

Роль адъювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии: результаты ретроспективного исследования

М.Ю. Федянин, Х.Х.-М. Эльснукеева, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, А.А. Буланов, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Е.О. Игнатова, С.С. Гордеев, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичев, З. Мамедли, М.В. Черных, В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, Н.А. Козлов, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

Цель исследования – оценить прогностическое значение клинической и патоморфологической стадий у больных раком прямой кишки, получавших предоперационную химиолучевую терапию, и эффективность адъювантной химиотерапии в данной группе пациентов.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ проспективно вводимой базы пациентов с раком прямой кишки. Были отобраны больные раком прямой кишки I–III стадий, которым проводилась предоперационная химиолучевая терапия и хирургическое лечение в отделении проктологии и клинической фармакологии и химиотерапии в период с 2004 по 2013 г. В качестве основных критериев эффективности рассматривали безрецидивную и общую выживаемость.

Результаты. Критериям отбора соответствовали 457 пациентов, адъювантная химиотерапия была проведена 98 (21,4 %) из них. Независимое отрицательное прогностическое влияние на безрецидивную выживаемость оказывали следующие факторы: наличие перинеуральной инвазии ($p < 0,01$; отношение рисков (ОР) 3,1; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,43–6,89), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение до операции ≥ 3 ($p = 0,01$; ОР 1,8; 95 % ДИ 1,37–2,42) и патоморфологическая стадия ($p < 0,01$; ОР 1,82; 95 % ДИ 1,37–2,42) (но не клиническая стадия). На общую выживаемость независимое влияние оказывали патоморфологическая стадия ($p < 0,01$; ОР 1,9; 95 % ДИ 1,30–2,65), наличие инвазии в лимфатические сосуды ($p < 0,01$; ОР 2,4; 95 % ДИ 1,27–4,59) и уровень лейкоцитов $\geq 11000/\text{мкл}$ ($p < 0,01$; ОР 13,1; 95 % ДИ 1,33–7,33). Отмечена тенденция к снижению относительного риска смерти при назначении адъювантной химиотерапии в группе уТ3N0M0 на 60 % ($p = 0,1$; ОР 0,4; 95 % ДИ 0,01–37,6). Также отмечена тенденция к улучшению показателей безрецидивной и общей выживаемости при назначении адъювантной химиотерапии в группе уТ0–4N1–2 ($p = 0,1$; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,4–1,1 и $p = 0,3$; ОР 0,3; 95 % ДИ 0,4–1,4 соответственно). Это улучшение было особенно заметно в группе уТ0–4N2M0 ($p < 0,01$; ОР 0,3; 95 % ДИ 0,14–0,70 и $p = 0,03$; ОР 0,5; 95 % ДИ 0,2–1,0 соответственно).

Заключение. При назначении адъювантной химиотерапии больным раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии лучше опираться на данные о патоморфологической стадии болезни, а не на результаты клинического стадирования.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, адъювантная химиотерапия

Для цитирования: Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Покатаев И.А. и др. Роль адъювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии: результаты ретроспективного исследования. Онкологическая колопроктология 2018;8(2):24–37.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-24-37

Role of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy: results of a retrospective study

M.Yu. Fedyanin, Kh.Kh.-M. El'snukaeva, I.A. Pokataev, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, E.O. Ignatova, S.S. Gordeev, V.A. Aliev, D.V. Kuzmichev, Z. Mamedli, M.V. Chernykh, V.V. Glebovskaya, S.I. Tkachev, N.A. Kozlov, S.A. Tjulandin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate the prognostic value of clinical and pathomorphological stages in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy and to assess the effectiveness of adjuvant chemotherapy in these patients.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of the data from a prospectively maintained database for patients with rectal cancer. The study cohort included patients with stages I–III rectal cancer that underwent preoperative chemoradiotherapy followed by surgical treatment performed in the Department of Proctology and Clinical Pharmacology and Chemotherapy between 2004 and 2013. The relapse-free and overall survival rates were assessed to estimate treatment efficacy.

Results. A total of 457 patients were eligible for the study; of them 98 patients (21.4 %) received adjuvant chemotherapy. The following independent factors were found to negatively affect relapse-free survival: perineural invasion ($p < 0.01$; hazard ratio (HR) 3.1; 95 % confi-

dence interval (CI) 1.43–6.89), preoperative neutrophil-lymphocyte ratio ≥ 3 ($p = 0.01$; HR 1.8; 95 % CI 1.37–2.42) and pathomorphological stage ($p < 0.01$; HR 1.82; 95 % CI 1.37–2.42) (but not clinical stage). The pathomorphological stage ($p < 0.01$; HR 1.9; 95 % CI 1.30–2.65), invasion into lymphatics ($p < 0.01$; HR 2.4; 95 % CI 1.27–4.59) and white blood cell count $\geq 11\ 000/\mu\text{L}$ ($p < 0.01$; HR 13.1; 95 % CI 1.33–7.33) were independently associated with poorer overall survival. We observed a trend towards a decline in the relative risk of death in patients with stage yp3N0M0 cancer in response to adjuvant chemotherapy ($p = 0.1$; HR 0.4; 95 % CI 0.01–37.6). There was also a trend towards better relapse-free and overall survival in adjuvant chemotherapy-treated patients with stage ypT0–4N1–2 ($p = 0.1$; HR 0.65; 95 % CI 0.4–1.1 and $p = 0.3$; HR 0.3; 95 % CI 0.4–1.4 respectively) and stage ypT0–4N2M0 ($p < 0.01$; HR 0.3; 95 % CI 0.14–0.70 and $p = 0.03$; HR 0.5; 95 % CI 0.2–1.0) cancer.

Conclusion. In patients with rectal cancer, the pathomorphological stage appears to be a more reliable prognostic parameter compared to the clinical stage; this should be considered when prescribing adjuvant chemotherapy to patients that underwent preoperative chemoradiotherapy.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, adjuvant chemotherapy

For citation: Fedyanin M.Yu., El'sunkaeva Kh.Kh.-M., Pokataev I.A. et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy: results of a retrospective study. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(2):24–37.

Введение

Несмотря на отсутствие доказанной эффективности адьювантной химиотерапии (АХТ), выполняемой после химиолучевой терапии (ХЛТ) при раке прямой кишки (РПК) [1], в руководстве по противоопухолевому лечению США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) рекомендуется назначать АХТ, ориентируясь на данные о распространении болезни до начала любого лечения [2]. Тогда как в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) рекомендуется назначать адьювантное лечение только в случае обнаружения при гистологическом исследовании поражения метастазами лимфатических узлов (ypN⁺) или при стадии ypT3–4N0 с факторами риска [3]. Изучение рекомендаций по лечению больных местно-распространенным РПК 8 стран (США, Норвегии, Швеции, Финляндии, Дании, Испании, Нидерландов и Великобритании) выявило, что в 2 из них рекомендуется применять АХТ после ХЛТ, в 4 – не рекомендуется послеоперационная терапия, в 2 – данный вопрос не обсуждается [4].

