



Исследования и практика в медицине 2018, т. 5, №2, с. 36-47

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ. ОНКОЛОГИЯ

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-4

РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ОПУХОЛИ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.В.Ерыгин, Н.Г.Минаева, С.А.Иванов, Н.Ю.Двинских, Н.Ю.Новиков, Б.А.Бердов, А.А.Невольских, А.А.Карпов,
Ю.Ю.Михалева, И.А.Евтехов, Л.О.Петров

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения РФ, 249031, Российская Федерация, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10

Резюме

Цель исследования. Оценка прогностической значимости раково-эмбрионального антигена (РЭА) у больных раком прямой кишки и корреляции его исходного уровня со степенью лечебного патоморфоза после неоадъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ).

Материалы и методы. Проведена оценка информативности показателей РЭА у 179 больных раком прямой кишки (РПК), определяемого до и после предоперационной ХЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД)50 Гр.

Результаты. Анализ результатов, представленных в работе, показал, что у всех пациентов ХЛТ вызвала достоверно значимое снижение уровня РЭА (–71%) через 10 нед после ее окончания ($p < 0,001$). В ходе патоморфологического исследования после неоадъювантного лечения I степень патоморфоза опухоли зафиксирована у 4,5% больных, II – 38,5%, III – 45%, IV – 12% (степень патоморфоза не связана с клинической стадией и степенью дифференцировки РПК). Выявлено, что пациенты с III и IV степенью лечебного патоморфоза исходно имели уровень РЭА ниже, по сравнению с больными со степенью I–II. Клиническое прогрессирование заболевания диагностировано в 24% случаев (43/179). Отмечено, что у больных с IV степенью лечебного патоморфоза опухоли ни в одном случае не было выявлено рецидива РПК.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что проблема индивидуального прогнозирования эффективности комбинированного лечения РПК остается весьма актуальной, достаточно сложной и еще не совсем решенной. Однако можно полагать, что использование такого показателя как РЭА в мониторинге больных РПК после проведенного лечения может служить критерием чувствительности РПК к ХЛТ. Исходно низкий уровень антигена может рассматриваться как позитивный фактор ответной реакции опухоли на проводимое лечение и безрецидивную выживаемость больных местно-распространенным РПК.

Ключевые слова:

рак прямой кишки, раково-эмбриональный антиген, химиолучевая терапия, лечебный патоморфоз

Оформление ссылки для цитирования статьи

Ерыгин Д.В., Минаева Н.Г., Иванов С.А., Двинских Н.Ю., Новиков Н.Ю., Бердов Б.А., Невольских А.А., Карпов А.А., Михалева Ю.Ю., Евтехов И.А., Петров Л.О. Раково-эмбриональный антиген в прогнозировании лечебного патоморфоза опухоли после неоадъювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 36-47. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-4

Для корреспонденции

Ерыгин Дмитрий Валерьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 249031, Российская Федерация, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
E-mail: erigind@mail.ru

Информация о финансировании. Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015–2016 гг.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Наталье Сергеевне Сергеевой за помощь в работе надписанием статьи.

Статья поступила 22.03.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

CANCER-EMBRYONIC ANTIGEN IN PREDICTING THERAPEUTIC TUMOR PATHOMORPHISM AFTER NEOADJUVANT CHEMORADIO THERAPY IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER

D.V.Erygin, N.G.Minaeva, S.A.Ivanov, N.Yu.Dvinskikh, N.Yu.Novikov, B.A.Berdov, A.A.Nevolskikh, A.A.Karpov,
Yu.Yu.Mikhalev, I.A.Evtekhov, L.O.Petrov

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10 Marshala Zhukova str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russian Federation

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the prognostic significance of carcinoembryonic antigen in patients with rectal cancer and correlate its baseline with the degree of therapeutic pathomorphosis after neoadjuvant chemoradiotherapy.

Materials and methods. An estimate of the informative value of carcinoembryonic antigen (CEA) indices in 179 patients with colorectal cancer determined before and after preoperative chemoradiotherapy (CRT) in SOD 50 Gy.

Results. Analysis of the results presented in the study showed that in all patients, CRT caused a significant decrease in the level of CEA (–71%) 10 weeks after its end ($p < 0.001$). In the course of the pathomorphological study, after the neoadjuvant treatment, the first degree of tumor pathomorphosis was recorded in 4.5% of patients, II – 38.5%, III – 45%, IV – 12% (the degree of pathomorphosis is not related to the clinical stage and the degree of differentiation of colorectal cancer). It was revealed that patients with III and IV degrees of therapeutic pathomorphosis initially had a CEA level lower, in comparison with patients with grade I-II. Clinical progression of the disease is diagnosed in 24% of cases (43/179). It was noted that in patients with the IV degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor, no recurrence of the rectal cancer was detected in either case.

Conclusion. The results of the study showed that the problem of individual prediction of the effectiveness of combined treatment of the rectal cancer remains very relevant, rather complicated and yet not completely solved. However, it can be assumed that the use of such an indicator as CEA in monitoring patients after the treatment, can serve as a criterion for the sensitivity of colorectal cancer to CRT. Initially low antigen level can be considered as a positive factor of tumor response to ongoing treatment and disease-free survival of patients with locally advanced rectal cancer.

