

Полный патоморфологический ответ на неoadъювантную терапию и его роль в стратегии лечения рака прямой кишки

А.М. Карачун, Г.И. Синенченко, Д.В. Самсонов, И.И. Алиев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Контакты: Алексей Михайлович Карачун dr.a.karachun@gmail.com

В последние десятилетия лечебная стратегия в отношении рака прямой кишки (РПК) существенно изменилась. Повсеместное распространение получила тотальная мезоректумэктомия. Лучевая/химиолучевая терапия местно-распространенного РПК принята в качестве стандарта многими специализированными лечебными учреждениями. При этом до четверти пациентов, получивших неoadъювантную терапию, демонстрируют полный патоморфологический регресс опухоли. В связи с этим в современной литературе обсуждается вопрос о допустимости консервативной тактики в отношении указанной категории больных.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, полный патоморфологический ответ, полный лечебный патоморфоз, безоперационная стратегия

The complete pathomorphological response to neoadjuvant therapy and its role in the treatment strategy for rectal cancer

A.M. Karachun, G.I. Sinenchenko, D.V. Samsonov, I.I. Aliyev

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;
S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg

The therapeutic strategy in rectal cancer has substantially changed in the past decade. Total mesorectumectomy has been widely used. Many specialized health facilities have accepted radio/chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer as a standard. At the same time as high as one quarter of the patients receiving neoadjuvant therapy demonstrate a complete pathomorphological regression of a tumor. In this connection, the current literature discusses whether medical treatment is permissible in this group of patients.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, complete pathomorphological response, complete therapeutic pathomorphism, therapeutic strategy

Введение

В последние два десятилетия развитие технологий предоперационной визуализации опухоли способствовало широкому распространению комбинированных методов лечения рака прямой кишки (РПК), включающих неoadъювантную лучевую (ЛТ) или химиолучевую (ХЛТ) терапию, и создало прецедент, когда при гистологическом исследовании послеоперационного препарата не удается обнаружить опухолевые клетки. Настоящее явление получило название полного патоморфологического ответа (pathologic complete response, pCR). Нередко также используются термины: «полный морфологический регресс» и «полный лечебный патоморфоз» опухоли. По данным разных авторов [1–4], pCR наблюдается в 10–25 % случаев, и в современной литературе ему отводится важное клиническое значение.

Первые доказательства того, что ЛТ может представлять собой радикальный метод лечения РПК, были получены в процессе наблюдения за больными, подвергшимися облучению, но не оперированными по причинам выраженной сопутствующей соматической патологии, признания опухоли нерезектабельной или отказа пациентов от операции. Хотя у большин-

ства таких больных в дальнейшем было отмечено прогрессирование опухолевого процесса, общая 10-летняя выживаемость достигала 17 % [5].

В настоящее время основными конечными точками исследований III фазы, анализирующих результаты предоперационной ЛТ/ХЛТ при РПК, являются безрецидивная и общая выживаемость. pCR нередко рассматривается в качестве возможной «суррогатной» конечной точки подобных исследований, что позволило бы значительно уменьшить время их проведения, одновременно снизив затраты [6]. Так, ретроспективный анализ результатов лечения 566 пациентов из 61 медицинского центра, у которых был диагностирован pCR, продемонстрировал хороший прогноз с 5-летней безрецидивной и отдаленной выживаемостью в 85 и 90 %, а также частоту местного рецидивирования и отдаленного метастазирования в 1,6 и 8,9 % соответственно [7]. Метаанализ, опубликованный М. Маас et al. [8], показал достоверное улучшение безрецидивной (до 83,3 против 65,6 %) и общей (87,6 против 76,4 %) выживаемости, снижение частоты местного рецидивирования (до 2,8 против 9,7 %), уменьшение риска отдаленного метастазирования (до 74,9 против 88,8 %) в ходе 5-летнего наблюдения

за 484 пациентами, достигшими pCR. Сходные результаты получены и в других исследованиях [9–11]. Таким образом, сформировалось мнение, что pCR является независимым фактором прогноза, однако, вопреки ожиданиям, к настоящему времени он не утвержден в качестве заменителя конечной точки клинических исследований, для чего имеются объективные причины [6, 12]. Сравнение результатов исследований по данному показателю затруднено из-за различий в методологии стадирования перед началом лечения (например, во многих доложенных исследованиях выполнение предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) было необязательным), формировании выборок пациентов (различные стадии, первичные и рецидивные опухоли), схемах введения препаратов и ЛТ (объемы, сроки, дозы, фракционирование) и обеспечении качества исследований.

