

ISSN 2415-8127

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

**НАУКОВИЙ ВІСНИК
УЖГОРОДСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

Серія МЕДИЦИНА

Випуск 2 (66)



Видавничий дім
«Гельветика»
2022

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації № 7972, серія KB від 9.10.2003 року, видане Державним комітетом телебачення і радіомовлення України

У 2016 році Міжнародний Центр періодичних видань (ISSN International Centre, Париж) включив фаховий збірник наукових праць «Науковий вісник Ужгородського університету», серія «Медицина» до міжнародного реєстру періодичних засобів масової інформації і надав йому числовий код міжнародної ідентифікації: **ISSN 2415-8127 (Print)**

Збірник «Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина» включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») зі спеціальностей 221 – Стоматологія; 222 – Медицина згідно з Наказом МОН України від 7 квітня 2022 року № 320 (додаток № 2).

Засновник і видавець – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»

Виходить два рази на рік

Збірник наукових праць видається з 1993 року

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Голова редколегії:	Філіп С.С. – д.м.н., професор, завідувач кафедри загальної хірургії, медичний факультет, УжНУ
Заступник голови редколегії:	Румянцев К.Є. – д.м.н., професор, кафедра хірургічних хвороб, медичний факультет, УжНУ
Секретар редколегії:	Сливка Р.М. – к.м.н., доцент, кафедра загальної хірургії, медичний факультет, УжНУ
Члени редколегії:	Болдіжар П.О., Горленко О.М., Девіняк О.Т., Клітинська О.В., Кополовець І.І., Костенко Є.Я., Потапчук А.М., Сірчак Є.С., Слабкий Г.О., Peter Berek, Vladimir Kalman Gotlieb, Imre Rurik
Відповідальний редактор:	Русин В.І.

Редакційна рада:

Архій Е.Й. (Ужгород)	Кочмарь М.Ю. (Ужгород)
Бабчак М. (Пряшів, Словацька Республіка)	Кривко Ю.Я. (Львів)
Березницький Я.С. (Дніпро)	Матвійчук Б.О. (Львів)
Болдіжар О.О. (Ужгород)	Олійник І.Ю. (Чернівці)
Венгер І.К. (Тернопіль)	Піптюк О.В. (Івано-Франківськ)
Воробей О.В. (Мінськ, Республіка Білорусь)	Полянський І.Ю. (Чернівці)
Ганич Т.М. (Ужгород)	Попович Я.М. (Ужгород)
Геращенко С.Б. (Івано-Франківськ)	Рішко М.В. (Ужгород)
Головацький А.С. (Ужгород)	Рогач І.М. (Ужгород)
Готько Є.С. (Ужгород)	Русин В.В. (Ужгород)
Гудз І.М. (Івано-Франківськ)	Русин В.І. (Ужгород)
Дербак М.А. (Ужгород)	Смоланка В.І. (Ужгород)
Дзюбановський І.Я. (Тернопіль)	Сипливий В.О. (Харків)
Дронов О.І. (Київ)	Сушков С.А. (Вітебськ, Республіка Білорусь)
Запорожченко Б.С. (Одеса)	Тамм Т.І. (Харків)
Зіменковський А.Б. (Львів)	Франковічова М. (Кошице, Словацька Республіка)
Кестнер В. (Відень, Австрія)	Фекета В.П. (Ужгород)
Кобза І.І. (Львів)	Чобей С.М. (Ужгород)
Коваль Г.М. (Ужгород)	Чопей І.В. (Ужгород)
Кондратенко П.Г. (Краматорськ)	Чуклін С.М. (Львів)
Копчак В.М. (Київ)	Шаповал С.Д. (Запоріжжя)
Корсак В.В. (Ужгород)	Шевчик О. (Інсбрук, Австрія)
Корчинська О.О. (Ужгород)	Ярешко В.Г. (Запоріжжя)

Рекомендовано до друку Вченою радою Ужгородського національного університету, протокол № 9 від 25 жовтня 2022 р.

Рекомендовано до друку редакційно-видавничою радою ДВНЗ «Ужгородський національний університет», протокол № 7 від 21 жовтня 2022 р.