Keywords:

rectal cancer, carcinoembryonic antigen, chemoradiotherapy, therapeutic pathomorphosis

For citation

Yerygin D.V., Minaeva N.G., Ivanov S.A., Dvinskikh N.Yu., Novikov N.Yu., Berdov B.A., Nevolskikh A.A., Karpov A.A., Mikhaleva Yu YU., Evtekhov I.A., Petrov L.O. Cancer-embryonic antigen in predicting therapeutic tumor pathomorphosis after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 36-47. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-4

For correspondence

Dmitry V. Erygin, MD, PhD, leading researcher of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 10 Marshala Zhukova str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russian Federation
E-mail: erigind@mail.ru

Information about funding. This work was carried out within the framework of the state task A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2015–2016.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to Natalya Sergeevna Sergeeva for the help in writing the article.

The article was received 22.03.2018, accepted for publication 30.05.2018

Рак прямой кишки (РПК) за последние 10–20 лет неуклонно наращивает свое присутствие в структуре онкологических заболеваний Российской Федерации [1].

На сегодняшний день это одна из наиболее распространенных опухолей в мире, занимающая 4-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований [2]. 10–15% пациентов с впервые диагностированным РПК имеют прогностически значимое неблагоприятное местное и регионарное распространение опухоли [3, 4]. Местно-распространенный РПК – это ограниченная в подвижности или неподвижная опухоль с вовлечением или разрушением собственной фасции, без явных признаков отдаленного метастазирования [5]. Из-за вставания опухоли в прилегающие ткани выполнение радикальной операции связано с высоким риском местного рецидива. Для максимально возможного снижения риска развития локального рецидива и отдаленного метастазирования пациентам с местно-распространенным РПК рекомендовано применение предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) в составе комбинированного лечения [6, 7]. Предоперационная ХЛТ, по сравнению с послеоперационной ХЛТ, улучшает местный контроль за заболеванием и имеет преимущество в отношении токсичности [8, 9].

Ответ опухоли на неоадьювантную ХЛТ варьирует среди пациентов с местно-распространенным РПК. В среднем 40% пациентов имеют частичный ответ, 8–20% пациентов достигают полного ответа ко времени операции, 20% опухолей демонстрирует устойчивость к ХЛТ [10, 11]. Показано, что успешность ответа на ХЛТ связана с продолжительностью безрецидивной выживаемости [12]. В связи с этим необходимо прогнозировать ответ на неоадьювантную ХЛТ так, чтобы она была проведена тем пациентам, кто сможет достигнуть полного или частичного ответа, и не проводилась пациентам с устойчивостью к ней. В настоящий момент идет поиск прогностических клинических и биологических маркеров ответа на неоадьювантную терапию [13, 14].

В настоящее время наиболее широко используемым маркером при мониторинге пациентов с колоректальным раком (КРР) является раково-эмбриональный антиген (РЭА) [15]. Измерение предоперационного РЭА рекомендовано National Comprehensive Cancer Network и European group on tumor markers [15, 16]. Повышенное содержа-

ние опухолевого маркера в крови больных КРР до лечения сопряжено с плохим отдаленным прогнозом заболевания [17–19]. А снижение уровня антигена после радикальной операции связывают с улучшением безрецидивной и общей выживаемости больных [21–23]. Регулярное тестирование РЭА в послеоперационный период зарекомендовало себя как удобный маркер для детекции рецидива [24–26]. В нескольких исследованиях было показано, что снижение уровня антигена после неоадьювантного лечения при местно-распространенном РПК ассоциируется с улучшением безрецидивной и общей выживаемости больных [27–30]. Однако подобные исследования не проводились на пациентах с местно-распространенной формой РПК, проходящих лечение на территории РФ.

В настоящей работе был проведен анализ ассоциации уровня РЭА до и после ХЛТ с течением заболевания. При оценке снижения РЭА после операции также учитывалась степень лечебного патоморфоза в связи с тем, что на данный момент лечебный патоморфоз является золотым стандартом оценки ответа опухоли на неоадьювантную терапию [31]. Все это позволило уточнить связь показателей РЭА с отдаленными результатами лечения и прогнозом клинического течения РПК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с января 2003 г. по июль 2016 г. у 179 больных местно-распространенным РПК было проведено комбинированное лечение с исследованием уровня РЭА в сыворотке крови. Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [32].

Критерии включения пациентов в данное исследование: морфологически подтвержденная аденокарцинома прямой кишки, локализация опухоли в нижне- и среднеампулярном отделе прямой кишки, проведение предоперационной ХЛТ.

Возраст пациентов колебался от 30 до 79 лет (медиана 60 лет). Большинство больных (108/179; 60%) – лица мужского пола. Клиническая характеристика больных РПК представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РПК Table 1. Clinical characteristics of patients with RC		
Критерии анализа	Количество больных	
	n = 179	%
Мужчины/женщины	108/71	
Средний возраст	59,3 ± 9,8	
Стадия II (сT ₃₋₄ N0M0)	20	10
Стадия III (сT ₃₋₄ N1-2M0)	137	77
Стадия IV (сT ₃₋₄ N1-2M1)	22	12
Аденокарцинома	165	92
Муцинозная аденокарцинома	14	8
Степень дифференцировки опухоли G1	43	24
Степень дифференцировки опухоли G2	122	68
Степень дифференцировки опухоли G3	14	8

Перед ХЛТ всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее в себя оценку распространенности первичного процесса: пальцевое ректальное исследование, ректоскопию, колоноскопию, рентгенографию грудной клетки, КТ грудной, брюшной полости и малого таза, МРТ малого таза. Определение концентрации РЭА в сыворотке крови больных проводилось на иммуноферментном анализаторе TOSOH AIA-21 с использованием наборов ST AIA-PACK CEA фирмы Tosoh Bioscience (Бельгия, Япония) до начала лечения и непосредственно перед операцией. Рекомендуемый производителем пороговый уровень РЭА – 5,4 нг/мл.

