Неоадъювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза

С.О. Кочкина, С.С. Гордеев, З.З. Мамедли

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

Контакты: Софья Олеговна Кочкина sofia.kochkina@yandex.ru

В статье обсуждается возможность проведения неоадъювантной химиотерапии у больных раком прямой кишки с негативными факторами прогноза без поражения мезоректальной фасции и без использования лучевой терапии. Анализируются возможные риски и преимущества такого подхода, приводятся данные доступных клинических исследований.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неоадъювантная химиотерапия

Для цитирования: Кочкина С.О., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Неоадъювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):42–6.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-2-42-46

Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of rectal cancer without mesorectal fascia involvement but with negative prognostic factors

S.O. Kochkina, S.S. Gordeev, Z.Z. Mamedli

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

This article discusses the possibility of neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy in patients suffering from rectal cancer without mesorectal fascia involvement but with negative prognostic factors. It analyzes possible risks and benefits of such an approach and provides the data of clinical trials available so far.

Key word: rectal cancer, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Kochkina S.O., Gordeev S.S., Mamedli Z.Z. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of rectal cancer without mesorectal fascia involvement but with negative prognostic factors. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2): 42–6. (In Russ.).

Введение

Рак прямой кишки с локализацией в средне- и верхнеампулярном отделах, без поражения мезоректальной фасции, но с наличием одного или нескольких факторов риска принято относить к группе промежуточного риска [1]. Рутинное назначение лучевой терапии у таких пациентов становится все более дискуссионным, так как одно из основных показаний — поражение регионарных лимфатических узлов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) — зачастую не подтверждается морфологически, а ряд исследователей говорят о возможности достижения высокого локорегионарного контроля после одного хирургического лечения с высоким качеством мезоректумэктомии [1, 2]. Это привело к признанию допустимости хирургического лечения у пациентов

без поражения мезоректальной фасции в большинстве международных клинических рекомендаций, несмотря на отсутствие данных высокой степени доказательности о безопасности такого подхода [1, 3, 4]. Тем не менее в случае отказа от предоперационного лечения некоторая доля пациентов либо из-за недостатков предоперационного стадирования по данным МРТ, либо из-за незапланированных интраоперационных сложностей, мешающих выполнению качественной мезоректумэктомии, может пострадать от «недолечивания». Ни в одной клинике не бывает полного совпадения данных МРТ с данными морфологического исследования, и ни у одного хирурга не бывает 100 % частоты достижения высокого качества мезоректумэктомии. При этом не накоплено достаточно доказательных данных, позволяющих судить о том, каких результатов

можно будет ожидать от чисто хирургического лечения рака прямой кишки группы промежуточного риска вне рамок клинических исследований.

Что же заставляет исследователей рассматривать отказ от предоперационной химиолучевой терапии? Потенциальные долгосрочные последствия лучевой терапии включают как значительное снижение функциональных результатов лечения, так и повышенный риск смерти от метакронных злокачественных новообразований [5–8]. В то время как одни исследователи продолжают работы по изучению результатов хирургического лечения в данной подгруппе, другие обратили внимание на принципиально новый подход: замена лучевой терапии неoadъювантной химиотерапией (НАХТ) потенциально способна как снизить риск прогрессирования заболевания, так и компенсировать возможный недостаток в локорегионарном контроле. Обсуждению перспективы использования НАХТ без лучевой терапии в лечении больных раком прямой кишки группы промежуточного риска и посвящен данный обзор литературы.

Роль лучевой терапии, или «Что мы теряем?»

Несмотря на значительное улучшение локорегионарного контроля при применении лучевой терапии по данным ранних исследований, такая стратегия не привела к значимому повышению общей выживаемости пациентов [9, 10]. В исследовании MRC CR07 показатели 5-летней общей выживаемости между группой пациентов, получивших предоперационный курс лучевой терапии суммарной очаговой дозой 25 Гр, и группой пациентов, получивших хирургическое лечение с селективной послеоперационной лучевой терапией, не различались и составили 70 %; частота местных рецидивов в группе больных с предоперационной лучевой терапией составила 5 %, в группе сравнения — 11 % [11]. В исследовании W. van Gijn и соавт. 10-летняя частота развития местных рецидивов составила 5 % в группе пациентов с предоперационной лучевой терапией и 11 % в группе с хирургическим вмешательством на 1-м этапе ($p < 0,0001$). Общая выживаемость не различалась между 2 группами. Для пациентов с III стадией заболевания по классификации TNM и отрицательным циркулярным краем резекции 10-летняя общая выживаемость составила 50 % в группе с предоперационной лучевой терапией против 40 % в группе с только хирургическим вмешательством ($p = 0,032$) [8].

