

Для цитирования: Северская Н.В., Ерыгин Д.В., Александров Ю.В., Минаева Н.Г., Двинских Н.Ю., Новиков Н.Ю. Раково-эмбриональный антиген до и после неoadъювантной химиолучевой терапии в предсказании полного морфологического ответа у больных местнораспространенным раком прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 60–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-60-66.

For citation: Severskaya N.V., Erygin D.V., Aleksandrov Yu.V., Minaeva N.G., Dvinskikh N.Yu, Novikov N.Yu. Carcinoembryonic antigen before and after neoadjuvant chemoradiotherapy in prediction of pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 60–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-60-66.

## РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН ДО И ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ПРЕДСКАЗАНИИ ПОЛНОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Н.В. Северская, Д.В. Ерыгин, Ю.В. Александров, Н.Г. Минаева,  
Н.Ю. Двинских, Н.Ю. Новиков

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия  
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru

### Аннотация

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) используется для оценки эффективности проведенного лечения у больных раком прямой кишки. **Цель исследования** – оценить возможность предсказания полного морфологического ответа после неoadъювантной химиолучевой терапии (нХЛТ) у больных местнораспространенным раком прямой кишки по уровню РЭА до и после лечения. **Материал и методы.** В исследование включено 179 больных местнораспространенным раком прямой кишки (РПК), получавших нХЛТ с последующим хирургическим лечением. Исследовали уровень РЭА в сыворотке крови до начала и через 6–10 нед после завершения нХЛТ. Результаты РЭА до и после нХЛТ сопоставлены со степенью патоморфоза, определяемого после операции. Проведен анализ факторов, влияющих на достижение полного морфологического ответа (ПМО). **Результаты.** ПМО после нХЛТ получен у 12 % (22/179) больных. Частота ПМО была выше у больных с исходно нормальным (<5 нг/мл) РЭА (20 % vs 8 %,  $p=0,019$ ). Не выявлено значимых различий в частоте ПМО у больных с исходно повышенным (>5 нг/мл) РЭА в случае его нормализации после лечения и без нормализации ( $p=0,08$ ). Максимальная вероятность ПМО, определенная по ROC кривой, при исходном РЭА <2,8 нг/мл (31 %) и РЭА после лечения <1,8 нг/мл (23 %). Высокая степень дифференцировки опухоли (G1) повышала вероятность ПМО у больных с низким исходным РЭА (<2,8 нг/мл) до 46 %. **Выводы.** Низкий уровень РЭА до и после лечения является предиктором ПМО. Высокая степень дифференцировки при низком уровне РЭА повышает вероятность ПМО после нХЛТ.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, РЭА, патоморфоз, полный морфологический ответ, неoadъювантная химиолучевая терапия.

## CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN BEFORE AND AFTER NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY IN PREDICTION OF PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

N.V. Severskaya, D.V. Erygin, Yu.V. Aleksandrov, N.G. Minaeva,  
N.Yu. Dvinskikh, N.Yu. Novikov

A. Tsyb Medical Radiological Research Center branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia  
4, Korolev Street, Obninsk-249036, Russia. E-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru

### Abstract

Carcinoembryonic antigen (CEA) is widely used to evaluate the effectiveness of treatment in patients with rectal cancer. **The aim of the study** was to investigate whether the CEA levels measured before and after neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) can be used to predict pathological complete response (pCR) in patients with locally advanced rectal cancer. **Material and methods.** 179 patients with locally advanced rectal cancer were treated with nCRT followed by surgical treatment. The serum CEA level was measured before and 610 weeks after the completion of nCRT. Pre- and post nCRT CEA levels were compared with pCR. The factors associated with pCR were studied. **Results.** pCR after nCRT was achieved in 12 % (22/179) patients. The incidence of pCR was higher in patients with normal (<5 ng/mL) pre-treatment CEA level (20 % vs 8 %,  $p=0.019$ ). In patients with the elevated pre-treatment CEA level (> 5 ng/mL), there were no significant differences in the incidence of pCR between cases with normalization and without normalization of CEA level after treatment ( $p=0.08$ ). The maximum likelihood of pCR determined by the ROC curve was <2.8 ng/mL with pre-treatment CEA (31 %) and <1.8 ng/mL with post-treatment CEA (23 %). Well differentiated tumors (G1) had higher likelihood of pCR (46%) in patients with low pre-treatment CEA (<2.8 ng/mL). **Conclusion.** Low CEA before and after nCRT is a predictor of pCR. Well differentiated tumors increase the probability of pCR after nCRT.