ISSN 2415-8127

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
STATE HIGHER EDUCATIONAL ESTABLISHMENT
«UZHHOROD NATIONAL UNIVERSITY»

**SCIENTIFIC BULLETIN
OF UZHHOROD UNIVERSITY**

Series MEDICINE

Issue 2 (66)



Publishing House
“Helvetica”
2022

Certificate about state registration of printed mass media № 7972, series KB from 9.10.2003,
given out by the State committee of television and broadcast of Ukraine

In 2016, the International Center for periodicals (ISSN International Centre, Paris)
included professional digest of scientific works “Scientific Bulletin of the Uzhhorod University”, series “Medicine”
to an International Register of periodic media and gave it a numeric code of international identification: **ISSN 2415-8127** (Print)

“Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Series “Medicine” is included
in the List of professional publications of Ukraine (the category “B”), specialties – 221 – Dentistry; 222 – Medicine,
according to the Order of MES of Ukraine dated April 7, 2022, No. 320 (appendix No. 2).

Founder and publisher – State higher educational establishment “Uzhhorod National University”

Printed two times a year

Digest of scientific works is given out from 1993 year

EDITORIAL BOARD:

The head of Editorial board:	Filip S.S.
Deputy of the head of Editorial board:	Rumiantsev K.E.
Secretary of Editorial board:	Slivka R.M.
Members of Editorial board:	Boldizhar P.O., Devinyak O.T., Horlenko O.M., Klitinska O.V., I.I. Kopolovets I.I., Kostenko E.Y., Potapchuk A.M., Sirchak E.S., Slabkyy H.O., Peter Berek, Vladimir Kalman Gotlieb, Imre Rurik
Managing editor:	Rusyn V.I.

Editorial advice:

Arkhi E.Y. (Uzhhorod)	Kryvko Yu.Ya. (Lviv)
Babchak M. (Prešov, Slovak Republic)	Maliar V.A. (Uzhhorod)
Bereznytskyi Ja.S. (Dnipro)	Matviichuk B.O. (Lviv)
Boldizhar O.O. (Uzhhorod)	Oliinyk I.Yu. (Chernivtsi)
Chobei S.M. (Uzhhorod)	Pereiaslov A.A. (Lviv)
Chopei I.V. (Uzhhorod)	Polianskyi I.Yu. (Chernivtsi)
Chuklin S.M. (Lviv)	Popovych Ya.M. (Uzhhorod)
Derbak M.A. (Uzhhorod)	Pyptiuk O.V. (Ivano-Frankivsk)
Dronov O.I. (Kyiv)	Rishko M.V. (Uzhhorod)
Dziubanovskyi I.Ya. (Ternopil)	Rohach I.M. (Uzhhorod)
Feketa V.P. (Uzhhorod)	Rusyn V.I. (Uzhhorod)
Frankovicova M. (Košice, Slovak Republic)	Rusyn V.V. (Uzhhorod)
Gudz I.M. (Ivano-Frankivsk)	Shapoval S.D. (Zaporizhia)
Hanych T.M. (Uzhhorod)	Shevchyk O. (Innsbruck, Austria)
Herashchenko S.B. (Ivano-Frankivsk)	Smolanka V.I. (Uzhhorod)
Holovatskyi A.S. (Uzhhorod)	Sushkov S.A. (Vitebsk, Republic of Belarus)
Hotko Ye.S. (Uzhhorod)	Syplyvyi V.O. (Kharkiv)
Kestner W. (Vienna, Austria)	Tamm T.I. (Kharkiv)
Kobza I.I. (Lviv)	Venher I.K. (Ternopil)
Korchynska O. O. (Uzhhorod)	Volkov K.S. (Ternopil)
Korsak V.V. (Uzhhorod)	Vorobei O.V. (Minsk, Republic of Belarus)
Kochmar M. Yu. (Uzhhorod)	Yareshko V.H. (Zaporizhzhia)
Kondratenko P.H. (Kramatorsk)	Zaporozhchenko B.S. (Odesa)
Kopchak V.M. (Kyiv)	Zymenkovskyi A.B. (Lviv)
Koval H.M. (Uzhhorod)	

Recommended for publication by the Uzhhorod National University Scientific Board
on 25 October of 2022, protocol № 9

Recommended for publication by the Uzhhorod National University Editorial and Publishing Board
on 21 October of 2022, protocol № 7

*Луць Богдан Васильович,
асистент кафедри онкології,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
dr.lucbogdan@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3969-601X>
Ужгород, Україна*

Комплексне лікування раку прямої кишки

Вступ. Злоякісні новоутворення прямої кишки відносяться до групи лідируючих за поширенням і смертністю серед онкологічних захворювань. У 2018 році в світі було зареєстровано близько 1,8 мільйона нових випадків захворювання колоректальним раком. Благоприємний результат лікування хворих на рак прямої кишки на ранніх стадіях не є складною задачею, так як легко вирішується завдяки тільки хірургічному втручанню. Найбільшою проблемою є лікування хворих на рак прямої кишки пізніх стадій (III і IV). В огляді літератури на підставі даних рандомізованих досліджень різних авторів висвітлено особливості комплексного лікування раку прямої кишки.

