

Неoadъювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки в режиме гипофракционирования (клиническое наблюдение)

С.И. Ткачев, А.С. Абдужаппаров, В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков, Ж.М. Мадьяров

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

Контакты: Аброр Сулайманович Абдужаппаров md.abror@mail.ru

В данной статье продемонстрирован опыт успешного лечения больного местно-распространенным раком прямой кишки, получившего комбинированное лечение с нестандартным курсом неoadъювантной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования по пролонгированной программе, у которого после окончания курса химиолучевой терапии отмечен полный клинический ответ со стороны опухоли.

Ключевые слова: местно-распространенный рак прямой кишки, неoadъювантная химиолучевая терапия, гипофракционный курс, полный клинический ответ

Для цитирования: Ткачев С.И., Абдужаппаров А.С., Алиев В.А. и др. Неoadъювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки в режиме гипофракционирования (клиническое наблюдение). Тазовая хирургия и онкология 2019;9(4):48–56.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-48-56

Neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced colorectal cancer in hypofractionation mode (case report)

S.I. Tkachev, A.S. Abduzhapparov, V.A. Aliev, Yu.A. Barsukov, J.M. Madyarov

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

This article demonstrates the experience of successful treatment of a patient with locally advanced rectal cancer, who received a combined treatment with a non-standard course of chemoradiotherapy in hypofractionation mode according to a prolonged program. After the end of a course of chemoradiation received the complete clinical response of the tumor.

Key words: local-advanced rectal cancer, neoadjuvant chemoradiation therapy, hypofractional course, complete clinical response

For citation: Tkachev S.I., Abduzhapparov A.S., Aliev V.A. et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced colorectal cancer in hypofractionation mode (case report). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9(4):48–56.

Лечение местно-распространенного рака прямой кишки (РПК) представляет собой комплексную проблему, требующую слаженной работы целой команды специалистов-онкологов различного профиля. В результате проведенных ранее многочисленных исследований комплексный подход, состоящий из неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с фторпиримидинами, последующей операции и адъювантной химиотерапии, стал основным для больных местно-распространенным РПК [1]. При полноценной реализации такого подхода уровень локальных рецидивов не превышает 10 %, общая 5-летняя выживаемость пациентов с местно-распространенной формой заболевания достигает 76 % [2]. Дальнейшим направлением клинических исследований в основном

стал поиск более эффективных режимов предоперационной ХЛТ.

Для больных нерезектабельным местно-распространенным РПК предоперационная ХЛТ по пролонгированному курсу является стандартом лечения и большинству из этих пациентов позволяет провести операции в объеме R0 [3].

Неoadъювантную лучевую терапию (ЛТ) в комбинации с химиотерапией, базирующейся на использовании фторпиримидинов в качестве радиосенсибилизатора, последующей операцией и адъювантной химиотерапией можно назвать современным стандартом лечения больных местно-распространенным РПК [4].

По данным литературы, основным вариантом гипофракционного режима ЛТ больных РПК является

короткий курс предоперационной ЛТ с общей дозой 25 Гр из расчета 5 Гр за фракцию в течение 1 нед с последующим немедленным хирургическим вмешательством (<10 дней от 1-й радиационной фракции). Короткий курс ЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством является альтернативой традиционному короткому курсу ЛТ с немедленным хирургическим вмешательством, обеспечивающей схожие онкологические результаты [5]. На практике существует широкий разброс сроков выполнения операции (4–12 нед). Были проведены проспективные исследования, в одном из которых больные после пролонгированных курсов ХЛТ были рандомизированы между 6 и 12 нед после ЛТ, а в другом – между 7 и 11 нед. Результаты показали, что более длительный интервал увеличивает частоту полного морфологического ответа (pCR) и не увеличивает частоту хирургических осложнений [6, 7].

Метод комплексного лечения больных РПК, предложенный в 2009 г. Ю.А. Барсуковым и соавт., предполагает включение в схемы неoadьювантной ЛТ наряду с программой полирадиомодификации противоопухолевых препаратов фторпиримидинового ряда [8]. Комплексная терапия, где в качестве радиомодификаторов использовались локальная сверхвысокочастотная гипертермия, внутривенное введение полимерной композиции метронидазола и капецитабин, была проведена 188 пациентам (рис. 1).

Эффективность лечения сопоставлена с результатами лечения 913 пациентов, из которых 393 подверглись только хирургическому вмешательству, а 520 получили комбинированное лечение в различных вариантах. Отдаленные результаты показали, что использование комплексной программы особенно

эффективно в лечении больных с запущенными стадиями РПК, при которых было отмечено достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов на 2,2 % и отдаленных метастазов на 0,7 % по сравнению с группами пациентов, получивших только хирургическое и комбинированное лечение. Комплексный подход в лечении больных достоверно улучшал показатели 5-летней безрецидивной выживаемости до 92,8 % по сравнению с больными, получившими комбинированное и только хирургическое лечение (60,2 и 55,2 % соответственно) [8].

Гипофракционный режим ЛТ по пролонгированной программе (разовая очаговая доза (РОД) 4 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 40 Гр), предложенный ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, на данный момент не имеет аналогов в мире. В отличие от короткого курса предоперационной ЛТ, пролонгированный курс в режиме гипофракционирования по эквивалентной дозе не уступает классическому фракционированию (РОД 1,8–2,0 Гр, СОД 50–56 Гр), что позволяет подвести значительно более высокую дозу ионизирующего излучения на опухоль и зону регионарного метастазирования.