**Key words:** rectal cancer, CEA, tumor regression grade, pathological complete response, neo-adjuvant chemoradiotherapy.

В мире ежегодно выявляют 1,4 млн случаев колоректального рака и почти 700 тыс. летальных исходов [1]. В России заболеваемость раком прямой кишки (РПК) составляет 105,6 чел. на 100 тысяч населения [2]. У половины больных заболевание выявляется на III–IV стадии, что в значительной мере ухудшает прогноз [2].

В настоящее время стандартом лечения распространённого рака прямой кишки является неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей тотальной мезоректумэктомией [3–4]. Предоперационная неoadъювантная химиолучевая терапия способствует уменьшению размера опухоли, что позволяет провести операцию в меньшем объеме, в том числе с сохранением сфинктера, и уменьшить количество местных рецидивов. У 10–30 % больных раком прямой кишки после неoadъювантной химиолучевой терапии при гистологическом исследовании обнаруживают полный регресс опухоли с отсутствием опухолевых клеток в месте предшествующей опухоли [5]. Полный морфологический ответ (ПМО) ассоциирован не только с уменьшением частоты местного рецидива, но и с повышением общей и безрецидивной выживаемости [6].

Возможность предсказать полный морфологический ответ после неoadъювантной химиолучевой терапии позволила бы индивидуализировать стратегию лечения этой группы больных, что дало бы возможность избежать расширенных операций и ассоциированных с ними хирургических осложнений. В последние годы появились сообщения о возможности проведения локальных органосохраняющих резекций или даже просто наблюдения (без операции) у больных с полным клиническим ответом после неoadъювантной химиолучевой терапии без ухудшения показателей выживаемости [7–9].

Для предсказания возможности полного морфологического ответа после неoadъювантной химиолучевой терапии исследовалось множество факторов. Среди них рассматривались стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови до и после неoadъювантной терапии, расстояние от анального края, сроки проведения хирургического лечения после неoadъювантной терапии. В нескольких работах показано, что уровень РЭА как до, так и после неoadъювантной химиолучевой терапии может

служить предиктором полного морфологического ответа [10–12]. Однако в других исследованиях эти данные не подтверждены [13].

**Целью исследования** явилась оценка возможности использования РЭА для предсказания ответа опухоли на неoadъювантную химиолучевую терапию.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 179 больных раком прямой кишки, проходивших лечение с 2000 по 2016 г. Возраст пациентов от 30 до 79 лет, мужчин – 108, женщин – 71. У всех больных тип опухоли определен как аденокарцинома, из них у 5 – муцинозная. Все пациенты получали неoadъювантную химиотерапию препаратами фторпиримидинового ряда. Одновременно с химиотерапией проводилась лучевая терапия на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы методикой классического фракционирования, РОД 2 Гр ежедневно, 5 дней в нед, до СОД 50 Гр. Через 6–10 нед (медиана – 8 нед) после завершения неoadъювантной химиолучевой терапии проводилось хирургическое лечение в объеме тотальной мезоректумэктомии.

У всех пациентов определен уровень РЭА до начала и через 6–10 нед после завершения неoadъювантной химиолучевой терапии. Уровень РЭА определялся иммуноферментным методом на анализаторе TOSOH AIA2100 с использованием наборов ST AIA-PAK CEA фирмы Tosoh Bioscience (Бельгия, Япония). Повышенным считался уровень РЭА выше 5 нг/мл.

У всех пациентов после операции определялся лечебный патоморфоз опухоли по Лавниковой. Полный патоморфологический ответ на лече-

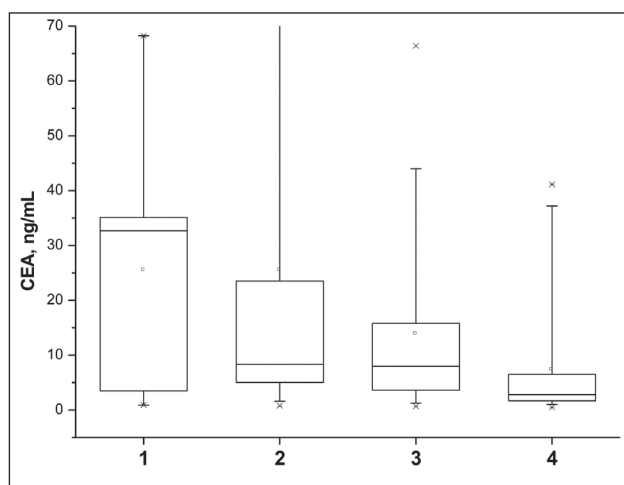


Рис. 1. Степень патоморфоза и уровень РЭА до начала лечения.

