

Отдаленные 3-летние результаты использования sandwich-терапии у пациентов с местно-распространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки

А.А. Анискин, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Полюновский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Александрович Анискин docaniskin@gmail.com

Введение. Наиболее важными критериями эффективности проведенного лечения местно-распространенного рака прямой кишки являются показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). Проведение системной химиотерапии в дополнение к химиолучевой терапии на предоперационном этапе может повысить данные показатели.

Цель работы – проанализировать показатели 3-летней ОВ и БРВ, а также частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов.

Материалы и методы. С 2013 по 2020 г. 72 пациента с раком ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки стадий T_{≥3}(CRM+)N0–2M0 были включены в исследование с использованием sandwich-терапии. На 1-м этапе было проведено 2 курса индукционной полихимиотерапии по схеме CapOx (капецитабин 2000 мг/м² внутрь в течение 14 дней и оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед). Далее проводилась химиолучевая терапия (ХЛТ) в суммарной очаговой дозе 50–56 изоГр на фоне приема капецитабина 1650 мг/м²/сут внутрь в дни облучения. После окончания ХЛТ пациентам были проведены 2 курса консолидирующей полихимиотерапии по схеме CapOx (капецитабин 2000 мг/м² внутрь в течение 14 дней и оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед). Контрольную группу составили 72 пациента, которым было проведено неoadъювантное лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (курс ХЛТ в суммарной очаговой дозе 50–56 Гр на фоне приема капецитабина 1650 мг/м²/сут внутрь в дни облучения).

Результаты. У 19 (26,4 %) пациентов исследуемой группы и у 6 (8,3 %) пациентов контрольной группы зарегистрировано достижение pCR ($p = 0,006$). Общая частота осложнений составила 48 (66,7 %) случаев в исследуемой группе и 37 (51,4 %) в контрольной группе ($p = 0,072$), частота токсичности III и IV степени тяжести – 8 (11,1 %) и 7 (9,7 %) соответственно ($p = 0,072$). Сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства удалось выполнить 52 (72,2 %) и 40 (55,6 %) пациентам в группе sandwich-терапии и контрольной группе ХЛТ соответственно ($p = 0,037$). Резекция в объеме R0 достигнута у 71 (98,6 %) и 72 (100 %) пациентов соответственно ($p = 0,316$).

Заключение. Использование sandwich-терапии является перспективным направлением при лечении больных местно-распространенным раком прямой кишки. Не было получено достоверных различий по частоте 3-летней ОВ (96,1 % против 91,5 %, $p = 0,247$), БРВ (89,8 % против 84,0 %, $p = 0,117$) и местных рецидивов (0 % против 4,2 %, $p = 0,997$). В нашем исследовании были получены статистически достоверные различия по частоте развития отдаленных метастазов (6,9 % против 18,1 %, $p = 0,05$), что может свидетельствовать о положительной тенденции к увеличению показателей ОВ и БРВ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак прямой кишки, комплексное лечение, консолидирующая химиотерапия, индукционная химиотерапия, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Анискин А.А., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Полюновский А.В. Отдаленные 3-летние результаты использования sandwich-терапии у пациентов с местно-распространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(2):29–35. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-29-35.

Three-year outcomes of sandwich therapy in patients with locally advanced cancer of the middle and lower rectum

A.A. Aniskin, D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, A.V. Polynovskiy

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Aleksandr Aleksandrovich Aniskin docaniskin@gmail.com

Background. The most important criteria for the effectiveness of the treatment of locally advanced rectal cancer are indicators of overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). Conducting systemic chemotherapy in addition to chemoradiotherapy at the preoperative stage can increase these indicators.

Objective: to study analyze the indicators of 3-year OS and DFS, as well as the frequency of local relapses and distant metastases.