Пока не будет получено клинических данных, достаточных для оценки противоопухолевого эффекта различных режимов гипофракционирования, дозы на гистограмме «доза – объем» следует преобразовывать к стандартному фракционированию с $d = 1,8–2,0$ Гр, используя линейно-квадратичную модель с соотношением для прямой кишки $\alpha/\beta = 3$ Гр. Хотя некоторые авторы предлагали применять для прямой кишки значение $\alpha/\beta = 5,4$ Гр, выбор значения $\alpha/\beta = 3$ Гр остается разумной консервативной оценкой [9]. Благодаря этому данную линейно-квадратичную

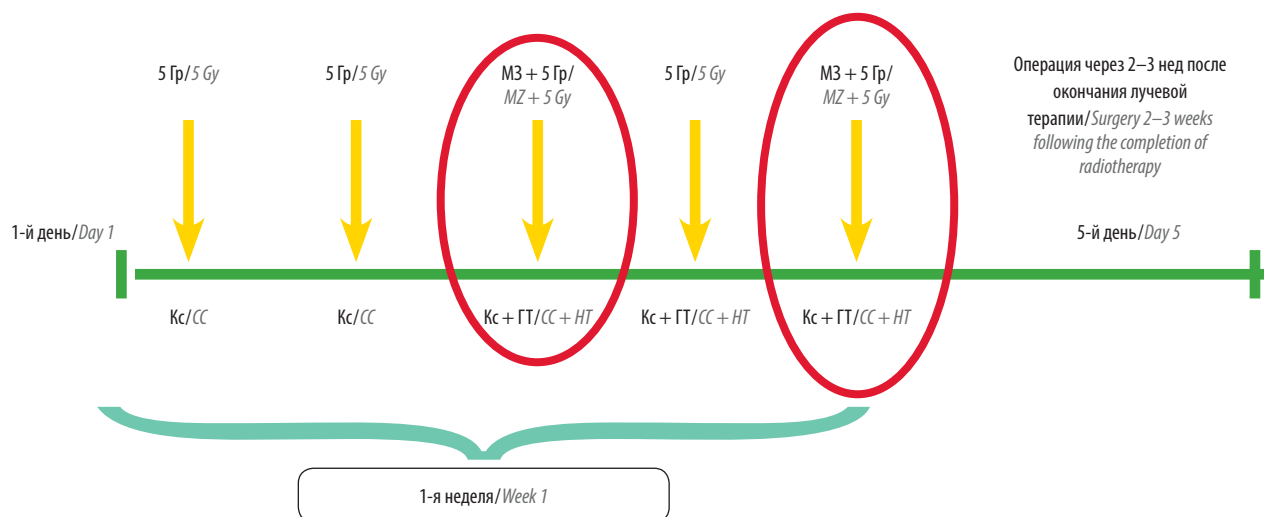


Рис. 1. Схема комплексного лечения больных раком прямой кишки. M3 – метронидазол 10 г/м², Kc – капецитабин (кселода) 1,5 г/м², ГТ – локальная сверхвысокочастотная гипертермия

Fig. 1. Scheme of comprehensive treatment of patients with rectal cancer. MZ – metronidazole 10 g/m², CC – capecitabine (xeloda) 1.5 g/m², HT – local microwave hyperthermia

модель следует применять для оценки вероятности повреждения органов таза, используя гистограмму «доза—объем» с поправкой по линейно-квадратичной модели.

Отделение ЛТ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России имеет значительный опыт наблюдений за пациентами с местно-распространенным РПК, прошедшими курс неoadъювантной ХЛТ в режиме гипофракционирования. Показательным можно считать представленное ниже клиническое наблюдение пациента, прошедшего курс неoadъювантной ХЛТ, после которого был отмечен полный клинический ответ опухоли.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 54 лет, в ноябре 2015 г. обратился с жалобами на дискомфорт в прямой кишке, периодическое выделение крови с калом, тенезмы. Комплексно обследован.

Per rectum: на 5 см от аноректальной линии по передней полуокружности прямой кишки определяется нижний полюс опухоли.

Ректоскопия: в нижнеампулярном отделе прямой кишки по передней полуокружности определяется нижний полюс бугристой, при контакте кровоточащей опухоли.

Колоноскопия: на 4–5 см от края ануса определяется опухоль с изъязвленной поверхностью около 5 см в диаметре, занимающая 2/3 окружности кишки. Взята биопсия. Гистологическое заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, проведенной 25.11.2015, приведены в табл. 1 и на рис. 2.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и ультразвуковое исследование брюшной полости: данных, указывающих на наличие отдаленных метастазов, не выявлено.

На основании результатов клинико-лабораторных, лучевых и инструментальных методов диагностики пациенту был поставлен диагноз: местно-распространенный РПК T3dN2bM0, IIIc стадия.

Случай обсужден мультидисциплинарной командой; учитывая локализацию и местное распространение опухоли, стадию заболевания, наличие факторов риска (CRM+, EMVI+), рекомендовано на I-м этапе провести пациенту неoadъювантную ХЛТ в режиме гипофракционирования в РОД 4 Гр 3 раза в неделю до СОД 40 Гр (используя таблицу eLQ при вычислении эквивалентной дозы на первичную опухоль для стандартного режима при выборе значения $\alpha/\beta = 3$ Гр; соответственно СОД = 56 и Гр) в комбинации с капецитабином 1650 мг/м² ежедневно.