По оси абсцисс – степень патоморфоза, по оси ординат – концентрация РЭА до начала лечения, нг/мл. Прямоугольники ограничивают 25–75 перцентиль, горизонтальная линия внутри – медиана, усы – 5–95 перцентиль

ние соответствовал IV степени патоморфоза (по Лавниковой).

Результаты РЭА до и после неoadъювантной химиолучевой терапии соотнесены со стадией заболевания и степенью лечебного патоморфоза.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы GraphPad InStat 3.05 и SPSS Statistics 17.0. Для определения значимости различий использовали критерии Фишера, хи-квадрат, Манна – Уитни и Крускал – Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При анализе зависимости исходного уровня РЭА от пола, возраста и степени распространенности опухоли выявлено, что исходный РЭА зависел от клинической стадии заболевания. Максимальные значения РЭА (86 %) наблюдались при РПК IV стадии. Повышение РЭА было связано как со стадией сТ ( $p=0,0028$ ), так и с наличием регионарных метастазов, сN ( $p=0,01$ ), и отдаленных метастазов сМ ( $p=0,0045$ ).

Не выявлено значимых различий исходного уровня РЭА у больных с разной степенью дифференцировки опухоли G ( $p=0,23$ ).

При анализе степени патоморфоза опухоли в ответ на проведенное лечение выявлена обратная зависимость степени регресса опухоли от исходного уровня РЭА ( $p=0,0046$ , Kruskal-Wallis) (рис. 1). Максимальный патоморфоз (IV степени) наблюдался у больных с исходно более низким РЭА (медиана 2,75 нг/мл). У больных с исходно высоким РЭА патоморфоз в результате лечения был минимален (I степень). Полный морфологический ответ после неoadъювантной химиолучевой терапии получен у 22 (12 %) больных. Частота достижения полного морфологического ответа в группе с исходно нормальным РЭА ( $< 5$  нг/мл) была значимо выше, чем у больных с повышенным РЭА (20 % против 8 %,  $p=0,019$ ).

Далее мы провели анализ динамики РЭА после завершения неoadъювантной химиолучевой терапии. У 113 из 115 пациентов с исходно повышенным РЭА его уровень снизился после проведения неoadъювантной химиолучевой терапии, у 69 из них до нормы, у одного не изменился, и у одного повысился. В зависимости от уровня РЭА до и после неoadъювантной химиолучевой терапии пациенты разделены на три группы: 1 – с нормальным уровнем РЭА до и после лечения, 2 – с повышенным уровнем до лечения, но нормализовавшимся после неoadъювантной химиолучевой терапии, 3 – с повышенным РЭА до и после лечения (табл. 1).

При сравнении трех групп выявлено, что у больных с исходно нормальным РЭА значимо чаще наблюдался полный морфологический ответ по сравнению с исходно повышенным РЭА, не

Таблица 1

**Распределение больных по степени патоморфоза и уровню РЭА до и после лечения**

Степень патоморфоза	1. Исходно нормальный РЭА (n=64)	Исходно повышенный РЭА (n=115)		Различия в достижении полного ответа, p
		2. Снизился до нормы (n=69)	3. Не нормализовался (n=46)	
I	3 (5%)	2 (3%)	3 (7%)	p=0,016
II	17 (27%)	28 (41%)	24 (52%)	p <sub>1-2</sub> =0,23
III	31 (48%)	31 (45%)	18 (39%)	p <sub>1-3</sub> =0,007
IV	13 (20%)	8 (12%)	1 (2%)	p <sub>2-3</sub> =0,08