Materials and methods. From 2013 to 2020, 72 patients with T_{≥3}(CRM+)N0–2M0 lower and middle ampullar rectal cancer were included in the study using sandwich therapy. At the first stage, 2 courses of induction polychemotherapy were carried out according to the CapOx scheme (capecitabine 2000 mg/m² orally for 14 days and oxaliplatin 130 mg/m² intravenously once every 3 weeks). Further, chemoradiation therapy was carried out with a total focal dose of 50–56 Gy while taking capecitabine 1650 mg/m² per day orally on the days of irradiation. After the end of chemotherapy, the patients underwent 2 courses of consolidating polychemotherapy according to the CapOx scheme (capecitabine 2000 mg/m² orally for 14 days and oxaliplatin 130 mg/m² intravenously once every 3 weeks). The control group consisted of 72 patients who underwent neoadjuvant treatment in accordance with current clinical guidelines (chemotherapy course with a total focal dose of 50–56 Gy while taking capecitabine 1650 mg/m² per day orally on the days of irradiation).

Results. In 19 (26.4 %) patients from the study group and in 6 (8.3 %) patients from the control group, the achievement of pCR was recorded ($p = 0.006$). The overall complication rate was 48 (66.7 %) in the study group and 37 (51.4 %) in the control group ($p = 0.072$), the frequency of grade III–IV toxicity was 8 (11.1 %) and 7 (9.7 %), respectively ($p = 0.072$). Sphincter-sparing surgical interventions were performed in 52 (72.2 %) and 40 (55.6 %) patients in the sandwich-therapy group and the control group of chemoradiation therapy, respectively ($p = 0.037$). Resection in the R0 volume was achieved in 71 (98.6 %) and 72 (100 %) patients, respectively ($p = 0.316$).

Conclusion. The use of sandwich therapy is a promising trend in the treatment of patients with locally advanced rectal cancer. There were no significant differences in the frequency of 3-year OS (96.1 % versus 91.5 %, $p = 0.247$), DFS (89.8 % versus 84.0 %, $p = 0.117$) and local relapses (0 % versus 4.2 %, $p = 0.997$). In our study, statistically significant differences were obtained in the incidence of distant metastases (6.9 % versus 18.1 %, $p = 0.05$), which may indicate a positive trend towards an increase in OS and DFS rates.

Key words: locally advanced rectal cancer, comprehensive treatment, consolidation chemotherapy, induction chemotherapy, relapse-free survival

For citation: Aniskin A.A., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z., Polynovskiy A.V. Three-year outcomes of sandwich therapy in patients with locally advanced cancer of the middle and lower rectum. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2021;11(2):29–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-29-35.

Введение

В настоящее время неoadъювантная лучевая терапия (ЛТ) в сочетании с полным мезоректальным иссечением (total mesorectal excision, ТМЕ) является стандартным методом лечения местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) [1]. В ряде исследований было доказано, что предоперационная ЛТ способна снизить показатель частоты местных рецидивов у пациентов с МРРПК [2, 3], особенно если она используется в сочетании с химиотерапией (химиолучевая терапия, ХЛТ) (J.F. Bosset et al., 2006). Однако основной причиной неэффективности лечения по-прежнему является отдаленное прогрессирование, от которого в конечном итоге умирают до 27,6 % пациентов с МРРПК [4]. Таким образом, для дальнейшего повышения показателей выживаемости необходимо усилить системную терапию, которая потенциально способна снизить частоту метастазирования. В серии клинических испытаний предпринимались попытки применения адъювантной химиотерапии (АХТ) после ХЛТ и ТМЕ. Однако эффективность АХТ так и осталась неопределенной (J.F. Bosset et al., 2014).

