

Спорные вопросы адьювантной химиотерапии рака прямой кишки второй стадии

ФЕДЯНИН М. Ю.

Тезисы статьи: При II и III стадии рака прямой кишки (сТ3/сТ 4 или сN+) в большинстве случаев стандартным подходом в лечебной тактике является сочетание хирургического и предоперационного химиолучевого лечения. Такой подход позволяет значимо снизить частоту рецидивов болезни, а в некоторых исследованиях приводит к улучшению общей выживаемости. Однако в течение последующих 10 лет от 30% при IIa до 70% больных при IIIc стадии погибают от прогрессирования болезни. При этом прогрессирование заболевания у большинства реализуется через отдаленное метастазирование, что диктует необходимость совершенствования системной терапии. Основным методом профилактики отдаленного метастазирования при ранних стадиях болезни является адьювантная химиотерапия. Однако к настоящему времени данные об эффективности послеоперационного лечения при раке прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии остаются противоречивыми. Настоящий обзор литературы посвящен анализу результатов исследований, посвященных оценке эффективности адьювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после проведенного предоперационного лечения при II стадии болезни.

Ключевые слова: рак прямой кишки, адьювантная химиотерапия

Контактная информация:

Федянин Михаил Юрьевич (Fedyanin Mikhail), к.м.н., врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Российский онкологический центр имени Н. Н. Блохина», +7 (905) 704–33–18, fedyaninmu@mail.ru.

Введение

При II и III стадии рака прямой кишки (сТ3/сТ 4 или сN+) в большинстве случаев стандартным подходом в лечебной тактике является сочетание хирургического и предоперационного химиолучевого лечения. Такой подход позволяет значимо снизить частоту рецидивов болезни, а в некоторых исследованиях приводит к улучшению общей выживаемости. [1–3]. Однако в течение последующих 10 лет от 30% при IIa до 70% больных при IIIc стадии погибают от прогрессирования болезни. При этом прогрессирование заболевания у большинства реализуется через отдаленное метастазирование, что диктует необходимость совершенствования системной терапии. Основным методом профилактики отдаленного метастазирования при ранних стадиях болезни является адьювантная химиотерапия. Теоретически последняя рассматривается как метод эрадикации микрометастазов и значимо повышает продолжительность жизни больных с III стадией рака ободочной кишки. Однако к настоящему времени данные об эффективности послеоперационного лечения при раке прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии остаются противоречивыми, особенно при II стадии болезни (T3–4N0). В настоящем обзоре литературы представлен анализ результатов исследований, посвященных оценке эффективности адьювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после проведенного предоперационного лечения при II стадии болезни.

Данные рандомизированных проспективных исследований

Напомним, что метаанализ 21 рандомизированного исследования адьювантной химиотерапии при раке прямой кишки, проведенный группой Cochrane, показал, что адьювантная химиотерапия значимо (на 17%) снижает риск прогрессирования у больных раком прямой кишки II–III стадии, которым не проводилось предопера-

ционное лечение [4]. Однако только одно исследование, вошедшее в анализ, определяло роль адьювантной химиотерапии и при II стадии рака прямой кишки — QUASAR 2007. В данной работе проведен поданализ, который показал снижение риска прогрессирования болезни при проведении адьювантной химиотерапии комбинацией фторурацила и лейковорина на 31% при II стадии рака прямой кишки, при этом значимое снижение риска прогрессирования отмечено в первые 2 года наблюдения. Учитывая небольшое число больных, вошедшее в поданализ, уменьшение риска смерти на 20% в группе с адьювантным лечением было статистически не значимым [5].

Однако в последнее десятилетие все шире стала применяться предоперационная (химио) лучевая терапия. Одним из наиболее цитируемых исследований по оценке роли предоперационной химиолучевой и адьювантной химиотерапии является исследование EORTC 22921. В исследовании было рандомизировано 1011 больных раком толстой кишки T 3–4NлюбоеM0: в 1 группе проводилась предоперационная лучевая терапия, во 2 — предоперационная химиолучевая терапия, в 3 — предоперационная лучевая и адьювантная химиотерапия и в 4 — предоперационная химиолучевая и адьювантная химиотерапия. Адьювантная химиотерапия включала в себя 4 курса лечения препаратами лейковорин и 5-фторурацил. Применение адьювантной химиотерапии позволило незначимо увеличить 5-летнюю общую выживаемость с 63,2% до 67,2% (p=0,12, ОР 0,85) и выживаемость без прогрессирования с 52,2% до 58,2% (p=0,13, ОР 0,87) [6, 7]. В 2014 году в журнале Lancet были опубликованы обновленные данные исследования EORTC 22921 с медианой наблюдения 10 лет. Не подтвердились ранее доложенные находки об эффективности адьювантной химиотерапии при снижении показателя T (ОР 0,89). Это, как считают авторы, связано с увеличением числа смертей не связанных с раком прямой кишки [8]. Кроме этого применялся субоптимальный режим адьювантной химиотерапии — 4 курса по схеме 5-фторурацил + лейковорин и только

