

*Д.В. Самсонов^{1,2}, А.М. Карачун^{1,2,3}, И.В. Правосудов^{1,4}, О.В. Ивко¹, П.Ю. Гришко¹,
Е.И. Тюряева¹, Г.И. Синенченко²*

Прогностическое значение постлучевого регресса местнораспространенного рака прямой кишки

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Минздрава России,

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

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

⁴ФГБВОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург

В настоящее время комбинированная терапия, включающая предоперационное облучение опухоли и зон регионарного лимфооттока, стала стандартом лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки. Методы оценки интенсивности ответа опухоли на неoadьювантной терапии все шире внедряются в практику специализированных медицинских центров. Однако прогностическое значение выраженности регресса опухоли остается неясным. Результаты многочисленных исследований, представленных в современной литературе, разноречивы, а сравнительный анализ их крайне сложен из-за обилия используемых классификаций постлучевого регресса. В данной обзорной статье отражены современные представления о роли и способах оценки лечебного патоморфоза рака прямой кишки после лучевой/химиолучевой терапии.

Ключевые слова: обзор; рак прямой кишки; комбинированное лечение; химиолучевая терапия; постлучевой регресс опухоли; лечебный патоморфоз

Введение

Лечение больных раком прямой кишки (РПК) остается актуальной проблемой современной онкологии. До 28% злокачественных колоректальных опухолей представлены аденокарциномой прямой кишки [1, 2]. В 2016 г. в структуре заболеваемости населения Российской Федерации злокачественными новообразованиями РПК оставался одной из ведущих локализаций, удельный вес которой составил 4,9%. За истекшее десятилетие в нашей стране прирост заболеваемости данной нозологией достиг 20,61%. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России удельный вес РПК в 2016 году составил 5,6% [3].

С тех пор, как в хирургию РПК была внедрена концепция тотальной мезоректумэктомии, показатели безрецидивной и общей выживаемости значительно улучшились. Стремление к оптимизации результатов лечения местнораспространенного РПК привело к созданию различных режимов комбинированной терапии. Инициированные в 80-е годы прошлого столетия исследования GITSG 7175 и NCCTG 794751 показали высокую эффективность профилактики локального рецидива при комбинации послеоперационного облучения с введением семустина и 5-фторурацила [4, 5]. Положительные результаты обоих исследований способствовали тому, что в 1990 году 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 РПК [6].

Внедрение более совершенных методов предоперационной визуализации опухоли и схем комбинированного лечения привело к появлению данных о предпочтительности предоперационного облучения как более безопасного и эффективного [7, 8]. Во-первых, воздействию подвергаются хорошо васкуляризованные ткани, что создает более благоприятные радиобиологические условия в сравнении с облучением ишемизированного ложа опухоли. Во-вторых, за счет сохраненной мобильности петель тонкой кишки в отсутствие послеоперационных рубцово-спаечных изменений в брюшной полости риск транслокации их в облучаемую зону ниже. В-третьих, в ходе хирургического вмешательства удаляется облученный сегмент толстой кишки и замещается необлученным, что позволяет в большей степени сохранить функцию кишечника. В-четвертых, предоперационная лучевая терапия позволяет уменьшить размер опухоли и стадию опухолевого процесса, тем самым по-

вышая вероятность негативного циркулярного края резекции как важного фактора радикальности вмешательства.

Таким образом, предоперационная лучевая/химиолучевая терапия заняла прочную позицию в стандартах лечения местнораспространенного РПК. Предоперационное дистанционное облучение в дозе 45-50 Гр в настоящее время включено в перечень рекомендуемых мероприятий руководствами таких организаций, как National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO), Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Хотя в изданном Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) руководстве [9] предоперационная лучевая терапия не рассматривается в качестве обязательного элемента лечения больных указанной категории, все же оговорены преимущества, которые может предоставить ее применение.