С 07.12.2015 по 28.12.2015 пациенту проведена дистанционная ЛТ (РОД 4 Гр 3 раза в неделю) на линейном ускорителе электронов Clinac 2300. СОД на область первичной опухоли и регионарные лимфатические узлы составила 32 Гр (44,8 и Гр) за первые 8 фракций, использовалась технология VMAT, фотоны энергией 6 МэВ. СОД на область первичной опухоли и зону ее распространения, а также на пораженные лимфатические узлы доведена

Таблица 1. Результаты магнитно-резонансной томографии органов малого таза пациента А. до начала комплексного лечения
Table 1. Results of magnetic resonance imaging of the pelvis of patient A. before comprehensive treatment

Показатель Parameter	Данные магнитно-резонансной томографии MRI findings
Дистальный край Distal margin	47 мм от анального края 47 mm from the anal margin
Протяженность Length	57 мм 57 mm
T	На 9–3 ч условного циферблата инфильтрирует мезоректальную фасцию. Инвазия опухоли в мезоректальную клетчатку 16 мм Infiltration of the mesorectal fascia at 9–3 o'clock. Tumor invasion into mesorectal tissue (16 mm)
N+	Не менее 10 лимфатических узлов размерами до 14 × 9 мм. В запирающей области слева единичный лимфатический узел размером до 6 мм At least ten 14 × 9 mm lymph nodes. One lymph node <6 mm in the left obturator area
CRM	+ (0 мм до мезоректальной фасции за счет пораженного лимфатического узла) + (0 mm to the mesorectal fascia due to the affected lymph node)
EMVI	+ (определяется инвазия экстрамуральных сосудов малого и среднего калибра) + (extramural vascular invasion (small and medium vessels))
МРТ-стадия MRI stage	mrT3dN2bM0

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография.
Note. MRI — magnetic resonance imaging.

до 40 Гр (56 и Гр) по методике 3D CRT фотонами энергией 18 МэВ за 2 фракции.

Границы объема облучения были следующими: верхняя граница — на уровне позвонка L5, нижняя граница — на 3 см ниже дистального края первичной опухоли. Объем облучения — GTV (gross tumor volume): весь объем опухоли и зона ее распространения, пораженные регионарные

лимфатические узлы, определяемые по данным обследования (МРТ, КТ). Объем лучевого воздействия за первые 8 фракций включал всю мезоректальную клетчатку и все регионарные лимфатические узлы (по ходу общих, внутренних и наружных сосудов), а также запирательные лимфатические узлы (клинический объем опухоли I — CTV1, СОД 32 Гр (рис. 3)). В объем дополнительного

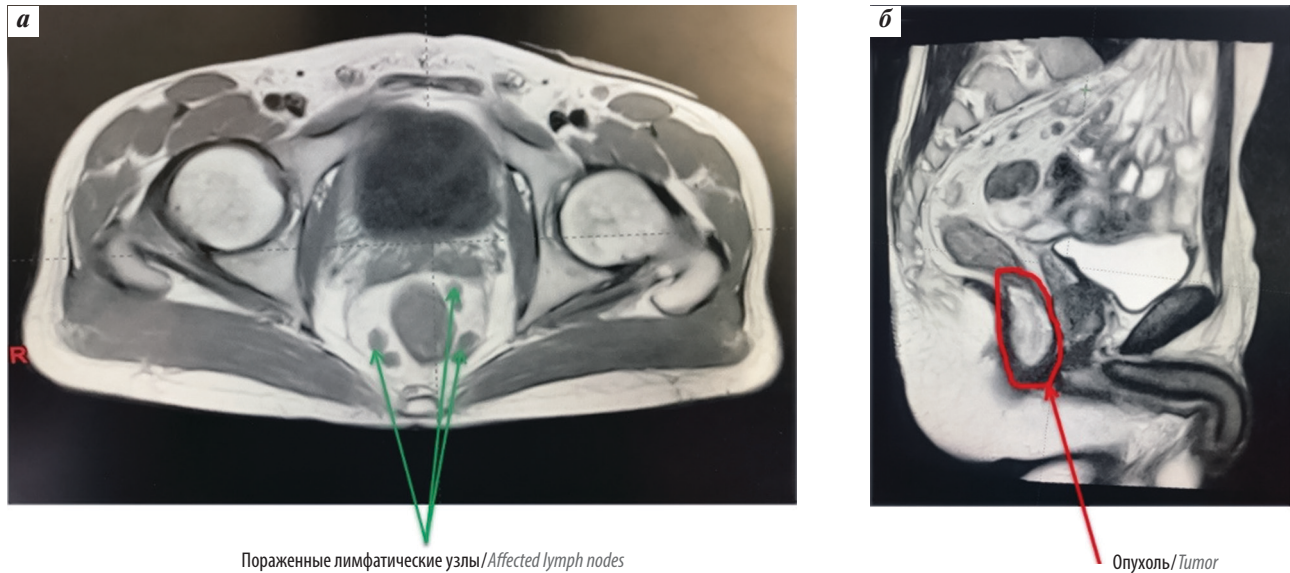


Рис. 2. Данные магнитно-резонансной томографии органов малого таза пациента А. до начала комплексного лечения: а — на аксиальном срезе стрелками обозначены подозрительные на метастазы пораженные лимфатические узлы размерами до 14 мм в диаметре; б — на сагиттальном срезе стрелкой обозначена опухоль прямой кишки

Fig. 2. Patient A. Magnetic resonance images of the pelvis before comprehensive treatment: a — axial view: affected lymph nodes up to 14 mm in diameter (suspected metastases; arrows); б — sagittal view: rectal tumor (arrow)