В научной литературе продолжается изучение роли АХТ у пациентов с МРРПК после проведенной неoadъювантной ХЛТ и хирургического вмешательства

[5]. В немецком рандомизированном исследовании CAO/ARO/AIO-04 при анализе данных более 1200 пациентов было показано, что добавление оксалиплатина к стандартному курсу ХЛТ приводит к увеличению показателя 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) с 71 до 76 % ($p = 0,03$) [6]. В исследовании ADORE пациентов рандомизировали на 2 группы АХТ: с применением 5-фторурацила и FOLFOX. Трехлетняя БРВ в группе FOLFOX составила 76,5 % по сравнению с 63 % в группе 5-фторурацила ($p = 0,047$). Однако не во всех проведенных исследованиях были получены положительные результаты. Исследование EORTC продемонстрировало, что АХТ на основе фторпиримидинов не улучшает онкологические результаты. При 10-летнем периоде наблюдения во всех группах исследования у 30 % пациентов было выявлено прогрессирование заболевания [7]. При этом показатель комплаентности к АХТ составил 73 %, и только 43 % пациентов получили более 95 % от запланированного объема лекарственного противоопухолевого лечения. Сходные результаты наблюдались и в других исследованиях, которые не продемонстрировали существенной пользы от добавления АХТ на основе фторпиримидинов [5]. В итальянском исследовании из 6 запланированных циклов АХТ только 58 % пациентов получили

более 3 циклов [8]. В этих исследованиях наиболее частые причины плохой приверженности к АХТ были связаны с лечением послеоперационных осложнений и развитием токсичности, и, как следствие, отказом пациента от продолжения лечения. По этой причине снижение токсичности АХТ — один из путей повышения комплаентности лечения, что, в свою очередь, потенциально может сказаться на улучшении онкологических результатов лечения. При наличии расширяющегося комплекса профилактики и прогнозирования нежелательных явлений химиотерапии [9] можно надеяться на увеличение роли АХТ в лечении пациентов с колоректальным раком.

С целью максимизации системного контроля и минимизации побочных эффектов подходы к лечению больных МРРПК направлены на модификацию режима неоадьювантной терапии. В III фазе немецкого исследования CAO/ARO/AIO-04 оксалиплатин был добавлен к неоадьювантной ХЛТ, что продемонстрировало лучший показатель полного патоморфологического ответа 17 % против 13 %, но при этом исследователи не получили явного увеличения показателя общей выживаемости (ОВ) [6]. Тем не менее в других исследованиях III фазы оксалиплатин как компонент неоадьювантной ЛТ не продемонстрировал схожих результатов, а только привел к большей частоте токсичности [10, 11]. Альтернативным вариантом усиления ЛТ является добавление к схемам радиомодификации таргетных препаратов. Однако, несмотря на высокую эффективность в лечении метастатического колоректального рака анти-EGFR-антител [12], на сегодняшний день недостаточно данных в поддержку увеличения соотношения безопасность/эффективность их применения в комбинации с ЛТ [13].

Цель настоящей работы — определить роль и влияние комбинации химиотерапии и ХЛТ в неоадьювантном режиме на отдаленные результаты лечения больных МРРПК по показателям 3-летней ОВ и БРВ.

Материалы и методы

На базе отделения колопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проведено ретроспективное исследование, в которое были включены пациенты с гистологически верифицированной аденокарциномой (G_{1-3}) прямой кишки стадий $T \geq 3$ (CRM+)N0–2M0.

Критерии исключения из исследования: статус ECOG >3, пациенты с первично-множественными злокачественными заболеваниями, возраст старше 79 лет.

Стадирование осуществлялось по результатам комплексного обследования, включавшего физикальное обследование, компьютерную томографию грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию органов малого таза.

В исследуемой группе предоперационный этап состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной ХЛТ в суммарной очаговой дозе 50–56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м²/сут внутрь) и 4 курсов неоадьювантной полихимиотерапии по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м², капецитабин 2000 мг/м²), 2 курсов в режиме индукции и 2 курсов в режиме консолидации; в промежутке между индукционной и консолидирующей ХТ проводилась ХЛТ — sandwich-терапия. В контрольной группе предоперационный этап лечения состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной ХЛТ в суммарной очаговой дозе 50–56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м²/сут внутрь).

