

Органосохраняющее лечение рака прямой кишки

А.О. Расулов¹, З.З. Мамедли¹, Д.В. Кузьмичев¹, Д.Х. Худоеров¹, Н.А. Козлов²,
Ю.Э. Сураева³, С.С. Балясникова⁴¹Отделение онкопроктологии;²отделение патоморфологии;³отделение лучевой диагностики ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478
Москва, Каширское шоссе, 23;⁴отделение лучевой диагностики Royal Marsden Hospital; Лондон, Великобритания

Контакты: Заман Заурович Мамедли z.z.tamedli@gmail.com

Цель работы — изучить результаты лечения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после проведенной неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с консолидирующей химиотерапией (ХТ) при выжидательной тактике с активным динамическим наблюдением.

Материалы и методы. В период с 2013 по 2016 г. 130 пациентов с раком ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки стадий T2N0–1M0–T3_(CRM+)–4N0–2M0 вошли в исследование. ХЛТ проводили фракциями по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 50–54 Гр на фоне приема капецитабина 850 мг/м²/сут в дни облучения. В период 12 нед после окончания ХЛТ пациентам проводилась консолидирующая ХТ по схеме CapOx (2 курса, капецитабин 2000 мг/м² в течение 14 дней и оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед).

Результаты. Из 130 пациентов у 21 зарегистрирован полный клинический ответ. За период наблюдения (медиана 14,6 мес) все больные живы без признаков локорегионарного рецидивирования или прогрессирования заболевания.

Выводы. Предварительные результаты нашего исследования показали онкологическую безопасность органосохраняющего лечения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после неoadъювантной ХЛТ при строгом соблюдении критериев отбора и активном динамическом наблюдении, включающем эндоскопическое исследование и магнитно-резонансный контроль. Для окончательных выводов требуются дальнейшие исследования. Вероятность полного клинического ответа выше у пациентов с ранними стадиями рака прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неoadъювантная химиолучевая терапия, консолидирующая химиотерапия, полный клинический ответ, трансанальная эндоскопическая микрохирургия

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-13-17

Organ saving treatment of rectal cancer

A.O. Rasulov¹, Z.Z. Mamedli¹, D.V. Kuz'michev¹, D.H. Khudoerov¹,
N.A. Kozlov², Yu.E. Surayeva³, S.S. Balyasnikova⁴¹Department of Colorectal Cancer;²Department of Pathomorphology;³Department of Diagnostic Imaging, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse,
Moscow 115478, Russia;⁴Department of Diagnostic Imaging Royal Marsden Hospital; London, UK

Objective: to evaluate the results of “watch and wait” approach for rectal cancer patients with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by consolidation chemotherapy.

Materials and methods. Between 2013 and 2016, 130 patients who were diagnosed with stage T2N0–1M0–T3_(CRM+)–4N0–2M0 middle and low rectal cancer were treated by CRT (single dose 2 Gy to a total dose 50–54 Gy with concomitant capecitabine 850 mg/m²/day of radiotherapy) with consolidation chemotherapy (CapOx) (capecitabine 2000 mg/m² 14 days and oxaliplatin 130 mg/m² intravenous once in 3 weeks).

Results. 21 patient showed complete clinical response. During the time of observation (median 14.6 month) all patients alive without signs of recurrence and progression.

Conclusion. Preliminary results showed that organ saving treatment for rectal cancer patients with a complete clinical response is oncologically safe when followed by strict selection criteria and active follow-up, including endoscopy and magnetic resonance imaging. Future investigation is needed to justify this statement. Probability of complete response is higher for early stages of rectal cancer.

Key words: rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, consolidation chemotherapy, complete clinical response, transanal endoscopic microsurgery