Для определения уровня статистической значимости выявленных различий количественных показателей были использованы методы математической статистики: при сравнении независимых групп использован непараметрический тест Манна-Уитни; для сравнения зависимых групп – критерий Вилкоксона. Статистически достоверными признавали различия между сравниваемыми величинами при уровне значимости $p < 0,05$.

Лучевая терапия

На первом этапе лечения всем больным проводилась конвенциональная лучевая терапия на область малого таза с применением четырехпольной методики облучения в положении больного лежа на животе. Использовалось оборудование с низкой энергией пучка (<8MeV). В зону 95%-ной изодозы включали первичную опухоль и основные лимфатические коллекторы: лимфатические узлы параректальной клетчатки, пресакральные лимфо-

узлы вдоль дистальной части общей подвздошной артерии и вдоль внутренней подвздошной артерии и лимфоузлы в средней части obturatorной ямки. Лучевая терапия проводилась методикой классического фракционирования дозы в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр ежедневно, пять дней в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр.

Химиотерапия

Применялись три режима химиотерапии в сочетании с лучевой терапией: 5-фторурацил, капецитабин или оксалиплатина + капецитабин. 5-Фторурацил вводился в дозе 500 мг/м² в сутки, в виде длительной 120-часовой инфузии, и лейковорин 20 мг/м² болюсно пять раз в неделю, во время 1-й и 5-й недель лучевой терапии. Капецитабин вводили перорально в дозе 825 мг/м² 2 раза в день, в течение всего периода лучевой терапии. Химиотерапия в режиме CapOx: оксалиплатина 50 мг/м², внутривенно в 1, 8, 22, 29-й дни и капецитабин в дозе 825 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 14-й и с 22-го по 33-й дни лучевой терапии.

Хирургическое лечение

Операция выполнялась через 6–10 нед после завершения предоперационной ХЛТ. Все операции были выполнены квалифицированными, опытными колоректальными хирургами. Объем операции заключался в высоком лигировании нижних брыжеечных сосудов, выполнении тотальной мезоректумэктомии с сохранением вегетативной нервной системы.

Всем пациентам с III стадией заболевания в последующем проводилась адъювантная химиотерапия.

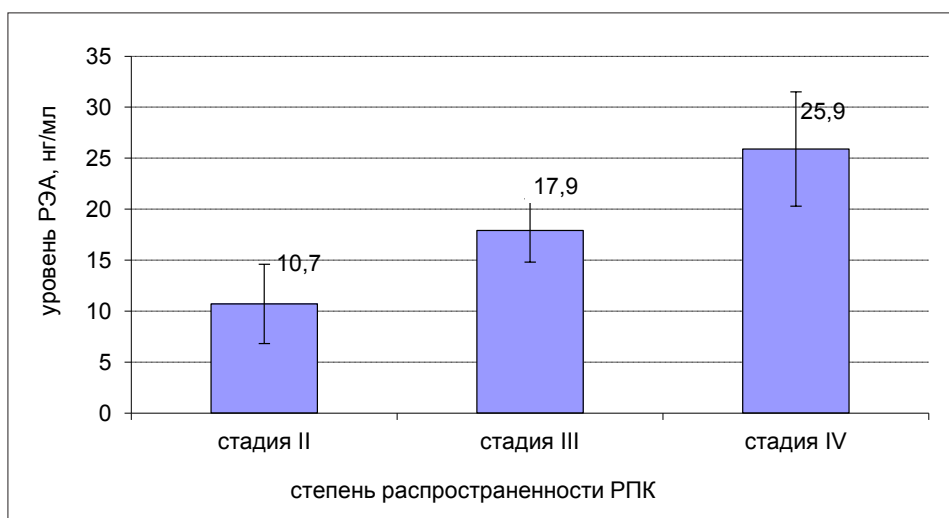


Рис. 1. Показатели РЭА в крови больных РПК до лечения с учетом степени распространенности опухоли.

Fig. 1. Indicators of CEA in the blood of patients with PC before treatment, taking into account the prevalence of the tumor.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень РЭА в крови больных до лечения составил $18,1 \pm 2,5$ нг/мл (медиана – 7,0 нг/мл). Выявлена прямая зависимость степени повышения РЭА от стадии РПК (рис. 1). При анализе исходного уровня РЭА выявлены (по критерию Манна–Уитни) статистически значимые различия ($p < 0,05$) между подгруппами с разной степенью распространенности опухоли.

Повышение маркера наблюдалось в 40%, 61% и 86% случаев у больных со стадией заболевания II, III, IV соответственно (табл. 2).

Через 6–10 нед после окончания предоперационной ХЛТ отмечено статистически значимое снижение РЭА (–71%) в общей группе больных до $5,3 \pm 0,56$ нг/мл (медиана 2,8 нг/мл), $p < 0,0001$ (рис. 2).

В ходе патоморфологического исследования после неoadъювантного лечения проведена оценка степени лечебного патоморфоза в опухоли по Г.А. Лавниковой (рис. 3).

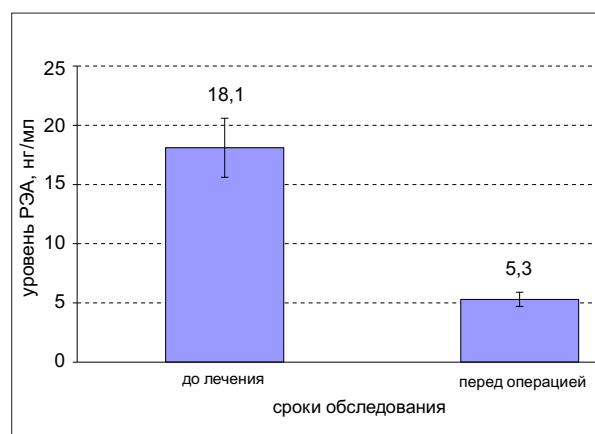


Рис. 2. Динамика изменения уровня РЭА в крови больных РПК общей группы после неoadъювантной ХЛТ.

