

*А.О. Расулов<sup>1</sup>, С.И. Ткачев<sup>2</sup>, Д.В. Кузьмичев<sup>1</sup>, А.В. Польшовский<sup>1</sup>, В.А. Алиев<sup>1</sup>,  
З.З. Мамедли<sup>1</sup>, Н.А. Козлов<sup>3</sup>, Ю.Э. Сураева*

## **Предварительные результаты применения предоперационной химиолучевой терапии с консолидирующей химиотерапией у пациентов местнораспространенным раком прямой кишки**

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Москва

<sup>1</sup>Отделение проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»,

<sup>2</sup>Отделение радиационной онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»,

<sup>3</sup>Отделение патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

В статье рассматриваются предварительные результаты комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки с предоперационной химиолучевой терапией (ХЛТ) и консолидирующей химиотерапией (ХТ). В исследование включено 89 больных со стадией опухолевого процесса T3(CRM+)-4N0-2M0. В группе А проводилась предоперационная ХЛТ в изодозе 56 Гр на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки per os с консолидирующей ХТ (2 курса XELOX), в группе Б проводилось аналогичное лечение без консолидирующей ХТ. В группу А включено 49 пациентов, в группу Б — 40 пациентов. У 9 (18,4%) пациентов в группе А при контрольном обследовании диагностирован полный клинический ответ, что послужило причиной воздержания от хирургического лечения, и они взяты под динамическое наблюдение. У 9 из 40 (22,5%) прооперированных пациентов из группы А отмечен клинически значимый полный морфологический ответ в опухоли (ypT0N0). В контрольной группе Б полного клинического ответа не достигнуто ни у одного пациента. Полный морфологический ответ в опухоли зарегистрирован у 5 из 40 (12,5%) (ypT0N0) прооперированных пациентов. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе А составила 91,4%, в группе Б — 70,1%, с тенденцией к достоверности (p=0,08). Локорегионарные рецидивы, после лечения в группе А, на данный момент не зарегистрированы, в группе Б данный показатель составил 2,5%. Частота отдаленного метастазирования в группах исследования составила 2,1% и 7,5% соответственно. Средняя продолжительность жизни составила 13,1 месяца. Предварительные результаты подтверждают усиление канцерцидного эффекта консолидирующей ХТ после пролонгированной ХЛТ, что проявляется в увеличении частоты полной клинической и морфологической регрессии опухоли

и, соответственно, улучшении отдаленных результатов. Полный клинический ответ, достигнутый у каждого пятого пациента, позволяет воздержаться от инвалидизирующей операции и сохранить качество жизни.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак прямой кишки, химиолучевая терапия, консолидирующая химиотерапия, полный клинический и морфологический ответ опухоли

В последние годы в странах Европы и Северной Америки на лидирующие позиции среди злокачественных опухолей пищеварительного тракта вышел колоректальный рак. Он занимает второе место среди причин смертности от всех разновидностей рака в США [31]. В России регистрируется как отчетливый рост заболеваемости, так и рост смертности от этого вида злокачественной опухоли: ежегодно заболевают около 60 тысяч человек (3-е место у мужчин после рака легких и желудка и 2-е место у женщин после рака молочной железы), а ежегодно умирает около 38 тысяч человек. При этом, согласно статистическим данным, местнораспространенный характер опухолевого процесса диагностируется более чем у 30% первичных больных [1]. Несмотря на доступность прямой кишки для исследования, отсутствие скрининговых программ, сокрытие жалоб со стороны пациентов ввиду деликатности проблемы и т.д. приводит к позднему выявлению рака прямой кишки, что делает актуальным вопрос разработки новой тактики и подхода к лечению местнораспространенных опухолей.

Предоперационная химиолучевая терапия по пролонгированной программе в настоящее время служит методом выбора в лечении пациентов местнораспространенным раком прямой кишки [24]. Данный метод позволяет обеспечить оптимальную регрессию опухоли и приемлемый локальный контроль заболевания. Однако, отсутствие улучшения отдаленных результатов лечения за последнее десятилетие, обусловленное,

прежде всего генерализацией опухолевого процесса, требует разработки новых комбинированных программ лечения, направленных на усиление как локального, так и системного контроля болезни [18, 25, 32].