Таблица 2

**Частота полного морфологического ответа при уровне РЭА выше и ниже пороговых значений, определенных по ROC кривой**

РЭА до лечения	Полный морфологический ответ	OR	p
≤2,8 нг/мл	12/39 (30,8 %)	5,8	0,0003
>2,8 нг/мл	10/140 (7,1 %)		
РЭА после лечения	Полный морфологический ответ	OR	p
≤1,8 нг/мл	13/57 (22,8 %)	3,7	0,0061
>1,8 нг/мл	9/122 (7,4 %)		

нормализовавшимся после лечения (20 % против 2 %, p=0,007). Среди больных с исходно повышенным РЭА, вне зависимости от того, произошла ли нормализация РЭА после лечения, не получено значимых различий в достижении полного морфологического ответа (p=0,08). Мы также не получили значимых различий в достижении полного морфологического ответа в случае редукции РЭА более и менее 50 % у больных с исходно повышенным РЭА (p=0,13).

Для определения порогового значения РЭА, с максимальной вероятностью предсказывающего полный морфологический ответ, мы построили ROC кривые (рис. 2). При анализе ROC кривых для исходного уровня РЭА (пре-РЭА) и РЭА после неoadъювантной химиолучевой терапии (пост-РЭА) получено, что пороговый уровень РЭА, при котором вероятность достижения полного морфологического ответа максимальная, составил 2,8 нг/мл до лечения (AUC 0,71 [0,59–0,83], чувствительность – 85 %, специфичность – 50 %) и 1,8 нг/мл после лечения (AUC 0,71 [0,60–0,82], чувствительность – 74 %, специфичность – 50 %). При установлении новых пороговых значений вероятность достижения полного морфологического ответа составила 31 % при исходном РЭА до лечения менее 2,8 нг/мл и 23 % при уровне РЭА после лечения менее 1,8 нг/мл (табл. 2). По мере возрастания РЭА вероятность полного морфологического ответа снижалась.

Учитывая то, что низкий уровень РЭА ассоциирован также с более низкой стадией заболевания, мы решили проверить, каков вклад стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли в достижение полного морфологического ответа (табл. 3). При анализе данных получено, что полный морфологический ответ, помимо уровня РЭА, чаще ассоциирован с более высокой степенью

дифференцировки опухоли G1 (p=0,006), но не со стадией заболевания (p>0,2). Сочетание двух факторов (пре-РЭА <2,8 нг/мл и G1) повышало вероятность полного морфологического ответа с 31 до 46 % (различия незначимые, p=0,33). Сочетание факторов (пост-РЭА <1,8 нг/мл и G1) повышало вероятность полного морфологического ответа с 23 до 33 % (различия не значимые, p=0,37).

**Обсуждение**

Исследование РЭА является широко используемым, недорогим и легко измеряемым опухолевым

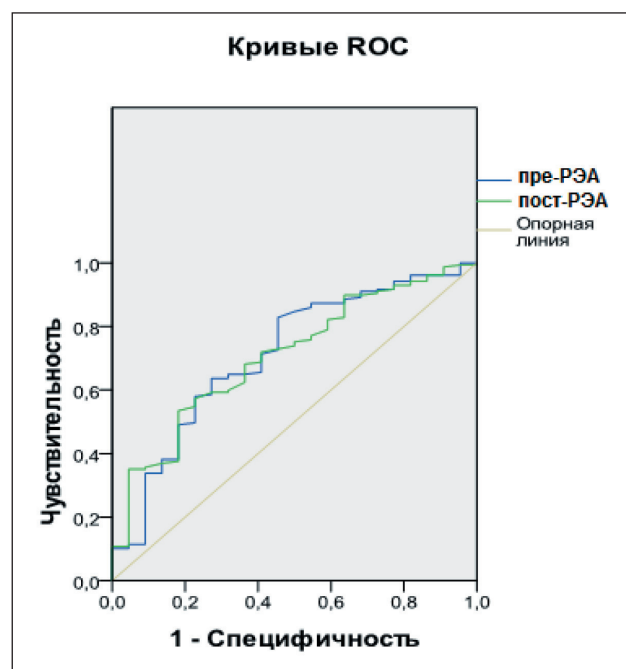


Рис. 2. ROC кривые для предсказания полного морфологического ответа по уровню РЭА до лечения (пре-РЭА) и после лечения (пост-РЭА)