Fig. 2. Dynamics of changes in the level of CEA in the blood of patients with RC of the general group after neoadjuvant CRT.

Таблица 2. Частота повышения РЭА в зависимости от клинической стадии РПК
Table 2. The frequency of increase in CEA depending on the clinical stage of the RC

Клиническая стадия РПК (сTNM)	РЭА > 5,4 нг/мл	
	n	%
Общая группа (сT ₃₋₄ N1-2M1), n = 179	111	62
Стадия II (сT ₃₋₄ N0M0), n = 20	8	40
Стадия III (сT ₃₋₄ N1-2M0), n = 137	84	61
Стадия IV (сT ₃₋₄ N1-2M1), n = 22	19	86

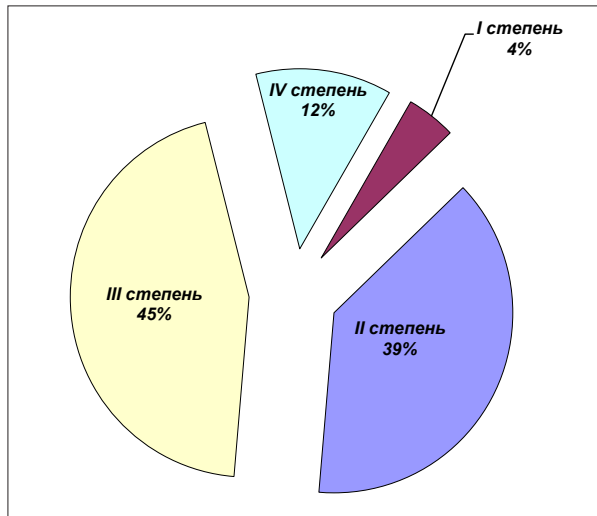


Рис. 3. Распределение больных РПК с учетом степени лечебного патоморфоза опухоли после неoadъювантной ХЛТ.

Fig. 3. Distribution of patients with RC, taking into account the degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor after neoadjuvant CRT.

В результате проведенного неoadъювантного лечения зафиксировано статистически значимое снижение показателей РЭА во всех подгруппах ($p < 0,01$), сгруппированных по степени патоморфоза опухоли (рис. 4).

Анализ данных, приведенных на этом рисунке, наглядно демонстрирует, что больные с более выраженной реакцией опухоли на лечебное воздействие (III–IV степень патоморфоза) исходно имели более низкий уровень РЭА по сравнению с пациентами, у которых зарегистрирован патоморфоз I–II степени. Различия статистически высоко значимы ($p = 0,0087$).

Статистически значимое снижение показателей РЭА во всех группах больных свидетельствует об эффективности ХЛТ и взаимосвязи исходного уровня РЭА и ответной реакции опухоли на проведенное лечение. Анализ показателей РЭА с учетом степени патоморфоза по критерию Манна–Уитни подтвердил это положение: у пациентов с IV степенью лечебного патоморфоза имелось более выраженное снижение уровня маркера по сравнению с больными со II и III степенью ($p = 0,005$ и $p = 0,002$ соответственно) (табл. 3).

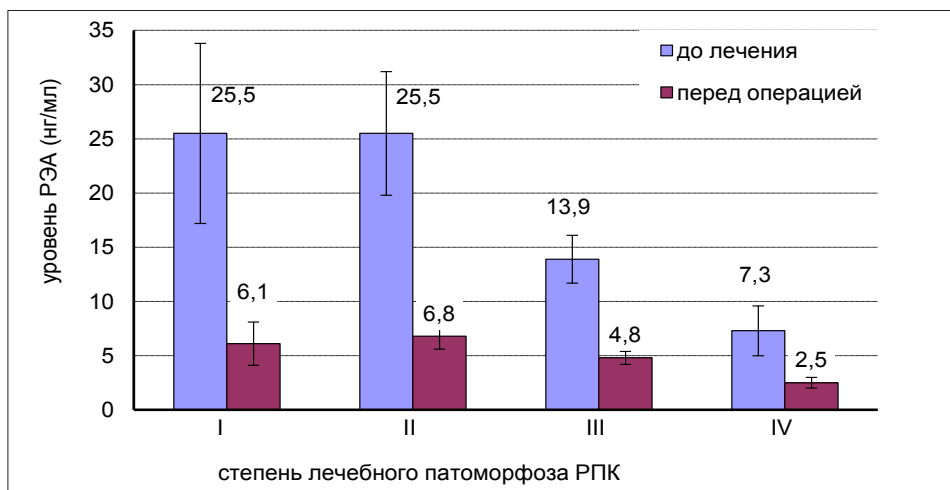


Рис. 4. Динамика изменений уровня РЭА в крови больных РПК после неoadъювантной терапии с учетом степени лечебного патоморфоза опухоли.

Fig. 4. Dynamics of changes in the level of CEA in the blood of patients with PKD after neoadjuvant therapy, taking into account the degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor.