Мета роботи. Провести мультицентровий аналіз результатів комплексного лікування раку прямої кишки та його вплив на частоту рецидиву та п'ятирічну виживаність.

Результати дослідження. Повна або часткова клінічна відповідь пухлини на проведену неoad'ювантну терапію є сприятливим фактором, що корелює зі збільшенням показників загальної та безрецидивної виживання хворих на місцево поширений рак прямої кишки. Досягнення такої відповіді може дозволити перекласти частину нерезектабельних пухлин у резектабельний стан. Передопераційна хіміопроменева терапія може вплинути як на обсяг життєздатної пухлинної маси в стінці прямої кишки, так і в уражених лімфатичних вузлах, у тому числі викликавши її повну елімінацію. Така регресія пухлини зі зниженням оцінки категорій T та N порівняно з передопераційними використовується для оцінки клінічної відповіді.

Висновки. Встановлено, що пролонгований курс неoad'ювантної хіміопроменевої терапії хворих на місцево розповсюджений рак прямої кишки статистично значно збільшує показники локо-регіонарного контролю. Крім того, зменшення стадії пухлинного процесу може призвести до повної клінічної відповіді. Ці ситуації можуть спостерігатися у 10–30% пацієнтів та можуть бути віднесені до 0 стадії захворювання.

Ключові слова: неoad'ювантна хіміопроменева терапія, пухлинний процес, рак прямої кишки, безрецидивне виживання, локо-регіонарні рецидиви, якість життя.

Luts Bohdan Vasylovych, Assistant of the Department of Oncology of the Uzhgorod National University, dr.lucbogdan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3969-601X>, Uzhgorod, Ukraine

Comprehensive treatment of rectal cancer

Introduction. Malignant neoplasms of the rectum belong to the group leading in prevalence and mortality among oncological diseases. In 2018, about 1.8 million new cases of colorectal cancer were registered in the world. A favorable outcome of the treatment of patients with rectal cancer in the early stages is not a difficult task, as it is easily solved thanks to only surgical intervention. The biggest problem is the treatment of patients with late-stage (III and IV) rectal cancer. The review of the literature based on the data of randomized studies by various authors highlighted the features of complex treatment of rectal cancer.

Aim. To conduct a multicenter analysis of the results of complex treatment of rectal cancer and its effect on the frequency of recurrence and five-year survival.

Results. Complete or partial clinical response of the tumor to neoadjuvant therapy is a favorable factor that correlates with an increase in the overall and recurrence-free survival of patients with locally advanced rectal cancer. Achieving such a response may allow some of the unresectable tumors to be converted into a resectable state. Preoperative chemoradiotherapy can affect both the volume of viable tumor mass in the wall of the rectum and affected lymph nodes, including causing its complete elimination. Such regression of the tumor with a decrease in the assessment of T and N categories compared to the preoperative ones is used to evaluate the clinical response.

Conclusions. It was established that a prolonged course of neoadjuvant chemoradiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer statistically significantly increases the loco-regional control indicators. In addition, tumor downstaging can lead to a complete clinical response. These situations can be observed in 10–30% of patients and can be classified as stage 0 of the disease.

Key words: neoadjuvant chemoradiotherapy, tumor process, rectal cancer, recurrence-free survival, local/regional recurrences, quality of life.

Вступ. При пухлинних ураженнях низької локалізації (на відстані менше ніж 5 см від анокутанної лінії) обструктивні резекції прямої кишки, при яких потрібно виведення тимчасової або постійної колостоми, створюють значну незручність пацієнтам та знижують рівень якості життя. У цих умовах було запропоновано альтернативну стратегію лікування, що дозволяє уникнути серйозних післяопераційних ускладнень і зберегти оптимальні онкологічні результати [1]. Ця стратегія у хворих з pCR включає повне локальне висі-

чення по всій товщині раніше визначеної пухлини (full-thickness local excision – FTLE) або активне динамічне спостереження за пацієнтами, у яких не виконувалося хірургічне втручання (також відоме, як стратегія активного спостереження. Wait).