Введение

Интегрирование в клиническую практику пролонгированного курса предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим хирургическим лечением при местно-распространенном раке прямой кишки позволило увеличить частоту регрессии опухоли и радикальных операций и снизить частоту возникновения местных рецидивов, что привело к улучшению отдаленных результатов лечения [1]. Лучевая терапия подавляет пролиферативную активность опухолевых клеток и приводит к их гибели. Достижение суммарной очаговой дозы 44 Гр и выше в комбинации с препаратами фторпиримидинового ряда при раке прямой кишки приводит к значительному снижению способности опухоли к метастазированию [2, 3]. При этом канцероцидный эффект ионизирующего излучения проявляется не только в первичной опухоли, но и в метастатических лимфатических узлах, попадающих в зону облучения, что в результате приводит к снижению стадии (downstaging) [4]. У пациентов с радиочувствительными опухолями регрессия может достичь полного клинического и патоморфологического ответа, что сопровождается тотальным замещением опухоли фиброзными тканями. Выполнение хирургического вмешательства в таком случае, по мнению некоторых авторов, является излишним, подвергаящим пациента рискам, связанным с осложнениями, послеоперационной летальностью, нарушениями мочеполовой функции и формированием постоянной колостомы [5, 6].

Таким образом, целесообразность выполнения хирургического вмешательства у пациентов с полной клинической регрессией опухоли является спорной [7]. Альтернативой этому, по немногочисленным данным литературы, является выжидательная тактика с активным динамическим наблюдением (watch and wait approach) [8].

Целью данного проспективного когортного исследования было изучить отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки с полным клиническим ответом после неoadьювантной ХЛТ при выжидательной тактике с активным динамическим наблюдением.

Материалы и методы

В отделении онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2013 г. проводится проспективное исследование по изучению эффективности неoadьювантной ХЛТ с консолидирующей химиотерапией (ХТ) в комплексном лечении местно-распространенного рака прямой кишки. В исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным аденогенным раком прямой кишки, стадией опухолевого процесса T_{3(CRM+)}–4N0–2M0, локализацией опухоли в ниже- и среднеампулярном отделах прямой кишки; пациенты со стадией T2N0–1M0 включались в исследование при нижеампулярной локализации опухоли. Критериями исключения являлись возраст старше

75 лет, первично-множественные опухоли, лучевая терапия или ХТ в анамнезе, установленный диагноз диффузного семейного полипоза или синдрома Линча.

ХЛТ проводили по следующей схеме: 25–27 фракций лучевой терапии по 2 Гр на фоне приема капецитабина в суточной дозе 1700 мг/м² в дни облучения. После завершения облучения выполняли 2 курса ХТ в режиме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно 1 раз в 21 день, капецитабин 2000 мг/м² в течение 14 дней, перерыв 7 дней) с последующей оценкой эффекта лечения через 12 нед после окончания ХЛТ.

Степень регрессии опухоли оценивали по результатам комплексного осмотра, включающего пальцевое ректальное исследование, видеоректоскопию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) малого таза. Всем пациентам магнитно-резонансное (МР) исследование проводили дважды: до лечения и через 12 нед после проведенного курса ХЛТ. На T2-изображениях высокого разрешения специалистами оценивались изменения в леченой опухоли. Для оценки МР-степени регресса опухоли использовали модифицированную шкалу Mandard и в заключениях фиксировали предполагаемую степень регресса [9, 10]. Полное отсутствие макроскопических признаков опухоли по данным МРТ как в участках первичной опухоли, так и в мезоректальной клетчатке расценивалось как полный МР-ответ.

Признаками полной регрессии опухоли считали: отсутствие макроскопических признаков опухоли, язвенного дефекта или стеноза, допустимым считалось наличие незначительного возвышения, рубцовой площадки, покрытой эпителием, телеангиэктазий. Наличие признаков полного клинического ответа являлось основанием для выбора выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением. С такими пациентами проводилась индивидуальная беседа, в которой разъяснялись все преимущества и риски данного подхода.

При наличии сомнений в полноте клинического ответа выполняли трансанальное эндоскопическое удаление остаточной опухоли. По результатам патоморфологического исследования при подтверждении полного патоморфологического ответа (ypT0) или хорошего ответа (ypT1sm1) принимали решение о продолжении динамического наблюдения. Инвазия опухоли за пределы верхней трети подслизистого слоя (ypT1sm2–ypT2) служила показанием для радикальной операции.

В дальнейшем пациентам назначали завершение курса ХТ по вышеуказанной схеме CapOx (всего 8 курсов, или 6 мес лечения после завершения ХЛТ) с последующей оценкой эффекта лечения через 12 нед. При отсутствии признаков роста опухоли продолжали динамическое наблюдение каждые 3 мес, включающее пальцевое ректальное и эндоскопическое исследование прямой кишки, МРТ малого таза, рентгенологическое

исследование или компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, ультразвуковое исследование или КТ брюшной полости.