Таблица 3. Показатели РЭА до и после ХЛТ в крови больных РПК в зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли
Table 3. Parameters of CEA before and after CRT in the blood of patients with RC, depending on the degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor

Уровень РЭА, нг/мл	Всего, n = 179 (100%)	Степень лечебного патоморфоза опухоли			
		I n = 8 (5%)	II n = 69 (39%)	III n = 80 (45%)	IV n = 22 (12%)
До лечения	18,1 ± 2,5	25,5 ± 8,3	25,5 ± 5,9	13,9 ± 2,2	7,3 ± 2,3
Медиана	6,9	27,2	8,4	7,7	2,8
Перед операцией	5,3 ± 0,56	6,1 ± 2,0	6,8 ± 1,2	4,8 ± 0,64	2,5 ± 0,5
Медиана	2,8	2,7	3,4	2,8	1,8
Критерий p Вилкоксона	$p < 0,0001$	$p = 0,015$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p = 0,003$

Нами был проведен анализ исходных показателей РЭА с учетом его референсных значений (5,4 нг/мл) в соответствии со стадией заболевания и степенью лечебного патоморфоза опухоли (табл. 4, 5).

Определено, что вероятность достичь значимой (III–IV) степени патоморфоза опухоли достоверно выше при исходно нормальных значениях РЭА. Среди пациентов с исходно повышенным уровнем РЭА, чем выше уровень РЭА, тем ниже вероятность развития III–IV степени патоморфоза.

Нами была проведена оценка степени лечебного патоморфоза опухоли с учетом стадии заболевания (табл. 6).

Выявлено, что вероятность достижения IV степени патоморфоза уменьшается с увеличением стадии опухолевого процесса. Соответственно, вероятность развития I–II степени патоморфоза возрастает со стадией заболевания. Третья степень лечебного патоморфоза в исследуемой группе встречается чаще всего, и вероятность ее развития не зависит от стадии опухолевого процесса.

Наиболее важным критерием эффективности лечения является частота локального и системного

прогрессирования заболевания, а также безрецидивная выживаемость пациентов (табл. 7).

Местные рецидивы были диагностированы у 5 пациентов (3%), рецидивы в сочетании с отдаленными метастазами – у 8 пациентов (4%), отдаленные метастазы – у 30 больных (17%). Особо следует отметить, что у больных с IV степенью лечебного патоморфоза ни в одном случае не было выявлено прогрессирования заболевания. При сравнении частоты метастазирования различия между группами с I и IV степенью патоморфоза статистически достоверны ($p < 0,05$).

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми факторами негативного прогноза течения заболевания явились лишь метастатическое поражение лимфатических узлов до операции, 1–2-я степень лечебного патоморфоза и интраоперационная перфорация кишки (табл. 8).

Выявлено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость радикально оперированных больных при I–II степени патоморфоза составила $41,6 \pm 12,0\%$, при III–IV – $66,8 \pm 7,5\%$ (метод Каплан–Мейера), $p = 0,025$.

Таблица 4. Распределение больных по стадии РПК и уровню РЭА до лечения
Table 4. Patients distribution at the stage of PTC and the level of CEA before treatment

Стадия	n	Доля случаев (в %)	
		РЭА – в норме	РЭА – повышен
II	20	60% (n = 12)	40% (n = 8)
III	137	38,7% (n = 53)	61,3% (n = 84)
IV	22	13,6% (n = 3)	86,4% (n = 17)

Таблица 5. Распределение больных по степени патоморфоза опухоли и уровню РЭА до лечения
Table 5. The distribution of patients by the degree of tumor pathomorphism and the level of CEA before treatment

Степень патоморфоза	Доля случаев (%)	
	РЭА – в норме	РЭА – повышен (в скобках РЭА ср)
I–II (n = 77)	28,6%	71,4% (34,44)
III (n = 80)	40%	60% (21,13)
IV (n = 22)	64%	36% (16,32)

Таблица 6. Распределение больных по стадии заболевания и степени патоморфоза опухоли
Table 6. Distribution of patients by stage of disease and degree of tumor pathomorphosis

Стадия	Патоморфоз (%)		
	I–II	III	IV
II (n = 20)	25	55	20
III (n = 137)	44	44	12
IV (n = 22)	50	41	9

Таблица 7. Лечебный патоморфоз РПК и результаты лечения в динамике наблюдения
Table 7. Therapeutic pathomorphism of the RPC and the results of treatment in the dynamics of observation

Состояние пациентов	Степень лечебного патоморфоза				
	I n = 8 (%)	II n = 69 (%)	III n = 80 (%)	IV n = 22 (%)	Всего n = 179 (%)
Без прогрессирования	4 (50)	50 (72)	60 (75)	22 (100)	136 (76)
Метастазы	3 (38)	13 (19)	14 (18)	–*	30 (17)
Метастазы и рецидивы	–	4 (6)	4 (5)	–	8 (4)
Рецидивы	1 (12)	2 (3)	2 (2)	–	5 (3)

Таблица 8. Многофакторный анализ результатов лечения больных РПК
Table 8. Multifactor analysis of the results of treatment of patients with RC

Факторы негативного прогноза	p	OR	ДИ
Состояние регионарных лимфоузлов			
ypN-	0,026	2,254	1,104–4,601
ypN+			
Степень патоморфоза			
I–II ст.	0,039	2,142	1,039–4,415
III–IV ст.			
Интраоперационная перфорация кишки			
Да	0,003	4,003	1,785–8,978
Нет			

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день предложено множество серологических маркеров (РЭА, СА19-9, СА242, ТИМР-1, suPAR, цитокератины, антитела к p53, ploидность ДНК, RAS-экспрессия и др.), определение которых в сыворотке крови занимает важное место в диагностике, оценке эффективности лечения и наблюдении больных РПК [19, 20]. Наиболее изученным и признанным всеми экспертными группами является РЭА, широко используемый для оценки распространенности опухолевого процесса, мониторинга и раннего выявления рецидива РПК.