Таким образом, вопрос изучения необходимости проведения АХТ после ХЛТ при местно-распространенном РПК остается актуальным. Нужно ли всем пациентам проводить АХТ или же просто оставлять их под динамическим наблюдением? Следует ориентироваться на стадию заболевания до начала предоперационной ХЛТ или учитывать данные патоморфологического стадирования после неадьювантного лечения?

Цель исследования – оценить прогностическое значение клинической и патоморфологической стадий у больных РПК, получавших предоперационную ХЛТ, и эффективность АХТ в данной группе пациентов.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов терапии больных РПК I–III стадий, получавших лечение в отделении

проктологии и клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) в период с 2004 по 2013 г. Критериями включения в исследование выступали стадии опухолевого процесса I–III, проведение предоперационной ХЛТ и выполнение хирургического удаления первичной опухоли.

На амбулаторном этапе и/или при поступлении в стационар больному выполняли следующие исследования: пальцевое исследование прямой кишки, ирригографию, колоноскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, стандартные анализы крови и мочи. Больным выполняли трансректальное ультразвуковое исследование, компьютерную томографию органов брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, определение онкомаркеров крови (раково-эмбрионального антигена, СА 19-9), магнитно-резонансную томографию органов малого таза.

ХЛТ проводилась в виде дистанционной лучевой терапии. Чаще всего применялось 2D-планирование на аппаратах Philips SL-20 и SL-75-5 (Philips, Нидерланды), Clinac-2001 (Varian Medical Systems Inc., США), энергия фотонов составляла 6 или 18 МВ. Применялась методика облучения с 4 противоположащих переднезадних и боковых полей. Стандартный объем облучения включал первичную опухоль и зону регионарных лимфатических узлов. Части пациентов применялись различные схемы радиомодификации по принятой в соответствующий период времени методике в клинике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [5]. Лучевая терапия проводилась на фоне приема капецитабина либо фторафура или же внутривенных введений 5-фторурацила, некоторые пациенты получали химиотерапию по схеме FOLFOX/XELOX в редуцированных дозах [6].

Объем хирургического лечения определялся локализацией и степенью местного распространения опухоли, наличием осложнений течения заболевания. После оперативного лечения часть пациентов наблюдалась в поликлинике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, часть – по месту жительства. По показаниям пациентам назначалась АХТ, которая включала либо назначение капецитабина в дозах 1650–2500 мг/м² поверхности тела в сутки с 1-го по 14-й дни терапии 1 раз в 3 нед 6–8 курсов или в режиме Mayo, либо режимы с оксалиплатином: XELOX, mFOLFOX6, FLOX. Большинство пациентов получали химиотерапию по месту жительства, в результате чего число курсов химиотерапии и интенсивность дозового режима изучить не удалось, телефонные контакты с пациентами или их родственниками позволили только выяснить, проводилась ли химиотерапия в послеоперационном периоде.

В качестве основных критериев эффективности рассматривали безрецидивную выживаемость (БРВ), рассчитывавшуюся с момента хирургического вмешательства до прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения, и общую выживаемость (ОВ), рассчитывавшуюся с момента хирургического вмешательства до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не умер и при этом не имел прогрессирования заболевания, рассматривали как цензурированные события. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости в зависимости от статистической ситуации проводили с помощью *log-rank*-теста, теста Breslow–Wilcoxon или анализа Cox. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, при небольших выборках (≤ 5 пациентов) применяли метод Fisher. Сравнение групп по факторам, представленных численными переменными, проводили в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – *U*-критерий Mann–Whitney. При использовании перечисленных методов статистики применяли 95 % доверительный интервал (ДИ) и двустороннее значение *p*. Многофакторный анализ в случае изучения выживаемости проводили с помощью пошагового регрессионного анализа Cox. Изучали влияние на выживаемость возраста, пола, индекса массы тела, наличия первично-множественных опухолей, отягощенного наследственного анамнеза, сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца, сахарного диабета, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, бронхиальной астмы, хрониче-

ской обструктивной болезни легких, варикозной болезни вен нижних конечностей, язвенного колита, полипов толстой кишки), стадии заболевания, локализации опухоли в кишке, уровня раково-эмбрионального антигена и СА 19-9, показателей общего (абсолютное число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение, уровень гемоглобина) и биохимического анализов крови (уровни креатинина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы) перед операцией, вида оперативного вмешательства, наличия осложнений в послеоперационном периоде. Изучали влияние и морфологических признаков: патоморфологической стадии болезни, снижения стадии заболевания, характера краев резекции, изменений в лимфатических узлах (синусгистиоцитоз, липоматоз, гиперплазии фолликулов, наличие «реактивных» изменений или любых неопухолевых изменений), степени дифференцировки опухоли, наличия муцинозного или перстневидноклеточного компонента в опухоли, наличия перинеуральной инвазии, инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды, наличия воспалительных изменений в стенке кишки, числа удаленных лимфатических узлов. Статистический анализ выполняли с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20) и программы Microsoft® Excel® 2010.

Результаты

Критериям включения в исследование удовлетворяли 457 пациентов. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, средний возраст пациентов составил 56,6 года, в популяции больных несколько преобладали мужчины, сопутствующая патология была отмечена у 60,8 %. Опухоль чаще локализовалась в нижнеампулярном отделе (41,1 %) и преимущественно имела местно-распространенный характер (II–III стадии). Полный патоморфоз опухоли после проведенного лечения зарегистрирован у 6,5 % больных, снижение стадии – у 23 %. Следует отметить низкую частоту положительного края резекции – 3 %. Неопухолевые изменения в лимфатических узлах выявлены у 28 %, чаще в виде «реактивных изменений» (17,7 %). Превалировала (42,5 %) умеренная степень дифференцировки опухоли; муцинозный компонент в опухоли выявлен у 20,8 % больных; инвазия в кровеносные и лимфатические сосуды диагностирована у 4,8 и 9,2 % пациентов соответственно. Также следует подчеркнуть, что только у 16,8 % больных было изучено 12 и более лимфатических узлов. АХТ была проведена 21,4 % пациентов, преимущественно комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов (78 (79,6 %) из 98 случаев).