Одним из современных направлений терапии рака прямой кишки является неoadъювантная полихимиотерапия без использования лучевого компонента лечения. Данный подход продемонстрировал приемлемый профиль токсичности и способность вызывать до 30% полных морфологических ответов в опухоли [14]. В свою очередь, полный лечебный патоморфоз коррелирует с лучшими онкологическими результатами лечения по частоте развития метастазов и рецидивов [22]. Следовательно, сочетанное и последовательное использование предоперационной пролонгированной химиолучевой и полихимиотерапии в лечении местно-распространенных форм рака прямой кишки, имеет перспективу достижения высокого уровня лечебного патоморфоза в опухоли и обеспечения локального и системного контроля без увеличения суммарной поглощенной дозы облучения.

*Цель исследования:*

Изучение предварительных результатов комплексного лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки с предоперационной последовательной химиолучевой терапией и консолидирующей химиотерапией по степени патоморфоза, частоте развития местных рецидивов, отдаленных метастазов и безрецидивной выживаемости.

**Материалы и методы**

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ проспективно собранных данных и основано на опыте лечения 89 больных с местнораспространенным аденогенным раком прямой кишки со стадией опухолевого процесса T3(CRM+)-4N0-2M0. Критериями исключения являлись: первично-множественность опухолей, ранее проводимое химиолучевое лечение, выраженная сопутствующая патология со стороны органов и систем. Всем пациентам перед началом лечения проводилось комплексное обследование, определяющее местную распространенность опухолевого процесса, включающее в себя магнитно-резонансную томографию органов малого таза, колоноскопию, КТ органов брюшной и грудной полостей. Способ лечения осуществлялся следующим образом: в неoadъювантном режиме всем пациентам проводили конформную лучевую терапию в изо-дозе 56 Гр, в сочетании с капецитабином в дозе 825 мг/м<sup>2</sup> внутрь два раза в сутки с интервалом 12 часов, ежедневно, в дни лучевой терапии, в течение всего курса лечения. После окончания лучевой терапии на 7 день проводили 1-й курс консолидирующей химиотерапии оксалиплатином в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в первый день, капецитабином в суточной дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь два раза в сутки с интервалом 12 часов, в течение 14 дней и через 7 дней повторяли аналогичный курс химиотерапии. Через 2–3 недели после окончания предоперационного этапа выполнялось контрольное клинико-инструментальное обследование. Весь курс лечения занимал 8-9 недель. В контрольной группе в период

между окончанием химиолучевой терапии и оперативным вмешательством химиотерапия не проводилась. Статистические расчеты проводились с использованием программы STATISTICA 10 для Windows.

**Результаты**

Исследование проводилось в одном центре — ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ — в отделении онкопроктологии за период 2014-2016 годы. Пациенты были разделены на две группы: группа А — 49 пациентов, которым проведена пролонгированная предоперационная химиолучевая терапия с консолидирующей химиотерапией, и контрольная группа В — 40 пациентов, которым консолидирующая химиотерапия не проводилась. Среди пролеченных пациентов: мужчин 54; женщин — 35. Возраст колебался от 30 до 79 лет, медиана составила 60 лет. Полный запланированный курс предоперационного лечения проведен 87 (97,8%) пациентам. Подробная информация о возрасте, поле, локализации опухоли, клинической стадии заболевания и виду лечения представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=41)**

Медиана возраста	60 (30–79)
- Жен/муж (%)	35/54 (39.3/60.7)
Медиана локализации нижнего полюса опухоли (см)	6 (1–10)
Стадия опухолевого процесса символ mrT	
T3(CRM+) (%)	41 (46.1)
T4(%)	48 (53.9)
Стадия опухолевого процесса символ mrN	
N0(%)	22(24.7)
N1-2(%)	67(75.3)
Консолидирующая х/терапия, гр.А (%)	49 (55.1)
Без консолидирующей х/терапии, гр.В (%)	40 (44.9)
Пациенты получившие полную дозу ЛТ (%)	89 (100)
Пациенты получившие полную дозу кХТ (%)	87 (97.8)
Пациенты получившие хирургическое лечение (%)	77 (86.5)
Пациенты получившие адъювантную ХТ (%)	46 (51.7)
Пациенты не получившие адъювантную ХТ (%)	43 (48.3)

Полный лечебный патоморфоз является критерием эффективности комбинированной терапии и имеет не только научный, но и практический интерес, поскольку влияет на прогноз лечения. У 9 (18,4%) пациентов исследуемой группы при контрольном обследовании диагностирован полный клинический ответ, что послужило причиной воздержания от хирургического лечения, и они взяты под динамическое наблюдение. У 77,8% пациентов опухоль локализовалась в нижеампулярном отделе и у 22,2% в среднеампулярном отделе прямой кишки, что требовало

бы выполнения оперативного вмешательства с полной или частичной утратой функции запирающего аппарата, т.е. инвалидизации пациентов со снижением качества жизни. Клинически значимый полный морфологический ответ в опухоли, из числа прооперированных пациентов, достигнут у 9 из 40 (22,5%) (урT0N0). В контрольной группе полного клинического ответа не достигнуто ни у одного пациента. Полный морфологический ответ в опухоли зарегистрирован у 5 из 40 (12,5%) (урT0N0) прооперированных пациентов. Подробная информация о клинико-морфологических результатах лечения представлена в табл. 2.