Большинство исследований больных КРР были сосредоточены на определении прогностической важности РЭА в предоперационном периоде, где высокая концентрация антигена была связана с увеличением риска рецидива заболевания. В результате послеоперационный мониторинг РЭА стал важным диагностическим звеном в раннем выявлении возврата заболевания после радикальной операции и оценке ответа опухоли на химиотерапию у пациентов с метастатическим КРР [25, 28, 33].

В исследовании Park Y.A. в 2006 г. [34] было показано, что увеличение концентрации РЭА после радикального хирургического лечения в предоперационном и раннем послеоперационном периоде, как правило, свидетельствовало о вероятности достаточно быстрого системного прогрессирования заболевания и низкой выживаемости больных РПК.

В целом ряде исследований была изучена ценность показателя РЭА до и после неoadъювантной ХЛТ. При этом было показано, что он может выступать как в качестве показателя оценки ответа опухоли на лечебное воздействие, так и при построении прогноза результатов лечения [22, 23, 27, 28]. Несмотря на то что однофакторный анализ показал, что концентрация РЭА > 2,5 нг/мл до ХЛТ была связана с более низкой частотой регрессии опухоли и степенью выраженности лечебного патоморфоза, тем не менее, при многофакторном анализе эти данные не имели статистической значимости. Высокий уровень РЭА > 5,0 нг/мл до ХЛТ связывали с плохим ответом опухоли на предоперационную ХЛТ, предполагая, что данный пороговый уровень концентрации маркера может служить ценным клиническим показателем патологического ответа опухоли на неoadъювантную ХЛТ [21, 23, 27].

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf>

В нашем исследовании было установлено, что патоморфоз в опухоли после ХЛТ был наиболее выражен у больных с исходно низким уровнем РЭА (медиана 2,8 нг/мл). Наличие у пациентов до лечения повышенного уровня РЭА (медиана 8,4 нг/мл) связано со слабым ответом опухоли на неoadъювантное воздействие (различия статистически значимые, $p = 0,004$). Анализ динамики показателей РЭА не позволил нам проследить вероятностную связь полного клинического и патологического ответа опухоли на предоперационную ХЛТ при многофакторном анализе.

Следует отметить, что на сегодняшний день полная регрессия опухоли после неoadъювантного лечения является мощным прогностическим фактором, позитивно влияющим на безрецидивную выживаемость больных [27, 28, 29, 30]. В нашей работе ни в одном случае у больных с полной регрессией опухоли после радикальной операции не было зафиксировано прогрессирования заболевания. Проведенное нами исследование подтвердило прогностическую значимость полного патологического ответа после предоперационной химиолучевой терапии на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Таким образом, достижение выраженного лечебного патоморфоза (III–IV степени) в процессе неoadъювантного лечебного воздействия на опухоль является важным фактором, влияющим на прогноз результатов комбинированного лечения больных РПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительная динамика РЭА может служить критерием чувствительности РПК к ХЛТ, а исходно низкий уровень антигена – предиктор хорошего ответа опухоли на проведенное лечение. Показатель РЭА менее 2,8 нг/мл до ХЛТ может рассматриваться как позитивный фактор ответной реакции опухоли на проводимое лечение и безрецидивную выживаемость больных местно-распространенным РПК. Показатель РЭА более 8,4 нг/мл до ХЛТ может быть принят как независимый негативный прогностический фактор безрецидивной выживаемости больных местно-распространенным РПК после комбинированного лечения.

2. Cancer Today. M. Ervik, F. Lam, J. Ferlay, L. Mery, I. Soerjomataram, F. Bray. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016. Available from: <http://gco.iarc.fr/today> [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00135-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00135-x)