После окончания ХЛТ через 10–12 нед для оценки эффекта проводилось контрольное обследование, включающее магнитно-резонансную томографию органов малого таза. Затем всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство.

Первичные конечные точки включали анализ 3-летней ОВ и БРВ, вторичные конечные точки — анализ частоты местных рецидивов и отдаленных метастазов. Статистические расчеты проведены с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Достоверность отличий оценивали при уровне значимости 0,05 ($p = 0,05$). Выживаемость анализировали в соответствии с методом Каплана—Мейера. Для сравнения уровней выживаемости использовали *log-rank*-тест. Всегда использовали двусторонний *p*.

Прогрессированием болезни считался зафиксированный случай появления локального рецидива или отдаленных метастазов после проведенного радикального лечения. Информация о состоянии пациентов была получена по данным обследования в поликлинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также при личном общении по телефону с пациентами и/или их родственниками.

Результаты

В исследование было включено 144 пациента. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице.

Все метастазы и рецидивы развились в период наблюдения от 8 до 54 мес. В нашем исследовании локальный рецидив выявлен у 3 (4,2 %) пациентов в группе ХЛТ по сравнению с исследуемой группой, где в настоящее время не зарегистрировано местных рецидивов ($p = 0,997$).

При анализе предикторов местного рецидива глубина инвазии опухоли оказалась единственным статистически достоверным фактором ($p = 0,022$; отношение шансов (ОШ) 16,153; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,489–175,234). При анализе отдаленного метастазирования были получены статистически достоверные различия. Так, в группе sandwich-терапии метастазы диагностированы у 5 (6,9 %) пациентов, а в группе

Общая характеристика исследуемых групп
Characteristics of the groups studied

Критерий Criteria	Значение Value	Химиолучевая терапия Chemoradiotherapy		Sandwich-терапия Sandwich therapy		p
		Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %	Число пациен- тов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %	
Пол Gender	Мужской Male	39	54,2	46	63,9	0,236
	Женский Female	33	45,8	26	36,1	
Возраст, лет Age, years	18–44	6	8,3	9	12,5	0,179
	45–59	26	36,1	23	31,9	
	60–74	32	44,4	38	52,8	
	75–80	8	11,1	2	2,8	
Отдел кишки Rectum	Нижнеампулярный Lower	48	66,7	37	51,4	0,062
	Среднеампулярный Middle	24	33,3	35	48,6	
cN0/N+	+	55	76,4	56	77,8	0,843
	–	17	23,6	16	22,2	
cT3/T4	3	31	43,1	31	43,1	1,0
	4	41	56,9	41	56,9	
cEMVI	+	44	61,1	50	69,4	0,294
	–	28	38,9	22	30,6	
ypT0–4	0	6	8,3	19	26,4	0,009
	1	1	1,4	5	6,9	
	2	22	30,6	12	16,7	
	3	36	50,0	32	44,4	
	4	7	9,7	4	5,6	
ypEMVI	+	31	43,1	24	33,3	0,230
	–	41	56,9	48	66,7	
Лечебный патоморфоз (Mandard) Therapeutic pathomorphosis (Mandard)	I	6	8,3	19	26,4	0,002
	II	12	16,7	21	29,2	
	III	24	33,3	16	22,2	
	IV	20	27,8	14	19,4	
	V	10	13,9	2	2,8	
ypN0/N+	+	27	37,5	12	16,7	0,005
	–	45	62,5	60	83,3	

ХЛТ – у 13 (18,1 %) пациентов ($p = 0,05$; ОШ 0,339; 95 % ДИ 0,114–1,006).