Результаты

В исследование эффективности пролонгированного курса ХЛТ с 2 курсами консолидирующей ХТ по схеме CapOx вошли 130 пациентов с раком прямой кишки. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице. Запланированный курс ХЛТ проведен всем пациентам, у 1 из них диарея сочеталась с кардиальной токсичностью после 1-го курса консолидирующей ХТ, в связи с чем 2-й курс был отменен. Токсичность III степени развилась у 14 (10,8 %) больных. Токсичности IV степени тяжести не зарегистрировано.

В исследование эффективности выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением больных с полным клиническим ответом был включен 21 пациент (см. таблицу).

Характеристика пациентов с раком прямой кишки

Стадия	Число пациентов, n (%)	Полный патоморфологический ответ, n (%)	Полный клинический ответ, n (%)	Полный патоморфологический и клинический ответ
mrT2N0–1	6 (4,6)	0 (0)	5 (83,3)	5 (83,3)
mrT3N0–2	54 (41,5)	10 (18,5)	11 (20,4)	21 (38,8)
mrT4N0–2	70 (53,8)	8 (11,4)	5 (7,1)	13 (18,6)
Всего	130 (100)	18 (13,8)	21 (16,1)	39 (30,0)
Характеристика	Значение			
Возраст, лет	59 (медиана 42–67)			
Мужчины/женщины	75/55			
Локализация, см от края ануса	4 (медиана 1–8)			

Локальное иссечение остаточной опухоли методом трансанальной эндомикрoхирургии для морфологической оценки было выполнено 8 пациентам, при этом у 7 из них был диагностирован полный патоморфологический ответ (ypT0), у 1 установлено наличие опухолевой ткани в пределах мышечного слоя (ypT2) и в сроки до 4 нед после трансанальной эндоскопической операции выполнена лапароскопическая низкая резекция прямой кишки. Медиана наблюдения больных с полным клиническим ответом составила 14,6 мес, при этом все пациенты живы и ни у одного из них при тщательном динамическом наблюдении (каждые 3 мес) не выявлено локорегионарного рецидива или прогрессирования заболевания.

Обсуждение

После ХЛТ полный патоморфологический ответ регистрируется, по разным данным, в 8–30 % случаев [11], полный клинический ответ (complete clinical response) подразумевает отсутствие остаточных признаков заболевания (опухоли) после неoadъювантной ХЛТ. Несмотря на кажущуюся простоту названия, определение «полный клинический ответ» может быть интерпретировано по-разному. Многие авторы согласны, что в большинстве случаев присутствует некоторый объем рубцовой ткани на месте ранее имевшейся опухоли даже при достижении полного клинического ответа. Это может быть выявлено при видеоректоскопии и представляет собой «площадку» размером до 0,5 см белого цвета, не всегда определяемую при пальцевом ректальном исследовании. Наличие язвенного дефекта и/или экзофитного компонента должно классифицироваться как неполный клинический ответ [12].

A. Habr-Gama и соавт. показали следующие отдаленные результаты при сравнении 2 групп пациентов — с неполным клиническим ответом, которым выполняли радикальные резекции, и с полным клиническим ответом, в отношении которых велось динамическое наблюдение: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 88 и 83 % соответственно в 1-й группе и 100 и 92 % во 2-й [13]. Частота локальных рецидивов составила 11 % в группе полного клинического ответа. При этом было показано, что у части больных продолженный рост опухоли отмечается в сроки 12 мес (60 % больных всех групп с полным ответом), именно эти пациенты находятся в группе риска по развитию отдаленных метастазов [14].

Прямая зависимость отдаленных онкологических результатов от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли показана и в исследовании U. Patel и соавт. При этом патоморфоз, выявляемый по модифицированной для МР-диагностики шкале Mandard, коррелировал с высокой точностью с патоморфологическим заключением [15], что позволило внедрить выжидательную тактику с активным динамическим наблюдением в клиниках, имеющих в штате специалистов рентгенодиагностики достаточной квалификации. Следует отметить, что сложности диагностики полного клинического ответа отмечаются всеми авторами, изучающими данную проблему [16].