При медиане наблюдения 46 (2–141) мес медиана БРВ составила 104 мес (рис. 1). Медиана ОВ

Таблица 1. Характеристики больных раком прямой кишки I–II стадий, получивших предоперационную химиолучевую терапию, n = 457

Table 1. Characteristics of patients with stages I–II rectal cancer that received preoperative chemoradiotherapy, n = 457

Показатель Parameter	Значение Value	Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст (мин. – макс.; σ), лет Mean age (min – max; σ), years	56,6 (20–94; 10,3)	Степень дифференцировки, n (%): Tumor differentiation grade, n (%):	
Пол, n (%): Gender, n (%):		низкая low	25 (5,5)
мужской male	255 (55,8)	умеренная moderate	194 (42,5)
женский female	202 (44,2)	высокая high	53 (11,6)
Стадия cTNM, n (%): cTNM stage, n (%):		нет данных no data	185 (40,5)
T1–2N0M0	36 (7,9)	Инвазия в кровеносные сосуды, n (%): Invasion into blood vessels, n (%):	
T3N0M0	286 (62,6)	нет no	435 (95,2)
T4N0M0	73 (16,0)	есть yes	22 (4,8)
T1–2N1M0	4 (0,9)	Инвазия в лимфатические сосуды, n (%): Invasion into lymphatics, n (%):	
T3N1M0	21 (4,6)	нет no	415 (90,8)
T4N1M0	9 (2,0)	есть yes	42 (9,2)
T1–4N2M0	28 (6,1)	Перинеуральная инвазия, n (%): Perineural invasion, n (%):	
Локализация опухоли (см), n (%): Tumor location (cm), n (%):		нет no	442 (96,7)
2–6	188 (41,1)	есть yes	15 (3,3)
7–9	132 (28,9)	Уровень раково-эмбрионального антигена до операции (нг/мл), n (%): Preoperative level of oncofetal antigen (ng/mL), n (%):	
≥10	77 (16,8)	нет данных no data	296 (64,8)
нет данных no data	60 (13,1)	<5	55 (12,0)
Уровень раково-эмбрионального антигена до операции (нг/мл), n (%): Preoperative level of oncofetal antigen (ng/mL), n (%):		≥5	106 (23,2)
нет данных no data	296 (64,8)	Уровень СА 19-9 до операции (Ед/мл), n (%): Preoperative level of CA 19-9 (U/mL), n (%):	
<5	55 (12,0)	нет данных no data	312 (68,3)
≥5	106 (23,2)	<37	133 (29,1)
Уровень СА 19-9 до операции (Ед/мл), n (%): Preoperative level of CA 19-9 (U/mL), n (%):		≥37	12 (2,6)
нет данных no data	312 (68,3)	Стадия ypTNM, n (%): ypTNM stage, n (%):	
<37	133 (29,1)	T0N0M0	30 (6,5)
≥37	12 (2,6)	T1–2N0M0	113 (24,7)
Стадия ypTNM, n (%): ypTNM stage, n (%):		T3N0M0	144 (31,5)
T0N0M0	30 (6,5)	T4N0M0	26 (5,7)
T1–2N0M0	113 (24,7)	T0N1M0	4 (0,9)
T3N0M0	144 (31,5)	T1–2N1M0	15 (3,3)
T4N0M0	26 (5,7)	T3N1M0	67 (14,7)
T0N1M0	4 (0,9)	T4N1M0	11 (2,4)
T1–2N1M0	15 (3,3)	T1–4N2M0	47 (10,3)
T3N1M0	67 (14,7)	Снижение стадии, n (%): Decrease in stage, n (%):	
T4N1M0	11 (2,4)	полный патоморфоз complete pathomorphosis	30 (6,5)
T1–4N2M0	47 (10,3)	снижение стадии decrease in stage	105 (23,0)
Снижение стадии, n (%): Decrease in stage, n (%):		без снижения стадии no decrease in stage	322 (70,5)
полный патоморфоз complete pathomorphosis	30 (6,5)	АХТ, n (%): ACT, n (%):	
снижение стадии decrease in stage	105 (23,0)	не проводилась no	359 (78,6)
без снижения стадии no decrease in stage	322 (70,5)	проводилась yes	98 (21,4)
		Схема АХТ, n (%): ACT scheme, n (%):	
		АХТ не проводилась no ACT	359 (78,6)
		фторпиримидины fluoropyrimidines	20 (4,4)
		фторпиримидины + оксалиплатин fluoropyrimidines + oxaliplatin	78 (17,1)

Примечание. АХТ – адъювантная химиотерапия.
Note. ACT – adjuvant chemotherapy.

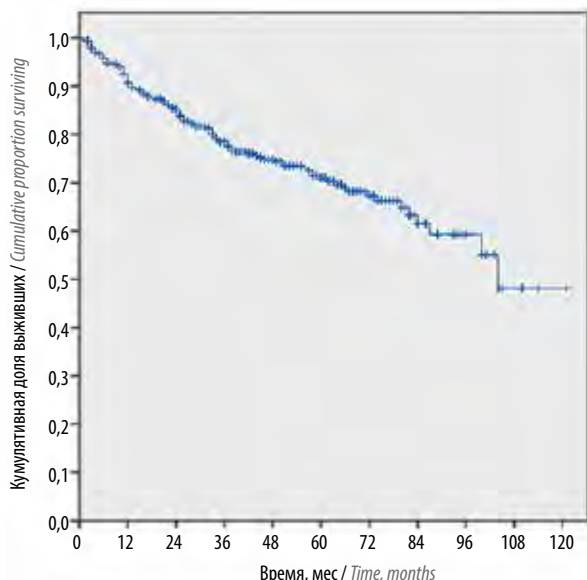


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов
Fig. 1. Relapse-free patients' survival

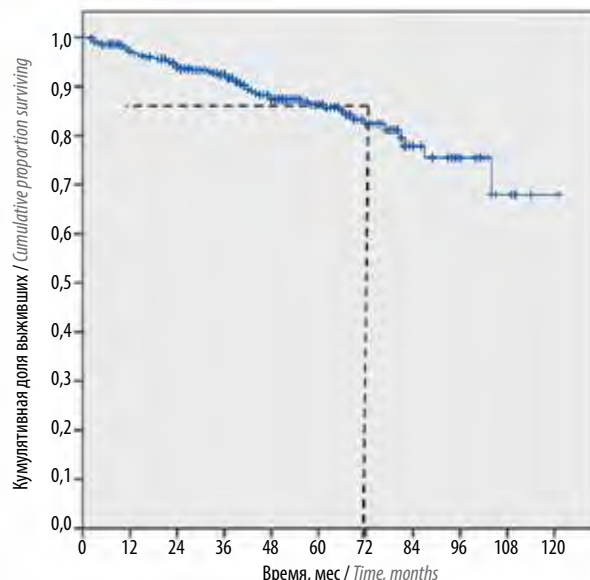


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов
Fig. 2. Overall patients' survival

достигнута не была, 5-летняя ОВ составила 86 % (стандартная ошибка $\pm 0,02$) (рис. 2).

На рис. 3 представлены показатели 5-летней ОВ в зависимости от патоморфологической стадии заболевания.

Из рис. 3 видно, что самые низкие показатели выживаемости отмечены в группе с поражением метастазами 4 и более лимфатических узлов (N2) и при степени инвазии стенки кишки T4. Так как основной причиной смерти является отдаленное метастазирование, мы отдельно изучили частоту развития рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от стадии заболевания (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что при полном лечебном патоморфозе (ypT0N0M0) и I стадии болезни (ypT1–2N0M0) появление метастазов отмечено у 6,9 и 7,9 % больных соответственно. Чаше отдаленное метастазирование регистрировалось у пациентов со стадиями T1–4N2M0 и T4N0M0: 38,4 и 30,8 % случаев соответственно.