43% больных сумело закончить послеоперационное лечение. Более четверти больных не начало адъювантную химиотерапию в связи с послеоперационными осложнениями, прогрессированием заболевания, невозможности удаления первичной опухоли или в связи с отказом пациента [9]. Таким образом, результаты данного исследования не являются оптимальными для определения необходимости адъювантной химиотерапии при II стадии болезни при раке прямой кишки.

В исследовании итальянских авторов, было рандомизировано 665 больных с местно-распространенным раком прямой кишки в группы с или без адъювантной химиотерапией после проведенного предоперационного химиолучевого лечения. Адъювантная химиотерапия включала в себя 6 курсов лечения с включением препаратов лейковорина и 5-фторурацила. Только 55% больных получили более половины запланированного послеоперационного лечения, а четверть больных так и не начала адъювантную терапию. Медиана наблюдения за больными составила 10 лет. При длительном периоде наблюдения, как и в исследовании EORTC, авторы показали отсутствие различий в 10-летней общей выживаемости между группами сравнения (63,4% и 63%, с и без адъювантной химиотерапии соответственно) независимо от стадии болезни [10].

В многоцентровом рандомизированном исследовании PROCTOR/SCRIPT было включено 470 больных раком прямой кишки II или III стадией, 238 из которых проведена адъювантная химиотерапия с включением 5-фторурацила и лейковорина или капецитабина, оставшиеся пациенты были оставлены под динамическим наблюдением. Предоперационное лечение включало химиолучевую терапию или короткий курс только лучевой терапии. И хотя показатели 5-летней общей выживаемости не различались (75,9% и 74,4% без и с адъювантной химиотерапией соответственно), показатели 10-летней общей выживаемости были практически на 10% выше в группе с адъювантной химиотерапией (55,8% и 65,1%). Наилучшие показатели выживаемости от добавления адъювантной химиотерапии были в группе с локализацией опухоли выше 10 см (ОР 0,568, $p=0,045$). Выполненный поданализ в зависимости от поражения лимфоузлов, не выявил позитивного влияния адъювантной химиотерапии при II стадии заболевания (ОР=0,9) [11]. Отметим высокое, в сравнении с аналогичными исследованиями, число больных завершивших адъювантное лечение — 77,1%. Однако исследование было досрочно завершено в связи с низкими темпами набора больных. Планировалось включить в исследование 840 больных. Таким образом, возможно, полученные тенденции к увеличению выживаемости при назначении адъювантной химиотерапии при большем количестве больных реализовались бы в статистически значимые различия.

Из неопубликованных результатов рандомизированных исследований отметим, исследование E3201, набор в которое был закрыт после включения 225 пациентов из запланированных 3150, так как было инициировано альтернативное исследование этой же исследовательской группой — E5204. Однако анализ результатов лечения включенных в исследование больных не выявил различий в общей выживаемости между наблюдением или адъювантной химиотерапией фторпиримидинами, оксалиплатин — или иринотекан-содержащей химиотерапией [12].

Таким образом, анализируя в совокупности данные рандомизированных исследований можно прийти к вы-