Клиническая оценка эффективности лечения, в рамках которой включены пальцевое ректальное исследование и сигмоидоскопия, остается «золотым стандартом», однако ее чувствительность является низкой и, по опубликованным данным, значительно вариабельна (8–61 %) [17].

В связи с этим существует необходимость альтернативных методов оценки, и в этих целях сегодня используют ряд диагностических исследований, включая КТ, МРТ, ультразвуковое исследование, позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ). Обладая высоким

контрастом, МРТ стала стандартом оценки распространенности рака прямой кишки. Долгое время считали, что стандартные МР-последовательности не позволяют проводить дифференцировку остаточной опухолевой ткани и воспалительных/фиброзных изменений, происходящих в опухоли на фоне лечения. Существует ряд работ, где авторы предлагают использовать дополнительные методики исследования (МР-перфузия, МР-диффузия, КТ-перфузия и т. д.). Однако ни один из методов, за исключением МР-TRG, не доказал свою эффективность, дополнительную ценность или влияние на отдаленные результаты. Более того, недавно представленные результаты работы группы The Deferral of Surgery Trial показали, что такие методы оценки эффективности лечения, как МР-диффузия, ПЭТ-КТ, МР-модифицированная оценка RECIST, обладают меньшей чувствительностью по сравнению с методом МР-оценки регрессии опухоли и не позволяют достоверно исключить тех больных, у которых происходит локальный продолженный рост опухоли [18].

В настоящем исследовании у 18 из 130 пациентов после проведенной ХЛТ с консолидирующей ХТ был диагностирован полный патоморфологический ответ (см. таблицу). Данные больные были оперированы, так как по результату клинического осмотра не было достигнуто общего мнения о полном клиническом ответе.

Таким образом, у 30 % (21 + 18) от общего числа пролеченных больных ($n = 130$) отмечена полная регрессия опухоли, что совпадает с данными литературы по эффективности ХЛТ при раке прямой кишки [19].

Аналогичные оптимистичные результаты получены группой исследователей из Нидерландов (М. Маас и соавт.) [20]. Интересными представляются данные многофакторного анализа, показавшие обратную зависимость между глубиной инвазии опухоли прямой кишки и частотой полного ответа [21]. В исследование вошли 3105 пациентов, изучены результаты лечения у 2785 (90 %). Установлено, что в зависимости от стадии — T1–4 — частота полного ответа составила 58, 28, 16 и 12 % соответственно.

Схожие тенденции частоты полного ответа на лечение в зависимости от стадии T первичной опухоли получены в нашем исследовании: при T2, T3 и T4 — 83,3; 38,8 и 18,6 % соответственно. Столь высокие показатели частоты регрессии опухоли в нашем исследовании можно объяснить добавлением консолидирующей ХТ [22].

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют достоверные критерии прогноза радиочувствительности аденогенного рака прямой кишки, и решение о возможности выжидательной тактики принимается по результатам оценки эффекта лечения. Если принимать во внимание тот факт, что вероятность полного

клинического ответа при «раннем» раке существенно выше, чем при стадиях T3–4, применение подобного подхода может быть обосновано у данных пациентов на этапе первичной диагностики. Подтверждением тому являются данные исследований CARTS [23], ACOSOG Z6041 [24], в которые включали пациентов с раком прямой кишки стадий T1–T3a–bN0 в пределах 10 см от ануса. Пациентам проводили пролонгированную ХЛТ с оценкой эффекта лечения через 8–12 нед и локальным иссечением с применением трансанальной эндомикрохирургии остаточной опухоли у пациентов с хорошим клиническим ответом. Необходимость дополнительного лечения определяли по результату патоморфологического заключения. По результатам исследований CARTS, ACOSOG Z6041 органосохраняющее лечение удалось выполнить у 55 и 66 % больных соответственно [23, 24].

Рубцовые изменения зоны локального иссечения могут затруднять интерпретацию данных МРТ, ввиду чего в современных клинических исследованиях мониторинг пациентов осуществляется только посредством динамического наблюдения, без локального иссечения опухоли [25].

Заключение

Трудоспособный возраст больных и нижеампулярная локализация опухоли в нашем исследовании свидетельствуют в пользу применения неоадьювантной ХТ именно у данной категории пациентов, что позволяет избежать травмирующей операции с формированием постоянной колостомы.