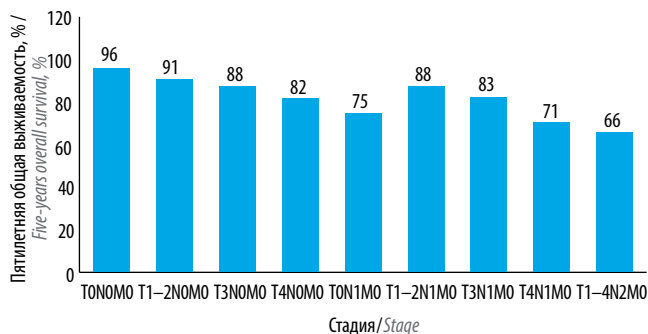


Рис. 3. Показатели 5-летней общей выживаемости пациентов в зависимости от стадии заболевания

Fig. 3. Five-year overall survival of patients depending on their tumor stage

Следует отметить низкую частоту рецидивов опухоли в зоне облучения: 0–9,1 %.

Оценено прогностическое значение перечисленных в разделе «Материалы и методы» факторов на БРВ и ОВ. Факторы, имеющие значимое влияние на выживаемость, представлены в табл. 3.

Проведенный в дальнейшем многофакторный анализ показал, что независимым отрицательным прогностическим влиянием на БРВ в данной группе пациентов обладают только 3 признака: наличие перинеуральной инвазии ($p < 0,01$; отношение рисков (ОР) 3,1, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,43–6,89), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение до операции ≥ 3 ($p = 0,01$; ОР 1,8, 95 % ДИ 1,37–2,42), патоморфологическая стадия ($p < 0,01$; ОР 1,82; 95 % ДИ 1,37–2,42).

В отношении ОВ независимое влияние оказывали патоморфологическая стадия ($p < 0,01$; ОР 1,9; 95 % ДИ 1,30–2,65), наличие инвазии в лимфатические сосуды ($p < 0,01$; ОР 2,4; 95 % ДИ 1,27–4,59), уровень лейкоцитов ≥ 11000 /мкл ($p < 0,01$; ОР 13,1; 95 % ДИ 1,33–7,33).

Таким образом, многофакторный анализ выявил преимущественное влияние на прогноз болезни патоморфологической, а не клинической стадии заболевания. Кроме того, факторами, имеющими независимое отрицательное влияние на выживаемость, помимо патоморфологической стадии заболевания, сосудистой и перинеуральной инвазии, являются и признаки воспалительных изменений – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и лейкоцитоз.

АХТ после ХЛТ при многофакторном анализе не оказывала положительного влияния на выживаемость пациентов. Даже наоборот, при анализе роли

Таблица 2. Частота развития рецидивов и отдаленных метастазов в зависимости от патоморфологической стадии заболевания
Table 2. Frequency of relapses and distant metastases depending on the pathomorphological stage of cancer

Стадия заболевания Tumor stage	Отдаленные метастазы Distant metastases		p	Рецидив Relapse		p
	нет по	есть yes		нет по	есть yes	
Клиническая (ypTNM), n (%): Clinical (ypTNM), n (%):						
T0N0M0	28 (93,1)	2 (6,9)	<0,01	30 (100)	0	0,6
T0N1M0	3 (75,0)	1 (25,0)	1,0	4 (100)	0	1,0
T1-2N0M0	104 (92,1)	9 (7,9)	<0,01	111 (98,2)	2 (1,8)	0,4
T1-2N1M0	13 (86,7)	2 (13,3)	0,7	15 (100)	0	1,0
T1-4N2M0	29 (61,6)	18 (38,4)	<0,01	44 (93,6)	3 (6,4)	0,4
T3N0M0	117 (81,3)	27 (18,7)	0,9	138 (95,8)	6 (4,2)	0,6
T3N1M0	51 (76,1)	16 (23,9)	0,3	65 (97,0)	2 (3,0)	1,0
T4N0M0	18 (69,2)	8 (30,8)	0,1	25 (96,2)	1 (3,8)	1,0
T4N1M0	9 (81,8)	2 (18,2)	1,0	10 (90,9)	1 (9,1)	0,3
Патоморфологическая, n (%): Pathomorphological, n (%):						
полный патоморфоз complete pathomorphosis	28 (93,1)	2 (6,9)	0,09	30 (100)	0	0,6
I	104 (92,1)	9 (7,9)	<0,01	111 (98,2)	2 (1,8)	0,4
II	135 (79,4)	35 (20,6)	0,4	163 (95,9)	7 (4,1)	0,6
III	105 (72,9)	39 (27,1)	<0,01	138 (95,8)	6 (4,2)	0,6

АХТ во всей популяции больных более высокие показатели выживаемости были получены в группе наблюдения: медиана БРВ в группе АХТ составила 104 мес, а в группе наблюдения достигнута не была ($p = 0,06$ по *log-rank*-тесту, $p = 0,01$ по Breslow, ОР 1,5; 95 % ДИ 0,97–2,30) (рис. 4). При этом различий в ОВ достигнуто не было: медиана продолжительности жизни в группе АХТ составила 110 мес, в группе наблюдения не была достигнута ($p = 0,5$ по *log-rank*-тесту, $p = 0,5$ по Breslow, ОР 1,2; 95 % ДИ 0,7–2,3) (рис. 5).

Такие результаты объясняются тем, что пациенты, которым проводилась АХТ, чаще имели неблагоприятные прогностические признаки (табл. 4).

Таким образом, учитывая данные многофакторного анализа о преимущественном влиянии на прогноз болезни патоморфологической стадии, дальнейший анализ эффективности АХТ необходимо было вести в зависимости от послеоперационной стадии заболевания. Тем не менее мы оценили эффективность проведения АХТ отдельно в зависимости от клинической

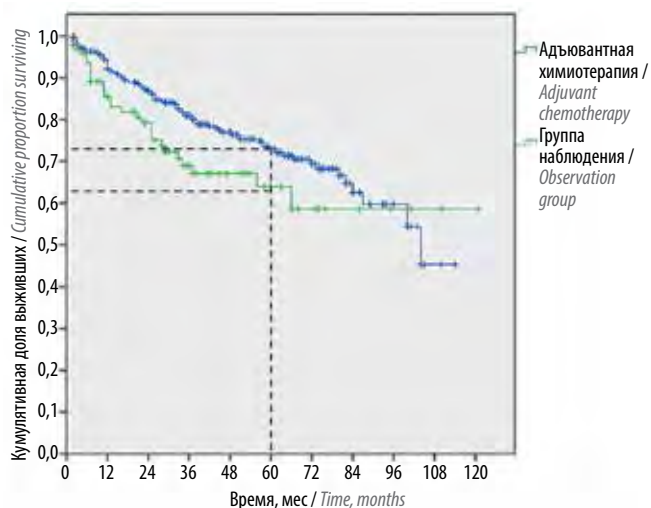


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии
Fig. 4. Relapse-free survival of patients depending on whether they received adjuvant chemotherapy

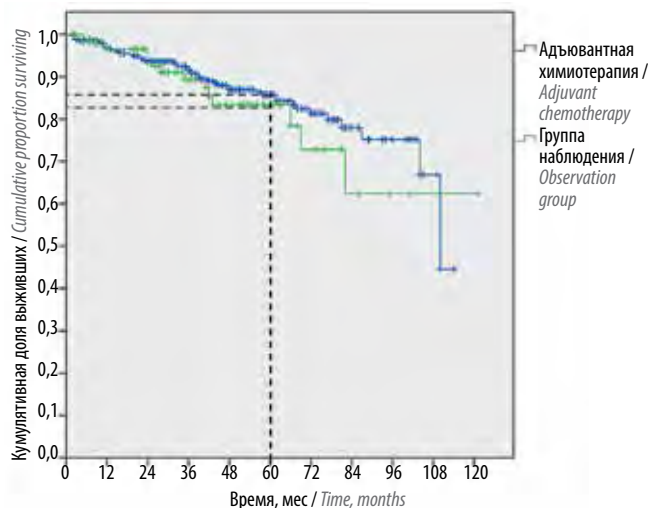


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии
Fig. 5. Overall survival of patients depending on whether they received adjuvant chemotherapy

Таблица 3. Факторы, значимо влияющие на выживаемость пациентов (результаты однофакторного анализа)
Table 3. Factors significantly associated with patient survival (results of univariate analysis)

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival		
Уровень альбумина до операции >45 г/л Preoperative serum albumin >45 g/L	0,4 (0,19–0,81)	0,01
Уровень лейкоцитов до операции ≥11 000/мкл Preoperative white blood cell count ≥11 000/μL	2,1 (1,01–4,30)	0,04
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение до операции ≥3 Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio ≥3	1,8 (1,16–2,69)	<0,01
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение до операции >235 Preoperative platelet-lymphocyte ratio >235	1,6 (1,01–2,60)	0,04
Патоморфологическая стадия Pathomorphological stage	1,84 (1,45–2,35)	0,02
Отсутствие снижения стадии после химиолучевой терапии No decrease in stage after chemoradiotherapy	1,4 (1,09–1,75)	<0,01
Наличие лечебного патоморфоза III–IV степени Grade III–IV therapeutic pathomorphosis	0,5 (0,26–0,82)	<0,01
Наличие периневральной инвазии Perineural invasion	3,5 (1,65–7,65)	<0,01
Наличие инвазии в кровеносные сосуды Invasion into blood vessels	2,3 (1,16–4,56)	0,02
Наличие инвазии в лимфатические сосуды Invasion into lymphatics	2,1 (1,24–3,41)	<0,01
Общая выживаемость Overall survival		
Уровень альбумина до операции >45 г/л Preoperative serum albumin >45 g/L	0,3 (0,10–0,90)	0,04
Число лейкоцитов до операции ≥11 000/мкл Preoperative white blood cell count ≥11 000/μL	2,9 (1,27–6,98)	0,01
Число нейтрофилов до операции ≥7 000/мкл Preoperative neutrophil count ≥7 000/μL	2,2 (1,04–4,66)	0,04
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение до операции ≥6 Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio ≥6	3,0 (1,21–7,65)	0,02
Патоморфологическая стадия Pathomorphological stage	2,0 (1,42–2,82)	0,02
Отсутствие снижения стадии после химиолучевой терапии No decrease in stage after chemoradiotherapy	1,4 (1,0–1,95)	0,06
Наличие периневральной инвазии Perineural invasion	2,7 (1,00–7,51)	0,05
Наличие инвазии в кровеносные сосуды Invasion into blood vessels	2,45 (1,05–5,74)	0,04
Наличие инвазии в лимфатические сосуды Invasion into lymphatics	2,95 (1,60–5,39)	<0,01

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии (представлены факторы с значимостью различий на уровне $p < 0,1$)

Table 4. Comparison of patients depending on whether they received adjuvant chemotherapy (factors with a significance level of $p < 0.1$)

Показатель Parameter	Адъювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy		p
	да (n = 359) yes (n = 359)	нет (n = 98) no (n = 98)	
Перфорация, n (%): Perforation, n (%): нет по есть yes	356 (99,2) 3 (0,8)	95 (96,9) 3 (3,1)	0,1
Уровень раково-эмбрионального антигена до операции (нг/мл), n (%): Preoperative level of oncofetal antigen (ng/mL), n (%): нет данных по data <5 ≥5	245 (68,2) 42 (11,7) 72 (20,1)	51 (52,0) 13 (13,3) 34 (34,7)	<0,01
Уровень СА 19-9 до операции (Ед/мл), n (%): Preoperative level of CA 19-9 (U/mL), n (%): нет данных по data <37 ≥37	257 (71,6) 94 (26,2) 8 (2,2)	55 (56,1) 39 (39,8) 4 (4,1)	0,01
Осложнения хирургии, n (%): Surgical complications, n (%): нет по есть yes	290 (80,8) 69 (19,2)	88 (89,8) 10 (10,2)	0,04
Стадия до операции, n (%): Preoperative tumor stage, n (%): I II III	34 (9,5) 283 (78,8) 42 (11,7)	2 (2,0) 76 (77,6) 20 (20,4)	<0,01
Патоморфологическая стадия, n (%): Pathomorphological stage, n (%): полный патоморфоз complete pathomorphosis I II III	29 (8,1) 108 (30,1) 157 (43,7) 65 (18,1)	1 (1,0) 5 (5,1) 13 (13,3) 79 (80,6)	<0,01
Снижение стадии после предоперационного лечения, n (%): Decrease in stage after preoperative treatment, n (%): есть yes нет по	128 (35,7) 231 (64,3)	11 (11,2) 87 (88,8)	<0,01
Край резекции, n (%): Resection margin, n (%): отрицательный negative положительный positive нет данных no data	359 (100) 0 139 (38,7)	95 (96,9) 3 (3,1) 46 (46,9)	<0,01
Муцинозный компонент в опухоли, n (%): Mucinous component in the tumor, n (%): нет по есть yes	291 (81,1) 68 (18,9)	71 (72,4) 27 (27,6)	0,06

Окончание таблицы 4
End of the table 4

Показатель Parameter	Адьювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy		p
	да (n = 359) yes (n = 359)	нет (n = 98) no (n = 98)	
Перстневидноклеточный компонент в опухоли, n (%): Signet ring cell component in the tumor, n (%): нет no есть yes	356 (99,2) 3 (0,8)	95 (96,9) 3 (3,1)	0,1
Инвазия в кровеносные сосуды, n (%): Invasion into blood vessels, n (%): нет no есть yes	349 (97,2) 10 (2,8)	86 (87,8) 12 (12,2)	<0,01
Инвазия в лимфатические сосуды, n (%): Invasion into lymphatics, n (%): нет no есть yes	337 (93,9) 22 (6,1)	78 (79,6) 20 (20,4)	<0,01
Число удаленных лимфатических узлов, n (%): Number of lymph nodes removed, n (%): <12 ≥12	307 (85,5) 52 (14,5)	73 (74,5) 25 (25,5)	0,01

Таблица 5. Влияние адьювантной химиотерапии на выживаемость пациентов в зависимости от клинической стадии заболевания
Table 5. Impact of adjuvant chemotherapy on patient survival depending on the clinical stage

Стадия cTNM cTNM stage	Группа наблюдения Control group		Группа адьювантной химиотерапии Adjuvant chemotherapy group		p	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)
	Медиана продолжительности жизни, мес Median life expectancy, months	Пятилетняя выживаемость ± стандартная ошибка, % Five-year survival ± standard deviation, %	Медиана продолжительности жизни, мес Median life expectancy, months	Пятилетняя выживаемость ± стандартная ошибка, % Five-year survival ± standard deviation, %		
Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival						
T1–2N0M0	не достигнута not reached	86 ± 0,07	не достигнута not reached	100	0,7	0,04 (0,1 >100)
T3–4N0M0	104	70 ± 0,01	не достигнута not reached	61 ± 0,07	0,1	1,5 (0,95–2,43)
T1–4N1–2M0	не достигнута not reached	66 ± 0,01	не достигнута not reached	76 ± 0,01	0,8	1,1 (0,35–3,76)
Общая выживаемость Overall survival						
T1–2N0M0	не достигнута not reached	97 ± 0,03	не достигнута not reached	100	0,9	0,05 (0,1 >100)
T3–4N0M0	110	84 ± 0,01	не достигнута not reached	84 ± 0,05	0,6	1,2 (0,64–2,31)
T1–4N1–2M0	не достигнута not reached	87 ± 0,06	не достигнута not reached	77 ± 0,15	0,9	1,1 (0,19–5,92)

Таблица 6. Влияние адъювантной химиотерапии на выживаемость пациентов в зависимости от патоморфологической стадии заболевания
Table 6. Impact of adjuvant chemotherapy on patient survival depending on the pathomorphological stage

Стадия ypTNM ypTNM stage	Группа наблюдения Control group		Группа адъювантной химиотерапии Adjuvant chemotherapy group		p	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интер- вал) Hazard ratio (95 % confi- dence interval)
	Медиана про- должительности жизни, мес Median life expectancy, months	Пятилетняя выжи- ваемость ± стан- дартная ошибка, % Five-year survival ± standard deviation, %	Медиана про- должительности жизни, мес Median life expectancy, months	Пятилетняя выжи- ваемость ± стан- дартная ошибка, % Five-year survival ± standard deviation, %		
Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival						
T0N0M0	не достигнута not reached	96 ± 0,01	— *	—	—	—
T1–2N0M0	не достигнута not reached	87 ± 0,03	не достигнута not reached	75 ± 0,2	0,3	2,6 (0,3–20,6)
T3–4N0M0	104	72 ± 0,03	не достигнута not reached	81 ± 0,1	0,6	0,7 (0,17–2,92)
T0–4N1–2M0	51	50 ± 0,04	не достигнута not reached	62 ± 0,2	0,1	0,65 (0,4–1,1)
Общая выживаемость Overall survival						
T0N0M0	не достигнута not reached	95 ± 0,04	не достигнута not reached	100	0,9	0,05 (0,1 >100)
T1–2N0M0	не достигнута not reached	91 ± 0,03	не достигнута not reached	100	0,7	0,05 (0,1 >100)
T3–4N0M0	110	87 ± 0,02	не достигнута not reached	100	0,1	0,4 (0,01–37,60)
T0–4N1–2M0	не достигнута not reached	68 ± 0,08	не достигнута not reached	80 ± 0,08	0,3	0,3 (0,4–1,4)

*Только 1 пациент.

*Only 1 patient.

стадии болезни и от результатов патоморфологическо-го стадирования (табл. 5, 6).

Из табл. 5 видно, что показатели медиан и 5-летних БРВ и ОВ значимо не различались между группами пациентов, получавших АХТ, и тех, кто был оставлен под динамическим наблюдением.

Как видно из табл. 6, при полном лечебном патоморфозе после завершения предоперационной ХЛТ в отсутствие АХТ ($n = 29$) показатели выживаемости превышают 95 %. Следовательно, проведение какого-либо адъювантного лечения нецелесообразно. Также и при I стадии проведение АХТ не улучшило результаты лечения. Наибольшая польза от назначения АХТ отмечена у пациентов со стадией ypT3–4N0M0 (рис. 6, 7).

Относительный риск смерти от назначения АХТ (13 случаев против 157 случаев в группе наблюдения) в данной группе больных снизился на 60 % (ОР 0,4; 95 % ДИ 0,01–37,60; $p = 0,1$). Также отмечена тенденция к улучшению показателей БРВ и ОВ от назначения АХТ в группе пациентов со стадией заболевания

ypT0–4N1–2 (79 случаев против 65 в группе наблюдения): $p = 0,1$; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,4–1,1 и $p = 0,3$; ОР 0,3; 95 % ДИ 0,4–1,4 соответственно. Особенно это заметно при стадии ypT0–4N2M0. Так, медиана БРВ и продолжительности жизни в группе АХТ ($n = 26$) составила 66 и 82 мес соответственно, тогда как в группе наблюдения ($n = 21$) – 16 и 62 мес ($p < 0,01$; ОР 0,3; 95 % ДИ 0,14–0,70 и $p = 0,03$; ОР 0,5; 95 % ДИ 0,2–1,0 соответственно). Пятилетняя ОВ в группе АХТ составила 75 % (стандартная ошибка ±0,2), в группе наблюдения – 52 % (стандартная ошибка ±0,1) (рис. 8, 9).

Таким образом, при II стадии болезни, основываясь на данных патоморфологического исследования операционного материала, не выявлено улучшения показателей БРВ в группе АХТ, однако ОВ была выше при проведении послеоперационного лечения. Следует отметить, что полученные различия в выживаемости в пользу АХТ достигнуты в условиях превалирования неблагоприятных факторов прогноза в группе АХТ. При III стадии болезни, основываясь на данных патоморфологического исследования

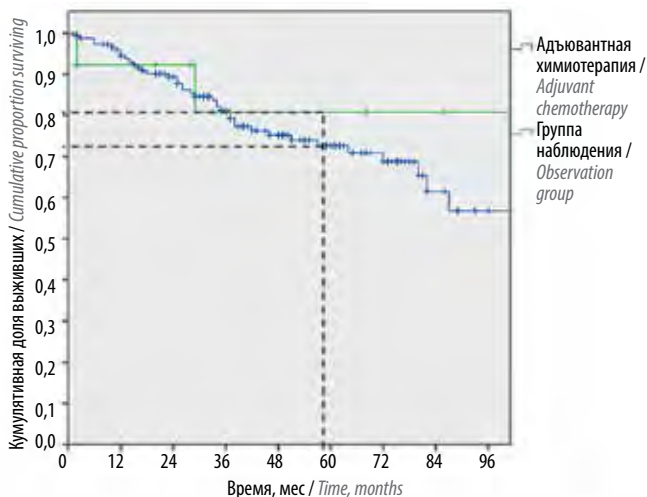


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость пациентов со стадией заболевания $ypT3-4N0M0$ в зависимости от назначения адъювантной химиотерапии

Fig. 6. Relapse-free survival of patients with stage $ypT3-4N0M0$ cancer depending on whether they received adjuvant chemotherapy