воду, что одной из основных проблем, связанных с проведением адъювантной химиотерапии является низкий показатель соблюдения больными необходимой схемы послеоперационного лечения. Только 43–77% завершают необходимое лечение. Так же отмечено, что уменьшение длительности предоперационной лучевой терапии не приводит к улучшению соблюдения режима адъювантной химиотерапии [13, 14]. Во всех исследованиях отмечено отсутствие эффекта адъювантной химиотерапии при II стадии болезни. Другим возможным объяснением недостаточных различий в выживаемости являются сроки начала адъювантной химиотерапии. В отличие от рака ободочной кишки, где сразу после хирургического лечения начинается адъювантная химиотерапия, при раке прямой кишки после 5–6 недель предоперационной химиолучевой терапии пройдет еще 6–8 недель до выполнения оперативного вмешательства и еще в среднем 1 месяц до начала адъювантной химиотерапии. Ряд авторов считают, что за это время опухолевые клетки приспособляются к химиотерапевтическому воздействию и повторное назначение только фторпиримидинов не дает положительного результата. Косвенно подтверждают это результаты ретроспективного исследования канадских авторов, в котором проанализированы данные 327 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, кому проводилось химиолучевое лечение с последующей адъювантной химиотерапией. Было показано, что начало адъювантной химиотерапии в сроки до 6 недель с момента операции ассоциировано с лучшими показателями выживаемости по сравнению с ее отсрочкой до 6–8 недель с момента операции [15]. Возможно введение оксалиплатина в адъювантный режим могло бы привести к улучшению показателей выживаемости.

Роль оксалиплатина в адъювантной химиотерапии

Оценка роли оксалиплатин-содержащей адъювантной химиотерапии была проведена в рандомизированном исследовании CRONICLE. В исследование было включено 113 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, которым на первом этапе проводилась химиолучевая терапия с последующей рандомизацией в зависимости от послеоперационного лечения. Половина пациентов дальнейшего лечения не получала, тогда как остальным проводилось 6 курсов режимом XELOX (капецитабин и оксалиплатин). В исследование планировалось включить 800 больных, однако в связи с медленным набором исследование было досрочно завершено. Только 48% больным удалось завершить послеоперационное лечение. Трехлетние показатели выживаемости без прогрессирования были достоверно выше в группе с адъювантной химиотерапией: 78% и 71%, ОР 0,8. Трехлетние показатели общей выживаемости практически не различались: 89% и 88%, ОР 1,1 [12]. Небольшое количество больных в исследовании и недостаточное время наблюдения не позволяют делать однозначных выводов об эффективности адъювантной химиотерапии.

В Южно Корейском исследовании II фазы 320 больных раком прямой кишки со стадией II (ypT3–4/ypN0) или III (любая ypT/ypN1–2) после предоперационного химиолучевого лечения были рандомизированы на две группы: 8 курсов адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX или 8 курсов адъювантной химиотерапии режимом лейковорин и 5-фторурацил. Двухлетняя выживаемость без

прогрессирования в группе FOLFOX составила 89,7% против 78,1% в группе лейковорин/фторурацил (ОР 0,46, $p=0,002$). При этом эффект назначения режима FOLFOX сохранялся вне зависимости от стадии болезни [16].

Таким образом, введение оксалиплатина в адъювантное лечение для всей группы больных не привело к улучшению показателей выживаемости. Однако возможно химиотерапия эффективна лишь у небольшого числа больных.

Дифференцированный подход к назначению адъювантной химиотерапии

Применение дифференцированного подхода в назначении адъювантной химиотерапии в зависимости от ответа опухоли на химиолучевую терапию в настоящее время рассматривается как приоритетное направление исследований. В качестве прогностических факторов выступают такие признаки как: наличие метастазов в лимфоузлах после проведенной химиолучевой терапии ($ypN+$) или степень лечебного патоморфоза или уменьшение показателя T (ypT). Так как наш обзор посвящен изучению роли адъювантной химиотерапии при II стадии, эффективность послеоперационного лечения при III стадии рака прямой кишки смотри в другом нашем обзоре [17].

Остается открытым вопрос о необходимости проведения адъювантной химиотерапии при полном лечебном патоморфозе опухоли вследствие проведенного предоперационного химиолучевого лечения. Ряд исследователей сообщают о выраженном благоприятном прогнозе таких пациентов [18, 19]. К примеру, в исследовании Pereira с соавторами среди 167 больных местно-распространенным раком прямой кишки у 16% удалось достичь полного исчезновения опухоли после проведенной предоперационной химиолучевой терапии. В дальнейшем этим пациентам не проводилась адъювантная химиотерапия. Пятилетняя общая выживаемость этих больных составила 100%, а выживаемость без прогрессирования 96% [19]. В аналогичном исследовании Govindarajan с соавторами, частота прогрессирования болезни среди 73 больных $ypT0N0$ составила всего 2,7%. Тогда как при $ypT1-2N0$ — уже 12,3%, при $ypT3-4N0-24,2%$ [20].