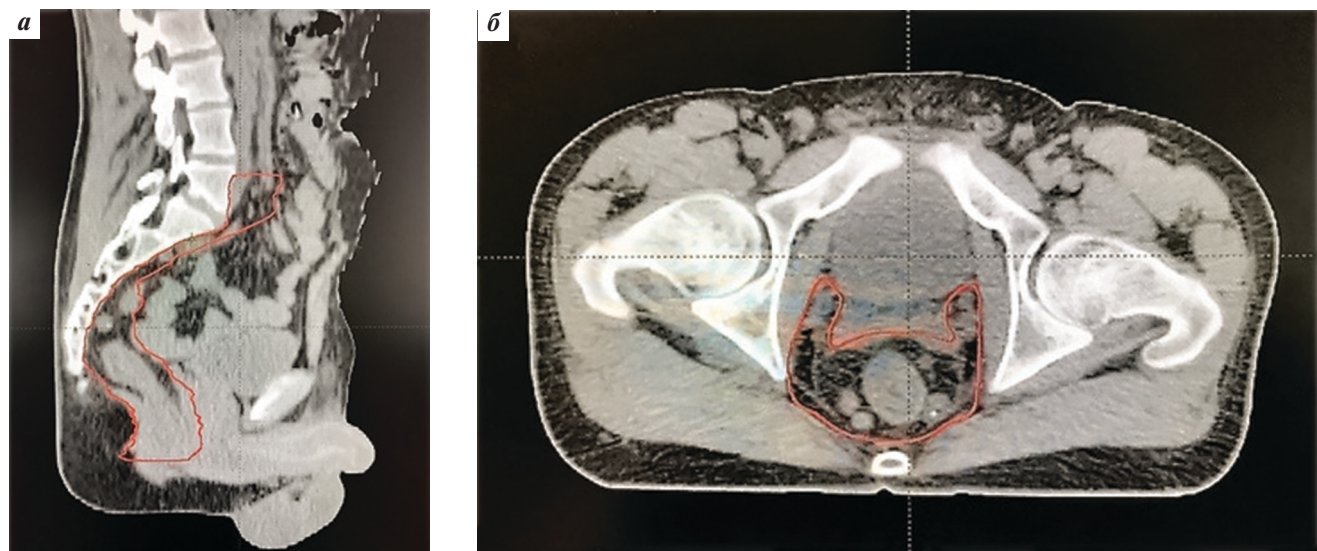


Рис. 3. Объем облучения CTV1, СОД 32 Гр: а — на сагиттальном срезе мультиспиральной компьютерной томографии клинический объем CTV1 (красный контур) захватывает весь мезоректум и все регионарные лимфатические узлы прямой кишки; б — на аксиальном срезе на уровне 2 см выше от т. puborectalis клинический объем CTV1 (красный контур) включает первичную опухоль и мезоректальную клетчатку с 4 подозрительными на опухолевое поражение лимфатическими узлами

Fig. 3. Target volume CTV1; total dose 32 Gy: а — sagittal multislice computed tomography image: the tumor (CTV1; red contour) involves the entire mesorectum and all regional lymph nodes of the rectum; б — axial view: 2 mm above the m. puborectalis, CTV1 (red contour) includes the primary tumor and mesorectal tissue with 4 affected lymph nodes (suspected metastases)

лучевого воздействия за 2 последние фракции СТВ2, включающие GTV с минимальным отступом от определяемых на МРТ границ опухоли прямой кишки дистально и проксимально на 2 см, включили всю мезоректальную клетчатку и с отступом 1 см на все стороны от пораженного лимфатического узла (клинический объем опухоли 2 – СТВ2, СОД 40 Гр (рис. 4)). Планируемый объем облучения РТВ1 и РТВ2 – на оба объема СТВ + 0,9–1,0 см по всем направлениям (рис. 5, 6). Для улучшения локального контроля необходимо точно определить границы как самой опухоли, так и зоны ее

субклинического распространения. Это возможно благодаря совмещению (fusion) полученных диагностических данных МРТ и мультиспиральной КТ в специальной программе дозиметрического планирования (Eclipse).

Лучевую терапию применяли в комбинации с капецитабином 1650 мг/м² per os в 2 приема ежедневно. Положение пациента на столе линейного ускорителя электронов во время сеанса ЛТ – на спине, с использованием фиксирующего подколеника и подголовника. Контроль положения пациента проводили с помощью конусно-лучевой КТ. Без перерывов во время лечения.

