихся осложнений.

Результаты нашего исследования в целом сопоставимы с данными литературы [9–13]: операции проводились по прошествии 4 недель после окончания химиотерапии и во всех случаях были выполнены в радикальном объеме (100%). Вместе с тем, следует отметить, что уровень послеоперационных осложнений был ниже среднестатистических показателей, что объясняется меньшим количеством курсов предоперационной химиотерапии. Так, частота послеоперационных осложнений не превышала 16,7%, включая 1 (4,2%) осложнение IIIb степени (кровотечение) с необходимостью хирургического гемостаза.

Как известно, одним из главных критериев оценки эффективности лечения является выживаемость больных. По данным нашего исследования, после комбинированного лечения с использованием 3-х курсов предоперационной химиотерапии по схеме



**Рисунок 4.** Трехлетняя выживаемость больных РПК в зависимости от патоморфологического критерия T  
**Figure 4.** 3-year survival of rectal cancer patients according to the pathomorphological T-criterion



**Рисунок 5.** Трехлетняя выживаемость больных РПК в зависимости от патоморфологического критерия N  
**Figure 5.** 3-year survival of rectal cancer patients according to the pathomorphological N-criterion

FOLFOX 4 общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость (91,7% и 79,2%, соответственно) была аналогична результатам, полученным в исследовании Koizumi M. [12], в котором проводилось 6 курсов химиотерапии по схеме mFOLFOX 6 (95,7% и 77,5%, соответственно), в исследовании Deng Y. [8] при использовании 4–6 курсов химиотерапии — по схеме mFOLFOX 6 (90,7% и 73,5%, соответственно) и в исследовании Невольских А.А. [10], где применялись 4 курса химиотерапии, — по схеме mFOLFOX 6 (88,2% и 76,4%, соответственно). При этом было показано, что частота местных рецидивов зависела от количества курсов предоперационной химиотерапии. Так, минимальная частота локорегионарных рецидивов в 6,7% регистрировалась после 6 курсов химиотерапии [12] и повышалась до 8,3% после 4–6 курсов [8] и 11,3% после 4 курсов химиотерапии [10]. При анализе отдаленных метастазов подобной зависимости не было: частота гематогенных метастазов варьировала в широком диапазоне — от 7,7% (после 4 курсов) [10] до 16,6% (после 6 курсов) [12]. В сравнении с литературными данными в нашем исследовании были получены схожие результаты — частота местных рецидивов и отдаленных метастазов составила 12,5% и 16,7%, соответственно. Следует отметить, что на риск развития прогрессирования заболевания и выживаемость больных прямое влияние оказывал ряд факторов, включая распространенность опухолевого процесса, наличие негативных факторов прогноза и достижение полного патоморфологического ответа опухоли на проводимую терапию.

Таким образом, на основании обобщенных данных [1,8,11,12] в настоящее время перспективы развития комбинированных методов лечения РПК связываются с интенсификацией предоперационного лечения за счет увеличения количества курсов предоперационной химиотерапии (за счет переноса их из адьювантного лечения), применения трехкомпонентных схем химиотерапии (5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан) и совместного использования на предоперационном этапе химио- и таргетной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированное лечение больных РПК с поражением верхнеампулярного отдела, включающее предоперационную химиотерапию по схеме FOLFOX 4, характеризуется хорошей переносимостью с небольшим уровнем нежелательных явлений и послеоперационных осложнений, приводит к существенной регрессии опухолевого процесса,

подтвержденной патоморфологическим исследованием, что обеспечивает высокие показатели безрецидивной и общей 3-летней выживаемости, в том числе при наличии неблагоприятных факторов прогноза. Данный лечебный подход расценивается как перспективный, дальнейшее его развитие идет по пути повышения эффективности предоперационной противоопухолевой лекарственной терапии с использованием современных цитостатиков и таргетных препаратов.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г.*

Сбор и обработка материалов: *Тарасова А.С., Костромицкий Д.Н., Пономарева А.А.*

Написание текста: *Добродеев А.Ю.*

Статистическая обработка: *Пономарева А.А., Бабышкина Н.Н.*

Редактирование: *Афанасьев С.Г., Бабышкина Н.Н.*

## AUTHORS CONTRIBUTION

Study conception and design: *Alexey Yu. Dobrodeev, Anna S. Tarasova, Sergey G. Afanasiev*

Data collection and analysis: *Anna S. Tarasova, Dmitry N. Kostromitsky, Anastasia A. Ponomareva*

Writing of the manuscript: *Alexey Yu. Dobrodeev*

Statistical analysis: *Anastasia A. Ponomareva, Natalia N. Babyshkina*

Editing: *Sergey G. Afanasiev, Natalia N. Babyshkina*

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Добродеев Алексей Юрьевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID: 0000-0002-2748-0644

Тарасова Анна Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID: 0000-0001-6247-3434

Афанасьев Сергей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID: 0000-0002-4701-0375

Костромицкий Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID: 0000-0001-5691-2349

Пономарева Анастасия Алексеевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ORCID: 0000-0003-2060-4840

Бабышкина Наталия Николаевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-0562-3878

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Aleksey Yu. Dobrodeev — MD, DSc, Chief Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-2748-0644

Anna S. Tarasova — MD, PhD, Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0001-6247-3434

Sergey G. Afanasyev — MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-4701-0375