Морфологическая оценка регресса опухоли

Общей проблемой для интерпретации факта pCR является то, что в современных исследованиях патоморфологический анализ не стандартизирован. Существует риск необъективности в определении частоты pCR. Первые гистологические классификации лечебного патоморфоза злокачественных опухолей начали появляться еще в 70-х годах прошлого столетия [13], однако долгое время не находили широкого практического применения в терапии РПК. Опубликованное в 1998 г. Королевским колледжем патологов (Лондон, Великобритания) руководство [14], сделавшее первую серьезную попытку унификации патоморфологической отчетности при колоректальном раке, не обращалось к проблеме pCR и не устанавливало деталей экспертизы, необходимой для его диагностики.

В 1994 г. А.М. Mandard et al. [15], изучая результаты неоадьювантной ХЛТ плоскоклеточного рака пищевода, разработали систему оценки морфологического ответа опухоли, получившую название Tumour regression grade (TRG). В 1997 г. О. Dworak и et al. [16] предложили свою методику оценки регресса РПК после предоперационной ХЛТ, которую назвали Grading of regression (GR). В современной литературе классификацию, предложенную О. Dworak и et al., часто именуют TRG [3, 10], несмотря на различия в обоих подходах. Также при анализе результатов лечения РПК отдельные авторы [17] пользуются оригинальной методикой TRG (А.М. Mandard et al.), ошибочно приписывая ее авторство О. Dworak et al. Подобная путаница создает трудности в интерпретации полученных данных.

В последующем были предложены упрощенные схемы морфологического анализа: Rectal Cancer Regression Grade (RCRG) [18] в 2002 г. и Royal College of Pathologists Cancer Dataset (RCPath) [19] в 2008 г. Сравнительный анализ [17] всех трех методик показал высокую взаимную корреляцию полученных резуль-

татов и отсутствие убедительных преимуществ любого из названных методов над другими.

Следует отметить, что гистологическому исследованию подвергаются лишь отдельные участки опухоли, а полученные результаты расцениваются как морфологические изменения всего объема опухоли, что является довольно условным. Кроме того, достоверность оценки патоморфологического ответа на ХЛТ может страдать из-за наблюдающихся в опухоли спонтанных некрозов. Отсутствие четких границ между жизнеспособными и некротизированными опухолевыми тканями делает заключение об их соотношении порой не вполне объективным [13].

Факторы, влияющие на развитие pCR

Ответ опухоли на неоадьювантную терапию и шансы достигнуть pCR зависят от многих факторов. Размеры опухоли и ее Т-характеристика существенно влияют на результаты предоперационной терапии [10, 20]. Проведенные рандомизированные исследования [1, 2] отметили преимущество в достижении pCR предоперационной ХЛТ в сравнении с одной только ЛТ. Многофакторный анализ II и III фаз исследований [21], включивших 4732 больных РПК, показал, что обстоятельства, связанные с увеличением частоты pCR, включают использование двух химиопрепаратов вместо одного, назначение фторпиримидинов в виде длительных внутривенных инфузий, ЛТ в дозе не менее 45 Гр. Ряд авторов [6, 22] возлагает надежды на улучшение результатов путем интеграции в схемы предоперационной терапии таких препаратов, как оксалиплатин, цетуксимаб и др. Однако опубликованные в 2010 г. итоги проспективного рандомизированного исследования [23] показали, что совместное использование оксалиплатина с 5-фторурацилом в схемах ХЛТ, вопреки ожиданиям, не увеличило частоту pCR. Так как ответ на ЛТ представляет собой непрерывный процесс, пока не известен и оптимальный интервал между завершением облучения и операцией. К настоящему моменту этот вопрос изучался в рамках лишь одного рандомизированного исследования Lyon 90-01 [24]. Полученные данные позволяют предположить, что ответ опухоли на ЛТ продолжается в течение периода 6–8 нед. В настоящий момент не существует достоверных клинических данных, позволяющих определить характер изменений после этого периода, хотя есть основания полагать, что некоторые варианты аденокарциномы прямой кишки могут достичь полной ремиссии уже после 8-недельного интервала.

Влияние на хирургическую тактику

Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных, достигших pCR, позволяют предположить, что таким пациентам требуется менее интенсивная и более краткосрочная программа последующего наблюдения [22].