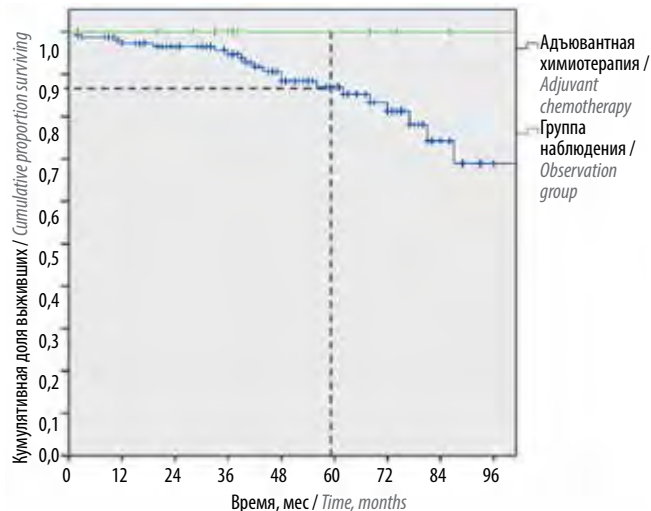


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов со стадией заболевания $ypT3-4N0M0$ в зависимости от назначения адъювантной химиотерапии

Fig. 7. Overall survival of patients with stage $ypT3-4N0M0$ cancer depending on whether they received adjuvant chemotherapy

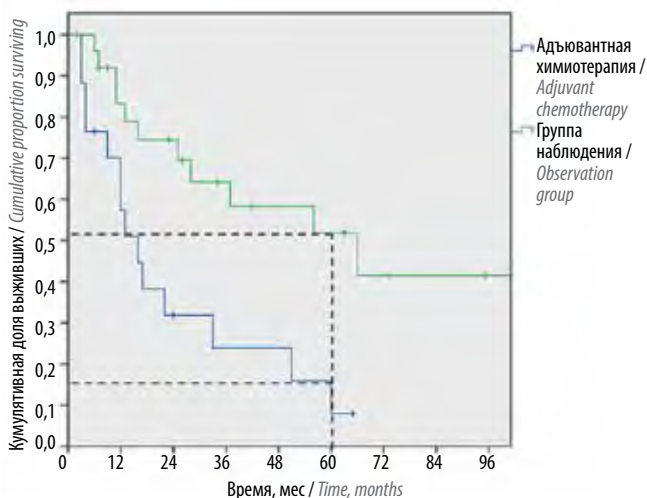


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость пациентов со стадией заболевания $ypT1-4N2M0$ в зависимости от назначения адъювантной химиотерапии

Fig. 8. Relapse-free survival of patients with stage $ypT1-4N2M0$ cancer depending on whether they received adjuvant chemotherapy

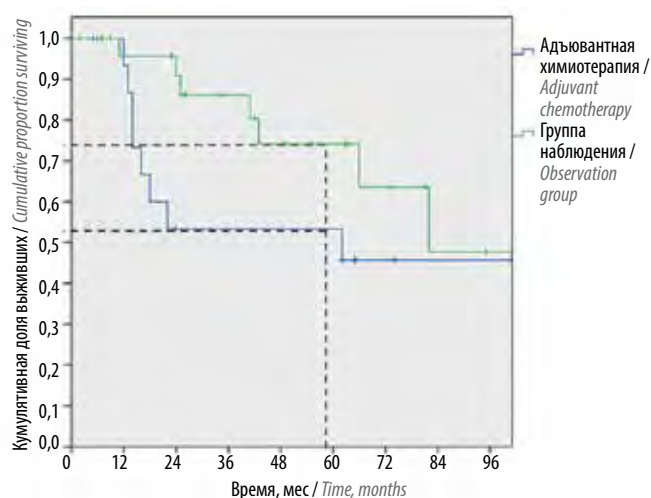


Рис. 9. Общая выживаемость пациентов со стадией заболевания $ypT1-4N2M0$ в зависимости от назначения адъювантной химиотерапии

Fig. 9. Overall survival of patients with stage $ypT1-4N2M0$ cancer depending on whether they received adjuvant chemotherapy

операционного материала, необходимо назначение АХТ, так как это приведет к улучшению показателей 5-летних БРВ и ОВ на 12 %, особенно при стадии заболевания $ypT1-4N2M0$.

Обсуждение

В нашей работе подтвердилась необходимость дифференцированного подхода к назначению АХТ после предоперационной ХЛТ при РПК, как и в других ретроспективных анализах. У больных местнораспространенным РПК при полном патоморфозе опухоли по данным патоморфологического

исследования операционного материала, не получавших АХТ, показатели ОВ превышают 95 %. Следовательно, проведение какого-либо послеоперационного лечения в данном случае нецелесообразно. К аналогичному выводу пришли и некоторые зарубежные исследователи. Так, по данным А. Govindarajan и соавт., частота прогрессирования болезни в группе $ypT0N0$ составила всего 2,7 % [7]. В других работах сообщается о частоте прогрессирования заболевания при полном лечебном патоморфозе не более 5 % [8–10]. Проведение АХТ в данной группе пациентов также не снижает относительный

риск прогрессирования и риск смерти [10–13]. Совокупный анализ работ, посвященных данной группе больных, был проведен М. Маас и соавт. Исследователям удалось оценить эффективность АХТ в сравнении с группой наблюдения у 898 больных с полным патоморфозом опухоли. Большинству пациентов (67,7 %) не проводилось послеоперационного лечения. Как и в предыдущих работах, АХТ не показала своей эффективности в отношении выживаемости без признаков болезни (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,53–1,69). Отмечено незначимое увеличение ОБ (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,48–1,59) и незначимое ухудшение БРВ (ОР 1,25; 95 % ДИ 0,68–2,29) в группе АХТ [14].

Исключением из общего списка работ могут являться результаты анализа популяционного регистра по лечению онкологических заболеваний США – National Cancer Database. Среди всех пациентов (с 2006 по 2012 г.) с полным патоморфологическим эффектом после ХЛТ ($n = 2764$) 772 (28,4 %) больным проводилась АХТ, остальные находились под динамическим наблюдением. АХТ значимо чаще выполнялась в академических учреждениях, при наличии частной страховки, в период 2010–2012 гг., чаще лицам молодого возраста, при более распространенной опухоли (сТ3/4N⁺). Также период между окончанием ХЛТ и хирургическим лечением был короче среди пациентов, которым назначалась АХТ. Авторы выделили 741 пациента, получившего АХТ, и 741 пациента, не получавшего послеоперационное лечение, с аналогичными показателями Т, N и сроками между окончанием ХЛТ и выполнением хирургического лечения. При медиане наблюдения 39 мес показатели 1-, 3- и 5-летней ОБ составили соответственно 99,7; 97,1 и 94,7 % в группе АХТ и 99,2; 93,6 и 88,4 % – в группе наблюдения ($p = 0,005$; ОР 0,5; 95 % ДИ 0,32–0,79). При подгрупповом анализе отмечено более выраженное значение АХТ в группе больных с опухолями Т3–4N⁺ (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,25–0,91). Однако в данной работе не представлены режимы АХТ и ее влияние на показатели БРВ [15]. Улучшение же ОБ может быть обусловлено более молодым возрастом пациентов в группе АХТ. Таким образом, при полном патоморфозе возможно как наблюдение, так и проведение АХТ (после обсуждения с пациентом, если он настроен на лечение).