При однофакторном анализе предикторов отдаленного метастазирования было выявлено 5 статисти-

чески значимых факторов: метод лечения ($p = 0,051$; ОШ 0,339; 95 % ДИ 0,114–1,006), распространенность ypT ($p = 0,033$; ОШ 1,872; 95 % ДИ 1,053–3,327), поражение регионарных лимфатических узлов ($p = 0,006$;

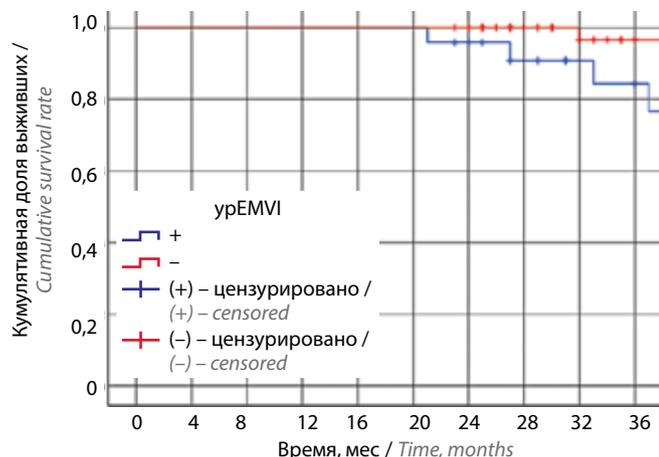


Рис. 1. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса ypEMVI в группе sandwich-терапии

Fig. 1. Three-year relapse-free survival depending on the ypEMVI status in the group of sandwich therapy

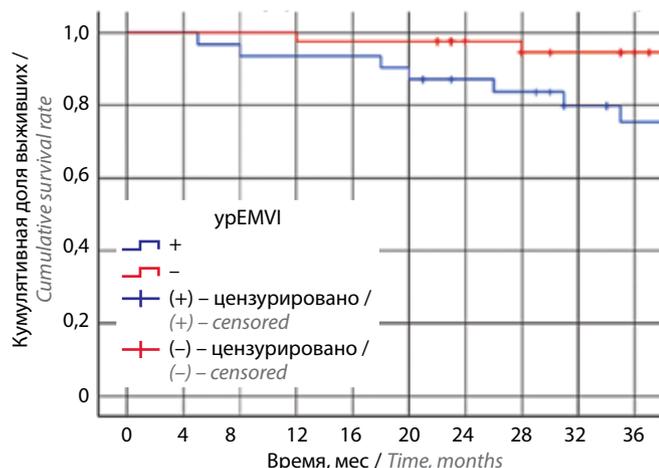


Рис. 2. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса EMVI в группе химиолучевой терапии

Fig. 2. Three-year relapse-free survival depending on the EMVI status in the group of chemoradiotherapy

ОШ 4,181; 95 % ДИ 1,511–11,572), степень выраженности лечебного патоморфоза (I–V) ($p = 0,001$; ОШ 1,850; 95 % ДИ 1,168–2,931) и инвазия экстрамуральных сосудов ($p = 0,001$; ОШ 0,138; 95 % ДИ 0,043–0,445). Многофакторный анализ предикторов метастазирования продемонстрировал, что наиболее достоверным влияющим фактором является инвазия экстрамуральных сосудов ($p = 0,008$; ОШ 0,189; 95 % ДИ 0,055–0,647). Так, у больных со статусом EMVI+ частота гематогенного метастазирования в группе sandwich-терапии составила 5,5 %, а в группе EMVI– метастазы развились у 1,4 % пациентов. В группе ХЛТ была отмечена аналогичная закономерность: у пациентов со статусом EMVI+ частота метастазирования составила 13,9 %, а у пациентов со статусом EMVI– – 4,2 %. На рис. 1 продемонстрирована 3-летняя БРВ в зависимости от статуса ypEMVI в группе sandwich-терапии.