В обзоре COCHRANE, включающем 4 исследования с участием 4663 пациентов, продемонстрировано отсутствие влияния предоперационной лучевой терапии на снижение показателей смертности от рака прямой кишки (2 исследования, 2145 участников; отношение рисков 0,89; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,77–1,03; доказательства низкого качества). Однако предоперационная лучевая терапия снижала показатель общей смертности через 4–12 лет наблюдения

(4 исследования, 4663 участника; отношение рисков 0,90; 95 % ДИ 0,83–0,98; доказательства умеренного качества) [12].

Побочные эффекты лучевой терапии

Химиолучевая терапия может приводить к развитию ряда хронических лучевых реакций. У пациентов после низких резекций прямой кишки, получивших такое лечение, выше частота интра- и послеоперационных осложнений, повторных операций, стойких нарушений работы мочеполовой системы: дисфункции сфинктера — 16–32 %, недержания мочи — 9–30 %, нарушения сексуальной функции — до 66 %. Также у больных, получавших химиолучевую терапию, выше риск образования метакронных опухолей — до 13,7 % [5, 6]. При медиане наблюдения пациентов >10 лет лучевая терапия повышает риск смерти от метакронных злокачественных новообразований более чем на 5 % [7, 8].

Ряд клинических исследований демонстрирует и ухудшение непосредственных результатов лечения после использования химиолучевой терапии. Так, Y. Deng и соавт. в своем исследовании отметили увеличение после лучевой терапии частоты послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомоза (3,3 %) и раневая инфекция [13].

Возможности предоперационного стадирования по данным МРТ

В условиях качественного дооперационного стадирования по данным МРТ и выполненного радикального оперативного вмешательства в специализированных центрах с большим опытом соотношение рисков проведения предоперационной лучевой терапии с ее эффективностью при лечении рака прямой кишки становится спорным. МРТ может помочь достоверно спрогнозировать возможность удаления рака прямой кишки в объеме R0, так, в многоцентровом исследовании MERCURY у 92 % пациентов была выполнена резекция в объеме R0, а частота локальных рецидивов составила 3,3 %. Пятилетняя общая выживаемость составила 68 %, безрецидивная выживаемость — 85 % [14]. В ретроспективном анализе 16-летнего опыта клиники Mayo у 655 пациентов, страдающих раком прямой кишки I–III стадии, которым была выполнена операция без неoadъювантного лечения в объеме передней резекции ($n = 490$) и брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки ($n = 246$), медиана наблюдения составила 62 мес, 5-летняя частота локальных рецидивов — 4,3 %, 5-летняя общая выживаемость — 90 % [15]. В другом ретроспективном исследовании J. Kim и соавт. сравнили результаты лечения пациентов с опухолями прямой кишки mT2–T3N0, из которых 51 пациент был оперирован без неoadъювантного лечения и 28 пациентов получили неoadъювантную химиолучевую терапию с последующей радикальной

операцией. При сравнительном анализе показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах существенных различий не выявлено. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 95,6 % в группе с первичным хирургическим лечением и 96,3 % в группе химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением, без достоверных различий ($p = 0,862$). Неблагоприятным фактором, влияющим на 5-летнюю общую выживаемость, был старческий возраст пациентов, а не вид проведенного лечения (хирургический или комбинированный) [16].

Тем не менее ни одно из приведенных исследований не имеет высокой степени доказательности, так как представленные работы являются либо ретроспективными, либо анализами в отобранных когортах. Интерес представляет анализ достоверности результатов стадирования по данным МРТ.

В метаанализе M.J. Lahaye и соавт. продемонстрирована точность МРТ при диагностике вовлечения циркулярного края резекции. Для определения поражения лимфатических узлов по данным МРТ и компьютерной томографии отношение шансов составляет 6,53 и 5,86 соответственно [17]. В исследовании E. Al-Sukhni и соавт. специфичность МРТ была значительно выше для положительного статуса циркулярного края резекции (94 %; 95 % ДИ 88–97), чем для Т-статуса (75 %; 95 % ДИ 68–80) и лимфатических узлов (71 %; 95 % ДИ 59–81). Диагностическое отношение шансов было достоверно выше для статуса циркулярного края резекции (56,1; 95 % ДИ 15,3–205,8), чем для определения лимфатических узлов (8,3; 95 % ДИ 4,6–14,7), но существенно не отличалось от показателя для статуса Т (20,4; 95 % ДИ 11,1–37,3) [18].

Однако в ряде исследований получены достаточно разнородные результаты, так, в метаанализе G. Zhang и соавт. продемонстрирована высокая чувствительность 0,97 (95 % ДИ 0,96–0,98) и специфичность 0,97 (95 % ДИ 0,96–0,98) предоперационной МРТ для определения статуса Т [19].

При этом до сих пор в современных менее крупных работах вероятность установления поражения лимфатических узлов достаточно невысока. Точность МРТ для диагностики предоперационной стадии N с участием мультидисциплинарной команды (МДК) была значительно выше, чем без участия МДК (56,2 % против 42,1 %, $p = 0,021$). А для пациентов без метастазов в лимфатические узлы точность МРТ была выше после обсуждения с МДК (61,2 % против 37,8 %, $p = 0,009$). МДК улучшила точность определения статуса N с помощью МРТ (70 % против 33,3 %, $p = 0,003$). Точность МРТ в отношении определения стадии Т не улучшилась после участия МДК в обеих группах [19]. В работе С. Keane и М. Young точность МРТ при установлении стадии Т у 24 пациентов составила 44 %, а при установлении стадии N у 38 пациентов – 70 % [20].

Общая точность, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность МРТ при определении критерия Т в работе А.М. Algebally и соавт. составили 92,8; 88,8; 96,5; 96 и 90,3 % соответственно, для оценки циркулярной границы резекции на основе данных МРТ – 94,6; 84,6; 97,6; 91,4 и 94,6 % соответственно, для определения статуса N – 82,1; 75; 67,3; 60 и 86,1 % соответственно [21].

Таким образом, многие исследователи подтверждают высокую точность МРТ при определении вовлечения циркулярной границы резекции, однако ее диагностическая эффективность при определении поражения регионарных лимфатических узлов значительно варьирует в разных работах и зачастую составляет <50 %. Этот параметр является одним из основных при определении рака прямой кишки группы промежуточного прогноза. Выбор тактики лечения только на основании данных МРТ может привести к необоснованным отказам от предоперационного лечения. Необходим поиск путей улучшения достоверности предоперационного стадирования, один из них – более широкое обсуждение в рамках МДК.

Неоадьювантная химиотерапия колоректального рака

Неоадьювантная химиотерапия позволяет рано начать системное лечение с полноценными дозами препаратов и выделить прогностические группы в зависимости от ответа на терапию, а также достаточно рано распознать пациентов, не отвечающих на лечение. Частота соблюдения неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) выше, чем адьювантной химиотерапии [22].

Одним из основных вопросов является частота ответа на НАХТ и наличие дополнительных рисков для пациентов, резистентных к такому лечению. В многоцентровом исследовании II фазы GEMCAD 0801 Trial, где проводилась неоадьювантная ПХТ по схеме CapOx, объективный ответ опухоли отмечен в 78,6 % случаев [23]. В исследовании D. Schrag и соавт. частота объективных ответов составила 93,7 % [24], в исследовании K. Uehara и соавт. – 62,5 %, а у пациентов, перенесших операцию, прогрессирования заболевания не выявлено (30 случаев из 32) [25].

В клиническом исследовании II фазы J. Nishimura и соавт. была продемонстрирована эффективность неоадьювантной ПХТ по схеме CapOx [26]. Частота полного морфологического ответа составила 7,3 % (3 случая из 41), 2-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость – 71,6 и 92,7 % соответственно. В исследовании A. Cercek и соавт., где проводилась неоадьювантная ПХТ по схеме FOLFOX6/FOLFOX6 + бевацизумаб [27], полный морфологический ответ был получен у 35 % пациентов ($n = 7$). D. Schrag и соавт. [24] наряду с командой С. Fernandez-Martos и соавт. [23] в своих работах продемонстрировали схожие

результаты: показатели полного морфологического ответа составили 25 % (8 случаев из 32) и 19,6 % (95 % ДИ 9,4–33,9) (9 случаев из 46) соответственно. В оба исследования были включены пациенты промежуточной группы риска. D. Schrag и соавт. [24] использовали 6 курсов НАХТ по схеме FOLFOX (при этом 4 курса с добавлением бевацизумаба) и также сообщили о регрессе опухоли на 80–90 % в 13 случаях, 60–70 % в 2 случаях и <50 % в 5 случаях.

Однако в ряде исследований продемонстрирована невысокая частота полного морфологического ответа. Y. Ishii и соавт. использовали НАХТ по схеме FOLFIRI [28], J. Hasegawa и соавт. [29] – НАХТ по схеме CapOx, и в своих работах показали более низкие показатели полного морфологического ответа: 3,8 % (1 случай из 26) и 3,9 % (5 случаев из 129) соответственно. Однако, несмотря на более низкий уровень полного морфологического ответа, в работе J. Hasegawa и соавт. [29] показан значительный регресс опухоли (степень II или выше) у 61 % пациентов. Различный ответ на химиотерапию в данных исследованиях, включенных в обзор, можно объяснить различиями в режимах НАХТ и временном интервале до операции после завершения химиотерапии.

В исследовании FOXTROT, в котором больные колоректальным раком до операции получали 6 курсов ПХТ по схеме FOLFOX, в группе НАХТ выявлено снижение риска нерадикального хирургического лечения (недостижения R0-резекции) (5 % в группе неoadъювантной терапии по сравнению с 10 % в группе хирургического лечения на I-м этапе), а также уменьшение риска послеоперационных осложнений. Тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости отмечена в группе НАХТ (отношение рисков 0,77; $p = 0,11$) [30]. В группе неoadъювантной ПХТ R0-резекции удавалось выполнить у всех пациентов [24, 28, 29, 31].

При этом перенос адъювантной химиотерапии в предоперационный период может значительно повысить приверженность пациентов лечению и, таким образом, повлиять на его отдаленные результаты. В работе Y. Ishii и соавт. [28] благодаря использованию НАХТ по схеме FOLFIRI получены показатели 5-летней общей выживаемости 74 % и безрецидивной выживаемости 84 % с медианой наблюдения 75 мес. Рецидив наблюдался в 5 случаях (3 локальных рецидива и 2 системных). В исследовании D. Schrag и соавт. [24]

продемонстрированы более высокие показатели 4-летней общей и безрецидивной выживаемости – 91 и 84 % соответственно. Локальных рецидивов не было отмечено при медиане наблюдения 53 мес, а системное прогрессирование наблюдалось в 4 (12,5 %) случаях из 32.

Частота регресса опухоли по критерию Т после НАХТ варьировала от 46 до 69 % [24, 28]. D. Schrag и соавт., C. Fernandez-Martos и соавт. [23], K. Uehara и соавт. [25] и A. Cercek и соавт. [27] сообщили о снижении критерия Т на 48, 60 и 66 % соответственно. В работе K. Uehara и соавт. [25] у 57 % (17 из 30) пациентов отмечена стадия cT4 ($n_{T4a} = 9$; $n_{T4b} = 8$). У всех пациентов со стадией cT4 наблюдался регресс опухоли, но у 63 % пациентов со стадией cT4b не наблюдалось динамики (ypT4b), что требовало комбинированной резекции соседних органов для обеспечения R0-резекции. J. Hasegawa и соавт. [29] сообщили о снижении критерия Т в 29, 63 и 50 % случаев опухолей T2–3, T4a и T4b соответственно. Частота регресса опухолевого поражения лимфатических узлов (cN⁺ до ypN0) варьировала от 65 % [23, 27, 28] до 83,3 % [25, 29].

Заключение

Таким образом, проведение НАХТ у больных раком прямой кишки с данными МРТ о поражении регионарных лимфатических узлов не противоречит современным представлениям о лечении данной категории пациентов. Использование НАХТ не только может компенсировать отказ от химиолучевой терапии, но и позволяет провести раннюю профилактику отдаленного метастазирования и обеспечить более высокую частоту соблюдения курса адъювантного химиотерапевтического лечения.

Пациенты с положительным циркулярным краем резекции, относящиеся к группе высокого риска, нуждаются в химиолучевой терапии, в то время как пациенты группы среднего риска могут избежать лучевой терапии и связанных с ней осложнений.

Таким образом, НАХТ имеет много потенциальных преимуществ для больных раком прямой кишки группы промежуточного риска. Тем не менее для ее широкого внедрения в клиническую практику необходимо проведение рандомизированных клинических исследований, подтверждающих безопасность и эффективность данного подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
2. Park I.J., You Y.N., Agarwal A. et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. J Clin Oncol 2012;30(15):1770–6. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7901.
3. Клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки. Ассоциация онкологов России, 2020. С. 23. [Clinical guidelines for the management of rectal cancer. Association of Russian Oncologists, 2020. P. 23. (In Russ.).]

4. NCCN Guidelines. Rectal cancer. 2020. P. 12.
5. Knowles G., Haigh R., McLean C. et al. Long term effect of surgery and radiotherapy for colorectal cancer on defecatory function and quality of life. *Eur J Oncol Nurs* 2013;17(5):570–7. DOI: 10.1016/j.ejon.2013.01.010.
6. Wiltink L.M., Chen T.Y.T., Nout R.A. et al. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer* 2014;50(14):2390–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.06.020.
7. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6126–31. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.543.
8. Van Gijn W., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
9. 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.
10. Sauer R., Liersch T., Merkel S. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926–33. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
11. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomized trial. *Lancet* 2009;373(9666):811–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
12. Abraha I., Aristei C., Palumbo I. et al. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):CD002102. DOI: 10.1002/14651858.CD002102.pub3.
13. Deng Y., Chi P., Lan P. et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3300–7.
14. Taylor F.G.M., Quirke P., Heald R.J. et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* 2011;253(4):711–9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820b8d52.
15. Mathis K.L., Larson D.W., Dozois E.J. et al. Outcomes following surgery without radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(1):137–43. DOI: 10.1002/bjs.7739.
16. Kim J.G., Song K.D., Cha D.I. et al. Indistinguishable T2/T3-N0 rectal cancer on rectal magnetic resonance imaging: comparison of surgery-first and neoadjuvant chemoradiation therapy-first strategies. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(10):1359–66. DOI: 10.1007/s00384-018-3131-6.
17. Lahaye M.J., Engelen S.M.E., Nelemans P.J. et al. Imaging for predicting the risk factors – the circumferential resection margin and nodal disease – of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26(4):259–68. DOI: 10.1053/j.sult.2005.04.005.
18. Al-Sukhni E., Milot L., Fruitman M. et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19(7):2212–23. DOI: 10.1245/s10434-011-2210-5.
19. Zhang G., Cai Y., Xu G. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2016;59(8):789–99. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000611.
20. Keane C., Young M. Accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *ANZ Surg* 2014;84(10):758–62.
21. Algebally A.M., Mohey N., Szmigielski W. et al. The value of high-resolution MRI technique in patients with rectal carcinoma: pre-operative assessment of mesorectal fascia involvement, circumferential resection margin and local staging. *Pol J Radiol* 2015 4;80:115–21. DOI: 10.12659/PJR.892583.
22. Haynes A.B., You Y.N., Hu C.Y. et al. Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results – medicare data, 1998–2007. *Cancer* 2014;120(8):1162–70. DOI: 10.1002/cncr.28545.
23. Fernandez-Martos C., Salud A., Estevan R. Neoadjuvant capecitabine, oxiplatin, and bevacizumab (CAPOX-B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial. *J Clin Oncol* 2012.
24. Schrag D., Weiser M., Goodman K. et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32(6):513–8. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7904.
25. Uehara K., Hiramatsu K., Maeda A. et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N- SOG 03 phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(10):964–71.
26. Nishimura J., Hasegawa J., Kato T. et al. Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as perioperative therapy for locally advanced rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(4):707–16. DOI: 10.1007/s00280-018-3663-z.
27. Cercek A., Weiser M., Goodman K. et al. Complete pathological response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation. *J Clin Oncol* 2010;28(15S):abstr.3649.
28. Ishii Y., Hasegawa H., Endo T. et al. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(11):1061–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.05.017.
29. Hasegawa J., Tsunekazu M., Ho M.K. et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) with bevacizumab for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(4 Suppl):abstr.566.
30. Seymour M.T., Morton D., International FOXTROT Trial Investigators. FOXTROT: an international randomized controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):3504.
31. Ohwada S., Sato Y., Izumi M. et al. Preoperative tegafur suppositories for resectable rectal cancer: phase II trial. *Dis Colon Rectum* 2005;49(10):1602–10. DOI: 10.1007/s10350-006-0612-4.

ORCID авторов / ORCID of authors

C.C. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>
3.3. 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 interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.04.2020. **Принята к публикации:** 04.06.2020.

Article submitted: 28.04.2020. **Accepted for publication:** 04.06.2020.