Таблица 3

## Взаимосвязь клинических факторов до лечения и частоты полного морфологического ответа

Показатель	Патоморфоз IV степени (n=22)	Патоморфоз I–III степени (n=157)	p
Пол (м/ж)	13/9	95/62	1,0
Стадия T			
T2	1	4	0,21
T3	16	87	
T4	5	66	
Стадия N			
N0	4	16	0,42
N1	10	91	
N2	8	50	
Стадия M			
M0	20	137	1,0
M1	2	20	
Степень дифференцировки			
G1	11	32	0,006
G2	11	111	
G3	0	14	
Исходный РЭА	2,75 нг/мл	8,10 нг/мл	<0,0001
РЭА после нХЛТ	1,77 нг/мл	3,00 нг/мл	0,0017

маркером у больных раком прямой кишки [14]. Основная область клинического применения РЭА при раке прямой кишки – оценка эффективности проводимой терапии и диагностика метастазов после проведенного лечения. В последние годы появились сообщения о том, что по уровню РЭА можно предсказать развитие полного лечебного патоморфоза после неoadъювантной химиолучевой терапии, однако данные в литературе противоречивы. Некоторые исследования указывают на высокую частоту полного морфологического ответа среди пациентов с низким уровнем РЭА в сыворотке крови [10–12], в других работах данные о связи РЭА с полным морфологическим ответом не подтверждаются [13].

Мы провели исследование РЭА у 179 больных раком прямой кишки до и после неoadъювантной химиолучевой терапии и сопоставили результаты со степенью лечебного патоморфоза. При анализе исходного уровня РЭА было получено, что чем ниже этот показатель, тем выше степень лечебного патоморфоза. Медиана исходного РЭА при полном морфологическом ответе составила 2,75 нг/мл. У больных с патоморфозом I степени медиана исходного РЭА составила 27 нг/мл.

Полный морфологический ответ после неoadъювантной химиолучевой терапии достигнут у 12 %, что соответствует данным литературы (10–30 %). При анализе ROC кривой получено, что максимальная вероятность полного морфологического ответа после неoadъювантной химиолучевой терапии при исходном РЭА менее 2,8 нг/мл (при оптимальной чувствительности 85 % и специфичности 50 %). Вероятность полного морфологического ответа при исходном РЭА  $\leq 2,8$  нг/мл и

$> 2,8$  нг/мл составила 31 и 7 % соответственно ( $p=0,003$ ,  $OR=5,8$ ). Аналогичные результаты получены в других исследованиях. В работе Wallin et al. показано, что вероятность полного морфологического ответа повышается при исходном РЭА менее 3,4 нг/мл, особенно у некурящих [5]. Nuh et al. получили лучшие шансы полного морфологического ответа при исходном РЭА ниже 5 нг/мл [15]. Стоит отметить, что предлагаемый пороговый уровень РЭА для прогнозирования хорошего и полного морфологического ответа в большинстве случаев ниже рекомендуемого (5 нг/мл) [5].

Оценка динамики РЭА после неoadъювантной химиолучевой терапии у больных с исходно повышенным РЭА (более 5 нг/мл) не выявила связи между морфологическим ответом опухоли и степенью снижения РЭА после лечения. Ни нормализация РЭА (менее 5 нг/мл), ни снижение РЭА более 50 % от исходного не коррелировали с патоморфологическим ответом опухоли ( $p>0,13$ ). Полученные результаты согласуются с данными Saito et al. [16], которые также не обнаружили связи между нормализацией исходно повышенного РЭА после неoadъювантной химиолучевой терапии и степенью патоморфоза. Однако имеются другие исследования, в которых нормализация РЭА после неoadъювантной химиолучевой терапии чаще приводила к полному морфологическому ответу [10–12]. Kleiman et al. сообщали о 65-кратном повышении вероятности полного морфологического ответа у больных с нормализацией исходно повышенного РЭА [11].

Хотя мы не получили значимых различий в частоте полного морфологического ответа у больных с нормализацией исходно повышенного РЭА и без