Альтернативна стратегія лікування Watch and Wait була запропонована пацієнтам із cCR після закінчення курсу хіміопроменевої терапії (ХПТ) [2]. Вищеописана стратегія ведення хворих на місцевопоширений рак прямої кишки (МПРПК) має ряд переваг таких, як вико-

нання органозберігаючої операції з ще більш низькою частотою післяопераційних ускладнень та практично відсутністю дисфункціональних порушень з боку органів сечовидільної та шлунково-кишкової систем [3]. Тим не менш, включення пацієнтів до групи Watch and Wait вимагає наявності у хворих ефекту лише на рівні cCR після закінчення передопераційного курсу ХПТ, оскільки у разі, найімовірніше, виявляється повний лікувальний патоморфоз [4]. Дана група пацієнтів на жаль має потенційний ризик розвитку локорегіонарних рецидивів через збереження залишкової пухлини (тільки мікроскопічно обумовленої) як у стінці прямої кишки, так і в регіонарних лімфатичних вузлах. З цієї причини група пацієнтів Watch and Wait залишається під дуже строгим динамічним спостереженням та перебуває у групі ризику розвитку місцевого рецидиву [5].

Мета роботи. Провести мультицентровий аналіз результатів комплексного лікування раку прямої кишки та його вплив на частоту рецидиву та п'ятирічну виживаність.

Результати досліджень. Комплексне лікування, що включає неоад'ювантну променевою терапію в комбінації з хіміотерапією, що базується на використанні фторпіримідинів як радіосенсибілізатора, з подальшою операцією та ад'ювантною хіміотерапією можна назвати сучасним стандартом лікування хворих на місцево поширений рак прямої кишки (МППК) [16].

У дослідженні EORTC 22921 [6] було рандомізовано 1011 пацієнтів з резектабельним дистальним раком прямої кишки (РПК) Т3-4 на 4 групи: у групу А були включені пацієнти, які отримали променевою терапію з подальшим хірургічним втручанням (n=252), у групу Б – пацієнти з наступним оперативним втручанням (n=253), в групу В – пацієнти, які отримали променевою терапію з подальшим хірургічним втручанням і ад'ювантну хіміотерапію 4 курси (n = 253), в групу Г – пацієнти, які отримали ХПТ, оперативне втручання (n = 253). Променевою терапією проводилося в режимі класичного фракціонування, разова вогнищева доза (РВД) 1,8 Гр, сумарна вогнищева доза (СВД) 45 Гр, 5 разів на тиждень за 25 сеансів. Результати дослідження показали, що не було виявлено достовірного взаємозв'язку між впливом передопераційного та післяопераційного лікування на загальне або безрецидивне виживання (p=0,43 та p=0,50 відповідно). П'ятирічна загальна виживаність складала 64,8% у двох групах (А та В), де була проведена передопераційна променевою терапія, та 65,8% у двох групах (Б та Г), де була проведена передопераційна ХПТ. Криві виживання достовірно не відрізнялися (p=0.84). Відношення ризиків (ВР) показників смертності у групах передопераційної ХПТ у порівнянні з групами передопераційної променевою терапією складало 1,02 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,83-1,26). Показники 5-річного загального виживання склали 63,2% у двох групах (А і Б), які не отримували ад'ювантну хіміотерапію, і 67,2% у двох групах (В і Г), які отримували ад'ювантну хіміотерапію (p=0,12). ВР показників смертності у групах, отримали і не отримали ад'ювантну хіміотерапію, становив 0,85 (95% ДІ 0,68-1,04). П'ятирічні показники безрецидивного виживання склали 54,4% у двох групах (А та В)

передопераційної променевою терапією та 56,1% у двох групах (Б та Г) передопераційної ХПТ, криві частоти безрецидивного виживання достовірно не відрізнялися (p=0,52).