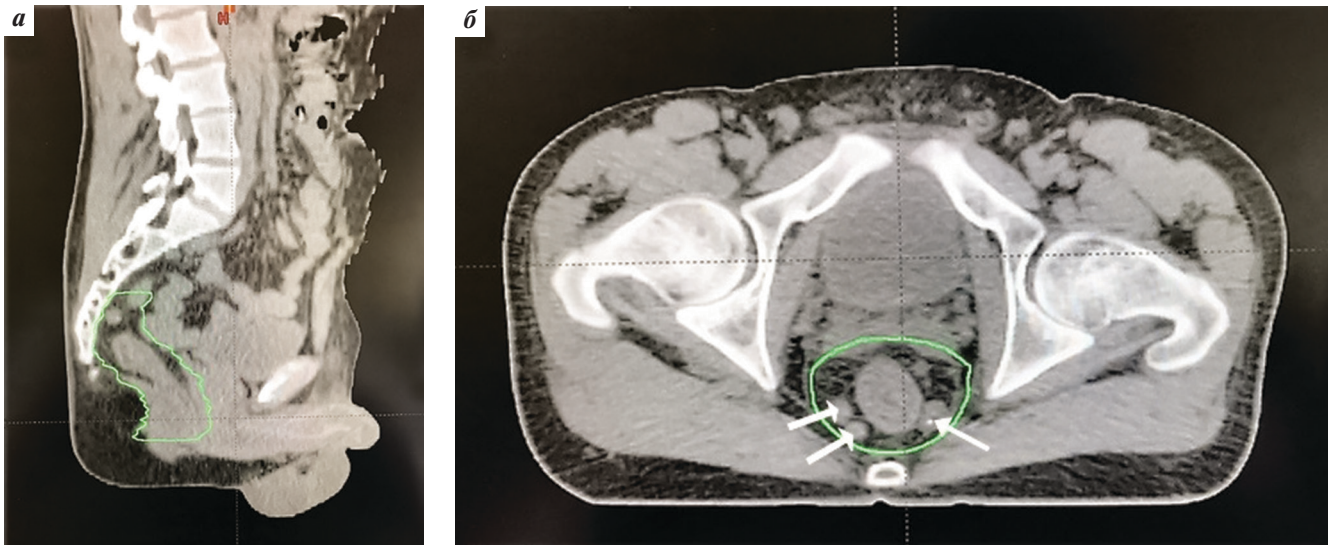


Рис. 4. Объем облучения СТВ2, СОД 40 Гр: а – сагиттальный срез, зеленым контуром обозначен объем СТВ2 с отступом дистально и проксимально на 2 см от GTV; б – аксиальный срез, стрелками обозначены пораженные лимфатические узлы мезоректальной клетчатки

Fig. 4. Target volume CTV2; total dose 40 Gy: a – sagittal view: CTV2 (green contour) indented distally and 2 cm proximally from GTV; б – axial view: affected lymph nodes of mesorectal tissue (arrows)

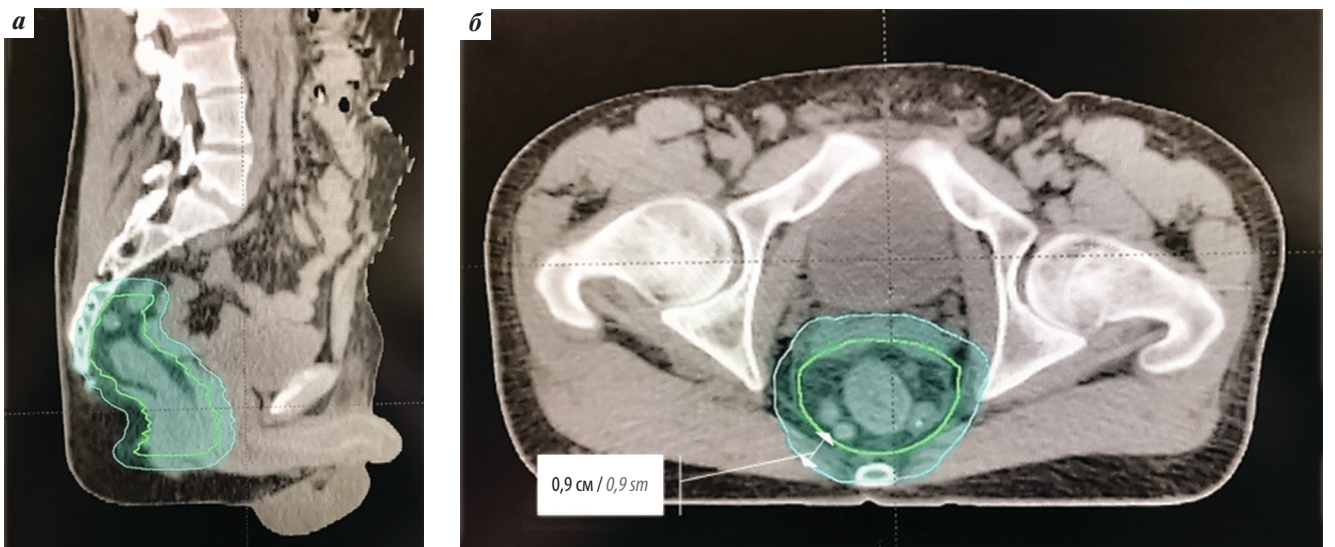


Рис. 5. Объем облучения РТВ2 СОД 40 Гр: а – сагиттальный срез, синим контуром обозначен объем РТВ2 с отступом на 1 см дистально и проксимально от СТВ2 (зеленый контур); б – аксиальный срез, стрелкой обозначено расстояние между СТВ2 и РТВ2 (зеленый и синий контуры соответственно)

Fig. 5. Target volume PTV2; total dose 40 Gy: a – sagittal view: PTV2 (blue contour) indented 1 cm distally and proximally from CTV2 (green contour); б – axial view: arrow indicates the distance between CTV2 and PTV2 (green and blue contours respectively)