3. Campos FG, Calijuri-Hamra MC, Imperiale AR, Kiss DR, Nahas SC, Cecconello I. Locally advanced colorectal cancer: results of surgical treatment and prognostic factors. *Arq Gastroenterol*. 2011 Oct-Dec;48(4):270-5.
4. Glimelius B. Which rectal cancers are locally advanced? *Oncology (Williston Park)*. 2012 Aug;26(8):743, 746, 751-2.
5. Бердов Б.А., Ерыгин Д.В., Невольских А.А. Местно-распространенный и прогностически неблагоприятный рак прямой кишки (определение понятий и методики лечения). Тезисы конференции «Современные аспекты диагностики и лечения колоректального рака», 2015, с. 36.
6. Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н., Смирнова С.Г. Неoadъювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2015;4(1):13-20. DOI: 10.17116/onkolog20154113-20
7. Rodel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al.; German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):979-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative Chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1926-33. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
9. Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Kim DY, Jung KH, Hong YS, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg*. 2008 Aug;248(2):243-51. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817fc2a0.
10. Park JJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1770-6. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7901
11. Daye D, Tanaka I, Jain R, Tai MC, Taguchi A. Predictive and prognostic molecular biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 7;18(3). pii: E573. DOI: 10.3390/ijms18030573.
12. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, 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 May 20;32(15):1554-62. doi: 10.1200/JCO.2013.54.3769
13. Бердов Б.А., Невольских А.А., Неборак Ю.Т. Латеральный край резекции как фактор прогноза при раке прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал*. 2010;5:5-10.
14. Lim SH, Chua W, Henderson C, Ng W, Shin JS, Chantrill L, et al. Predictive and prognostic biomarkers for neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Oct;96(1):67-80. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.003.
15. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousova M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer*. 2014 Jun 1;134(11):2513-22. DOI: 10.1002/ijc.28384.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer*. Version 2.2018. Fort Washington, PA: NCCN; 2018
17. Becerra AZ, Probst CP, Tejani MA, Aquina CT, González MG, Hensley BJ, et al. Evaluating the prognostic role of elevated preoperative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1554-61. DOI: 10.1245/s10434-015-5014-1.
18. Colloca G, Venturino A, Vitucci P. Pre-treatment carcinoembryonic antigen and outcome of patients with rectal cancer receiving neo-adjuvant chemo-radiation and surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 2017 Sep 7;34(10):177. DOI: 10.1007/s12032-017-1037-8.
19. Ryan JE, Warriar SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2016 Mar;18(3):234-46. DOI: 10.1111/codi.13207.
20. Kim NK, Hur H. New perspectives on predictive biomarkers of tumor response and their clinical application in preoperative chemoradiation therapy for rectal cancer. *Yonsei Med J*. 2015 Nov;56(6):1461-77. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.6.1461
21. Filiz AI, Sucullu I, Kurt Y, Karakas DO, Gulec B, Akin ML. Persistent high postoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients--is it important? *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(4):287-94.
22. Jeong S, Nam TK, Jeong JU, Kim SH, Kim K, Jang HS, et al. Postoperative carcinoembryonic antigen level has a prognostic value for distant metastasis and survival in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy and curative surgery: a retrospective multi-institutional analysis. *Clin Exp Metastasis*. 2016 Dec;33(8):809-816. DOI: 10.1007/s10585-016-9818-6
23. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):309-315. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4420.
24. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4465-70. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.7442.
25. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, Grossmann I, Doorbos PM, Havenga K, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Sep;41(9):1188-96. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.06.008.
26. Shinkins B, Primrose JN, Pugh SA, Nicholson BD, Perera R, James T, Mant D. Serum carcinoembryonic antigen trends

for diagnosing colorectal cancer recurrence in the FACS randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2018 May;105(6):658-662. DOI: 10.1002/bjs.10819.

27. Perez RO, São Julião GP, Habr-Gama A, Kiss D, Proscurshim I, Campos FG, et al. The role of carcinoembriogenic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009 Jun;52(6):1137-43. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819ef76b.

28. Jang NY, Kang SB, Kim DW, Kim JH, Lee KW, Kim IA, Kim JS. The role of carcinoembryonic antigen after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011 Feb;54(2):245-52. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181fcee68.

29. Kim CW, Yu CS, Yang SS, Kim KH, Yoon YS, Yoon SN, et al. Clinical significance of pre-to post-chemoradiotherapy s-CEA reduction ratio in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol.* 2011 Nov;18(12):3271-7. DOI: 10.1245/s10434-011-1740-1

30. Sung SY, Son SH, Kay CS, Lee YS. Prognosis can be predicted more accurately using pre-and postchemoradiotherapy carcinoembryonic antigen levels compared to only prechemoradiotherapy carcinoembryonic antigen level in locally advanced rectal cancer patients who received neoadjuvant chemora-

diotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(10):e2965. DOI: 10.1097/MD.0000000000002965.

31. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2015 Oct;17(10):849-61. DOI: 10.1111/codi.13081

32. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск.* 2017;26(2):26-40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40

33. Wallin U, Rothenberger D, Lowry A, Luepker R, Mellgren A. CEA—a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013 Jul;56(7):859-68. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31828e5a72.

34. Park YA, Lee KY, Kim NK, Baik SH, Sohn SK, Cho CW. Prognostic effect of perioperative change of serum carcinoembryonic antigen level: a useful tool for detection of systemic recurrence in rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006 May;13(5):645-50. DOI: 10.1245/ASO.2006.03.090

References

1. The state of cancer care in Russia in 2016. Edited by A.D.Kaprin, V.V.Starinskii, G.V.Petrova. Moscow, 2017, 236 p. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf> (In Russian).

2. Cancer Today. M. Ervik, F. Lam, J. Ferlay, L. Mery, I. Soerjomataram, F. Bray. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016. Available from: <http://gco.iarc.fr/today> [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00135-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00135-x)

3. Campos FG, Calijuri-Hamra MC, Imperiale AR, Kiss DR, Nahas SC, Ceconello I. Locally advanced colorectal cancer: results of surgical treatment and prognostic factors. *Arq Gastroenterol.* 2011 Oct-Dec;48(4):270-5.

4. Glimelius B. Which rectal cancers are locally advanced? *Oncology (Williston Park).* 2012 Aug;26(8):743, 746, 751-2.

5. Berdov BA, Erygin DV, Nevolskih AA. Locally advanced and prognostically unfavorable colorectal cancer (definition of concepts and treatment methods). Proceedings of the conference “Modern aspects of the diagnosis and treatment of colorectal cancer”, 2015, p. 36. (In Russian).

6. Erygin DV, Berdov BA, Nevol'skikh AA, Titova LN, Smirnova SG. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology)* 2015;4(1):13-20. DOI: 10.17116/onkolog20154113-20

7. Rodel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al.; German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin

added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):979-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X

8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative Chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):1926-33. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.

9. Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Kim DY, Jung KH, Hong YS, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg.* 2008 Aug;248(2):243-51. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817fc2a0.

10. Park IJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1770-6. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7901

11. Dayde D, Tanaka I, Jain R, Tai MC, Taguchi A. Predictive and prognostic molecular biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar 7;18(3). pii: E573. DOI: 10.3390/ijms18030573.

12. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, 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 May 20;32(15):1554-62. doi: 10.1200/JCO.2013.54.3769

13. Nevolskikh AA, Berdov BA, Neborak YuT, Silatyeva NK, Lantsov DS. Lateral resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2010;5:5-10. (In Russian).
14. Lim SH, Chua W, Henderson C, Ng W, Shin JS, Chantrill L, et al. Predictive and prognostic biomarkers for neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Oct;96(1):67-80. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.003.
15. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousova M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer*. 2014 Jun 1;134(11):2513-22. DOI: 10.1002/ijc.28384.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2.2018. Fort Washington, PA: NCCN; 2018
17. Becerra AZ, Probst CP, Tejani MA, Aquina CT, González MG, Hensley BJ, et al. Evaluating the prognostic role of elevated preoperative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1554-61. DOI: 10.1245/s10434-015-5014-1.
18. Colloca G, Venturino A, Vitucci P. Pre-treatment carcinoembryonic antigen and outcome of patients with rectal cancer receiving neo-adjuvant chemo-radiation and surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 2017 Sep 7;34(10):177. DOI: 10.1007/s12032-017-1037-8.
19. Ryan JE, Warriar SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2016 Mar;18(3):234-46. DOI: 10.1111/codi.13207.
20. Kim NK, Hur H. New perspectives on predictive biomarkers of tumor response and their clinical application in preoperative chemoradiation therapy for rectal cancer. *Yonsei Med J*. 2015 Nov;56(6):1461-77. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.6.1461
21. Filiz AI, Sucullu I, Kurt Y, Karakas DO, Gulec B, Akin ML. Persistent high postoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients--is it important? *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(4):287-94.
22. Jeong S, Nam TK, Jeong JU, Kim SH, Kim K, Jang HS, et al. Postoperative carcinoembryonic antigen level has a prognostic value for distant metastasis and survival in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy and curative surgery: a retrospective multi-institutional analysis. *Clin Exp Metastasis*. 2016 Dec;33(8):809-816. DOI: 10.1007/s10585-016-9818-6
23. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):309-315. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4420.
24. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4465-70. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.7442.
25. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, Grossmann I, Door-nbos PM, Havenga K, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Sep;41(9):1188-96. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.06.008.
26. Shinkins B, Primrose JN, Pugh SA, Nicholson BD, Perera R, James T, Mant D. Serum carcinoembryonic antigen trends for diagnosing colorectal cancer recurrence in the FACS randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2018 May;105(6):658-662. DOI: 10.1002/bjs.10819.
27. Perez RO, São Julião GP, Habr-Gama A, Kiss D, Proscurshim I, Campos FG, et al. The role of carcinoembryonic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009 Jun;52(6):1137-43. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819ef76b.
28. Jang NY, Kang SB, Kim DW, Kim JH, Lee KW, Kim IA, Kim JS. The role of carcinoembryonic antigen after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011 Feb;54(2):245-52. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181fcee68.
29. Kim CW, Yu CS, Yang SS, Kim KH, Yoon YS, Yoon SN, et al. Clinical significance of pre-to post-chemoradiotherapy s-CEA reduction ratio in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;18(12):3271-7. DOI: 10.1245/s10434-011-1740-1
30. Sung SY, Son SH, Kay CS, Lee YS. Prognosis can be predicted more accurately using pre-and postchemoradiotherapy carcinoembryonic antigen levels compared to only prechemoradiotherapy carcinoembryonic antigen level in locally advanced rectal cancer patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(10):e2965. DOI: 10.1097/MD.0000000000002965.
31. Ryan JE, Warriar SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2015 Oct;17(10):849-61. DOI: 10.1111/codi.13081
32. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and Risk*. 2017;26(2):26-40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40
33. Wallin U, Rothenberger D, Lowry A, Luepker R, Mellgren A. CEA—a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jul;56(7):859-68. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31828e5a72.
34. Park YA, Lee KY, Kim NK, Baik SH, Sohn SK, Cho CW. Prognostic effect of perioperative change of serum carcinoembryonic antigen level: a useful tool for detection of systemic recurrence in rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006 May;13(5):645-50. DOI: 10.1245/ASO.2006.03.090

Информация об авторах:

Ерыгин Дмитрий Валерьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Минаева Наталья Георгиевна, к.б.н., старший научный сотрудник отделения «in vitro» радионуклеидной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., заместитель генерального директора по работе с филиалами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Двинских Нина Юрьевна, к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Новиков Николай Юльевич, д.м.н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Бердов Борис Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., заместитель главного врача Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Карпов Александр Анатольевич, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Михалева Юлия Юрьевна, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Евтехов Илья Алексеевич, клинический ординатор отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Петров Леонид Олегович, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Information about authors:

Dmitry V. Erygin, MD, PhD, leading researcher of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Natalia G. Minaeva, PhD, senior researcher of the "in vitro" department of radionuclide diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sergey Ivanov, PhD, MD, DSc, Deputy General Director for work with branches, National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nina Yu. Dvinskikh, MD, PhD, head of the pathology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikolay Yu. Novikov, PhD, MD, DSc, senior researcher of the pathology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Boris A. Berdov, PhD, MD, DSc, Professor, head of the Department of radiation and surgical treatment of diseases of the abdominal region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alexey A. Nevelskikh, MD, Deputy chief physician, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alexander A. Karpov, researcher, Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Julia Yu. a. Mikhalev, researcher of the Department of radiation and surgical treatment of diseases of the abdominal region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ilya A. Evtekhov, clinical resident of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Leonid O. Petrov, MD, PhD, head of the Department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation