

# Современные подходы к лечению местно-распространенного рака прямой кишки

Т.В. Гасанли<sup>1,2</sup>, З.З. Мамедли<sup>1</sup>, И.Ш. Татаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>кафедра онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 115230 Москва, Каширское шоссе, 23

**Контакты:** Турал Вафадарович Гасанли [tural.gasanli@bk.ru](mailto:tural.gasanli@bk.ru)

В настоящее время основным методом лечения неметастатического колоректального рака остается хирургический. При технической возможности выполняется радикальная операция или же проводится хирургическое вмешательство с максимальной циторедукцией, т. е. с удалением большей части опухолевых тканей. В лечении рака прямой кишки ниже- и среднеампулярной локализации существенное место занимает лучевая терапия, которая применяется в качестве неoadъювантного лечения. Однако на основании результатов рандомизированных клинических исследований можно утверждать, что более эффективен метод комбинированного неoadъювантного лечения, при котором применяется комбинация полихимиотерапии и лучевой терапии.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, лучевая терапия, химиотерапия, комбинированное лечение

**Для цитирования:** Гасанли Т.В., Мамедли З.З., Татаев И.Ш. Современные подходы к лечению местно-распространенного рака прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(2):55–9. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-55-59.

## Current therapeutic approaches to locally advanced rectal cancer

T. V. Gasanli<sup>1,2</sup>, Z. Z. Mamedli<sup>1</sup>, I. Sh. Tataev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Department of Oncology and Palliative Medicine named after acad. A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115230, Russia

**Contacts:** Tural Vafadarovich Gasanli [tural.gasanli@bk.ru](mailto:tural.gasanli@bk.ru)

Surgery remains the main treatment for non-metastatic colorectal cancer. These patients undergo radical operation (when possible) or cytoreductive surgery with the excision of most tumor tissue. Neoadjuvant radiotherapy is also an important step of treatment in patients with lower and middle rectal tumors. However, randomized clinical trials indicate that combination neoadjuvant treatment that includes polychemotherapy and radiotherapy is more effective.

**Key words:** rectal cancer, radiotherapy, chemotherapy, combination treatment

**For citation:** Gasanli T.V., Mamedli Z.Z., Tataev I.Sh. Current therapeutic approaches to locally advanced rectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(2):55–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-55-59.

### Введение

Основной причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения рака прямой кишки (РПК) является возникновение местных рецидивов, частота которых до внедрения неoadъювантного лечения составляла, по данным разных авторов, от 5 до 40 % [1, 2]. Существенные достижения в области диагности-

ки РПК и новая информация в области морфологических, биологических, генетических особенностей развития и распространения опухоли позволяют улучшить онкологические результаты. Нельзя не отметить влияние достижений хирургии, в частности признание тотальной мезоректумэктомии «золотым стандартом». Применение этой операции существенно снизило

частоту местных рецидивов, повлияв на определение показаний к лучевой терапии (ЛТ) в плане комбинированного лечения [3].

### Неoadъювантная лучевая терапия

Из данных научной литературы известно, что предоперационная ЛТ способствует изменению биологических свойств опухоли, разрушая радиочувствительные клеточные популяции и нарушая, хотя бы и временно, их способность к репродукции и имплантации [4]. Ионизирующее излучение приводит к уменьшению размеров опухоли, отграничению ее от окружающих нормальных тканей [5]. При предоперационной ЛТ суммарная очаговая доза (СОД) должна быть не менее 50 Гр, а интервал до операции по окончании облучения – 6–14 нед, что оптимально для реализации эффекта и стихания лучевых реакций [6, 7].

В настоящее время опубликовано более 15 рандомизированных исследований лечения РПК с предоперационной ЛТ. В большинстве работ показано снижение частоты локального рецидивирования болезни. Так, в Swedish Rectal Cancer Trial 1168 пациентов, большинство из которых были с местно-распространенным РПК, рандомизировали в 2 группы. Одна группа получила короткий курс (КК) предоперационной радиотерапии (разовая очаговая доза (РОД) 5 Гр, СОД 25 Гр) с последующим хирургическим вмешательством спустя 1 нед после окончания ЛТ, а вторая группа – только хирургическое лечение. После 5 лет наблюдений частота местных рецидивов составляла 11 % в группе с предоперационной ЛТ против 27 % в группе пациентов, получавших только хирургическое лечение ( $p = 0,001$ ), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – 58 % против 48 % ( $p = 0,004$ ), а скорректированная выживаемость при 9-летнем периоде наблюдения – 74 и 65 % соответственно ( $p = 0,002$ ) [8].

Данные исследования Dutch Trial [9] с включением 1861 пациента не продемонстрировали улучшения показателя локального контроля при проведении только операции в сравнении с группой пациентов, которые перед операцией получали неoadъювантную ЛТ. Предоперационная гипофракционированная радиотерапия снизила частоту местных рецидивов за 2-летний период с 8,2 до 2,4 % ( $p < 0,001$ ) и с 11,4 до 5,8 % за 5 лет, но в рамках исследования не удалось увеличить ОВ (63 % против 64,3 % за 5 лет,  $p = 0,87$ ).

В работе К. Вуйко и соавт. пациенты с опухолями сТ3с/сТ4 были рандомизированы в 2 группы: получавшие КК ЛТ в РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, которых оперировали через 1 нед после завершения лечения, и получавшие химиолучевую терапию (ХЛТ) в РОД 1,8 Гр до СОД 50,4 Гр, которых оперировали через 4–6 нед после завершения лечения. По результатам исследования 4-летняя ОВ в группе КК ЛТ достигла 67,2 %, в группе ХЛТ – 66,2 % ( $p = 0,960$ ), а 4-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 58,4 % против

55,6 % соответственно ( $p = 0,820$ ). Статистически достоверной разницы в показателях ОВ и БРВ не было отмечено. Ранняя лучевая токсичность была выше в группе пациентов, получавших ХЛТ (18,2 % против 3,2 %,  $p < 0,001$ ). Поздняя лучевая токсичность III–IV степени тяжести составила 10,1 % против 7,1 % ( $p = 0,360$ ) соответственно [10].

По данным 2 метаанализов, где сравнивались предоперационная ХЛТ и ЛТ при РПК II и III стадии, частота полного патоморфологического ответа была выше в группе, где проводилась ХЛТ: 11,8 % против 3,5 % в группе ЛТ ( $p < 0,001$ ). Частота сфинктеросохраняющих операций в группе КК ЛТ составила 47,6 %, а в группе ХЛТ – 49,6 % ( $p = 0,29$ ). Токсичность III–IV степени тяжести развилась у 14,9 % пациентов, получивших ХЛТ, в то время как у пациентов, получивших только ЛТ, ее частота достигала 5,1 % ( $p = 0,002$ ) [11, 12].

По результатам метаанализа X. Wang и соавт. при местно-распространенном РПК достоверной разницы в ОВ ( $p = 0,44$ ), БРВ ( $p = 0,50$ ) и частоте развития местного рецидива ( $p = 0,11$ ) не было достигнуто [13].

При сравнении послеоперационных и отдаленных результатов в группах КК ЛТ и пролонгированного курса (ПК) ХЛТ были получены следующие результаты: оба подхода имели схожую частоту послеоперационных осложнений ( $p = 0,30$ ). Однако у пациентов, получавших предоперационную ЛТ, отмечалась значительно более низкая частота общей токсичности по сравнению с пациентами, получавшими ХЛТ ( $p = 0,01$ ). Между тем ПК ХЛТ значительно влиял на полный патоморфологический ответ (pCR) по сравнению с ЛТ ( $p < 0,01$ ). Это преимущество ХЛТ не приводило к более высокой частоте сфинктеросохраняющих операций ( $p = 0,25$ ). Что касается отдаленных результатов, неoadъювантная ХЛТ показала аналогичные тенденции ОВ, БРВ и частоты развития локальных рецидивов ( $p = 0,34$ ; 0,14 и 0,84 соответственно) [14].

### Лучевая терапия и время до операции

Предположив, что разница в результатах лечения может быть обусловлена не только различием режимов фракционирования, но и временем ожидания операции, для изучения фактора перерыва перед хирургическим вмешательством в 1998 г. J. Erlandsson и соавт. провели исследование Stockholm III [15]. В период с 5 октября 1998 г. по 31 января 2013 г. было набрано и рандомизировано 840 пациентов. Из них 385 пациентов были рандомизированы в 3 группы: в 1-ю группу вошли 129 пациентов, получивших КК ЛТ, во 2-ю – 128 пациентов, получивших КК ЛТ и отсроченное хирургическое вмешательство, в 3-ю – 128 пациентов, получивших ПК ЛТ и отсроченное хирургическое вмешательство. Оставшиеся 455 пациентов были рандомизированы в 2 группы: 228 вошли в группу КК ЛТ и 227 – в группу КК ЛТ с отсроченным хирургическим

вмешательством. В течение всего срока наблюдения локальные рецидивы были зафиксированы у 8 (2,24 %) из 357 пациентов, получивших КК ЛТ, у 10 (2,82 %) пациентов из 355 получивших КК ЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством и у 7 (5,46) пациентов из 128 получивших ПК ЛТ (отношение рисков (ОР) для КК ЛТ против КК ЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством – 1,44 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,41–5,11), против ПК ЛТ – 2,24 (95 % ДИ 0,71–7,10),  $p = 0,48$ ). Пятилетняя ОВ составила 73 % (95 % ДИ 64–80) при КК ЛТ, 76 % (95 % ДИ 67–83) при КК ЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством и 78 % (95 % ДИ 70–84) при ПК ЛТ с отсроченным хирургическим вмешательством ( $p = 0,62$ ), а 5-летняя БРВ – 65 % (95 % ДИ 56–73), 64 % (95 % ДИ 54–71) и 65 % (95 % ДИ 56–73) соответственно ( $p = 0,92$ ). По результатам работы увеличение времени ожидания операции достоверно увеличило частоту достижения полного морфологического ответа у пациентов группы КК ЛТ до 10,1 % против 1,7 % в сравнении с группой КК без длительного перерыва ( $p < 0,001$ ), однако в группе КК ЛТ чаще наблюдались послеоперационные осложнения: 53 % против 41 % в группе ЛТ с ожиданием операции ( $p = 0,001$ ).

С. Sparreboom и соавт. исследовали вероятность развития несостоятельности анастомоза у 2131 пациента в зависимости от времени проведения КК ЛТ до хирургического лечения. Результаты работы показали, что частота развития несостоятельности анастомоза была достоверно выше у пациентов, перенесших операцию в течение менее 4 дней после ЛТ (10,1 % против 7,2 %,  $p = 0,018$ ) [16].

### Комбинированная терапия

Значимым исследованием в определении роли комбинированного лечения, включающего ЛТ и химиотерапию (ХТ), явилось Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial. Исследователи разделили пациентов на 2 группы. Пациенты исследуемой группы получали курс ЛТ в РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, после чего 6 курсов ХТ в режиме Мауо. Пациенты контрольной группы получали ЛТ в РОД 1,8 Гр до СОД 50,4 Гр на фоне введения 5-фторурацила в дозе 225 мг/м<sup>2</sup> внутривенно ежедневно на фоне всего курса ЛТ с последующим проведением 4 курсов ХТ в режиме Мауо. Особенностью исследования было включение пациентов с Т-статусом 0–3 и N-статусом 0–2, т. е. исключение из анализа опухолей, врастающих в прилежащие структуры. По результатам работы частота местных рецидивов в течение 3 лет в группе с КК ЛТ равнялась 7,5 %, в группе ХЛТ – 4,5 % ( $p = 0,24$ ), также статистически не было получено разницы в показателях частоты местных рецидивов в течение 5 лет после лечения (27 % в группе КК ЛТ против 30 % в группе ХЛТ,  $p = 0,92$ ) и 5-летней ОВ (74 и 70 % соответственно,  $p = 0,62$ ) [17].

В польском исследовании Polish II пациенты с опухолями сТ3с/сТ4 были разделены на 2 группы: половина больных получила курс ЛТ в РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, после чего – 3 курса ХТ в режиме FOLFOX4 (группа А). Вторая половина пациентов получала ЛТ в РОД 1,8 Гр до СОД 50,4 Гр на фоне введения 5-фторурацила 325 мг/м<sup>2</sup> внутривенно ежедневно и лейковорина 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в день в течение 1-й и 5-й недели наряду с оксалиплатином 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в неделю (группа В). Частота R0-резекций и частота достижения патоморфологического полного ответа в группах А и В составили 77 % против 71 % ( $p = 0,07$ ) и 16 % против 12 % ( $p = 0,17$ ) соответственно. Показатели 3-летней ОВ и БРВ в группе А были 73 и 53 % против 65 и 52 % в группе В ( $p = 0,045$  и 0,85). Однако разница между группами в ОВ к 8 годам наблюдения исчезла и составила 49 % в обеих группах. Частота локорегионарного рецидива и частота отдаленного метастазирования составили 22 % против 21 % (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,67–1,38;  $p = 0,82$ ) и 30 % против 27 % (ОР 1,21; 95 % ДИ 0,59–1,15;  $p = 0,25$ ) соответственно.

Тем не менее это исследование имеет некоторые недостатки, ограничивающие его выводы, такие как отсутствие выполнения магнитно-резонансной томографии органов малого таза у 34 % пациентов для отбора и поправка к протоколу 2012 г., которая позволила отменить оксалиплатин по усмотрению исследователей [18, 19].

В голландское мультицентровое рандомизированное исследование RAPIDO включали пациентов с местно-распространенным РПК с негативными факторами прогноза (сТ4а/б, экстрамуральная сосудистая инвазия, сN2, вовлечение мезоректальной фасции или увеличенные тазовые лимфатические узлы). Пациенты, рандомизированные в исследуемую группу, получали КК ЛТ с последующими 6 циклами ХТ по схеме CAPOX или 9 циклами по схеме FOLFOX с последующим проведением операции. Пациенты контрольной группы получали стандартную ХЛТ с последующим хирургическим лечением через 8–10 нед после завершения ХЛТ. Адьювантная ХТ проводилась в зависимости от критериев исследователя. В период с 2011 по 2016 г. в исследование было включено 920 пациентов. Трехлетний кумулятивный риск рецидивов был ниже в исследуемой группе (23,7 % против 30,4 %,  $p = 0,02$ ), как и 3-летняя частота отдаленных метастазов (20 % против 26,8 %,  $p = 0,004$ ). Разница в частоте местных рецидивов не была статистически значимой между 2 группами: 8,3 % в исследуемой и 6 % в контрольной группе ( $p = 0,12$ ). Кроме того, 92,2 % пациентов, выделенных в исследуемую группу, подверглись хирургическому лечению против 88,9 % пациентов в контрольной группе ( $p = 0,086$ ), что является важным выводом, учитывая когорту пациентов, которая имела высокую распространенность заболевания [20]. Что касается патологического ответа, следует отметить,

что 28,4 % пациентов исследуемой группы достигли pCR по сравнению с 14,3 % в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Как и ожидалось, более высокая токсичность была отмечена в исследуемой группе из-за интенсивного лечения. Во время неoadъювантного лечения нежелательные явления  $\geq$  III степени тяжести наблюдались у 48 % пациентов в группе КК ЛТ и ХТ и только у 25 % пациентов в группе стандартной ХЛТ. Диарея была наиболее распространенным видом токсичности и наблюдалась во время неoadъювантного лечения в обеих группах. Кроме того, высокая комплаентность к системному лечению была достигнута при экспериментальном лечении КК ЛТ с последующей предоперационной системной ХТ по схеме FOLFOX или XELOX. Хотя сообщалось о значительной предоперационной токсичности по сравнению с ХЛТ, не было обнаружено никаких различий в послеоперационных осложнениях, а также в частоте или тяжести послеоперационных осложнений [21].

### Осложнения лучевой терапии

Во время ЛТ в организм поступают высокие дозы ионизирующего излучения, которое генерирует свободные радикалы, полученные из кислорода. Эти радикалы индуцируют повреждения ДНК и, в конечном итоге, апоптоз. Как известно, ЛТ вызывает острую и позднюю токсичность. Одна из форм поздней токсичности – потенциально повышенный риск развития метастатических опухолей в области облучения [22].

Как при проведении курса ЛТ  $5 \times 5$  Гр, так и при ХЛТ существует вероятность развития острых побочных эффектов лечения. В исследовании TROG 01.04 наблюдались значительные различия в пользу КК ЛТ

при сравнении с ПК. Частота развития лучевого дерматита составила 0 % против 5,6 % ( $p = 0,003$ ), также отмечались проктит (0 % против 3,7 %,  $p = 0,016$ ), тошнота (0 % против 3,1 %,  $p = 0,029$ ) [23].

Частота развития острых осложнений предоперационного лечения изучалась в исследовании Polish II и была ниже в группе КК ЛТ и консолидирующей полихимиотерапии, чем в группе ХЛТ ( $p = 0,006$ ). Показатели пациентов с поздними осложнениями не различались ( $p = 0,66$ ), токсичность III степени тяжести отмечена у 11 % пациентов против 9 % в группе КК ЛТ по сравнению с группой ХЛТ. Однако стоит отметить, что сообщаемая пациентами информация о качестве жизни, аноректальной и сексуальной дисфункции не была изучена [19].

### Обсуждение и выводы

На сегодняшний день изучены различные технологии, дозы, объемы лучевого воздействия в монорежиме и при различных комбинациях с химиотерапевтическими препаратами в неoadъювантном и адъювантном режимах, различные последовательности лучевого, лекарственного, химиолучевого и хирургического лечения. Следует отметить, что внедрение новых химиотерапевтических препаратов и режимов позволило значительно увеличить выживаемость пациентов с РПК. Подходы к лечению больных местнораспространенным РПК на данный момент не являются статичными и постоянно совершенствуются. Однако дальнейшие исследования должны определить оптимальный интервал до начала хирургического лечения после завершения ЛТ и идеальную продолжительность/количество циклов ХТ до операции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Holm T., Cedermark B., Rutqvist L. Local recurrence of rectal adenocarcinoma after “curative” surgery with and without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1994;81(3):452–5. DOI: 10.1002/bjs.1800810344.
- Wiggers T., de Vries M., Veeze-Kuypers B. Surgery for local recurrence of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1996;39(3):323–8. DOI: 10.1007/BF02049476.
- Сидоров Д.В. Роль тотальной мезоректумэктомии в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 226 с. [Sidorov D.V. Role of total mesorectal excision in surgical and combination treatment for rectal cancer. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2011. 226 p. (In Russ.)].
- Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104(6):1129–37. DOI: 10.1002/cncr.21324.
- Tang Y., Jin J., Li S. et al. The initial results for a phase III study of short-term versus long-term chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR Trial). *In J Radiol Oncol Biology Physics* 2016;96(2):S108, S109.
- Малихов А.Г. Современная стратегия лечения больных операбельным раком прямой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 346 с. [Malikhov A.G. Current treatment strategy for patients with operable rectal cancer. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2015. 346 p. (In Russ.)].
- Cammà C., Giunta M., Fiorica F. et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284(8):1008–15. DOI: 10.1001/jama.284.8.1008.
- Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B., Dahlberg M. et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336(14):980–7. DOI: 10.1056/NEJM199704033361402.
- Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638–46. DOI: 10.1056/NEJMoa010580.
- Bujko K., Nowacki M., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy

- with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(10):1215–23. DOI: 10.1002/bjs.5506.
11. Ceelen W., Fierens K., van Nieuwenhove Y., Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:2966–72.
  12. Latkauskas T., Paskauskas S., Dambrauskas Z. et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2010;12(11):1075–83. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02015.x.
  13. Wang X., Zheng B., Lu X. et al. Preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: Meta-analysis with trial sequential analysis of long-term survival data. *PLoS One* 2018;13(7):e0200142.
  14. Ma B., Gao P., Song Y. et al. Short-course radiotherapy in neoadjuvant treatment for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(14):320–30. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.07.014.
  15. 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.
  16. Sparreboom C., Wu Z., Lingsma H. et al. Short interval between preoperative short-course radiotherapy and operation for rectal cancer increases anastomotic leakage. *J Am Coll Surg* 2018;227(2):223–31.
  17. Ngan S., Burmeister B., Fisher R. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Tans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827–33. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
  18. Bujko K., Wyrwicz L., Rutkowski A. et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: Results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016;27:834–42. DOI: 10.1093/annonc/mdw062.
  19. Ciseł B., Pietrzak L., Michalski W. et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: Long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019;30:1298–303. DOI: 10.1093/annonc/mdz186.
  20. Marijnen C. OC-0429 Neoadjuvant chemoradiotherapy or 5 × 5 Gy followed by chemotherapy in rectal cancer: The RAPIDO trial. *ESTRO 36 abstract book*, 2017.
  21. Hospers G., Bahadoer R.R., Dijkstra E.A. et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *ASCO Meeting Library*, 2020.
  22. Rombouts A.J.M., Hugen N., van Beek J.J.P. et al. Does pelvic radiation increase rectal cancer incidence? – A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018;68:136–44. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.008.
  23. Ansari N., Solomon M.J., Fisher R.J. et al. Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative short-course radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 2017;265:882–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001987.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Т.В. Гасанли / T.V. Gasanli: <https://orcid.org/0000-0002-2366-5529>  
З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.