Відношення ризиків показників безрецидивного виживання у групах передопераційної ХПТ у порівнянні з групами передопераційної променевою терапією складало 0,84 (95% ДІ 0,78-1,13). 5-річна частота безрецидивного виживання складала 52,2% у групах (А та Б) без ад'ювантного лікування та 58,2% у групах (В та Г) з ад'ювантним лікуванням (p=0,13) з ВР 0,87 (95% ДІ 0,72-1,04) для ад'ювантної хіміотерапії порівняно з відсутністю ад'ювантної хіміотерапії. Показники частоти розвитку локального рецидиву протягом 5 років після операції у групі А склали 17,1% (95% ДІ, від 12,3 до 21,9), у групі Б – 8,7% (95% ДІ, 4,9 -12,6), в групі В – 9,6% (95% ДІ, 5,7-13,5) та у групі Г – 7,6% (95% ДІ, 4,2-11,0), p=0,002 для порівняння між групою, яка отримувала тільки передопераційну променевою терапію, та трьома іншими групами.

У дослідженні FFCD 9203 (Fédération Francophonede la Cancérologie Digestive) [7] були отримані аналогічні результати. Це дослідження включило 773 хворих на РПК з локалізацією пухлини в дистальному відділі прямої кишки з клінічною стадією Т3-4NхM0, рандомізованих у 2 групи: до групи А були включені пацієнти, які пройшли передопераційний курс променевою терапією в 45 Гр, та до групи Б – пацієнтів пройшли передопераційний курс променевою терапією з СВД 45 Гр у поєднанні з хіміотерапією (5-FU/LV). Всі пацієнти отримали 4 цикли ад'ювантної хіміотерапії з 5-FU. Не було виявлено відмінностей між групами у частоті виконання сфінктерзберігаючих операцій (p=0,837), але у групі з передопераційною ХПТ було зареєстровано більш високий рівень повної патоморфологічної відповіді (pCR) (11,4% проти 3,6%, p<0. 0001) та нижча 5-річна частота місцевих рецидивів (8,1% проти 16,5%, p=0,004) порівняно з групою з передопераційною променевою терапією. У показниках загальної виживання відмінностей між групами був (67,9% проти 67,4%; p=0.684). ВР смерті при ХПТ порівняно з променевою терапією без хіміотерапії становило 0,96 (95% ДІ 0,73-1,27).

У 2015 році були надані фінальні результати мультицентрового РД The German CAO/ARO/AIO-94 фази III [8], де 1236 пацієнтів рандомізували у дві групи: як контрольну групу (n=623) були включені пацієнти, які отримують стандартне комбіноване лікування, що складається з передопераційної променевою терапією в СВД 50,4 Гр за 28 фракцій в комбінації з 5-ФУ інфузійно (1000 мг/м² в 1-5 і 29-33 дні променевою терапією) з наступним хірургічним втручанням через 5-6 тижнів після закінчення ХПТ та чотирьма циклами болісного введення фторурацилу (500 мг та 29 дні); у досліджуваній групі (n=613) були пацієнти, які отримують передопераційну променевою терапію з СВД 50,4 Гр за 28 фракцій у комбінації з 5-ФУ інфузійно (250 мг/м² у 1-14 та 22-35 дні) та оксаліплатин (50 мг/м² 1, 8, 22 і 29 дні) з наступним хірургічним втручанням через 5-6 тижнів після закінчення ХПТ і 8 циклами оксаліплатину (100 мг/м² в 1 та 15 дні), лейковарину (400 мг/м² в