Методы оценки постлучевого регресса. Общей проблемой для интерпретации выраженности постлучевого регресса опухоли является то, что в современных исследованиях патоморфологический анализ не стандартизирован. Первые гистологические классификации лечебного патоморфоза злокачественных опухолей начали появляться еще в 70-х годах прошлого столетия [10], однако долгое время не находили широкого практического применения в терапии РПК. В 1994 г. А.М. Mandard et al. [11], изучая результаты предоперационной химиолучевой терапии плоскоклеточного рака пищевода, разработали систему оценки морфологического ответа опухоли, в основу которой было положено изучение соотношения остаточной опухолевой ткани и постлучевого фиброза. Данная 5-балльная система получила название Tumor regression grade (TRG). В 1997 г. О. Dworak и et al. [12] предложили свою методику оценки регресса РПК после лучевой терапии, которая базировалась на идентичных принципах и получила название Grading of regression (GR). Последняя в 2005 г. была усовершенствована С. Rödel et al. [13]. В дальнейшем были предложены упрощенные схемы морфологического анализа: Rectal Cancer Regression Grade (RCRG) [14], Royal College of Pathologists Cancer Dataset (RCPATH) [15], TRG-шкалы, разработанные R. Ryan et al. [16], Мемориальным онкологическим центром Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) [17]. В 2010 г. Американский объединенный онкологический комитет (American Joint Committee on Cancer, AJCC) выпустил 7-ое издание своего руководства по стадированию рака, где была предложена собственная 4-балльная TRG-шкала,

ставшая весьма популярной у современных авторов и представляющая собой модификацию оценочной системы R. Ryan [18].

Подобное обилие вариантов патоморфологической оценки постлучевого регресса, представленное в современных исследованиях, создает трудности в интерпретации полученных данных. Отдельными авторами [19, 20, 21] предпринимались попытки сравнительного анализа прогностической ценности имеющихся TRG-шкал с целью определения наиболее оптимальной, продемонстрировавшие высокую взаимную корреляцию полученных результатов и отсутствие убедительных преимуществ любого из названных методов над другими.

Понятно, что патоморфологический ответ опухоли на проведенное лечение может быть оценен только по результатам изучения удаленного препарата. На практике же клиницисту, планирующему дальнейшую лечебную тактику, важно еще до операции иметь представление о выраженности регресса. В настоящее время такую возможность предоставляет использование магнитно-резонансной томографии (МРТ), ставшей эталонным методом оценки местного распространения РПК [22]. В связи с этим были предложены различные МРТ-ассоциированные оценочные системы. Корейскими авторами [23] была продемонстрирована удовлетворительная корреляция разработанного ими показателя Tumor volume reduction rate (TVRT) с TRG-шкалой О. Dworak. В западной литературе значительную популярность приобрела mTRG-шкала, представляющая собой адаптацию методики А.М. Mandard к производимому МРТ-анализу [24, 25]. Высокая эффективность данной системы оценки постлучевого регресса была подтверждена проведенными исследованиями [26, 27].

Оптимальные сроки оценки постлучевого регресса. Помимо того, что интерпретацию результатов затрудняет обилие представленных в современной литературе классификаций постлучевого патоморфоза, окончательно не определены оптимальные сроки после завершения облучения, когда такая оценка должна производиться. В 1999 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования Lyon R90-01 [28], авторы которого отметили нарастание явлений постлучевого регресса к 6-8 неделе после облучения в сравнении с 2-недельным периодом ожидания. Анализ данных, полученных в рамках Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA), показал оптимальный временной интервал после завершения химиолучевой терапии до хирургического лечения в 10-11 недель [29]. Появляются сообщения о том, что этот интервал должен превышать 13 недель [30]. В

2016 г. были опубликованы результаты британского проспективного рандомизированного исследования NCT01037049 [31], продемонстрировавшие значимое нарастание выраженности постлучевого регресса к 12 неделе 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 [32], авторы которого не отметили преимуществ 11-недельного интервала ожидания перед 7-недельным по выраженности постлучевого регресса, а также сообщили о нарастании частоты осложнений после вмешательств, выполненных в более отдаленные сроки.

Кроме того, отдельные авторы [33] обращают внимание на существование временного интервала между постлучевым анализом МРТ-данных и последующим оперативным вмешательством. Нередко он превышает срок в 2-3 недели. В этот период регресс опухоли может усилиться, что не позволяет адекватно сопоставить результаты лучевой и морфологической оценки TRG.