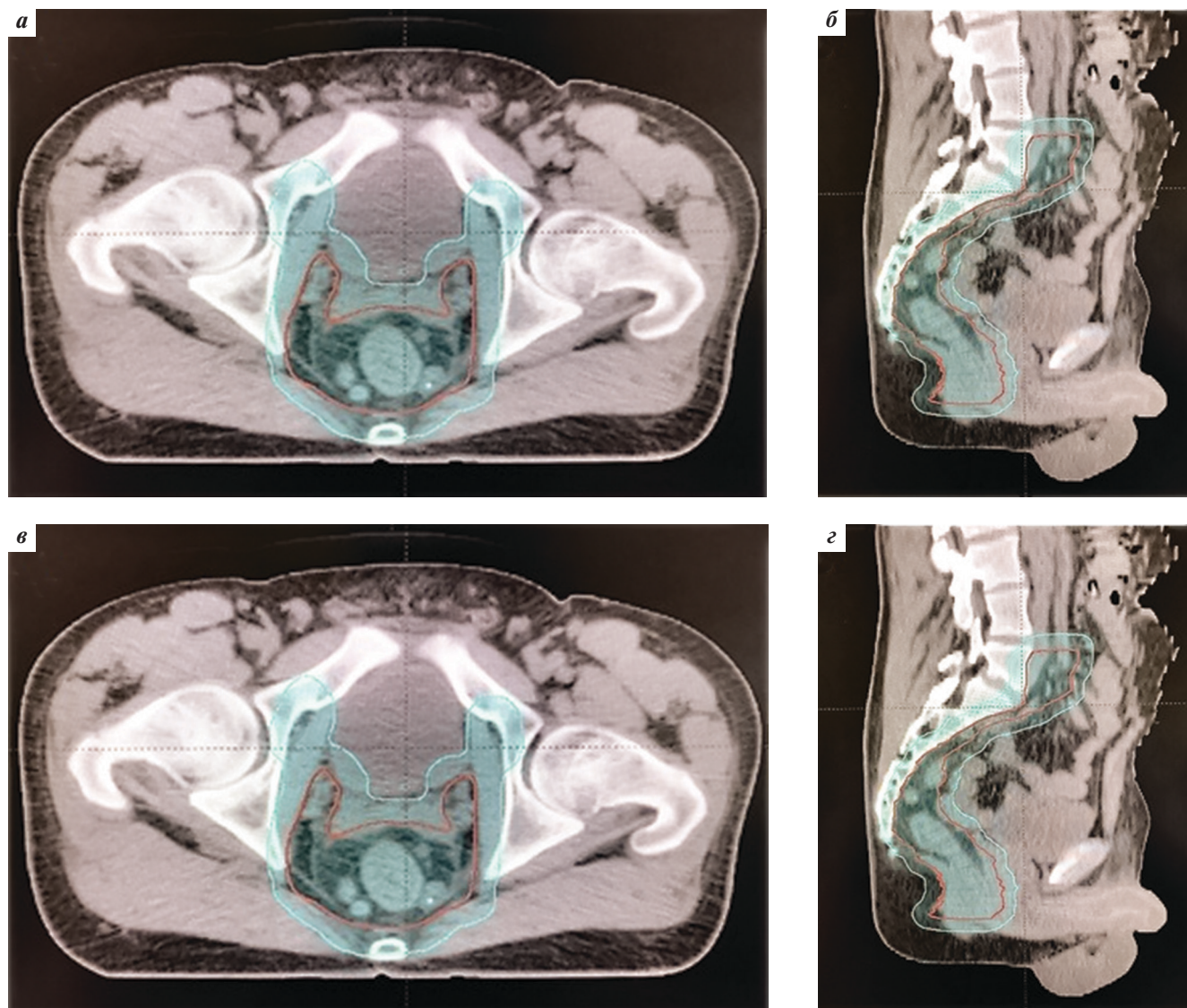


Рис. 6. На верхних изображениях сагиттальные (а) и аксиальные (б) срезы мультиспиральной компьютерной томографии с обозначенным объемом PTV1 (синий контур) СОД 32 Гр с отступом от CTV1 (красный контур). На нижних изображениях сагиттальные (в) и аксиальные (г) срезы магнитно-резонансной томографии, соответствующие по обозначенному объему PTV1 и совмещенные с данными мультиспиральной компьютерной томографии при помощи специальной программы дозиметрического планирования Eclipse

Fig. 6. Top: sagittal (a) and axial (б) multislice computed tomography images demonstrating PTV1 (blue contour) (total dose 32 Gy) indented from CTV1 (red contour). Bottom: sagittal (в) and axial (г) multislice computed tomography images corresponding to PTV1 and combined with multislice computed tomography images data using a special dosimetric planning software Eclipse

В конце курса ХЛТ наблюдались острые лучевые повреждения в виде лучевого цистита и проктита I степени тяжести. Проводилось противовоспалительное лечение с применением местной терапии. Спустя 6 нед отмечена положительная динамика с полным купированием симптомов ранних лучевых повреждений.

По окончании курса ХЛТ, учитывая распространенность опухолевого процесса по данным МРТ, низкую локализацию опухоли, предстоящую калечащую операцию, риск выполнения нерадикальной операции, случай повторно обсужден мультидисциплинарной командой онкологов, и для уменьшения объема опухоли с 11.01.2016 по 06.03.2016 проведено 4 курса

консолидирующей полихимиотерапии по схеме CapOx с последующим контрольным обследованием. Контрольная МРТ органов малого таза от 15.03.2016 (состояние после ХЛТ по сравнению с исследованием от 25.11.2015): изменение в опухолевой ткани – фиброз около 50 % остаточной опухолевой ткани, TRG 3 (по Мандарту). Учитывая хороший эффект ХЛТ, было решено провести еще 4 курса консолидирующей полихимиотерапии по схеме CapOx с последующим контрольным обследованием. Контрольная МРТ органов малого таза от 20.08.2016 (состояние после ХЛТ по сравнению с исследованием от 25.11.2015): изменение в опухолевой ткани – фиброз около 75 %

остаточной опухолевой ткани, TRG 2 (по Мандарту). При клиническом осмотре констатирован полный ответ опухоли на лечение.