Кроме того, результаты предоперационной ХЛТ вселяют надежду, что в отношении некоторых категорий пациентов допустима более щадящая хирургическая тактика [6]. Часто под этим подразумевается увеличение частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций при низких опухолях прямой кишки, на что указывают итоги отдельных исследований [11]. Однако подобные результаты не подтверждаются другими авторами. Систематический обзор 10 рандомизированных исследований [25] не отметил никакого положительного влияния предоперационной ХЛТ на частоту выполнения передней резекции прямой кишки. В German Rectal Cancer Trial [4] также не было обнаружено достоверных различий в частоте сфинктеросохраняющих операций между группами пред- и послеоперационной ХЛТ (69 против 71 % соответственно). В Polish Study [26] даже в отношении пациентов, показавших выраженный клинический ответ, хирурги, оказалось, принимали решение об оперативной тактике на основании первоначальных данных о размерах опухоли.

Кроме того, в современной литературе уменьшение хирургической агрессии в отношении больных РПК связывают с определением групп пациентов, у которых клинически можно предположить pCR на неоадьювантную терапию. Поднимается вопрос: оправдана ли консервативная тактика в отношении этой категории пациентов?

В 2004 г. опубликованы результаты лечения 265 больных резектабельным РПК [27]. Пациентам проводился курс ХЛТ, включавший назначение 5-фторурацила и облучение в дозе 50,4 Гр. Если через 8 нед после завершения терапии по итогам МРТ больные расценивались как достигшие полного клинического ответа (complete clinical response (cCR)), в последующем лечебные мероприятия ограничивались только наблюдением. Из 71 пациента данной группы 70 % первоначально стадированы как T3 и 10 % – как T4 (суммарно у 20 % отмечены метастазы в регионарных лимфатических узлах (ЛУ)), остальные 20 % – как T2N0. В последующие 57 мес общая выживаемость в группе наблюдения составила 100 %, а безрецидивная – 92 %. Все остальные больные подвергались оперативным вмешательствам. После хирургического лечения указанные показатели составили 88 и 83 % соответственно. У 2 из 71 больного наблюдаемой группы диагностировано возникновение местного рецидива и у 3 – появление отдаленных метастазов. Кроме того, было отмечено, что задержка хирургического лечения после ХЛТ более чем на 12 нед не оказала отрицательного влияния на выживаемость. После публикации первых успешных результатов исследование было продолжено [28], общее число пациентов увеличено до 360 человек, а число больных, избежавших традиционной хирургической тактики, – до 99. Местный рецидив возник еще у 3 пациентов (всего у 5) в группе cCR, всем удалось

выполнить радикальные вмешательства, ни у кого из них в дальнейшем заболевание не рецидивировало. Это исследование стартовало еще до начала рутинного предоперационного МРТ-стадирования, и включение T2N0-опухолей явно повлияло на отдаленные результаты благоприятным образом. Несмотря на это критическое замечание, результаты впечатляют и вселяют надежду, что безоперационный подход может быть безопасным при cCR на неоадьювантную терапию.

В 2012 г. был опубликован выполненный в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга (Нью-Йорк, США) ретроспективный сравнительный анализ [29] результатов лечения 32 больных, в отношении которых предпринята безоперационная тактика в связи с установленным cCR после курса ХЛТ, и 57 больных, традиционно оперированных и продемонстрировавших pCR. К моменту публикации 2-летняя безрецидивная выживаемость в 1-й группе составила 88 % (против 98 % – во 2-й), а общая выживаемость 96 % (против 100 %). Местное рецидивирование в 1-й группе отмечено в 6 случаях в сроки от 7 до 14 мес после завершения ХЛТ, что послужило причиной выполнения оперативных вмешательств. Авторы не отметили достоверных различий в отдаленных результатах лечения пациентов обеих групп. К недостаткам настоящего исследования можно отнести его ретроспективный характер, малые сроки наблюдения и относительно небольшое число пациентов. Также надо отметить, что у четверти пациентов 1-й группы имела место I стадия заболевания.

Королевским госпиталем Марсден (Лондон, Великобритания) и противораковой организацией Пеликан (Pelican Cancer Foundation) (Бэйсингсток, Великобритания) продолжается амбициозное пилотное мультицентровое исследование результатов лечения больных местно-распространенным РПК, которым проводится терапия по протоколу EXPERT (назначается оксалиплатин и капецитабин, а также ЛТ в дозах 50,4–54,0 Гр). В случае cCR пациентам предлагается воздержаться от оперативного лечения с последующей интенсивной программой наблюдения [30]. Результаты исследования пока не опубликованы.