В трех крупных ретроспективных анализах, применение адъювантной химиотерапии не улучшало отдаленные результаты в группе $ypT0N0$ [21–23] (таблица 1). Таким образом, по совокупности данных, отметим отсутствие выигрыша от назначения адъювантной химиотерапии при полном лечебном патоморфозе вследствие предоперационной химиолучевой терапии.

Что делать если мы достигаем II стадии при послеоперационном рестадировании? Ravi с соавторами провели ретроспективный анализ данных 128 больных с местно-распространенным раком прямой кишки, кому проводилась химиолучевая терапия и в гистологическом заключении послеоперационного материала не были выявлены метастазы в лимфоузлах ($ypN0$). Из них 58 больным была проведена адъювантная химиотерапия. Исследователи отметили схожие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в группах с и без адъювантной химиотерапии [24]. Дальнейший подгрупповой анализ больных с $ypN0$, выполненный Nuh JW с соавторами, показал, что адъювантная химиотерапия не приводит к увеличению выживаемости у пациентов и в группе $ypT0-2N0$. Эффективность адъювантной те-

рапии при $T3-4N0$ авторами не приведена [25]. Несмотря на ретроспективный одноцентровой дизайн исследования, авторы делают вывод о возможности отказа от проведения адъювантной химиотерапии у пациентов с полным лечебным патоморфозом и отсутствием метастазов в лимфоузлах после химиолучевого лечения. Аналогичные результаты были получены при анализе результатов лечения 324 пациентов с $ypN0$ после химиолучевой терапии и хирургического лечения в исследовании Govindarajan с соавторами. Применение адъювантной химиотерапии не привело к увеличению 5-летней выживаемости без прогрессирования [20]. В ретроспективной работе Kai-yun You с соавторами проведен анализ результатов лечения 160 больных с местно-распространенным раком прямой кишки с $ypN0$ после химиолучевой терапии и хирургического лечения. Для всех пациентов применение адъювантной химиотерапии привело к увеличению 5-летней общей выживаемости: 85,5 против 67,4% ($P=0,052$). Отмечено, что в группе $ypT0-2N0$ 5-летние показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не различались между пациентами с и без адъювантной химиотерапии (5-летняя общая выживаемость: 93,7% против 83,7%, $p=0,4$). В группе с плохим ответом на предоперационное лечение ($ypT3-4N0$) добавление адъювантной химиотерапии было ассоциировано с более высокими показателями выживаемости в сравнении с наблюдением (5-летняя общая выживаемость: 81,1% против 49,3%, $p=0,026$) [26].

Таким образом, при формально II стадии по данным послеоперационного рестадирования, эффективность адъювантной химиотерапии остается под вопросом. Возможно необходимо ориентироваться на послеоперационный показатель T.

Результаты крупного ретроспективного исследования были доложены на ASCO в 2011 году. Проведен анализ данных 1363 больных местно-распространенным раком прямой кишки, кому проводилась предоперационная химиолучевая терапия. Из них 565 (41,5%) больным проводилась адъювантная химиотерапия. Медина наблюдения составила 53 месяца. При проведении адъювантной химиотерапии во всей группе больных отмечалась тенденция к более высоким показателям общей выживаемости ($p=0,1$). При подгрупповом анализе была выявлено улучшение выживаемости от назначения адъювантной химиотерапии в группах с $ypN+$ (5-летняя ОВ 46% против 27%, $p<0,001$), нежели в группе с $ypN0$ (5-летняя ОВ 71% против 63%, $p=0,058$). Отсутствовал эффект от назначения адъювантного лечения при стадии $ypT1-2N0$: 5-летняя ОВ 72% против 75%, в группе с адъювантным лечением и без него соответственно, $p=0,63$. В группе больных со II и III стадиями болезни по AJCC (рестадирование после химиолучевой терапии) наблюдался наибольший выигрыш от проведения адъювантной химиотерапии: 5-летняя ОВ 64% против 55% при II стадии и 52% против 35% при III стадии, в группе с адъювантным лечением и без него соответственно, $p=0,016$ и $0,0002$ [27].

