

Д.В. Самсонов^{1,2}, А.Б. Моисеенко¹, А.М. Карачун^{1,3}

Стратегия «Watch & Wait» в радикальном лечении рака прямой кишки: добиваемся полного ответа всеми способами?

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

³ ФГБВОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В последнее десятилетие безоперационная тактика в отношении больных раком прямой кишки, достигших полного регресса опухоли после неoadьювантной терапии, получила широкое признание и одобрена клиническими рекомендациями ведущих онкологических организаций. Настоящая стратегия демонстрирует хорошие отдалённые результаты, подтверждающие ее безопасность. Однако отсутствие достаточного количества долгосрочных наблюдений, несовершенство методик регистрации полного клинического ответа, разногласия по поводу оптимальных сроков оценки эффекта проведенного лечения стимулируют продолжение исследований.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неoadьювантная терапия, полный ответ опухоли, безоперационная стратегия, «смотри и жди»

Введение

Стремление к оптимизации результатов лечения местнораспространенного рака прямой кишки привело к созданию различных режимов комбинированной терапии. Инициированные в 80-е годы прошлого столетия исследования GITSG 7175 [1] и NCCTG 794751 [2] показали высокую эффективность профилактики локального рецидива при комбинации послеоперационного облучения с введением семустина и 5-фторурацила. Положительные итоги обоих исследований способствовали тому, что в 1990 г. на согласительной конференции Национальный институт онкологии (National Cancer Institute, США) выступил с заявлением о том, что комбинированный метод лечения является новым стандартом терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки [3]. Дальнейшие работы [4, 5], использовавшие более совершенные методы предоперационной визуализации опухоли, способствовали появлению данных о предпочтительности предоперационного облучения как более безопасного и эффективного.

Группой специалистов под руководством А. Nabr-Gama была сформулирована безопе-

рационная стратегия лечения больных раком прямой кишки с активным наблюдением после достигнутого полного клинического ответа [6]. Указанная тактика получила название «Watch & Wait» («Смотри и Жди»). Другим исследователям не удалось достигнуть таких же впечатляющих результатов, что первоначально вызывало скепсис и спровоцировало широкую дискуссию в литературе. Однако в последующем указанная лечебная тактика получила широкое признание и (с определёнными оговорками) была рекомендована руководствами авторитетных онкологических организаций.

Дискуссия

Для того, чтобы составить современную характеристику стратегии «Watch & Wait», постараемся дать ответы на ряд вопросов. В чем преимущество полного клинического ответа на лечение? Как мы можем повлиять на частоту полного регресса опухоли? В современных реалиях обязательно ли добиваться полного ответа?

Преимущества достигнутого полного клинического ответа для пациента представляются вполне очевидными. Возможность избежать операции позволяет избежать от риска послеоперационных осложнений, развития синдрома низкой передней резекции прямой кишки (который встречается в 40–90% случаев), а также постоянной стомы. Все эти факторы крайне негативно отражаются на качестве жизни больных. При этом предполагается, что отдалённые онкологические результаты у пациентов, не оперированных после неoadьювантного лечения в связи с полным клиническим ответом, сопоставимы с подобными показателями больных после радикального хирургического вмешательства. Таким образом, основные преимущества безоперационной стратегии — в значимом улучшении качества жизни.

Как увеличить шансы на полный регресс опухоли? Один из основных инструментов — тщательный отбор пациентов [7]. Более ранние стадии опухоли характеризуются более высокой

вероятностью достичь полного ответа на терапию. Поэтому те исследования, куда включена такая категория пациентов, демонстрируют относительно высокую частоту полных регрессов опухоли. И хотя стандартным, в отношении больных с низким риском рецидива, является хирургическое лечение, последнее время нехирургический сценарий всё чаще рассматривается для низко локализованных опухолей (как сфинктеросохраняющая технология). Ну, а ранние ретроспективные работы [8], где представлены итоги наблюдения за пациентами, отказавшимися от операции или имевшими к ней медицинские противопоказания (т. е. не прошедшими селекцию), демонстрируют гораздо худшие результаты (с прогрессированием у каждого второго больного).