Для оценки клинического ответа 10.12.2017 проведена контрольная МРТ органов малого таза (табл. 2, рис. 7).

Тотальная колоноскопия: по передней стенке в нижней трети ампулы прямой кишки, в зоне ранее располагавшейся опухоли определяется зона рубцовых изменений (рис. 8), взята биопсия. Гистологическое заключение: фрагменты оболочки толстой кишки с признаками

Таблица 2. Сравнение данных магнитно-резонансной томографии в динамике до проведения курса химиолучевой терапии и через 2 года после него
Table 2. Comparison of magnetic resonance imaging findings before the course of chemoradiotherapy and 2 years after it

Показатель Parameter	Данные магнитно-резонансной томографии MRI findings	
	До проведения курса химиолучевой терапии Before the course of chemoradiotherapy	После проведения курса химиолучевой терапии After the course of chemoradiotherapy
Дистальный край Distal margin	47 мм от анального края 47 mm from the anal margin	50 мм от анального края 50 mm from the anal margin
Протяженность Length	57 мм 57 mm	35 мм 35 mm
T	На 9–3 ч условного циферблата инфильтрирует мезоректальную фасцию. Инвазия опухоли в мезоректальную клетчатку 16 мм Infiltration of the mesorectal fascia at 9–3 o'clock. Tumor invasion into mesorectal tissue (16 mm)	Определяется рубец в зоне ранее располагавшейся первичной опухоли A scar in the area of the primary tumor
N+	Не менее 10 лимфатических узлов размерами до 14 × 9 мм в мезоректальной клетчатке. В запирающей области слева единичный лимфатический узел размером до 6 мм At least ten 14 × 9 mm lymph nodes. One lymph node <6 mm in the left obturator area	Ранее определяемые регионарные лимфатические узлы и лимфатический узел в запирающей ямке — без признаков опухолевого поражения Earlier detected regional lymph nodes and the lymph node in the obturator fossa demonstrate no signs of tumor lesion
CRM	+	–
EMVI	+	–
МРТ-стадия MRI stage	mrT3dN2bM0	ymrT0N0M0

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. MRI — magnetic resonance imaging.

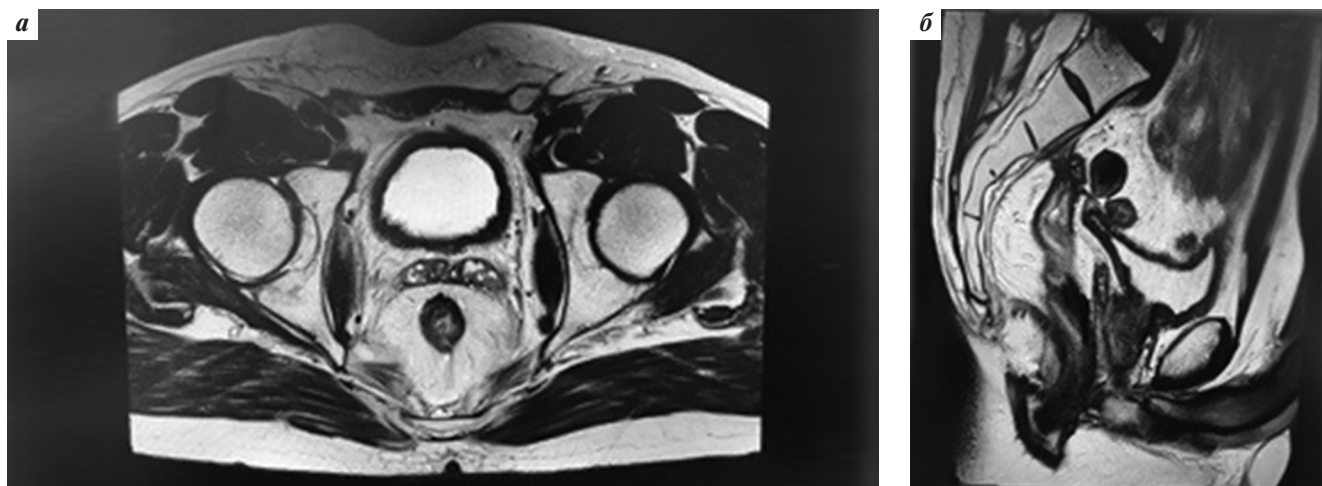


Рис. 7. Данные магнитно-резонансной томографии в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях через 2 года после проведенного курса неoadъювантной химиолучевой терапии: полный регресс как первичной опухоли, так и метастатически измененных лимфатических узлов

Fig. 7. Axial (a) and sagittal (b) magnetic resonance images obtained 2 years after a course of neoadjuvant chemoradiotherapy: complete regression of both primary tumor and lymph node metastases

атрофии, без элементов опухолевого роста. В остальных отделах прямой и ободочной кишок — без патологических изменений.

Пациенту было рекомендовано проведение хирургического лечения, но от предложенной операции в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки он отказался. Случай повторно был обсужден мультидисциплинарной командой; учитывая полный клинический ответ опухоли и отказ пациента от хирургического вмешательства, было решено включить больного в группу пациентов с полным клиническим ответом после курса ХЛТ, которым не проводилось хирургическое вмешательство, где он и находится под контролем координатора группы на протяжении более 4 лет без признаков заболевания.

Пациент наблюдался у онколога по месту жительства и каждые 3 мес проходил контрольную МРТ.

В зоне ранее расположенной первичной опухоли определяется фиброзный рубец без достоверных данных, указывающих на наличие опухоли, что подтверждалось данными неоднократных гистологических исследований биоптата из этой зоны.