Степень регресса опухоли как предиктор отдаленных результатов лечения. Что же дает хирургу знание степени постлучевого регресса РПК? Современная литература наибольшее внимание уделила полному ответу опухоли на проведенную химиолучевую терапию [34]. Авторы многочисленных публикаций [13, 35, 36, 37, 38, 39] отмечают важное прогностическое значение полного патоморфологического ответа (pathologic complete response, pCR) на лечение, демонстрируя улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости до 83-87%, 5-летней общей выживаемости — до 88-90%, снижение частоты местного рецидивирования до 0,7-2,8% и отдаленного метастазирования — до 8,7-8,9%. Частота выявленного pCR нередко выступает в качестве «суррогатной» конечной точки современных исследований, а благодаря работам А. Nabr-Gama et al. [40] была сформулирована безоперационная тактика лечения этой категории пациентов с активным наблюдением после достигнутого полного клинического ответа. Указанная концепция получила название «Watch and Wait» и спровоцировала широкую дискуссию в современной литературе.

Отсутствие ответа на проведенную лучевую терапию традиционно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В случаях, когда после предшествующей лучевой терапии МРТ-прогнозируемый циркулярный край резекции остается положительным, иногда вообще приходится отказаться от хирургического лечения вследствие невозможности выполнения радикального вмешательства. Что же касается

промежуточного ответа опухоли на неоадьювантную терапию — остается открытым ряд вопросов. Обладает ли частичный регресс такой же прогностической ценностью, как и полный? Нуждается ли частичный ответ в градации по степеням? Имеет ли каждая степень свою предиктивную значимость?

К настоящему времени опубликованы результаты ряда ретроспективных исследований, проанализировавших прогностическое значение частичного регресса местнораспространенного РПК после химиолучевой терапии. Авторы этих публикаций отмечают корреляцию выраженности постлучевых изменений в опухоли с отдаленными результатами комбинированного лечения.

Нередко в таких публикациях [1, 13, 41, 42] пациенты с различными степенями регресса опухоли, подвергшиеся в дальнейшем хирургическому лечению, объединялись в две группы: «хорошего ответа» и «плохого ответа», анализ для каждой градации TRG не производился. Так M.D. Santos et al. [41] в группе пациентов, имевших более выраженный постлучевой регресс, отметили меньшую частоту местного рецидивирования (1,4% против 7,2%) и отдаленного метастазирования (8,6% против 23,2%), улучшение 5-летних безрецидивной (81,7% против 61,7%) и общей выживаемости (79,5% против 60,7%).

В другом исследовании [42] «хороший» патоморфологический ответ на химиолучевую терапию характеризовался отсутствием в течение 3-летнего периода местных рецидивов и отдаленных метастазов, безрецидивная выживаемость достигла 100%. В группе «плохого» ответа частота местного рецидива составила 2,5%, отдаленные метастазы возникли в 13,4% случаев, а 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 73,8%. Достоверных различий в канцер-специфической и общей выживаемости не наблюдалось.

При анализе результатов 10-летнего наблюдения за больными, которые ранее были включены в немецкое исследование CAO/ARO/AIO-94 [1], полный патоморфологический регресс характеризовался частотой местного рецидивирования в 2,6%, отдаленного метастазирования — в 10,5% и 10-летней безрецидивной выживаемостью — в 89,5%. У пациентов с «промежуточным регрессом» эти показатели составили 8,0%, 29,3% и 73,6%, а в группе «плохого ответа» — 3,6%, 39,6% и 63,0% соответственно. Авторами был сделан вывод, что TRG хорошо коррелирует с частотой отдаленного метастазирования и безрецидивной выживаемостью, а вот с частотой местного рецидива корреляция неудовлетворительна.

Китайские авторы [43], используя AJCC-TRG патоморфологическую оценку удаленных препаратов, по истечении 3-летнего периода наблюдения отметили при нарастании постлучевого регресса прогрессивное увеличение общей выживаемости от 85,7% (для TRG3) до 95,5% (для TRG0), безрецидивной выживаемости от 62,0% до 89,0%, выживаемости без локального рецидива от 62,0% до 89,0%, выживаемости без отдаленных метастазов от 65,9% до 91,1% соответственно.

Корреляцию морфологической оценки регресса опухоли с безрецидивной выживаемостью продемонстрировали в своих исследованиях североамериканские [21] и японские специалисты [44], а южнокорейские [20], кроме того, сочли TRG предиктором и общей выживаемости. Другие авторы [45, 46] не отметили влияния выраженности постлучевого патоморфоза опухоли на безрецидивную выживаемость.