Dmitry N. Kostromitsky — MD, PhD, Senior Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0001-5691-2349

Anastasia A. Ponomareva — PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0003-2060-4840

Natalia N. Babyskhina — DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course in clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; ORCID: 0000-0002-0562-3878

## ЛИТЕРАТУРА

- Oronsky B, Reid T, Larson C, et al. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future. *Semin Oncol.* 2020 Feb;47(1):85–92. doi: [10.1053/j.seminoncol.2020.02.001](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.02.001)
- Bahadoer R, Djikstra 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)
- Ferrari L, Fichera A. Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer. *Gastroenterol Rep.* 2015;3(4):277–88. doi: [10.1093/gastro/gov039](https://doi.org/10.1093/gastro/gov039)
- Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al. German Rectal Cancer Study Group. 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;16(8):979–989. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00159-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00159-X)
- Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients — a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):6199–206. doi: [10.1200/JCO.2005.14.779](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.779)
- Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4233–9. doi: [10.1200/JCO.2009.26.5264](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5264)
- Nishizawa Y, Saito N, Fujii S, et al. Association between anal function and therapeutic effect after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection. *Dig Surg.* 2012;29(5):439–45. doi: [10.1159/000345586](https://doi.org/10.1159/000345586)
- 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 Dec 1;37(34):3223–3233. doi: [10.1200/JCO.18.02309](https://doi.org/10.1200/JCO.18.02309)
- Кочкина С.О., Гордеев С.С., Петров К.С., и соавт. Комбинированное лечение оперableго рака прямой кишки с негативными факторами прогноза: проспективное исследование. *Сибирский онкологический журнал.* 2021;20(4):49–56. doi: [10.21294/1814-4861-2021-20-4-49-56](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-49-56)
- Невольских А.А., Авдеенко В.А., Белохвостова А.С., и соавт. Неoadъювантная химиотерапия как альтернатива лучевой терапии в лечении больных прогностически неблагоприятным раком прямой кишки. *Коллопроктология.* 2022;21(2):91–104. doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-2-91-104](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-91-104)
- Koike J, Funahashi K, Yoshimatsu K, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and levo-folinatate for T3 or T4 stage II/III rectal cancer: the FACT trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 Mar;79(3):519–525. doi: [10.1007/s00280-017-3243-7](https://doi.org/10.1007/s00280-017-3243-7)
- Koizumi M, Yamada T, Shinji S, et al. Feasibility of Neoadjuvant

FOLFOX Therapy Without Radiotherapy for Baseline Resectable Rectal Cancer. *In Vivo*. 2018 Jul-Aug;32(4):937–943. doi: [10.21873/invi-vo.11332](https://doi.org/10.21873/invi-vo.11332)

13. Liu L, Jiang Z. Safety and efficacy of preoperative mFOLFOX6

regimen chemotherapy for locally resectable advanced rectal cancer. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2021 Jan 28;46(1):32–38. doi: [10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190256](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190256)

## REFERENCES

- Oronsky B, Reid T, Larson C, et al. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future. *Semin Oncol*. 2020 Feb;47(1):85–92. doi: [10.1053/j.seminoncol.2020.02.001](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.02.001)
- Bahadoer R, Djijkstra 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)
- Ferrari L, Fichera A. Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer. *Gastroenterol Rep*. 2015;3(4):277–88. doi: [10.1093/gastro/gov039](https://doi.org/10.1093/gastro/gov039)
- Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al. German Rectal Cancer Study Group. 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;16(8):979–989. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00159-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00159-X)
- Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients — a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6199–206. doi: [10.1200/JCO.2005.14.779](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.779)
- Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4233–9. doi: [10.1200/JCO.2009.26.5264](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5264)
- Nishizawa Y, Saito N, Fujii S, et al. Association between anal function and therapeutic effect after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection. *Dig Surg*. 2012;29(5):439–45. doi: [10.1159/000345586](https://doi.org/10.1159/000345586)
- 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 Dec 1;37(34):3223–3233. doi: [10.1200/JCO.18.02309](https://doi.org/10.1200/JCO.18.02309)
- Kochkina S.O., Gordeyev S.S., Petrov K.S., et al. Combined treatment of operable rectal cancer with negative prognosis factors: a prospective study. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(4):49–56. (in Russ.). doi: [10.21294/1814-4861-2021-20-4-49-56](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-49-56)
- Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Belohvostova A.S., et al. Neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy for rectal cancer with negative prognosis. *Koloproktologia*. 2022;21(2):91–104. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2022-21-2-91-104](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-91-104)
- Koike J, Funahashi K, Yoshimatsu K, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and levo-folinate for T3 or T4 stage II/III rectal cancer: the FACT trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 Mar;79(3):519–525. doi: [10.1007/s00280-017-3243-7](https://doi.org/10.1007/s00280-017-3243-7)
- Koizumi M, Yamada T, Shinji S, et al. Feasibility of Neoadjuvant FOLFOX Therapy Without Radiotherapy for Baseline Resectable Rectal Cancer. *In Vivo*. 2018 Jul-Aug;32(4):937–943. doi: [10.21873/invi-vo.11332](https://doi.org/10.21873/invi-vo.11332)
- Liu L, Jiang Z. Safety and efficacy of preoperative mFOLFOX6 regimen chemotherapy for locally resectable advanced rectal cancer. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2021 Jan 28;46(1):32–38. doi: [10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190256](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190256)