Другим пограничным значением эффекта предоперационного лечения является отсутствие лечебного патоморфоза. В Канадское ретроспективное исследование результатов адъювантной химиотерапии больных после предоперационного химиолучевого лечения было включено 156 больных с опухолями прямой кишки $cT3-4$. Отмечено, что среди 71 пациента, которым проводилась адъювантная химиотерапия, показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования были выше: 74% против

Таблица 1. Результаты эффективности адъювантной химиотерапии в зависимости от ответа первичной опухоли на предоперационное химиолучевое лечение

Исследование	Общее число больных	Число больных, получивших адъювантную ХТ	Выигрыш в продолжительности жизни в зависимости от стадии после предоперационной ХЛТ		
			урТ0N0	урТ1–2N0	урТ3–4 или N+
Capirci [21]	566	125	Нет эффекта	-	-
Park [22]	725	611	ОР 0,91	ОР 0,29	ОР 1,22
Beets [23]	2724	1117	ОР 0,94	ОР 0,61	ОР 0,97
Vickers [30]	1172	844	Нет эффекта		ОР 0.48 (для стадии рIII)

ОР – отношение рисков, ХТ – химиотерапия

48%, $p=0,0008$), а общая выживаемость составила 84% против 52% в группе без адъювантной химиотерапии. Выявлена тенденция к более высоким показателям выживаемости в группе больных с адъювантной химиотерапией и недостаточным эффектом на предоперационное химиолучевое лечение [28].

Ретроспективный анализ большого клинического материала был выполнен исследователями из Великобритании. На данных 2724 больных раком прямой кишки, кому проводилась предоперационная химиолучевая терапия, дальнейшее назначение адъювантной химиотерапии (41% больных) было эффективно в группах с послеоперационной стадией болезни — урТ1–2 (ОР 0,61). Тогда как при отсутствии эффекта от химиолучевой терапии (урТ3–4) эффект от адъювантной химиотерапии не отмечался (ОР 0,97). Поражение лимфоузлов в операционном материале также являлось предиктором эффективности адъювантной химиотерапии: ОР в группе урТ1–2N0 составило 0,45, тогда как в группе урТ1–2N+ — 0,79. В группе с урТ3–4 наличие метастазов в лимфоузлах на эффективность адъювантного лечения влияния не оказывало [23].

Возможно введение оксалиплатина в группе с низким лечебным патоморфозом, позволит преодолеть резистентность опухоли ко фторпиримидинам. Подтверждением данного предположения служат результаты рандомизированного исследования ADORE по проведению адъювантной химиотерапии с включением оксалиплатина у больных со стадией урТ2–3 после предоперационной химиолучевой терапии. Предоперационно все пациенты получали стандартную химиолучевую терапию с фторпиримидинами, при недостаточном патоморфологическом эффекте (стадия урТ2–3), пациенты рандомизировались на 2 группы: одна получала адъювантную химиотерапию препаратами 5-фторурацил и лейковорин (4 курса), другая — 8 курсов FOLFOX. Всего был рандомизирован 321 пациент. Авторы получили значимые различия в показателях 3-летней безрецидивной выживаемости в пользу группы FOLFOX: 71,6% против 62,9%, ОР 0.657 (95% ДИ

0.434–0.994, $p=0.047$) [29]. Так как медиана наблюдения к настоящему времени составляет 38,2 месяца, показатели общей выживаемости будут доложены позднее.

Принимая во внимание противоречивость получаемых в исследованиях данных, было сделано предположение, что адъювантная химиотерапия наименее эффективна как при полном ответе опухоли, так и при отсутствии лечебного патоморфоза после химиолучевого лечения. Тогда как наибольший выигрыш от назначения адъювантной химиотерапии отмечен в группе с промежуточным ответом опухоли — урТ1–2N0 (см. таблицу 1).

Заключение

Учитывая отсутствие полноценных данных доказывающих или опровергающих необходимость проведения адъювантной химиотерапии после завершения химиолучевого лечения местно-распространенного рака прямой кишки, необходимо определять тактику лечения индивидуально для каждого больного на мультидисциплинарных заседаниях с участием хирургов, лучевых терапевтов, химиотерапевтов, представителей диагностических служб и сотрудников отделения морфологии. При полном патоморфологическом ответе опухоли существует больше данных за отсутствие эффективности от назначения адъювантной химиотерапии. В группе с промежуточным ответом (снижение стадии, но при сохраняющейся жизнеспособной опухоли — урТ1–2N0) возможно назначение адъювантной химиотерапии фторпиримидинами. При отсутствии эффекта от предоперационного лечения (урТ3–4 или при наличии метастазов в лимфоузлах) возможно рассмотреть назначение химиотерапии комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов. Если по каким-либо причинам пациенту с местно-распространенной опухолью прямой кишки не проводилось предоперационное лечение, необходимо назначение адъювантной химиотерапии, основываясь на критериях, используемых при раке ободочной кишки.