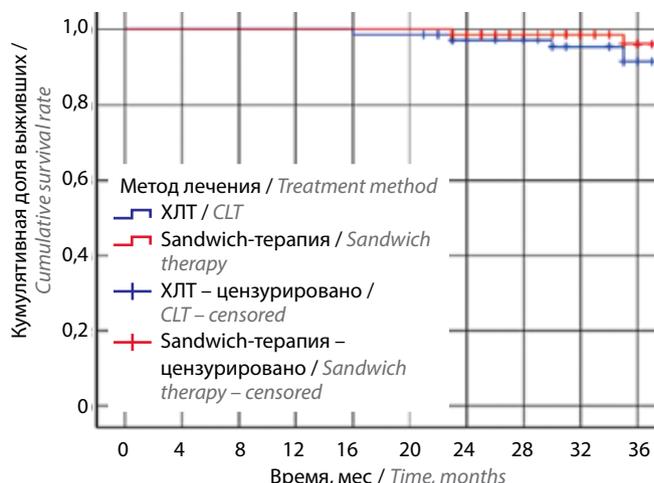


Рис. 3. Динамика 3-летней общей выживаемости в зависимости от метода лечения. ХЛТ – химиолучевая терапия

Fig. 3. Dynamics of three-year overall survival depending on the type of treatment. CLT – chemoradiotherapy

При анализе рис. 1 видно, что в группе sandwich-терапии показатель 3-летней БРВ у пациентов со статусом ypEMVI+ составляет 84,4 %, а у пациентов со статусом ypEMVI– – 96,6 % ($p = 0,05$; ОШ 0,106; 95 % ДИ 0,011–1,012).

На рис. 2 продемонстрирована 3-летняя БРВ в зависимости от статуса EMVI в группе ХЛТ.

При анализе рис. 2 были получены аналогичные результаты: в группе ХЛТ 3-летняя БРВ у пациентов со статусом ypEMVI+ составляет 75,4 %, а у пациентов со статусом ypEMVI– – 94,5 % ($p = 0,006$; ОШ 0,144; 95 % ДИ 0,036–0,574).

Медиана наблюдения в обеих исследуемых группах составила 36 мес. Динамика 3-летней ОВ в зависимости от метода лечения представлена на рис. 3.

Как видно из рис. 3, показатель 3-летней ОВ в исследуемой группе составил 96,1 %, в контрольной группе – 91,5 % ($p = 0,247$; ОШ 0,387; 95 % ДИ 0,078–1,930). Динамика 3-летней БРВ в зависимости от метода лечения представлена на рис. 4.

При анализе рис. 4 видно, что 3-летняя БРВ в группе sandwich-терапии составляет 89,8 %, а в группе ХЛТ – 84,0 %. При анализе представленных данных не были выявлены статистически достоверные различия при использовании данных методов лечения ($p = 0,117$; ОШ 0,436; 95 % ДИ 0,155–1,229).

Обсуждение

Выбор оптимальной тактики лечения больных МРРПК, влияющей на улучшение онкологических результатов лечения, широко обсуждается в мировом врачебном сообществе. В настоящее время стандартом лечения МРРПК является ХЛТ, однако неудовлетворительные онкологические результаты в виде генерализации опухолевого процесса подвигли клиницистов на перенос части адьювантной полихимиотерапии

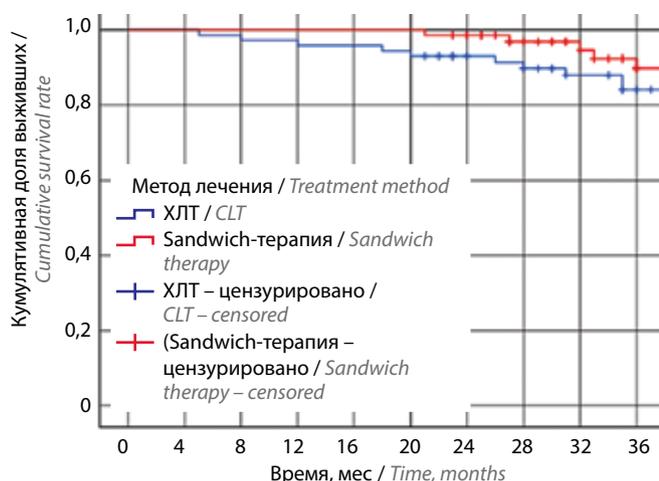


Рис. 4. Динамика 3-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от метода лечения

Fig. 4. Dynamics of three-year relapse-free survival depending on the type of treatment. CLT – chemoradiotherapy

в неoadъювантный режим. В нашем исследовании мы оценивали роль химиотерапии в комбинации с ХЛТ в неoadъювантном режиме. При анализе научных публикаций представлено немного исследований с аналогичным алгоритмом неoadъювантного лечения.