В нашем исследовании у больных местно-распространенным РПК при II стадии болезни по данным патоморфологического исследования операционного материала не было выявлено улучшения показателей БРВ в группе АХТ, однако ОБ была выше при проведении послеоперационного лечения. В ряде крупных

ретроспективных работ также отмечено существенное снижение относительного риска смерти при проведении АХТ (ОР 0,29; ОР 0,61) [11–13]. Поэтому мы придерживаемся тактики назначения тех же химиопрепаратов, которые применялись совместно с лучевой терапией на дооперационном этапе. Чаще всего это фторпиримидины в качестве монотерапии.

Больным местно-распространенным РПК при III стадии болезни по данным патоморфологического исследования операционного материала необходимо назначение АХТ, так как это приводит к улучшению показателей 5-летних БРВ и ОБ на 12 %. Оптимальной схемой АХТ при II или III стадии болезни мы считаем режимы XELOX/FOLFOX суммарным сроком до 6 мес, включая и сроки ХЛТ. Такой подход поддерживается результатами единственного к настоящему времени проспективного рандомизированного исследования ADORE. В этом южнокорейском проспективном исследовании II фазы 320 больных РПК стадии II (урТ3–4/урN0) или III (любая урТ/урN1–2) после предоперационной ХЛТ были рандомизированы на 2 группы, в одной группе пациенты получили 8 курсов АХТ по схеме FOLFOX, в другой – по схеме лейковорин + 5-фторурацил. Трехлетняя БРВ в группе FOLFOX составила 71,6 % против 62,9 % в группе лейковорин + 5-фторурацил (ОР 0,657; 95 % ДИ 0,434–0,994; $p = 0,047$). При этом эффект назначения режима FOLFOX сохранялся вне зависимости от стадии болезни [16].

Нам не удалось выявить корреляцию между эффективностью АХТ и снижением стадии заболевания после проведенного лечения, как это было показано в других работах [17, 18], возможно, это связано с тем, что магнитно-резонансная томография в начале 2000-х годов в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина редко применялась на предоперационном этапе в стадировании РПК.

Недостатками нашего исследования являются его ретроспективный характер и различные варианты АХТ – фторпиримидины или их сочетание с оксалиплатином. Также большинству пациентов химиотерапия проводилась по месту жительства, в результате чего нам не удалось оценить ни число курсов лечения, ни дозовую интенсивность терапии.

Заключение

Тем не менее полученные результаты соответствуют данным большинства работ, выполненных в мировых специализированных центрах, и подчеркивают необходимость дифференцированного подхода в назначении АХТ больным РПК после проведенной ХЛТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Адьювантная химиотерапия после химиолучевого лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология 2014;(2):5–12. [Fedyanin M.Yu., Tryanin A.A., Tlulandin S.A. Adjuvant chemotherapy after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2014;(2):5–12. (In Russ.)].
2. Rectal cancer. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology. Version 3.2017. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
3. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv22–40. PMID: 28881920. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
4. Poulsen L.O., Qvortrup C., Pfeiffer P. et al. Review on adjuvant chemotherapy for rectal cancer - why do treatment guidelines differ so much? *Acta Oncol* 2015;54(4):437–46. PMID: 25597332. DOI: 10.3109/0284186X.2014.993768.
5. Гордеев С.С. Варианты неoadьювантной химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Gordeev S.S. Variants of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2013. (In Russ.)].
6. Алиев В.А. Выбор тактики лечения больных колоректальным раком с синхронными отдаленными метастазами. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. [Aliev V.A. Choosing an optimal treatment strategy in colorectal cancer patients with synchronous distant metastases. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2015. (In Russ.)].
7. Govindarajan A., Reidy D., Weiser M.R. et al. Recurrence rates and prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation and total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3666–72. PMID: 21590450. DOI: 10.1245/s10434-011-1788-y.
8. Das P., Skibber J.M., Rodriguez-Bigas M.A. et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2006;29(3):219–24. PMID: 16755173. DOI: 10.1097/01.coc.0000214930.78200.4a.
9. Janjan N.A., Crane C., Feig B.W. et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24(2):107–12. PMID: 11319280.
10. Glynne-Jones R., Cuncell N., Meadows M. et al. CHRONICLE: a phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomizing postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 2014;25(7):1356–62. PMID: 24718885. DOI: 10.1093/annonc/mdu147.
11. Reinel H., Schäßburger K., Meyer D. et al. 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) as postoperative adjuvant chemotherapy (CT) for node-positive rectal cancer after radiochemotherapy (R-CT) and surgery. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):e14125. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e14125.
12. Hofheinz R.D., 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(6):579–88. PMID: 22503032. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X.
13. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. 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. PMID: 23008301. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
14. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: a pooled analysis of 3 313 patients. *Int J Cancer* 2015;137(1):212–20. PMID: 25418551. DOI: 10.1002/ijc.29355.
15. Polanco P.M., Mokdad A.A., Zhu H. et al. Association of adjuvant chemotherapy with overall survival in patients with rectal cancer and pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy and resection. *JAMA Oncol* 2018. PMID: 29710272. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0231.
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* 2013;31(Suppl):abstr.3570.
17. Rödel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):679–87. PMID: 22627104 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70187-0
18. 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* 2013;31(4 Suppl):461. DOI: 10.1200/jco.2013.31.4_suppl.461.

Вклад авторов

М.Ю. Федянин: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, лечение пациентов, анализ полученных данных, написание статьи;

Х.Х.-М. Эльснукеева, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, А.А. Буланов, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Е.О. Игнатова, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичев, З. Мамедли, М.В. Черных, В.В. Глебовская, С.И. Ткачев: лечение пациентов;

С.С. Гордеев: лечение пациентов, научное редактирование;

Н.А. Козлов: патоморфологическое исследование;

С.А. Тюляндин: лечение пациентов, научное редактирование.

Authors' contributions

M. Yu. Fedyanin: developing the research design, obtaining data for analysis, treatment of patients, analysis of the obtained data, article writing;

Kh. Kh.-M. El'sunkaeva, I.A. Pokataev, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, E.O. Ignatova,, V.A. Aliev, D.V. Kuzmichev, Z. Mamedli, M.V. Chernykh, V.V. Glebovskaya, S.I. Tkachev: treatment of patients; S.S. Gordeev: treatment of patients, scientific editing; N.A. Kozlov: pathomorphological examination; S.A. Tjulandin: treatment of patients, scientific editing.

ORCID авторов

М.Ю. Федянин: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.А. Тюляндин: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

С.С. Гордеев: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

ORCID of authors

M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

S.A. Tjulandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 26.04.2018. **Принята к публикации:** 29.05.2018.

Article received: 26.04.2018. **Accepted for publication:** 29.05.2018.