Серьезным препятствием для развития безоперационной стратегии является довольно настороженное отношение к ней в настоящее время. Опрос членов Ассоциации колопроктологов Великобритании и Ирландии показал, что 69 % опрошенных не признают возможной консервативную тактику в отношении больных РПК, достигших полного ответа на предоперационную ХЛТ [31]; 86 % респондентов считают, что диагностика pCR полностью не исключает наличия жизнеспособных опухолевых клеток. Опасения вызывает тот факт, что резидуальные опухоли преимущественно состоят из популяций клеток, маловосприимчивых к терапии, что в случае рецидива способно

ухудшить прогноз и снизить арсенал доступных терапевтических мер воздействия.

Еще одним важным аспектом, сдерживающим развитие консервативной стратегии лечения больных РПК, у которых достигнут сCR после неoadъювантной терапии, является вероятность наличия «позитивных» регионарных ЛУ при полном регрессе первичной опухоли. Так, при морфологическом исследовании операционного материала 242 пациентов, получивших полный курс предоперационной ХЛТ, рT0 удалось достичь в 25,1 % случаев. При этом частота метастатического поражения регионарных ЛУ составила 3,2 % [32, 33]. На основании полученных данных авторы исследования сочли недостаточным для определения рCR только данных инструментальных исследований и предложили в дополнение к ним использовать трансректальное полнослойное иссечение рубцово-измененной после ХЛТ стенки прямой кишки с включением в удаляемый препарат близлежащих регионарных ЛУ.

Другой важной проблемой является отбор пациентов. В настоящее время не существует надежного способа прогнозирования рCR на ХЛТ. Ограничивающие факторы существуют для каждого потенциального метода диагностики.

Являясь фундаментальным методом диагностики рака нижних отделов прямой кишки, пальцевое ректальное исследование обладает низкой прогностической ценностью для идентификации рCR. Выполненный анализ [27, 34] показал, что при наличии полного ответа он не был диагностирован в 80 % случаев при пальцевом исследовании из-за постлучевых рубцовых и остаточных язвенных изменений.

В настоящее время оптимальным методом стадирования опухолей прямой кишки до начала лечения признается МРТ [3, 6, 22, 35]. Тем не менее способность МРТ точно предсказать границы распространения опухоли после неoadъювантной ХЛТ не определена. МРТ-картина через 4–6 нед после завершения облучения при местно-распространенном РПК нередко не подтверждает полный ответ у пациентов, морфологическое исследование операционного материала которых показывает рCR, поскольку рубец, замещающий зону опухоли, создает очаг сигнала низкой интенсивности [36]. Клеточный состав таких зон с низкой интенсивностью сигнала не может быть известен, и одна только МРТ не способна диагностировать полный ответ.

Эффективность позитронно-эмиссионной томографии при анализе постлучевых изменений у больных РПК подтверждается рядом публикаций [37, 38]. Однако к настоящему времени опубликованы лишь единичные исследования, основанные на анализе результатов обследования небольшого числа пациентов.

В связи с тем, что возможности клинических и рентгенологических методик в прогнозировании ответа на предоперационную терапию в настоящее время ограничены, возлагаются надежды на получение надежных молекулярных маркеров рCR. Изучается взаимосвязь радиорезистентности РПК с экспрессией белка P21, циклооксигеназы-2, рецепторов эпидермального фактора роста, рецепторов гормона роста, индексом спонтанного апоптоза [6]. По данным T. Watanabe et al. [39], анализ уровня экспрессии генов перед началом лечения позволил достигнуть точности прогнозирования ответа на ЛТ в 82,4 % случаев.

Заключение

В настоящее время хирургический метод является стандартом лечения РПК после неoadъювантной ЛТ/ХЛТ вне зависимости от степени регресса опухоли. Безоперационный подход остается экспериментальным и требует существенного изменения лечебной стратегии. Такие изменения не являются беспрецедентными для колопроктологии: труды N.D. Nigro et al. [40] в 1970-х годах привели к признанию радикальной ХЛТ плоскоклеточного рака анального канала. Вероятно, дальнейшие исследования позволят определить категорию пациентов, в отношении которой возможно предсказать полный патоморфологический ответ на ХЛТ, хотя пока эта заветная цель не достигнута.

Остается открытым и один из ключевых вопросов: обладает ли частичный регресс опухоли после неoadъювантной терапии такой же прогностической ценностью, как и рCR? Несмотря на большое количество исследований, отсутствие стандартных алгоритмов морфологического анализа, критериев отбора пациентов, схем терапии делает ценность полученных результатов сомнительной, оставляя вопрос открытым.