У.-Н. Ну и соавт. представили направление, объединившее индукционную и консолидирующую химиотерапию. В исследование был включен 51 пациент, в полном запланированном объеме неoadъювантное лечение было проведено 45 (88,2 %) больным [14]. Среди 45 проанализированных пациентов на сроке наблюдения 60 мес у 1 (2,2 %) пациента был зарегистрирован локальный рецидив и у 9 (20,0 %) пациентов – отдаленные метастазы.

В исследовании II фазы OIGIT-0 авторы осуществили перенос половины адъювантной лекарственной терапии в предоперационный период с разделением ее на индукционную и консолидирующую химиотерапию [15]. При медиане наблюдения 55 мес авторы зарегистрировали лишь 1 (1,6 %) локальный рецидив, а отдаленные метастазы были отмечены у 14 (21,2 %) пациентов. Недостатком данного исследования явилось отсутствие применения оксалиплатина в схемах неoadъювантной и адъювантной химиотерапии, тогда как в настоящее время оксалиплатин обычно комбинируется с 5-фторурацилом в неoadъювантных или адъювантных схемах химиотерапии МРРПК.

По результатам исследования II фазы, проведенного в 2015 г. J. Xiao и соавт., были опубликованы данные об использовании альтернативного варианта

sandwich-терапии с применением бевацизумаба [16]. В исследовании участвовало 25 пациентов. После среднего периода наблюдения 25,3 мес у 4 пациентов выявлено прогрессирование заболевания. Трехлетняя ОВ составила 95 %.

В нашем исследовании при медиане наблюдения 36 мес в исследуемой группе локальные рецидивы не зарегистрированы, в то время как частота отдаленного метастазирования в группе sandwich-терапии составила 6,9 %. Данное обстоятельство, возможно, обусловлено пока еще малым периодом наблюдения за больными.

В ряде исследований наряду с такими факторами, как наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, глубина инвазии кишечной стенки и др., наличие сосудистой инвазии рассматривается как самостоятельный неблагоприятный фактор прогноза [17]. При этом, по данным Royal College of Pathologist, частота выявления экстрамуральной сосудистой инвазии при исследовании послеоперационного материала составляет не менее 25 % [18].

В исследовании, проведенном М.С. Chand и соавт. [19] показатель 3-летней БРВ в группе больных со статусом EMVI+ составил 59 %. В нашем исследовании показатель 3-летней БРВ в исследуемой и контрольной группах у пациентов со статусом EMVI+ составил 84,4 и 75,4 % соответственно.

Несмотря на уникальность собранных данных, в качестве недостатков нашего исследования стоит отметить его ретроспективный характер и малое число пациентов.

Использование sandwich-терапии оказывает положительное влияние на показатели 3-летней ОВ и БРВ, что, в свою очередь, коррелирует с оптимальными онкологическими результатами.