**Таблица 2. Клинико-морфологические результаты лечения**

Результаты лечения	Количество пациентов (%)	
Лечебный патоморфоз		
IV стадия	A — 9/40 (22.5)	B — 5/40 (12.5)
III стадия	A — 14/40 (35)	B — 11/40 (27.5)
I-II стадия	A — 15/40 (37.5)	B — 23/40 (57.5)
Полный клинический ответ	A — 9/49 (18.4)	—
Стадия опухолевого процесса символ урТ		
T0	A — 18/49 (36.7)	B — 5/40 (12.5)
T2	A — 11/49 (22.4)	B — 12/40 (30)
T3	A — 11/49 (22.4)	B — 6/40 (15)
T4	A — 9/49 (18.5)	B — 17/40 (42.5)
Стадия опухолевого процесса символ урN		
N0	A — 33/49 (67.4)	B — 23/40 (57.5)
N1-2	A — 16/49 (32.6)	B — 17/40 (42.5)
IV стадия — полный лечебный патоморфоз, III стадия — выраженный лечебный патоморфоз, I-II стадия — умеренный и слабый патоморфоз.		

Сроки наблюдения за больными с полным клиническим ответом составили от 5 до 15 месяцев, с медианой наблюдения 10,7 месяцев. На момент написания статьи ни у одного из пациентов признаков возврата заболевания не выявлено. Анализ частоты развития местного рецидива, отдаленных метастазов и 2-х годичной выживаемости в зависимости от проведенной предоперационной терапии показал, что наибольший локальный и системный контроль позволяет обеспечить предоперационная химиолучевая терапия с консолидирующей химиотерапией. Медиана времени наблюдения пациентов составила 11,9 месяцев (диапазон 2-34 месяца). Медиана безрецидивной выживаемости для всех пациентов составила 11 месяцев. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила в исследуемой группе 91,4%, в контрольной группе 70,1%, с тенденцией к достоверности (p=0,08) (график №1). Локорегионарные рецидивы, после лечения в исследуемой группе, на данный момент не зарегистрированы, в контрольной группе данный показатель составил 2,5%. Частота

отдаленного метастазирования в группах исследования составила 2,1% и 7,5% соответственно. Средняя продолжительность жизни составила 13,1 месяца.

Детальный анализ выживаемости в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли продемонстрировал следующие показатели: при I-II — 64,9%, III — 92%, IV — 100% в течение периода наблюдения. Получено достоверное различие в безрецидивной выживаемости между I-II и IV степенью лечебного патоморфоза (p=0,03).

Анализ выживаемости в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии показал, что назначение адъювантной лекарственной терапии, с тенденцией к достоверности (p=0,08) улучшает безрецидивную выживаемость 87,5%, в сравнении с 74,2% без адъювантной терапии.

В нашем исследовании также был проведен анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от достигнутой патоморфологической стадии опухолевого процесса после неoadъювантной терапии.

Анализ безрецидивной выживаемости демонстрирует наилучшие результаты за данный период наблюдения при урT0-2N0. Выживаемость при урT3-4N0 составила 82,8%, а при урT0-4N+ — 48,4%.

Предварительные данные демонстрируют лучшие 2-х летние онкологические результаты лечения в исследуемой группе и высокий уровень достижения лечебного патоморфоза, что ещё раз доказывает необходимость проведения агрессивного предоперационного лечения больным местнораспространённым раком прямой кишки.