В настоящее время изучается прогностическая значимость не только патоморфологически оцененного ответа РПК на химиолучевую терапию, но и клинически диагностированного с применением МРТ-анализа. Так, из 111 больных, включенных в проспективное исследование MERCURY [25], оценку статуса mrTRG получили 66 пациентов. Авторы также пошли по пути объединения различных степеней регресса в группы «плохого» и «хорошего» ответов. В первой группе 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 27% и 31%, во второй — 72% и 64% соответственно. Анализ корреляции mrTRG и pTRG, к сожалению, в рамках данного исследования произведен не был.

В ряде описанных выше исследований в качестве вариантов оценки постлучевого регресса изучалась значимость таких показателей, как ypT, ypN, ypStage.

Заключение

Как видим, данные, представленные в современной литературе, весьма противоречивы. Сравнить полученные различными специалистами данные сложно из-за обилия используемых TRG-классификаций, произвольных вариантов объединения авторами различных степеней регресса в группы «плохих» и «хороших» ответов, отсутствия согласия в выборе оптимального срока оценки TRG после завершения облучения.

Вызывает удивление отмеченное в некоторых исследованиях влияние TRG на общую выживаемость, а также отсутствие такового — на частоту локального рецидива. Ведь, как показали проведенные рандомизированные

исследования, предоперационная лучевая/химиолучевая терапия улучшает именно местный контроль заболевания, значимо не влияя на общую выживаемость больных РПК [47, 48, 49]. Улучшение выживаемости было продемонстрировано только в одном рандомизированном исследовании [50].

Вывод

В настоящее время роль TRG как прогностического фактора предполагается многими исследователями. Однако это предположение пока не получило достаточного обоснования, а указанная роль изучена недостаточно. Остается неясным, какие факторы влияют на выраженность лечебного патоморфоза опухоли и существуют ли бесспорные предикторы TRG. Нужны ли четырёх-пятибальные системы оценки TRG, если многие авторы склонны подразделять постлучевой регресс на «хороший» и «плохой»?

Во всяком случае, оценка TRG активно внедряется в практику многими специализированными медицинскими центрами. Так, руководством RUSSCO при гистологическом исследовании хирургически удаленного опухолевого препарата в случаях предшествующего комбинированного лечения рекомендовано в морфологическом заключении отражать степень регрессии опухоли по шкале Mandard или Dworak. Остается надеяться, что благодаря продолженному изучению этого вопроса прогностическая роль постлучевого регресса местнораспространенного рака прямой кишки будет окончательно определена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fokas E., Liersch T., Fietkau R. et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial // J. Clin. Oncol. — 2014. — Vol. 32(15). — P. 1554-1562. — doi: 10.1200/JCO.2013.54.3769.
2. Rödel C., Hofheinz R., Liersch T. Rectal cancer: state of the art in 2012 // Curr. Opin. Oncol. — 2012. — Vol. 24(4). — P. 441-447. — doi: 10.1097/CCO.0b013e328352ea02.
3. Злокачественные новообразования в России в 2016 году. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center — branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ).].

4. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 312(23). — P. 1465-1472. — doi: 10.1056/NEJM198506063122301.
5. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324(11). — P. 709-715. — doi: 10.1056/NEJM199103143241101.
6. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer // *JAMA.* — 1990. — Vol. 264(11). — P. 1444-1450.
7. Беляев А.М., Алиев И.И., Карачун А.М., Самсонов Д.В. Значение лучевой терапии в комбинированном лечении рака прямой кишки (обзор литературы) // *Колопроктология.* — 2012. — Т. 42. — № 4 — С. 33-39. [Beljaev AM, Aliev II, Karachun AM, Samsonov DV. The role of radiotherapy in treatment of rectal carcinoma (review article). *Koloproktologiya.* 2012;42(4):33-39. (In Russ).].
8. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351(17). — P. 1731-1740. doi: 10.1056/NEJMoa040694.
9. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2018. — Vol. 23(1). — P. 1-34. — doi: 10.1007/s10147-017-1101-6.
10. Грабовой А.Н., Тарасова Т.А., Кошубарова М.В. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-/лучевую терапию // *Клиническая онкология.* — 2012. — Т. 2. — № 6. — С. 138-143. [Grabovoy AN, Tarasova TO, Koshubarova MV. Histological evaluation of tumor response to chemo-/radiotherapy. *Klinicheskaya onkologiya.* 2012;2(6):138-143. (In Russ).].
11. Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma Clinico-pathologic. Correlations // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73(11). — P. 2680-2686.
12. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // *Int. J. Colorectal. Dis.* — 1997. — Vol. 12(1). — P. 19-23.
13. Rödel C., Martus P., Papadopoulos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23(34). — P. 8688-8696. — doi: 10.1200/JCO.2005.02.1329.
14. Wheeler J.M.D., Warren B.F., Mortensen NJMcC. et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation. A proposal for a modified staging system // *Dis Colon Rectum.* — 2002. — Vol. 45(8). — P. 1051-1056.
15. Williams G.T., Quirke P., Shepherd N.A. Dataset for colorectal cancer. 2nd ed. London: The Royal College of Pathologists, 2008.
16. Ryan R., Gibbons D., Hyland J.M. et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer // *Histopathology.* — 2005. — Vol. 47(2). — P. 141-146. — doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x.
17. Quah HM, Chou JF, Gonen M et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy // *Cancer.* — 2008. — Vol. 113(1). — P. 57-64. — doi: 10.1002/cncr.23516.
18. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al., editors. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.
19. Bateman AC, Jaynes E, Bateman AR Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy — how should the changes be assessed? // *Histopathology.* — 2009. — Vol. 54(6). — P. 713-721. — doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03292.x
20. Kim SH, Chang HJ, Kim DY et al. What is the ideal tumor regression grading system in rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy? // *Cancer Res Treat.* — 2016. — Vol. 48(3). — P. 998-1009. — doi: 10.4143/crt.2015.254.
21. Trakarnsanga A., Gönen M., Shia J. et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2014. — Vol. 106(10). — doi: 10.1093/jnci/dju248.
22. van der Paardt M.P., Zagers M.B., Beets-Tan R.G. 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. — Vol. 269(1). — P. 101-112. — doi: 10.1148/radiol.13122833.
23. Yeo S.G., Kim D.Y., Kim T.H. et al. Tumor volume reduction rate measured by magnetic resonance volumetry correlated with pathologic tumor response of preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010. — Vol. 78(1). — P. 164-171. — doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1682.
24. Patel UB, Brown G. MRI-Based Assessment of Tumor Regression in Rectal Cancer // *Curr. Colorectal. Cancer Rep.* — 2013. — Vol. 9(2). — P. 136-145. — doi: 10.1007/s11888-013-0169-2.
25. Patel U.B., Taylor F., Blomqvist L. et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29(28). — P. 3753-3760. — doi: 10.1200/JCO.2011.34.9068.
26. Patel U.B., Brown G., Rutten H. et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 19(9). — P. 2842-2852. — doi: 10.1245/s10434-012-2309-3.
27. Sassen S, de Booi M, Sosef M et al. Locally advanced rectal cancer: is diffusion weighted MRI helpful for the identification of complete responders (ypT0N0) after neoadjuvant chemoradiation therapy? // *Eur Radiol.* — 2013. — Vol. 23(12). — P. 3440-3449. — doi: 10.1007/s00330-013-2956-1.
28. Francois Y, Nemoz C.J., 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. — Vol. 17(8). — P. 2396-2402. — doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2396.
29. Sloothaak D.A., Geijssen D.E., van Leersum N.J. et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer // *Br. J. Surg.* — 2013. — Vol. 100(7). — P. 933-939. — doi: 10.1002/bjs.9112.