В будущем строго контролируемые исследования должны проводиться с использованием оптимальных методов предоперационного стадирования, включая МРТ, стандартизированных морфологических методик оценки регресса опухоли и расширенных режимов ХЛТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosset J.-F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114–23.
2. Gerard J.-P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620–5.
3. O'Neill B.D.P., Brown G., Heald R.J. et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* 2007; 8(7):625–33.
4. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40.

5. Wang Y., Cummings B., Catton P. et al. Primary radical external beam radiotherapy of rectal adenocarcinoma: long term outcome of 271 patients. *Radiother Oncol* 2005;77(2):126–32.
6. Gollins S. Radiation, chemotherapy and biological therapy in the curative treatment of locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2010;12(2):2–24.
7. Capirci C., Valentini V., Cionini L. et al. 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* 2008;72(1):99–107.
8. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835–44.
9. Martin S.T., Heneghan H.M., Winter D.C. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(7):918–28.
10. Rödel C., Martus P., Papadopoulos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8688–96.
11. Stipa F., Chessin D.B., Shia J. et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol* 2006;13(8):1047–53.
12. Glynne-Jones R., Mawdsley S., Novell J.R. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis* 2006;8(9):800–7.
13. Грабовой А.Н., Тарасова Т.А., Кошубарова М.В. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-лучевую терапию. *Клин онкол* 2012;2(6):138–43.
14. Quirke P., Williams G.T. Minimum dataset for colorectal cancer histopathology reports. London: Royal College of Pathologists, 1998. 11 p.
15. Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73(11):2680–6.
16. Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12(1):19–23.
17. Bateman A.C., Jaynes E., Bateman A.R. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy – how should the changes be assessed? *Histopathology* 2009;54(6):713–21.
18. Wheeler J.M.D., Warren B.F., Mortensen N.J.McC. et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation. A proposal for a modified staging system. *Dis Colon Rectum* 2002;45(8):1051–6.
19. Williams G.T., Quirke P., Shepherd N.A. Dataset for colorectal cancer (2nd edition). London: The Royal College of Pathologists, 2008. 27 p.
20. Janjan N.A., Khoo V.S., Abbruzzese J. et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(5):1027–38.
21. Sanghera P., Wong D.W., McConkey C.C. et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20(2):176–83.
22. MacGregor T.P., Maughan T.S., Sharma R.A. Pathological grading of regression following neoadjuvant chemoradiation therapy: the clinical need is now. *J Clin Pathol* 2012;65(10):867–71.
23. Gerard J.-P., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1638–44.
24. Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J. et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2396–402.
25. Bujko K., Kepka L., Michalski W. et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006;80(1):4–12.
26. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2010;72(1):15–24.
27. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7.
28. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2006; 8 (suppl 3):21–4.
29. Smith J.D., Ruby J.A., Goodman K.A. et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg* 2012;256(6):965–72.
30. Chong I.Y., Brown G., Heald R.J. et al. A multicenter phase II clinical study evaluating the deferral of rectal surgery following a continued response to preoperative chemoradiotherapy (CRT). *J Clin Oncol* 2010;28(15(suppl.)). Abstr. TPS191.
31. Wynn G.R., Bhasin N., Macklin C.P. et al. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: opinions of British and Irish specialists. *Colorectal Dis* 2010;12(4):327–33.
32. Pucciarelli S., Capirci C., Emanuele U. et al. Relationship between pathologic T-stage and nodal metastasis after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(2):111–6.
33. Mignaneli E.D., de Campos-Lobato L.F., Stocchi L. et al. Downstaging after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: is there more (tumor) than meets the eye? *Dis Colon Rectum* 2010;53(3):251–6.
34. Guillem J.G., Chessin D.B., Shia J. et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3475–9.
35. Patel U.B., Taylor F., Blomqvist L. et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3753–60.
36. The MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006;333(7572):779–82.
37. Calvo F.A., Domper M., Matute R. et al. 18F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(2):528–35.
38. Kalf J., Duong C., Drummond E.G. et al. Findings on 18F-FDG PET scans after neoadjuvant chemoradiation provides prognostic stratification in patients with locally advanced rectal carcinoma subsequently treated by radical surgery. *J Nucl Med* 2006;47(1):14–22.
39. Watanabe T., Komuro Y., Kiyomatsu T. et al. Prediction of sensitivity of rectal cancer cells in response to preoperative radiotherapy by DNA microarray analysis of gene expression profiles. *Cancer Res* 2006;66(7):3370–4.
40. Nigro N.D., Seydel H.G., Considine B. et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51(10):1826–9.