### Обсуждение

Важной задачей современной клинической онкопроктологии является выбор единого универсального определения «местнораспростра-

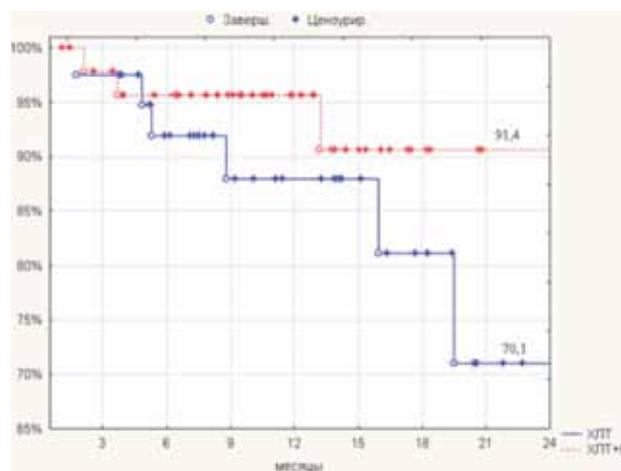


График 1. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группах (p=0,08)

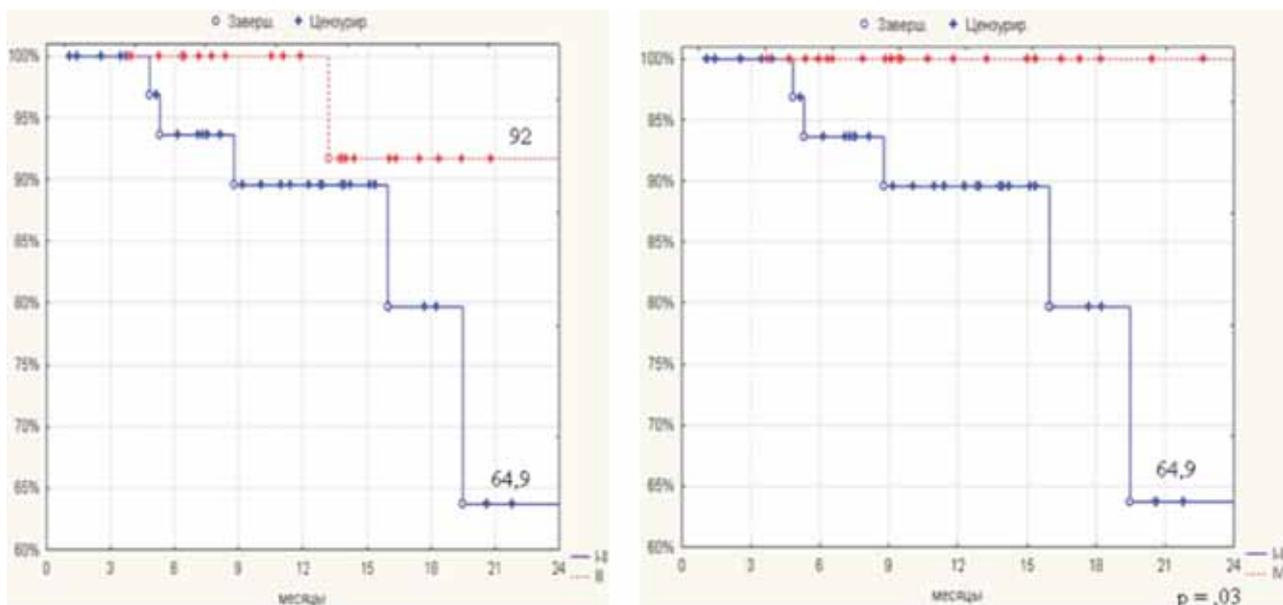


График 2. Выживаемость в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли

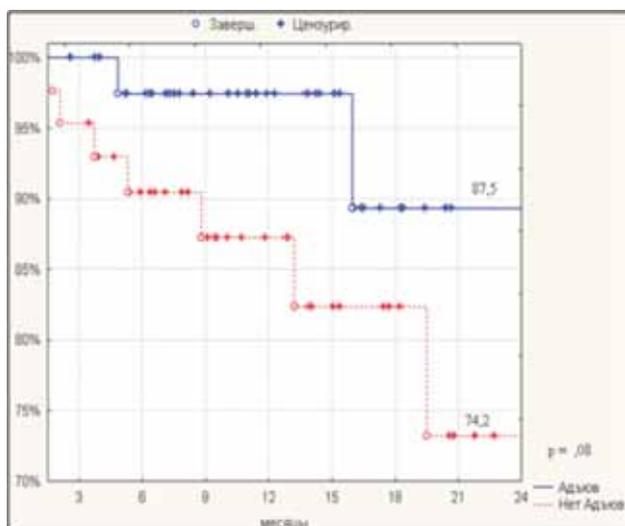


График 3. Выживаемость в зависимости от проведения адьювантной химиотерапии

ненный рак прямой кишки» (мРПК), так как в литературе до сих пор не существуют единого определения этого термина. В этой связи в 2013 году группой Beyond TME collaborative, в которую вошли хирурги, радиологи и гистологи из Ассоциации Британских и Ирландских онкопроктологов, Ассоциации онкопроктологов Европы и Ассоциации тазовых хирургов, был предложен единый термин мРПК — это опухоли, для удаления которых в радикальном объеме требуется хирургическая резекция за пределами обычного мезоректального слоя [34]. В настоящее время данный термин является общепринятым в международном сообществе онкопроктологов.