30. Macchia G., Gambacorta M.A., Masciocchi C. et al. Time to surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: A population study on 2094 patients // *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* — 2017. — Vol. 4. — P. 8-14. — doi: 10.1016/j.ctro.2017.04.004.
31. 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. — Vol. 27 (Suppl 6). — doi: 10.1093/annonc/mdw370.01.
32. Lefevre J.H., 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. — Vol. 34(31). — P. 3773-3780. — doi: 10.1200/JCO.2016.67.6049.
33. Park MJ, Kim SH, Lee SJ et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor clearance of the mesorectal fascia after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy // *Radiology.* — 2011. — Vol. 260(3). — P. 771-780. — doi: 10.1148/radiol.11102135.
34. Карачун А.М., Синенченко Г.И., Самсонов Д.В., Алиев И.И. Полный патоморфологический ответ на неoadъювантную терапию и его роль в стратегии лечения рака прямой кишки // *Онкологическая колопроктология.* — 2013. — № 3 — С. 25-29. [Karachun AM, Sinenchenko GI, Samsonov DV, Aliyev II. The complete pathomorphological response to neoadjuvant therapy and its role in the treatment strategy for rectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya.* 2013;(3):25-29. (In Russ).].
35. 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. — doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.019.
36. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data // *Lancet Oncol.* — 2010. — Vol. 11(9). — P. 835-844. — doi: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
37. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. 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. — doi: 10.1002/bjs.8702.
38. Omejc M, Potisek M. Prognostic significance of tumor regression in locally advanced rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // *Radiol. Oncol.* — 2017. — Vol. 52(1). — P. 30-35. — doi: 10.1515/raon-2017-0059.
39. Stipa F, Chessin DB, Shia J et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography // *Ann Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 13(8). — P. 1047-1053. — doi: 10.1245/ASO.2006.03.053.
40. Habr-Gama A., Gama-Rodrigues J., São Julião G.P. 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. — Vol. 88(4). — P. 822-828. — doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012.
41. Santos M.D., Silva C., Rocha A. et al. Prognostic value of Mandard and Dworak tumor regression grading in rectal cancer: study of a single tertiary center // *ISRN Surg.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 310542. — doi: 10.1155/2014/310542.
42. Suárez J., Vera R, Balén E. et al. Pathologic response assessed by Mandard grade is a better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer // *Colorectal Dis.* — 2008. — Vol. 10(6). — P. 563-568. — doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01424.x.
43. Zhang L.N., Xiao W.W., Xi S.Y. et al. Pathological assessment of the AJCC tumor regression grading system after preoperative chemoradiotherapy for chinese locally advanced rectal cancer // *Medicine (Baltimore).* — 2016. — Vol. 95(3). — P. e2272. — doi: 10.1097/MD.0000000000002272.
44. Suzuki T., Sadahiro S., Tanaka A. et al. A modified classification of prognostic factors based on pathological stage and tumor regression grade in patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy // *Oncology.* — 2017. — Vol. 93(5). — P. 287-294. — doi: 10.1159/000478266.
45. Ruo L., Tickoo S., Klimstra D.S. et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 236(1). — P. 75-81.
46. Shia J., Guillem J.G., Moore H.G. et al. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2004. — Vol. 28(2). — P. 215-223.
47. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358(9290). — P. 1291-1304. — doi: 10.1016/S0140-6736(01)06409-1.
48. Munro A.J., Bentley A.H.M. Adjuvant radiotherapy in operable rectal cancer: a systematic review // *Semin Colon Rectal. Surg.* — 2002. — Vol. 13(1). — P. 31-42.
49. Wong R.K., Tandan V., De Silva S., Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. (2). — P. CD002102. — doi: 10.1002/14651858.CD002102.pub2.
50. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336(14). — P. 980-987. — doi: 10.1056/NEJM199704033361402.

Поступила в редакцию 18.10.2018 г.

*D.V. Samsonov^{1,2}, A.M. Karachun^{1,2,3}, I.V. Pravosudov^{1,4},
O.V. Ivko¹, P. Yu. Grishko¹, E.I. Tyuryaeva¹,
G.I. Sinenchenko²*

**Prognostic value of post-radiation regression
of locally advanced rectal cancer**

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology,

²S.M. Kirov Military Medical Academy,

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University,

⁴Saint Petersburg State University,

St. Petersburg

Summary. Currently, combination therapy, including pre-operative irradiation of the tumor and areas of regional lymphatic drainage, has become the standard for the treatment of patients with locally advanced rectal cancer. Methods for evaluating neoadjuvant therapy response are increasingly being introduced into the practice of specialized medical centers. However, the prognostic value of tumor regression grade remains unclear. The results of numerous studies presented in modern literature are contradictory, and their comparative analysis is extremely difficult because of the abundance of post-radiation regression classifications used. This review article reflects the current views on the role and ways of assessing the therapeutic pathomorphosis of rectal cancer after radiotherapy/chemoradiotherapy.

Key words: review; rectal cancer; combination therapy; chemoradiotherapy; post-radiation tumor regression; therapeutic pathomorphosis