Представленный гипофракционный режим ЛТ по пролонгированной программе на этапе неoadъювантной ХЛТ больных местно-распространенным РПК уже в течение нескольких лет применяется в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Преимуществом данной методики является то, что в гипофракционном курсе ЛТ за счет увеличения РОД уменьшено количество фракций, благодаря чему сокращена длительность курса ЛТ. Увеличение РОД стало возможным за счет использования сложных программ многопольного лучевого воздействия и особенно современных 3D-технологий планирования и проведения ЛТ, позволивших защитить окружающие здоровые ткани и уменьшить вероятность лучевых повреждений. Использование технологии VMAT (RapidARC) позволило улучшить гомогенность дозного распределения по выбранным объемам облучения и тем самым уменьшить лучевую нагрузку на критические органы. Применение объемно-модулированной ЛТ арками VMAT позволило уменьшить время проведения 1 сеанса ЛТ по сравнению с IMRT с 20–30 до 3–5 мин. Гипофракционный режим ЛТ за счет сокращения количества сеансов позволил уменьшить продолжительность курса ЛТ с 38 до 22 дней, что, помимо улучшения переносимости курса ЛТ пациентами, также позволит уменьшить

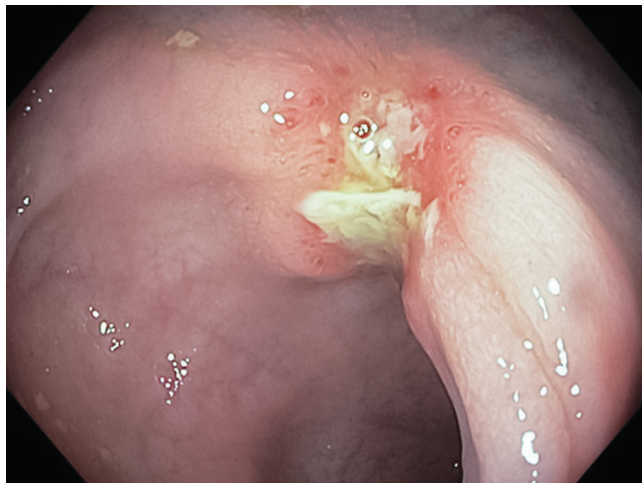


Рис. 8. Данные колоноскопии после химиолучевой терапии: в нижней трети ампулы прямой кишки, на 5 см от анального канала, где ранее располагалась опухоль, на 12–1 ч условного циферблата по передней стенке определяется рубец

Fig. 8. Colonoscopy results after chemoradiotherapy: there is a scar in the anterior wall of the lower third of the rectum located 5 cm from the anal canal (the site of primary tumor) at 12–1 o'clock

эксплуатацию и увеличить срок работы дорогостоящего оборудования, что, несомненно, имеет значительный экономический эффект.

Пролонгированный курс неoadъювантной ЛТ в режиме стандартного фракционирования в комбинации с химиотерапией является стандартом лечения больных местно-распространенным РПК. Вместе с тем ее длительность тяжело переносится пациентами. Альтернативой данному курсу после дополнительного изучения в рамках клинических исследований может стать представленный гипофракционный режим по пролонгированной программе (РОД 4 Гр, СОД 40 Гр), который по эквивалентной дозе не уступает классическому режиму фракционирования (РОД 1,8–2,0 Гр, СОД 50–56 Гр).

Таким образом, проанализировав описанный клинический случай, коллектив авторов пришел к выводу о том, что нестандартная методика пролонгированного курса неoadъювантной ХЛТ в режиме гипофракционирования у больных местно-распространенным РПК не уступает в онкологических результатах по сравнению с классическим фракционированием, но при этом существенно сокращает продолжительность ХЛТ и, соответственно, время пребывания пациентов в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wiggers T. Multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer. *Eur J Cancer* 2007;5(Suppl):375–6.
2. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative chemo/radiotherapy as compared with post-operative chemo/radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
3. Yi Li, Ji Wang, Xiaowei Ma et al. A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Biol Sci* 2016;12(8):1022–31. DOI: 10.7150/ijbs.15438.
4. Огнерубов Н.А., Артамонова Е.В. Современные подходы в лечении местно-распространенного рака прямой кишки. *Вестник ТГУ* 2012;17(2):638–41. [Ognerubov N.A., Artamonova E.V. New approaches to the treatment of locally advanced rectal cancer. *Vestnik TGU = Bulletin of Tomsk State University* 2012;17(2):638–41. (In Russ.)].
5. Erlandsson J., Holm T., Pettersson D. et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):336–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.
6. Evans J., Bhoday J., Sizer B. et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):vi149 (abstr. 4520). DOI: 10.1093/annonc/mdw370.01.
7. Lefevre J.H., Mineur L., Kotti S. et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016;34(31):3773–80. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6049.
8. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В. и др. Комплексное лечение больных с раком прямой кишки с использованием неoadъювантной термохимиолучевой терапии. *Онкологическая колопроктология* 2014;(3):23–8.
9. Brenner D.J. Fractionation and late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1013–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.014.

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

Статья поступила: 16.09.2019. **Принята к публикации:** 24.10.2019.
Article received: 16.09.2019. **Accepted for publication:** 24.10.2019.

29–30 ноября

ПРИГЛАШАЕМ ВАС К УЧАСТИЮ В МЕРОПРИЯТИИ

РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ 2019

Место проведения:
«Холлидей Инн Лесная»
г. Москва, ул. Лесная, д. 15