Основной причиной отказа в хирургическом лечении больных с мРПК является низкий процент выполнения R0 резекции и высокий процент местных рецидивов [23, 37]. Назначение адьювантной химиотерапии пациентам после хирур-

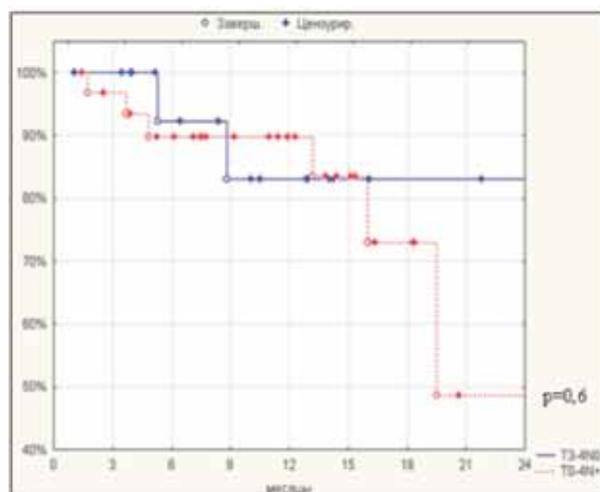
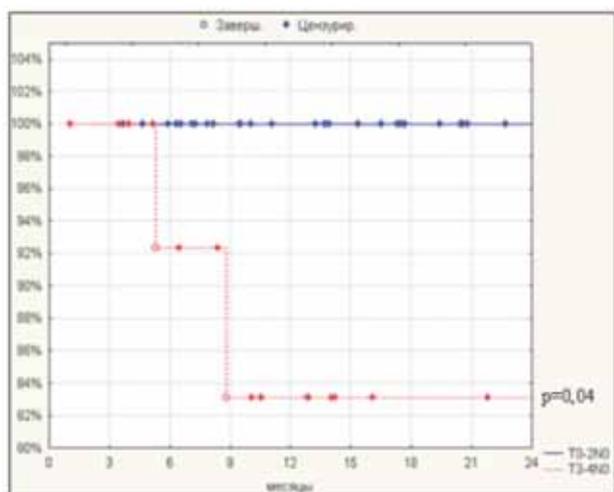


График 4 Безрецидивная выживаемость в зависимости от достигнутой патоморфологической стадии опухолевого процесса после неадьювантной терапии

гического лечения является стандартом лечения и позволяет снизить риск возврата болезни у 25% больных, а в ряде нерандомизированных исследований было продемонстрировано улучшение общей и безрецидивной выживаемости [16, 28].

Стандартом лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки является пролонгированная химиолучевая терапия, классическим фракционированием, которая позволяет обеспечить приемлемый локальный контроль болезни, но не обеспечивает желаемого системного контроля, что в свою очередь отражается на уровне выживаемости [24]. Предпринятые попытки, направленные на улучшение отдаленных результатов лечения, включали в себя использование усиленного неоадьювантного режима, применение таргетных препаратов в период облучения, увеличение суммарной поглощенной дозы облучения. Однако ни одно из этих направлений не продемонстрировало достоверного увеличения частоты лечебного патоморфоза и улучшения онкологических результатов, а из негативных факторов было отмечено увеличение токсичности и частоты специфических послеоперационных осложнений [2, 6, 7, 11, 13, 17, 20, 27, 30, 33, 35].

Применение химиотерапии в режиме консолидации после завершения химиолучевой терапии и немногочисленные опубликованные по этому направлению сообщения демонстрируют высокие результаты по уровню достижения полного лечебного патоморфоза [9, 10, 12]. Лечебный патоморфоз и патологическая стадия опухолевого процесса тесно связана с отдаленными результатами лечения [3, 5, 36, 19, 29]. Ретроспективный анализ Carici et al. результатов лечения 566 пациентов, у которых был достигнут полный лечебный патоморфоз в опухоли, показал увеличение до 85% и 90% пятилетней безрецидивной и общей выживаемости, а также снижение локальных рецидивов до 1,6% и отдаленных метастазов до 8,9% [3]. Метаанализ, опубликованный M. Maas et al., показал снижение частоты местного рецидивирования с 9,7% до 2,8% и достоверное увеличение 5 — летней безрецидивной с 65,6% до 83,3% и общей выживаемости с 76,4% до 87,6% у 484 больных с полным лечебным патоморфозом [21]. Метаанализ проведенный S.T. Martin et al, в который включалось 16 исследований с участием 3363 пациентов, показал достоверное увеличение 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, средний показатель составил 90,2% и 87% соответственно, и снижения частоты возникновения местных рецидивов при среднем показателе 0,7%. Медиана наблюдения в исследовании составила 55,5 месяцев [22].