Заключение

Мы не наблюдали значительных различий по частоте 3-летней ОВ (96,1 % против 91,5 %, $p = 0,247$), БРВ (89,8 % против 84,0 %, $p = 0,117$) и местных рецидивов (0 % против 4,2 %, $p = 0,997$). В нашем исследовании были получены статистически достоверные различия по частоте развития отдаленных метастазов (6,9 % против 18,1 %, $p = 0,05$), что может свидетельствовать о положительной тенденции к увеличению показателей ОВ и БРВ. Наши результаты позволили начать проспективное рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее эти 2 подхода к лечению (№ NCT04135313).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cancer. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>.
2. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246(5):693–701.
3. Chen C., Sun P., Rong J. et al. Short course radiation in the treatment of localized rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:10953.
4. Sineshaw H.M., Jemal A., Thomas C.R., Mitin T. Changes in treatment patterns for patients with locally advanced rectal cancer in the United States over the past decade: An analysis from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2016;122(13):1996–2003.
5. Yanwu S., Zhekun H., Yiyi Zh. et al. Is early initiation of adjuvant chemotherapy beneficial for locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery? *World J Surg* 2020;44(9):3149–57. DOI: 10.1007/s00268-020-05573-4.
6. Rödel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemo-radiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):679–87.
7. Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15(2):184–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70599-0.
8. Shu-Biao Y., Yi-Kan Ch., Lin Zh. et al. Association of mismatch repair status with survival and response to neoadjuvant chemo(radio)therapy in rectal cancer. *NPJ Precis Oncol* 2020;4:26. DOI: 10.1038/s41698-020-00132-5.
9. Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Стилиди И.С. и др. Сердечные биомаркеры у пациентов после химиотерапии. *Медицинский алфавит* 2021;19(471):49–53. [Akildzhonov F.R., Buziashvili Yu.I., Stilidi I.S. et al. Cardiac biomarkers in patients after chemotherapy. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2021;19(471):49–53. (In Russ.)].
10. Gérard 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):1638–44.
11. Aschele C., Cionini L., Lonardi S. et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2773–80.
12. Артамонова Е.В. Современная стратегия лечения метастатического колоректального рака – ключ к увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим колоректальным раком без мутаций в генах RAS. *Медицинский алфавит = Medical Alphabet* 2021;19(471):54–63. [Artaonova E.V. Current treatment strategy for metastatic colorectal cancer as a key to increase survival of patients with metastatic colorectal cancer negative for RAS mutations. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2021;19(471):54–63. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-19-54-63.
13. Glynne-Jones R., Mawdsley S., Harrison M. Cetuximab and chemoradiation for rectal cancer – is the water getting muddy? *Acta Oncol* 2010;49(3):278–86. DOI: 10.3109/02841860903536010.
14. Hu Y.H., Wei J.W., Chang H. et al. The high pCR rate of sandwich neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer may translate into a better long-term survival benefit: 5-year outcome of a Phase II clinical trial. *Cancer Manag Res* 2018;10:4363–9. DOI: 10.2147/CMAR.S168573.
15. Golo D., But-Hadzic J., Anderlueh F. et al. Induction chemotherapy, chemoradiotherapy and consolidation chemotherapy in preoperative treatment of rectal cancer – long-term results of Phase II OIGIT-01 Trial. *Radiol Oncol* 2018;52(3):267–74. DOI: 10.2478/raon-2018-0028.
16. Xiao J., Chen Z., Li W. et al. Sandwich-like neoadjuvant therapy with bevacizumab for locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(1):21–7.
17. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. *Колоректология* 2021;2(76):42–9. [Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. et al. Current prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2021;2(76):42–9. (In Russ.)].
18. Williams G.T., Quirke P., Shepherd N.A. Dataset for Colorectal Cancer. 2nd edn, 2007. Available at: <http://www.rcpath.org/resources/worddocs/G049Colorectal-DatasetAppendixC-Sep07.doc>.
19. Chand M., Bhangu A., Wotherspoon A. et al. EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(4):858–63. DOI: 10.1093/annonc/mdu029.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Полюновский / A.V. Polynovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>
 З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
 Д.В. Кузьмичев / D.V. Kuzmichev: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>
 А.А. Анискин / A.A. Aniskin: <https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 13.09.2021. **Принята к публикации:** 19.10.2021.
Article submitted: 13.09.2021. **Accepted for publication:** 19.10.2021.