Предварительные результаты нашего исследования показали онкологическую безопасность выжидательной тактики лечения с активным динамическим наблюдением. Если принимать во внимание короткий срок наблюдения, окончательный вывод можно сделать при дальнейшем изучении отдаленных результатов лечения.

Высокая частота регрессии опухоли под влиянием ХЛТ позволяет рассчитывать на вероятность полного клинического ответа у пациентов с ранними стадиями рака прямой кишки.

Выбор в пользу динамического наблюдения у пациентов с полным клиническим ответом должен подразумевать активный мониторинг с осуществлением инструментального и клинического контроля. Данная выжидательная тактика на сегодняшний день не является стандартом лечения рака прямой кишки и может быть осуществлена в рамках клинических исследований только в условиях референсных центров при наличии мультидисциплинарной команды хирургов, радиологов, химиотерапевтов, патологов и специалистов рентгенологической диагностики, имеющих опыт оценки эффективности лечения в рамках международных стандартов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McCarthy K., Pearson K., Fulton R., Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008368. DOI: 10.1002/14651858.CD008368.pub2.
2. Gerard A., Buyse M., Nordlinger B. et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomised study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208(5):606–14.
3. Minsky B.D., Cohen A.M., Kemeny N. et al. Efficacy of preoperative 5-FU, high dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 1993;71(1):3486–92.
4. Chen E.T., Mohiuddin M., Brodovsky H. et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:169–75.
5. Renehan A.G., Malcomson L., Emsley R. et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(2):174–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
6. Paun B.C., Cassie S., MacLean A.R. et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2010;251(5):807–18. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed.
7. Ferrari L., Fichera A., Neoadjuvant chemoradiation therapy and pathological complete response in rectal cancer. *Gastroenterol Rep* 2015;3(4):277–88. DOI: 10.1093/gastro/gov039.
8. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7.
9. Patel U.B., Blomqvist L.K., Taylor F. et al. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response—the MERCURY experience. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(4):W486–95.
10. Rutten H., Glynn-Jones D.S.-M., Rullier E. et al. Capecitabine, oxaliplatin, radiotherapy, and excision (CORE) in patients with MRI-defined locally advanced rectal adenocarcinoma: Results of an international multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2006;(Suppl; abstr 3528): 24(153s).
11. Maas M., Beets-Tan R.G., Lambregts D.M. et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *Clin Oncol* 2011;29(35):4633–40.
12. Habr-Gama A., Perez R.O., Proscurshim I. et al. Patterns of failure and survival for non-operative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1319–29.
13. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7.
14. Habr-Gama A., Gama-Rodrigues J., Sao Juliano 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;88(4):822–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012.
15. 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;29(28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068.
16. Dresen R.C., Beets G.L., Rutten H.J. et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumour confined to the rectal wall? *Radiology* 2009;252(1):71–80. DOI: 10.1148/radiol.2521081200.
17. Smith F.M., Waldron D., Winter D.C. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg* 2010; 97(12):1752–64. DOI: 10.1002/bjs.7251.
18. Balyasnikova S., Bhoday J., Siddiqui M. et al. Is there any added value of DWI, mrVolumetric regression and mrRECIST analyses against mrTRG in finding patients with maintained complete response for deferral of surgery trial approach? *ESCP* 2016;(Abstr 0711).
19. Smith F.M., Brown G., Heald R.J. et al. O'Neill B.D., Brown G et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* 2007;8(7):625–33.
20. Maas M., Beets-Tan R.G., Lambregts D.M. et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *Clin Oncol* 2011;29(35):4633–40.
21. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathologic complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of 3105 patients. *Lancet Oncol* 2011;11:835–44.
22. Gao Y.H., 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;90(2):158–64.
23. Verseveld M., de Graaf E.J., Verhoef C. et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg* 2015;102(7):853–60.
24. Garcia-Aguilar J., Renfro L.A., Chow O.S. et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1537–46.
25. Lambregts D.M., Cappendijk V.C., Maas M. et al. Value of MRI and diffusion-weighted MRI for the diagnosis of locally recurrent cancer. *Eur Radiol* 2011;21:1250–8.