Одно из первых сообщений под руководством Nabr-Gama о применении стратегии использования терапии консолидации после тра-

диционной пролонгированной химиолучевой терапии датировано 2009 годом; конечной целью исследования было увеличить частоту полного лечебного патоморфоза. В исследование были включены пациенты с нематастатическим раком прямой кишки, которым была проведена лучевая терапия СОД 54 Гр на фоне химиотерапии 5-фторурацилом с последующими тремя дополнительными циклами 5-фторурацила в течение 9 недель. При медиане наблюдения 23 месяца, у 19 из 29 (65%) пациентов достигнут полный ответ первичной опухоли: у 14 пациентов (48%) — полный клинический ответ и у 5 пациентов (17%) — полный морфологический ответ, подтвержденный после полнослойного местного иссечения опухоли [12]. Исследование Gao et al., которые на предоперационном этапе у 36 пациентов использовали предоперационную лучевую терапию 50 Гр с 3 курсами капецитабина с оксалиплатином в периоде ожидания, продемонстрировали достижения полного лечебного патоморфоза в опухоли у 36,1% пациентов [9]. Работа Garcia-Aguilar et al. продемонстрировала, что предоперационная химиолучевая терапия с 5-фторурацилом и консолидирующая химиотерапия двумя, четырьмя и шестью циклами в режиме FOLFOX-6 позволяет достичь у 25%, 30% и 38% пациентов соответственно полного патологического ответа в опухоли [10]. Отсутствие до настоящего времени отдаленных онкологических результатов проведенных исследований позволяет лишь предположить, что высокие показатели достигнутого уровня лечебного патоморфоза отразятся и на улучшении отдаленных результатов лечения. Данные собственного предварительного 2-х летнего анализа показали высокий уровень достигнутого полного патоморфоза в опухоли (36,7%) и низкую 2-х летнюю частоту развития рецидивов и метастазов, что также вселяет нам надежду на оптимистичные 5-летние результаты лечения.

Остается неоднозначным вопрос назначения адьювантной химиотерапии после проведения неоадьювантного лечения. Согласно рекомендациям, проведение адьювантной химиотерапии необходимо для всех пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, которые получили предоперационную химиолучевую терапию и хирургическое лечение, в связи с наличием неблагоприятных факторов прогноза у данной категории пациентов [26]. Назначение адьювантной химиотерапии продемонстрировало снижение риска возврата болезни и улучшение общей выживаемости [4, 16, 38]. Существует и альтернативное мнение, которое отвергает назначение адьювантной химиотерапии после неоадьювантного лечения, и особенно пациентам с достигнутым полным лечебным патомор-

фозом в опухоли, так как не оказывает влияния ни на частоту снижения локальных рецидивов, ни на увеличение выживаемости [8, 15]. В нашем исследовании адьювантное лечение проведено 51,7% пациентам. При анализе отмечается тенденция к достоверности по 2-летней безрецидивной выживаемости в группе с адьювантной химиотерапией. Тем не менее, в связи с отсутствием единого мнения оправдано и необходимо проведение проспективных рандомизированных испытаний для конечного определения значения адьювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки после неoadьювантного лечения.