Осуществляются попытки повысить шанс на полный регресс опухоли путём эскалации дозы лучевой терапии. Коллектив A. Nabr-Gama сообщил о увеличении частоты полного ответа у больных категории cT2N0 до 87,5% при дозе 54 Гр (в сравнении с 56,6% при 50,4 Гр) [9]. Датские исследователи, увеличив дозу до 60 Гр, диагностировали полный клинический ответ у 40 из 51 облучённого пациента cT2–3N0–1 [10]. А вот группа специалистов из Пенсильвании, ретроспективно изучив национальную онкологическую базу данных, не отметила никаких преимуществ увеличения дозы более 54 Гр [11]. Надо, однако, заметить, что исследование включало большую долю пожилых пациентов, имевших противопоказания к хирургическому лечению.

Брахитерапия — тоже метод увеличения дозы облучения опухоли. В последнее время опубликованы результаты исследований, в которых, помимо дистанционной химиолучевой терапии, применены различные варианты брахитерапии, что позволило достигнуть полного клинического ответа в 53–86% случаев [12–15]. Надо отметить, что в указанных работах преобладали больные более ранними стадиями рака. Кроме того, технические аспекты выполнения брахитерапии пока не стандартизированы.

Другим вариантом модификации лучевой терапии является краткосрочное крупнофракционное облучение (5 фракций по 5 Гр). Рандомизированное исследование Stockholm III [16] не было нацелено на изучение частоты полных клинических ответов и предполагало хирургическое лечение в обязательном порядке. Оно продемонстрировало частоту полного патоморфологического регресса после крупнофракционной терапии в 10,4%, а после облучения в стандартном режиме — в 2,2%. Логично предположить, что частота полных клинических ответов на облучение 5×5 Гр тоже должна быть выше. Правда, облучаемые получали длительные курсы лучевой

терапии без радиосенсибилизатора. В отдельных работах [17] частота полного клинического ответа после крупных фракций достигает 31%, но количество включенных пациентов невелико. К сожалению, пока недостаточно данных, чтобы понять, имеет ли крупнофракционная лучевая терапия преимущества над стандартной химиолучевой.

Открытым остается вопрос и об интеграции новых радиосенсибилизаторов. Опубликованные в 2010 г. итоги проспективного рандомизированного исследования ACCORD [18] показали, что совместное использование оксалиплатина с 5-фторурацилом в ходе химиолучевой терапии, вопреки ожиданиям, не увеличило частоту полного регресса опухоли. Исследовалась возможность использования иринотекана, цетуксимаба, бевацизумаба [19–21]. Но пока стандартом остаются фторпиримидины (инфузионный 5-фторурацил либо таблетированный капецитабин).

Большие надежды возлагаются на использование консолидирующей либо индукционной химиотерапии в сочетании с облучением. Подобная тактика уже присутствует в различных клинических рекомендациях (в том числе и отечественных). Она преследует цель не только улучшить местный контроль, но и предотвратить отдалённое распространение опухоли в предоперационном периоде. Однако оптимальные режимы химиотерапии и кратность циклов — не определены. Американскими авторами [22] были опубликованы итоги нерандомизированного проспективного исследования 2 фазы, где пациенты подвергались хирургическому лечению после стандартного курса химиолучевой терапии через 6 нед, либо получали дополнительно 2, 4 или 6 циклов консолидирующей химиотерапии FOLFOX6. Частота полного патоморфологического регресса составила 18, 25, 30 и 38% соответственно. Однако неясно, в какой степени эти различия связаны с прямым эффектом химиотерапии, а в какой — с увеличением интервала ожидания, который составил, соответственно 6, 12, 16 и 20 нед. В рандомизированном исследовании испанских авторов [23] была продемонстрирована большая приверженность пациентов индукционной химиотерапии, чем адъювантной, со значительно меньшей долей тяжёлых (3–4 степени) побочных эффектов. Однако достоверных различий в уровне полного ответа опухоли не зарегистрировано. В исследовании EXPERT-C [24] добавление таргетной терапии (цетуксимаб) к индукционной химиотерапии также не повысило частоту полных ответов, хотя отмечен более высокий уровень R0 резекции. Но исследования продолжают. Так, Мемориальным онкологическим центром им. Слоуна-Кеттеринга в Нью-Йорке начато рандомизированное исследование