нее, более низкий уровень РЭА после неoadьювантной химиолучевой терапии (пост-РЭА) оказался независимым прогностическим фактором полного морфологического ответа. По ROC кривой определено пороговое значение пост-РЭА  $\leq 1,8$  нг/мл (при чувствительности 74 % и специфичности 50 %). Вероятность полного морфологического ответа для пост-РЭА  $\leq 1,8$  нг/мл и пост-РЭА  $> 1,8$  нг/мл составила 23 и 7 % соответственно ( $p=0,006$ ,  $OR=3,7$ ). Аналогичные данные получены в других исследованиях [10–12]. Yang et al. определили, что более низкие уровни РЭА после неoadьювантной химиолучевой терапии являются предикторами полного морфологического ответа, максимальная вероятность которого по ROC кривой составила 2,61 нг/мл (с чувствительностью 76 % и специфичностью 58,4 %) [12]. Kleiman et al. сообщали, что более низкий пост-РЭА (медиана 1,7 нг/мл) значительно повышает шансы для полного морфологического ответа ( $OR=1,74$ ) [11]. По данным Peng et al., пост-РЭА  $< 2$  нг/мл повышает вероятность полного морфологического ответа [10].

Учитывая то, что более низкий исходный РЭА также коррелирует со стадией заболевания, мы оценили вклад стадии и степени дифференцировки в достижение полного морфологического ответа. При анализе данных получено, что полный морфологический ответ, помимо уровня РЭА, чаще ассоциирован с более высокой степенью дифференцировки опухоли G1 ( $p=0,006$ ), но не со стадией заболевания ( $p>0,2$ ). Ранее Nuh et al. [15] также продемонстрировали большую вероятность полного морфологического ответа при высокой

степени дифференцировки опухоли. Однако в той же работе обнаружена связь полного морфологического ответа со стадией cT и cN (большая вероятность полного морфологического ответа при T1–2 и N0), что не подтвердилось в нашем исследовании. Найденная зависимость от стадии, возможно, связана с тем, что авторы включили в анализ и больных со стадией T1, которых не было в нашей группе. В других исследованиях не обнаружено связи полного морфологического ответа ни со стадией заболевания, ни со степенью дифференцировки опухоли [11].

Таким образом, у больных местнораспространенным раком прямой кишки, получающих неoadьювантную химиолучевую терапию, вероятность полного морфологического ответа 12 %. РЭА до и после лечения (через 8 нед) может служить предиктором полного морфологического ответа. Наилучшие шансы достижения полного морфологического ответа при исходном РЭА менее 2,8 нг/мл и РЭА после лечения менее 1,8 нг/мл. Высокая степень дифференцировки при низком уровне РЭА повышает вероятность полного морфологического ответа после неoadьювантной химиолучевой терапии.

*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 которой нашли отражение в обобщающей публикации [17].*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global Cancer Statistics 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar; 65 (2): 87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017. 236. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care to the population of Russia in 2016. Moscow, 2017. 236. (in Russian)].
3. Sauer R., Liersch T., Merkel S., Fietkau R., Hohenberger W., Hess C., Becker H., Raab H.R., Villanueva M.T., Wittekind H., Wittekind C., Beissbarth T., Rödel C. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol. 2012 Jun 1; 30 (16): 1926–33. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
4. Monson J.R., Weiser M.R., Buie W.D., Chang G.J., Rafferty J.F., Buie W.D., Rafferty J., Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Dis Colon Rectum. 2013 May; 56 (5): 535–50. doi: 10.1097/DCR.0b013e31828cb66c.
5. 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.
6. 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.
7. Yu C.S., Yun H.R., Shin E.J., Lee K.Y., Kim N.K., Lim S.B., Oh S.T., Kang S.B., Choi W.J., Lee W.Y.; Colorectal Cancer Study Group, Korean Society of Coloproctology. Local excision after neoadjuvant chemoradiotherapy in advanced rectal cancer: a national multicenter analysis. Am J Surg. 2013 Oct; 206 (4): 482–7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.042.