### Выводы

Предварительные результаты подтверждают усиление канцерцидного эффекта консолидирующей химиотерапии после пролонгированной химиолучевой терапии, что проявляется в увеличении частоты полной клинической и морфологической регрессии опухоли и, соответственно, улучшении отдаленных результатов. Полный клинический ответ, достигнутый у каждого пятого пациента, позволяет воздержаться от инвалидирующей операции и сохранить качество жизни.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2010. — № 3.
2. An X., Lin X., Wang F. et al. Short term results of neoadjuvant chemoradiotherapy with fluoropyrimidine alone or in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: a meta analysis // Eur. J. Cancer. — 2013. — Vol. 49(4). — P. 843-851.
3. Capirci C., Valentini V., Cionini L. et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2008. — Vol. 72. — № 1. — P. 99-107.
4. Chand M., Rasheed S., Heald R. et al. Adjuvant chemotherapy may improve disease-free survival in patients with mrEMVI-positive rectal cancer following chemoradiation // Colorectal Dis. — 2016.
5. Chang J., Ormerod M., Powles T. et al. Apoptosis and proliferation as predictors of chemotherapy response in patients with breast carcinoma // Cancer. — 2000. — Vol. 89 (11). — P. 2145-2152.
6. Dellas K., Buller J., Görtz G. et al. Analysis of bevacizumab-based preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer on surgery-associated spectrum of complications // Ann Surg Oncol. — 2014. — Vol. 21(4). — P. 1352-1360.
7. Dellas K., Höhler T., Reese T. et al. Phase II trial of preoperative radiochemotherapy with concurrent bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with locally advanced rectal cancer // Radiat Oncol. — 2013. — Vol. 8. — P. 90.
8. Gamaleldin M., Church J., Stocchi L. et al. Is routine use of adjuvant chemotherapy for rectal cancer with complete pathological response justified? // Am J. Surg. — 2017. — Vol. 213(3). — P. 478-483.
9. Gao Y., Zhang X., An X. et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer // Strahlenther. Onkol. — 2014. — Vol. 190. — P. 158-164.
10. Garcia-Aguilar J., Smith D., Avila K. et al. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial // Ann Surg. — 2011. — Vol. 254. — P. 97-102.
11. Gollins S., Myint S., Susnerwala S. et al. Preoperative downstaging chemoradiation with concurrent irinotecan and capecitabine in MRI-defined locally advanced rectal cancer: a phase I trial (NCCOG-2) // Br. J. Cancer. — 2009. — Vol. 101(6). — P. 924-934.
12. Habr-Gama A., Perez R., Sabbaga J. et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period // Dis Colon Rectum. — 2009. — Vol. 52. — P. 1927-1934.
13. Iles S., Gollins S., Susnerwala S. Irinotecan+5-fluorouracil with concomitant pre-operative radiotherapy in locally advanced non-resectable rectal cancer: a phase I/II study // Br. J. Cancer. — 2008 — Vol. 98(7). — P. 1210-1216.
14. Jalil O., Claydon L., Arulampalam T. Review of Neoadjuvant Chemotherapy Alone in Locally Advanced Rectal Cancer // J. Gastrointest Cancer. — 2015. — Vol. 46(3). — P. 219-236.
15. Jiaolin Z., Huizhong Q., Guole L., Yuchao L. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery in locally advanced rectal cancer? Long-term analysis of 40 ypCR patients at a single center // International Journal of Colorectal Disease. — 2016. — Vol. 31(6). — P. 1163-1168.
16. Jung K., Kim H., Park J. et al. Adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemoradiation and curative resection for rectal cancer: is it necessary for all patients? // J Surg Oncol. — 2015. — Vol. 111(4). — P. 439-444.
17. Kennecke H., Berry S., Wong R. et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial // Eur. J. Cancer. — 2012. — Vol. 48. — P. 37-45.
18. Kim N., Baik S., Seong J. et al. Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: Impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival // Ann Surg. — 2006. — Vol. 244(6). — P. 1024-1030.
19. Kuo L., Liu M., Jian J. et al. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? // Ann Surg. Oncol. — 2007. — Vol. 14. — P. 2766-2772.
20. Landry J., Feng Y., Prabhu R. et al. Phase II Trial of Preoperative Radiation With Concurrent Capecitabine, Oxaliplatin, and Bevacizumab Followed by Surgery and Postoperative 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (FOLFOX), and Bevacizumab in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 5-Year Clinical Outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204 // Oncologist. — 2015. — Vol. 20(6). — P. 615-616.