(NCT02008656), посвященное сравнительному анализу результатов индукционной и консолидирующей химиотерапии. Изучается этот вопрос и у нас в стране. Специалистами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина инициировано многоцентровое проспективное рандомизированное исследование (NCT04135313) эффективности комбинации индукционной и консолидирующей химиотерапии CapOx.

В современной литературе представлены результаты нерандомизированных исследований [25], демонстрирующих возможность достигнуть полного регресса рака прямой кишки после неоадьювантной химиотерапии без облучения. Отдельные авторы [26, 27] сообщают о полном ответе с частотой 25–33%. Однако отсутствие групп сравнения и малое количество наблюдений в данных работах не позволяют пока делать выводы о преимуществах данного метода относительно стандартной тактики лечения.

Технически простым, но не менее важным методом повышения степени регресса опухоли является увеличение временного интервала между завершением неоадьювантной терапии и моментом оценки достигнутого результата. Анализ опубликованных на текущий момент исследований, ориентированных на оценку стратегии «Смотри и Жди», показал, что диагностика полного клинического ответа производилась в широком временном интервале от 4 до 20 нед [7]. Следовательно, оптимальный интервал для оценки полного регресса к настоящему времени, к сожалению, всё ещё не определён.

В 1999 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования Lyon R90-01 [28], авторы которого отметили нарастание явлений постлучевого регресса к 6–8 нед после облучения в сравнении с 2-недельным периодом ожидания. Анализ данных, полученных в рамках Голландского хирургического колоректального аудита (Dutch Surgical Colorectal Audit, DSCA) [29], показал оптимальный временной интервал после завершения химиолучевой терапии до хирургического лечения в 10–11 нед. В 2016 г. были сообщены промежуточные результаты британского проспективного рандомизированного исследования NCT01037049 [30], продемонстрировавшие значимое нарастание выраженности постлучевого регресса к 12 нед наблюдения в сравнении с 6-недельным сроком после завершения химиолучевой терапии. В том же году представлены итоги III фазы французского мультицентрового рандомизированного исследования GRECCAR-6 [31], авторы которого не отметили преимуществ 11-недельного интервала ожидания перед 7-недельным по выраженности постлучевого регресса. В 2021 г. опубликован объединённый анализ результатов лечения 3085 больных раком прямой

кишки из 7 рандомизированных исследований [32]. Отмечено, что 95% всех случаев полного патоморфологического ответа диагностированы в течение первых 10 нед после завершения облучения. Дальнейшее ожидание не влияло на частоту местных рецидивов, отдаленных метастазов и общую выживаемость. Авторы сделали вывод, что оптимальный срок ожидания для достижения полного ответа — 10 нед. Современные клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки регламентируют хирургическое лечение после завершения лучевой терапии в сроки от 4 до 16 нед. Таким образом, к сожалению, на данном этапе у специалистов нет единого мнения о том, какой период ожидания после облучения допустим, а какой — уже неприемлем и опасен возобновлением роста опухоли.

Вернёмся к вопросу о целесообразности добиваться полного ответа на неоадьювантную терапию. На первый взгляд положительный ответ кажется вполне разумным. Накопленный к настоящему времени опыт позволяет предполагать, что стратегия «Смотри и Жди» является безопасной и эффективной. Так, опубликованные в 2017 г. результаты метаанализа 23 исследований не показали достоверных различий в частоте местного рецидива, канцер-специфической смертности и общей выживаемости между подвергнутыми наблюдению пациентами с полным клиническим ответом и больными, у которых полный патоморфологический регресс диагностирован после радикального вмешательства [33]. Частота локального возобновлённого роста в течение первых 2 лет составила 15,7%; при этом 95,4% пациентов подверглись «спасительной хирургии».

С другой стороны, безрецидивная выживаемость в том же метаанализе оказалась достоверно лучше у оперированных пациентов с полным патоморфологическим ответом. Имеются сообщения [34, 35], что у лиц с возобновлённым опухолевым ростом достоверно возростал риск отдалённого метастазирования, или публикации [36], демонстрирующие худшую отдалённую выживаемость при полном клиническом ответе в сравнении с полным патоморфологическим.

В связи с более выраженным фиброзом «спасительная» хирургия при возобновлённом росте представляется технически более сложной процедурой и сопровождается большим количеством осложнений, чем плановое оперативное вмешательство [7]. У 2–3% пациентов «спасительная» хирургия неосуществима из-за нерезектабельной местной инвазии [37].

При отказе от оперативного вмешательства требуется длительный и плотный динамический мониторинг в специализированных центрах, что не всегда удобно и доступно не всем пациентам.

В большинстве системных обзоров, посвящённых стратегии «Смотри и Жди», авторы осторожно ссылаются на отсутствие в настоящее время достаточного количества долгосрочных наблюдений и ратуют за увеличение количества проспективных исследований. Окончательное мнение о безопасности тактики «Смотри и Жди» могло бы сформулировать рандомизированное исследование. Однако маловероятно, что оно когда-либо будет осуществлено. Следует ожидать высокий уровень нарушений протокола подобного исследования вследствие отказа значительного количества пациентов с полным клиническим ответом от выполнения обширных операций.

Ещё одной проблемной стороной описываемой стратегии является невозможность на данном этапе развития диагностических технологий надёжно регистрировать полный регресс опухоли прямой кишки.

Так, эндоскопический метод не обладает достаточной чувствительностью [38–40]. Сомнительна польза рутинного выполнения биопсий. Проведённые исследования не демонстрировали преимущества данного подхода перед оптической оценкой эндоскописта [40]. Да и количество ложноотрицательных результатов велико [41].

Эталонным методом оценки постлучевого регресса в настоящее время стала магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако результаты опубликованного в 2016 г. голландского метаанализа [42] показали, что МРТ может быть более полезной для исключения полного ответа, чем для его подтверждения. Самую серьёзную проблему представляет регистрация состояния лимфатического аппарата прямой кишки. По данным другого метаанализа (Нидерланды) чувствительность и специфичность МРТ при диагностике регионарных метастазов составляет 76,5 и 59,8% соответственно [43].

Позитронно-эмиссионная томография тоже не продемонстрировала лучших результатов, чувствительность при обнаружении полного регресса опухоли составила 67% [44]. Основным недостатком метода является невысокая специфичность, обусловленная накоплением радиофармпрепарата в тканях при наличии воспалительных изменений [45]. Другими словами, в настоящее время мы ограничены в возможностях диагностики полного клинического ответа.

А нужно ли добиваться полного ответа, если при «почти полном» возможно использование щадящих малоинвазивных технологий, дающих аналогичные онкологические результаты и позволяющих сохранить на высоком уровне качество жизни? Этот вопрос сейчас активно изучается [46]. Так, итальянское одноцентровое

проспективное рандомизированное исследование [47], результаты которого были опубликованы в 2012 г., не показало достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости, частоте локального рецидива и отдалённого метастазирования у облучённых больных раком прямой кишки cT2N0M0 после тотальной мезоректумэктомии и трансанальной эндоскопической микрохирургии. Аналогичные результаты отметило французское проспективное рандомизированное многоцентровое исследование GRECCAR2 [48] для пациентов категории cT2–3N0–1.

Всё же, в завершении, скажем слово в защиту тактики «Смотри и Жди». Впечатляют высокие показатели общей (91,7–93,8%) и безрецидивной (82,7–89,2%) выживаемости, которые демонстрирует, согласно опубликованным систематическим обзорам [36, 49, 50], настоящая лечебная тактика.

Заключение. Стратегия «Watch & Wait» («Смотри и Жди») в настоящий момент представляется довольно безопасной. Однако отсутствие достаточного количества долгосрочных наблюдений требует продолжения проспективных многоцентровых исследований, чтобы подтвердить эффективность данного подхода, не уступающего радикальному хирургическому лечению.

Требуется формулировка более чётких критериев отбора пациентов для тактики «наблюдения и ожидания», разработка надёжных технологий диагностики полного клинического ответа, определение оптимальных сроков регистрации регресса опухоли и режимов последующего наблюдения. Решение указанных проблем поможет ответить на вопрос — обязательно ли всякий раз добиваться полного ответа?

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma // *N Engl J Med.* 1985;312(23):1465–1472. doi:10.1056/NEJM198506063122301
2. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma // *N Engl J Med.* 1991;324(11):709–715. doi:10.1056/NEJM199103143241101
3. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer // *JAMA.* 1990;264(11):1444–1450.
4. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C et al. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced

- rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94 // *Colorectal Dis.* 2003;5(5):406–415. doi:10.1046/j.1463-1318.2003.00509.x
5. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 // *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5124–5130. doi:10.1200/JCO.2009.22.0467
 6. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results // *Ann Surg.* 2004;240:711–717. doi:10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
 7. Lopez-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Perez R et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions // *World J Gastroenterol.* 2020;26(29):4218–4239. doi:10.3748/wjg.v26.i29.4218
 8. Lim L, Chao M, Shapiro J et al. Long-term outcomes of patients with localized rectal cancer treated with chemoradiation or radiotherapy alone because of medical inoperability or patients refusal // *Dis Colon Rectum.* 2007;50(12):2032–2039. doi:10.1007/s10350-007-9062-x
 9. Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB et al. Organ preservation in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: the impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy // *Ann Surg.* 2019;269(1):102–107. doi:10.1097/SLA.0000000000002447
 10. Appelt AL, Ploen J, Harling H et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study // *Lancet Oncol.* 2015;16(8):919–927. doi:10.1016/S1470-2045(15)00120-5
 11. Wegner RE, Hasan S, Renz PB et al. Definitive chemoradiation for rectal cancer: is there a role for dose escalation? A National Cancer Database Study // *Dis Colon Rectum.* 2019;62(11):1336–1343. doi:10.1097/DCR.0000000000001468
 12. Sun Myint A, Smith FM, Gollins S et al. Dose escalation using contact X-ray brachytherapy after external beam radiotherapy as nonsurgical treatment option for rectal cancer: outcomes from a single-center experience // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):565–573. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.10.022
 13. Grard JP, Barbet N, Gal J et al. Planned organ preservation for early T2–3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study // *Eur J Cancer.* 2019;108:1–16. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.022
 14. Garant A, Magnan S, Devic S et al. Image guided adaptive endorectal brachytherapy in the nonoperative management of patients with rectal cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(5):1005–1011. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.08.042
 15. Smith FM, Al-Amin A, Wright A et al. Contact radiotherapy boost in association with 'watch and wait' for rectal cancer: initial experience and outcomes from a shared programme between a district general hospital network and a regional oncology centre // *Colorectal Dis.* 2016;18(9):861–870. doi:10.1111/codi.13296
 16. Erlandsson J, Lörinc E, Ahlberg M et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer — Results from the randomised Stockholm III trial // *Radiother Oncol.* 2019;135:178–186. doi:10.1016/j.radonc.2019.03.016
 17. Rupinski M, Szczepkowski M, Malinowska M et al. Watch and wait policy after preoperative radiotherapy for rectal cancer; management of residual lesions that appear clinically benign // *EJSO.* 2016;42(2):288–296. doi:10.1016/j.ejso.2015.09.022
 18. Gerard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2 // *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1638–1644. doi:10.1200/JCO.2009.25.8376
 19. Zhu J, Liu A, Sun X et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer // *J Clin Oncol.* 2020;38(36):4231–4239. doi:10.1200/JCO.20.01932
 20. Bazarbashi S, Omar A, Aljubran A et al. Pre-operative chemoradiotherapy using capecitabine and cetuximab followed by definitive surgery in patients with operable rectal cancer // *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016;9(4):147–153. doi:10.1016/j.hemonc.2016.08.004
 21. Salazar R, Capdevila J, Manzano JL et al. Phase II randomized trial of capecitabine with bevacizumab and external beam radiation therapy as preoperative treatment for patients with resectable locally advanced rectal adenocarcinoma: long term results // *BMC Cancer.* 2020;20(1):1164. doi:10.1186/s12885-020-07661-z
 22. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD et al. Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2015;16(8):957–966. doi:10.1016/S1470-2045(15)00004-2
 23. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial // *Ann Oncol.* 2015;26(8):1722–1728. doi:10.1093/annonc/mdv223
 24. Dewdney A, Cunningham D, Taberero J et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C) // *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1620–1627. doi:10.1200/JCO.2011.39.6036
 25. Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 phase II trial // *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(10):964–971. doi:10.1093/jjco/hyt115
 26. Fernandez-Martos C, Brown G, Estevan R et al. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 phase II multicenter trial // *Oncologist.* 2014;19(10):1042–1043. doi:10.1634/theoncologist.2014-0233/
 27. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA et al. Neoadjuvant chemotherapy with routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial // *J Clin Oncol.* 2014;32(6):513–518. doi:10.1200/JCO.2013.51.7904
 28. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized

- trial // *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2396–2402. doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2396
29. Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer // *Br J Surg*. 2013;100(7):933–939. doi:10.1002/bjs.9112
 30. Evans J, Bhoday J, Sizer B et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: Is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy? // *Ann oncol*. 2016;27(suppl. 6). doi:10.1093/annonc/mdw370.01
 31. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6) // *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3773–3780. doi:10.1200/JCO.2016.67.6049
 32. Gambacorta MA, Masciocchi C, Chiloiro et al. Timing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials // *Radiother Oncol*. 2021;154:154–160. doi:10.1016/j.radonc.2020.09.026
 33. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):501–513. doi:10.1016/S2468-1253(17)30074-2
 34. Dattani M, Heald RJ, Goussous G et al. Oncological and survival outcomes in Watch and Wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and pooled analysis // *Ann Surg*. 2018;268(6):955–967. doi:10.1097/SLA.0000000000002761
 35. Smith JJ, Strombom P, Chow OS et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy // *JAMA Oncol*. 2019;5(4):e185896. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5896
 36. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E et al. CJH IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study // *Lancet*. 2018;391 (10139):2537–2545. doi:10.1016/S0140-6736(18)31078-X
 37. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(4):822–828. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.012
 38. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: selection for organ-saving treatment // *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3873–3880. doi:10.1245/s10434-015-4687-9
 39. Lim SG, Kim YB, Oh SY. Clinical significance of the endoscopic finding in predicting complete tumor response to preoperative chemoradiation therapy in rectal cancer // *World J Surg*. 2016;40(12):3029–3034. doi:10.1007/s00268-016-3661-4
 40. van der Sande ME, Maas M, Melenhorst J et al. Predictive value of endoscopic features for a complete response after chemoradiotherapy for rectal cancer // *Ann Surg*. 2021;274(6):e541–e547. doi:10.1097/SLA.0000000000003718
 41. Kawai K, Ishihara S, Nozawa H et al. Prediction of pathological complete response using endoscopic findings and outcomes of patients who underwent watchful waiting after chemoradiotherapy for rectal cancer // *Dis Colon Rectum*. 2017;60(4):368–375.
 42. de Jong EA, ten Berge JC, Dwarkasing RS et al. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis // *Surgery*. 2016;159(3):688–699. doi:10.1016/j.surg.2015.10.019
 43. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis // *Radiology*. 2013;269(1):101–112.
 44. van Stiphout RG, Valentini V, Buijsen J et al. Nomogram predicting response after chemoradiotherapy in rectal cancer using sequential PET-CT imaging: a multicentric prospective study with external validation // *Radiother Oncol*. 2014;113(2):215–222. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.002
 45. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye M, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review // *Radiother Oncol*. 2014;113(2):158–165. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.026
 46. Карачун А.М., Самсонов Д.В. Хирургическая тактика при «почти полном» ответе рака прямой кишки на неоадьювантную терапию: тотальная мезоректумэктомия или локальное иссечение? // *Вопросы онкологии*. 2021;67(1):40–43. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-1-40-43 [Karachun AM, Samsonov DV. Surgical tactics in the «almost complete» response of rectal cancer to neoadjuvant therapy: total mesorectumectomy or local excision? // *Voprosy onkologii*. 2021;67(1):40–43 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-1-40-43
 47. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G et al. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy // *B J Surg*. 2012;99(9):1211–1218. doi:10.1002/bjs.8821
 48. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):465–474. doi:10.1016/s2468-1253(19)30410-8
 49. Sammour T, Price BA, Krause KJ, Chang GJ. Nonoperative management or 'Watch and Wait' for rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a critical appraisal // *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):1904–1915. doi:10.1245/s10434-017-5841-3
 50. Dattani M, Heald RJ, Goussous G et al. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and pooled analysis // *Ann Surg*. 2018;268(6):955–967. doi:10.1097/SLA.0000000000002761

Поступила в редакцию 13.05.2022 г.

D.V. Samsonov^{1,2}, A.B. Moiseenko¹, A.M. Karachun^{1,3}

Watch & Wait strategy in the radical treatment of rectal cancer: evoking a complete response by all means?

¹ N.N. Petrov NMRC of Oncology, Russian Federation, Saint Petersburg

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mecnikov, Saint Petersburg

During the last decade, the non-surgical for rectal cancer patients who have achieved complete tumor regres-

sion after neoadjuvant therapy have been widely accepted and approved by the clinical guidelines of leading cancer organizations. This strategy demonstrates good long-term results that prove its safety. However, the lack of sufficient long-term observations, the imperfection of the methods for registering a complete clinical response, disagreements about the optimal timing for assessing of the effect of the treatment performed stimulate the continuation of the research.

Key words: rectal cancer, neoadjuvant therapy, complete response, non-surgical strategy, Watch & Wait

Сведения об авторах

Самсонов Денис Владимирович, канд. мед. наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, desavl@mail.ru

Моисеенко Андрей Борисович, канд. мед. наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, anmoiseenko1974@gmail.com

Карачун Алексей Михайлович, д-р мед. наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, dr.a.karachun@gmail.com

Samsonov Denis, Cand. Med. Sci., oncologist, department of abdominal oncology, National Medical Research Centre of Oncology named after N.N. Petrov, 68 Leningradskaya str., St. Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, desavl@mail.ru

Moiseenko Andrey Borisovich, Cand. Med. Sci., oncologist, department of abdominal oncology, National Medical Research Centre of Oncology named after N.N. Petrov, 68 Leningradskaya str., St. Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, anmoiseenko1974@gmail.com

Karachun Alexey, Doct.Med. Sci., head of the department of abdominal oncology, National Medical Research Centre of Oncology named after N.N. Petrov, 68 Leningradskaya str., St. Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, dr.a.karachun@gmail.com