Литература

- van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12 (6):575–82.
- Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. Published online ahead of print at www.jco.org on April 21, 2014.
- Park IJ, Eng C, You YN, et al. Exploratory analysis of adjuvant chemotherapy effects after preoperative chemoradiotherapy and radical resection for rectal cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 557).

4. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jorgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3: CD004078.
5. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020–29.
6. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355:1114–1123, 2006.
7. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al: Enhanced tumorocidal effect of preoperative radiotherapy on rectal cancer by adding chemotherapy: Results from the 22921 EORTC randomized trial. *J Clin Oncol* 23:5620–5627, 2005.
8. Bosset JF, 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: 184–90.
9. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355:1114–1123, 2006.
10. Cionini L, Sainato A, De Paoli A, et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010; 96 (suppl 1): S113.
11. Breugom AJ, van den Broek CBM, van Gijn W et al. The value of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients after preoperative radiotherapy or chemotherapy followed by TME-surgery: the PROCTOR/SCRIPT study. *Eur J Cancer* 2013; 49 (suppl 3): S1.
12. Glynn-Jones R, Counsell N, Quirke P, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25 (7):1356–62
13. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579–88.
14. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomised trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3827–33.
15. Gresham G, Speers C, Woods R, et al. Association of time to adjuvant chemotherapy (TTAC) and overall survival among patients with rectal cancer treated with preoperative radiation. *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr 461).
16. Hong Y S, Nam B H, Jung K H, et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) in patients with locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy followed by surgery: A randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3570).
17. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюлядин С. А. Адьювантная химиотерапия после химиолучевого лечения рака прямой кишки. *Онкологическая колопроктология* 2014, № 2, стр. 5–12.
18. Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al: Adjuvant chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 49:1284–1292, 2006.
19. Pereira VSA, Reig O et al. Do we need adjuvant therapy in rectal cancer with complete pathologic response (ypT0N0) after induction chemoradiation and laparoscopic mesorectal excision? *J Clin Oncol*. Presented at the 2012 ASCO Annual Meeting, June 2012. 2012; suppl: abstr 3536.
20. Govindarajan A, Reidy D, Weiser MR, et al. Recurrence rates and prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation and total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol* (2011) 18:3666–3672.
21. Capirci C, Valentini V, Cionini L et al (2008) Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 (1):99–107.
22. Park IJ, Eng C, You YN, et al. Exploratory analysis of adjuvant chemotherapy effects after preoperative chemoradiotherapy and radical resection for rectal cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 557).
23. Beets GL, Maas M, Nelemans PJ, et al. Evaluation of response after chemoradiation for rectal cancer as a predictive factor for the benefit of adjuvant chemotherapy: A pooled analysis of 2,724 individual patients. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 4; abstr 361).
24. Ravi P, Kiran, MD, Hasan T. Kirat, et al. Is adjuvant chemotherapy really needed after curative surgery for rectal cancer patients who are node-negative after neoadjuvant chemoradiotherapy? *Ann Surg Oncol* (2012) 19:1206–1212.
25. Huh JW, Kim HR (2009) Postoperative chemotherapy after neoadjuvant chemoradiation and surgery for rectal cancer: is it essential for patients with ypT0–2N0? *J Surg Oncol* 100:387–391.
26. You KY, Huang R, Ding PR, et al. Selective use of adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients with ypN0. *Int J Colorectal Dis* DOI 10.1007/s00384–014–1831–0.
27. Kiran RP, Nisar PJ, Pelley RJ, et al. Role of routine adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy and resection in low-risk patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr e14032).
28. Chan AK, Wong AO, Langevin J, et al. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48 (3):843–56.
29. Hong Y. S., Nam B. H., Kim K. P., et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) for rectal cancer patients whose postoperative yp stage 2 or 3 after preoperative chemoradiotherapy: Updated results of 3-year disease-free survival from a randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3502).
30. Vickers MM, Mercer J, Kumar A, et al. Association of adjuvant chemotherapy with clinical outcomes in patients treated with neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3628).