8. Habr-Gama A., Sabbaga J., Gama-Rodrigues J., São Julião G.P., Proscurschim I., Bailão Aguilar P., Naddalin W., Perez R.O. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? Dis Colon Rectum. 2013 Oct; 56 (10): 1109–17. doi:10.1097/DCR.0b013e3182a25c4e.
9. Maas M., Beets-Tan R.G., Lambregts D.M., Lammering G., Nelemans P.J., Engelen S.M., van Dam R.M., Jansen R.L., Sosef M., Leijten J.W., Hulselwé K.W., Buijsen J., Beets G.L. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. J Clin Oncol. 2011 Dec 10; 29 (35): 4633–40. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7176.
10. Peng J., Lin J., Qiu M., Wu X., Lu Z., Chen G., Li L., Ding P., Gao Y., Zeng Z., Zhang H., Wan D., Pan Z. Clinical factors of post-chemoradiotherapy as valuable indicators for pathological complete response in locally advanced rectal cancer. Clinics (Sao Paulo). 2016 Aug; 71 (8): 449–54. doi: 10.6061/clinics/2016(08)07.
11. Kleiman A., A-Khamis A., Farsi A., Kezouh A., Vuong T., Gordon P.H., Vasilevsky C.A., Morin N., Faria J., Ghitulescu G., Boutros M. Normalization of CEA levels post-neoadjuvant therapy is a strong predictor of pathologic complete response in rectal cancer. J Gastrointest Surg. 2015 Jun; 19 (6): 1106–12. doi: 10.1007/s11605-015-2814-3.
12. Yang K.L., Yang S.H., Liang W.Y., Kuo Y.J., Lin J.K., Lin T.C., Chen W.S., Jiang J.K., Wang H.S., Chang S.C., Chu L.S., Wang L.W. Carcinoembryonic antigen (CEA) level, CEA ratio, and treatment outcome of rectal cancer patients receiving pre-operative chemoradiation and surgery. Radiat Oncol. 2013 Mar 1; 8: 43. doi: 10.1186/1748-717X-8-43.
13. Garland M.L., Vather R.S., Bunkley N., Pearse M., Bissett I.P. Clinical tumour size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2014 Mar; 29 (3): 301–7. doi: 10.1007/s00384-013-1821-7.
14. Lou Z., Meng R.G., Zhang W., Yu E.D., Fu C.G. Preoperative carcinoembryonic antibody is predictive of distant metastasis in pathologically T1 colorectal cancer after radical surgery. World J Gastroenterol. 2013 Jan 21; 19 (3): 389–93. doi: 10.3748/wjg.v19.i3.389.

15. Huh J.W., Kim H.R., Kim Y.J. Clinical prediction of pathological complete response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jun; 56 (6): 698–703. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182837e5b.

16. Saito G., Sadahiro S., Ogimi T., Miyakita H., Okada K., Tanaka A., Suzuki T. Relations of Changes in Serum Carcinoembryonic Antigen Levels before and after Neoadjuvant Chemoradiotherapy and after Surgery to Histologic Response and Outcomes in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Oncology*. 2018 Dec 22; 94 (3): 167–175. doi: 10.1159/000485511.

17. 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. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and Risk*. 2017; 26 (2): 26–40. (in Russian)].

Поступила/Received 17.05. 18  
Принята в печать/Accepted 30.06.18

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Северская Наталья Викторовна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением «in vitro» радионуклидной диагностики, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 3999-8816. Author ID: 133049.

**Ерыгин Дмитрий Валерьевич**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: erigind@mail.ru SPIN-код: 3155-6227. Author ID: 149347.

**Александров Юрий Владимирович**, стажер отделения «in vitro» радионуклидной диагностики, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: roman.9920@yandex.ru.

**Минаева Наталья Георгиевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения «in vitro» радионуклидной диагностики, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: minaeva65@mail.ru. SPIN-код: 5557-4671. Author ID: 798915.

**Двинских Нина Юрьевна**, кандидат медицинских наук, заведующая патолого-анатомическим отделением, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия). E-mail: dvinskih.patology@gmail.com. Author ID: 149539.

**Новиков Николай Юльевич**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник патолого-анатомического отделения, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: tttravelll@yandex.ua. SPIN-код: 3712-1584. Author ID: 681538.

#### Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### Конфликт интересов

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Natalya V. Severskaya**, MD, PhD, Head of the Department of Nuclear Medicine In Vitro, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru.

**Dmitriy V. Yerygin**, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: erigind@mail.ru.

**Yuri V. Alexandrov**, intern, Department of Nuclear Medicine In Vitro, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: roman.9920@yandex.ru.

**Natalia G. Minaeva**, PhD, Senior Researcher, Department of Nuclear Medicine In Vitro, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: minaeva65@mail.ru.

**Nina Yu. Dvinskikh**, MD, PhD, Head of Pathology and Anatomy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: dvinskih.patology@gmail.com.

**Nikolay Yu. Novikov**, MD, PhD, Senior Researcher, Pathology and Anatomy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: tttravelll@yandex.ua.

#### Funding

*This study required no funding.*

#### Conflict of interest

*The authors declare that they have no conflict of interest.*