21. Maas M., Nelemans P., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data // *Lancet Oncol.* — 2010. — Vol. 11. — № 9. — P. 835-844.
22. Martin S., Heneghan H., Winter D. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer // *Br. J. Surg.* — 2012. — Vol. 99. — № 7. — P. 918-928.
23. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 48(9042). — P. 1605-1610.
24. McCarthy K., Pearson K., Fulton R. et al. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2012. — Vol. 12. — CD008368.
25. Musio D., De Felice F., Bulzonetti N. et al. Neoadjuvant-intensified treatment for rectal cancer: time to change? // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19(20). — P. 3052-3061.
26. National Cancer Comprehensive Network. Clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer.v 2. — 2012. URL: <http://www.nccn.org>
27. Nogue M., Salud A., Vicente P. et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study // *Oncologist.* — 2011. — Vol. 16. — P. 614-620.
28. Petersen S., Harling H., Kirkeby L. et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2012. — Vol. 3. — CD004078.
29. Quah H., Chou J., Gonen M. et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation // *Cancer.* — 2008. — Vol. 113. — P. 57-64.
30. Roh M., Yothers G., O'Connell M. et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — abstr 3503.
31. Stewart B., Wild C. *World Cancer Report // IARC Nonserial Publication, 2014.* — 630 pages.
32. Sun Y., Chi P., Lin H. et al. Analysis of risk factors of distant metastasis in rectal cancer patients who received total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiotherapy // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* — 2016. — Vol. 19(4). — P. 436-441.
33. Tepper J., Wang A. Improving local control in rectal cancer: Radiation sensitizers or radiation dose? // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28(10). — P. 1623-1624.
34. The Beyond TME Collaborative // *Br J Surg.* — 2013. — Vol. 100(8). — P. 1009-1014.
35. Zampino M., Magni E., Leonardi M. et al. Capecitabine initially concomitant to radiotherapy then perioperatively administered in locally advanced rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys.* — 2009. — Vol. 75. — P. 421-427.
36. Wang C., Liang J., Tsai C. et al. Neoadjuvant bevacizumab and chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: early outcome and technical impact on toxicity // *World J. Surg. Oncol.* — 2014. — Vol. 2. — P. 329.
37. Wen B., Zhang L., Wang C. et al. Prognostic significance of clinical and pathological stages on locally advanced rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy // *Radiat. Oncol.* — 2015. — Vol. 10. — P. 124.
38. Wong R., Tandan V., De Silva S. et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2007. — Vol (2). — CD002102.
39. Xu Z., Mohile S., Tejani M. et al. Poor compliance with adjuvant chemotherapy use associated with poorer survival in patients with rectal cancer: An NCDB analysis // *Cancer.* — 2017. — Vol. 123(1). — P. 52-61.

Поступила в редакцию 20.06.2017 г.

*A.O. Rasulov<sup>1</sup>, S.I. Tkachev<sup>2</sup>, D.V. Kuzmichev<sup>1</sup>,  
A.V. Polynovsky<sup>1</sup>, V.A. Aliev<sup>1</sup>, Z.Z. Mamedly<sup>1</sup>,  
N.A. Kozlov<sup>3</sup>, Yu.E. Suraeva*

**Preliminary results of preoperative chemoradiotherapy with consolidating chemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology:

<sup>1</sup>Department of Coloproctology

<sup>2</sup>Department of Radiation Oncology

<sup>3</sup>Department of Pathological Anatomy of Human Tumors Moscow

Preliminary results of complex treatment of patients with locally advanced rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy (CRT) and consolidating chemotherapy (CT) are discussed in the article. The study includes 89 patients of a stage T3 (CRM +) - 4N0-2M0 of the tumor process. In group "A" there was performed preoperative CRT in an isozedosis of 56 Gy against a background of CT by capecitabine 825 mg / m<sup>2</sup> twice daily per os with consolidating CT (2 courses of XELOX). In group "B" there was conducted a similar treatment without consolidating CT. Group "A" consisted of 49 patients, group "B" - 40 patients. In 9 (18.4%) patients of group "A" a complete clinical response was diagnosed in the follow-up survey, which was the reason for abstinence from surgical treatment and they were taken for dynamic observation. In 9 of 40 (22.5%) operated patients from group "A" there was noted a clinically significant complete morphological response in tumor (T0N0). In the control group "B" no complete clinical response was achieved in any patient. A complete morphological response in tumor was recorded in 5 of 40 (12.5%) (T0N0) operated patients. A 2-year recurrence-free survival in group "A" was 91.4%, in group B - 70.1%. Locoregional relapses, after treatment in group "A", were not currently registered, in group "B" this indicator was 2.5%. The frequency of distant metastasis in the study groups was 2.1% and 7.5%, respectively. The average life expectancy was 13.1 months. Preliminary results confirmed strengthening of anti-cancer effect of consolidating CT after prolonged CRT, which was manifested in an increase in the frequency of complete clinical and morphological regression of tumor and, accordingly, an improvement of long-term results. A complete clinical response, achieved in every fifth patient, allowed refraining from a disabling operation and saved a quality of life.

Key words: locally advanced rectal cancer, chemoradiotherapy, consolidating chemotherapy, complete clinical and morphological tumor response