1 та 15 дні) ФУ інфузійно (2400 мг/м² в 1-2 та 15-16 дні). Результати дослідження були такими: медіана спостереження складала 50 місяців (діапазон 38-61), 3-річна безрецидивна виживання складала 75,9% (95% ДІ 72,4-79,5) у досліджуваній групі та 71,2% (95% ДІ 67,6-74,9) у контрольній групі (ВР 0,79, 95% ДІ 0,64-0,98; $p=0,03$). Патоморфологічна відповідь (урT0N0) була зареєстрована у 104 (17%) із 596 оперованих пацієнтів у досліджуваній групі та у 81 (13%) із 615 оперованих пацієнтів у контрольній групі (ВР 1,41, 95% ДІ 1,03-1,94 $p = 0,031$). Загалом у досліджуваній групі померли 96 пацієнтів, а у групі контролю – 106 (ВР 0,96, 95% ДІ 0,72-1,26), а 3-річна загальна виживання становила 88,7% (95% ДІ 86,0-91,3) у досліджуваній групі та 88,0% (95% ДІ 85,3- 90,7) у контрольній групі. 3-річна частота місцевого та локального контролю після хірургічного втручання складала 2,9% (95% ДІ 1,5-4,3) у досліджуваній групі та 4,6% (95% ДІ 2,9-6,4) у групі контролю. 3-річна частота віддаленого прогресування складала 18,5% (95% ДІ 15,2-21,7) у досліджуваній групі та 22,4% (95% ДІ 19,1-25,8) у контрольній групі. Третій або вище ступінь ранньої токсичності був зафіксований у 144 (24%) із 607 пацієнтів у досліджуваній групі та у 128 (20%) із 625 пацієнтів у групі контролю. Випадки токсичності 3 ступеня або вище з боку шлунково-кишкового тракту були зареєстровані у 125 (21%) із 607 пацієнтів, які отримували ХПТ на основі фторурацилу та оксаліплатину, проти 94 (15%) із 625 пацієнтів у групі контролю. Летальні наслідки, пов'язані з лікуванням, мали місце у 4 (<1%) пацієнтів у досліджуваній групі та у 2 (<1%) пацієнтів у групі контролю. З 607 пацієнтів, які отримували хіміопроменеву терапію з фторурацилом і оксаліплатином, побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, призвели до переривання променевої терапії у 59 (10%) пацієнтів, зниження дози променевої терапії у 19 (3%) пацієнтів та одночасного зниження дози хіміотерапії у 92 (15%) пацієнтів.

З 625 пацієнтів, які отримували хіміопроменеву терапію з 5-фторурацилом, у 42 (7%) пацієнтів було перервано ХПТ, у 16 (3%) пацієнтів було знижено сумарну дозу променевого впливу, і у 131 (21%) пацієнта також було знижено дозу хіміотерапевтичних препаратів. У дослідженні Polish Colorectal Study Group [9] було рандомізовано 515 пацієнтів МПРПК на 2 групи: перша група (основна) складалася з пацієнтів, що пройшли короткий курс променевої терапії (ККПТ) у РОД 5 Гр до СВД 25 Гр за 5 днів з наступним 3 циклами консолідувальної хіміотерапії в режимі FOLFOX4. Друга група (група контролю) складалася з пацієнтів, які пройшли пролонгований курс хіміопроменевої терапії (ПКХПТ) з РОД 1,8 Гр до СВД 50,4 Гр за 28 фракцій, одночасно з оксаліплатином, 5-фторурацилом та лейковорином ($n=254$). Інтервал між завершенням променевої терапії/хіміотерапії та операцією становив близько 6 тижнів в обох групах. Результати показали, що виникнення 3-4 ступеня ранньої токсичності в обох групах були рівними $p=0,547$. Частота R0 резекції складала 77% (95% ДІ 72 -82) в основній групі і 71% (95% ДІ 65 -76) у групі контролю, $p=0,07$ при відношенні шансів 1,42 (95% ДІ 0,96 -2,12). Частота pCR в основній групі складала 16% групи контролю цей показник склав 12%, $p=0,17$.

Медіана спостереження становила 35 місяців. 3-річна загальна виживання та виживання без прогресування (ВБП) в основній групі та у групі контролю склали 73% проти 65% (ВР = 0,73, 95% ДІ 0,53-1,01, $P=0,046$) та 53% проти 52% (ВР = 0,96, 95% ДІ 0,75-1,24, $p = 0,85$), відповідно. Частота локорегіонарного рецидиву та частота віддаленого метастазування складала 22% проти 21% (ВР відповідно. Частота локорегіонарного рецидиву та частота віддаленого метастазування складала 22% проти 21% (ВР відповідно. Частота локорегіонарного рецидиву та частота віддаленого метастазування складала 22% проти 21% (ВР = 1,04, 95% ДІ 0,67-1,38, $p = 0,82$) і 30% проти 27% (ВР = 1,21, 95% ДІ 0,59-1,15, $p = 0,25$), відповідно.

Цікавим та дискусійним залишається питання щодо вибору препаратів фторпіримідинового ряду для Н ХПТ при МПРПК. У 2011 році в дослідженні ASCO NASBP R-04 [10] було вперше проведено порівняння впливу 5-ФУ та капецитабіну в передопераційній хіміопроменевій терапії хворих на рак прямої кишки. Його результати показали відсутність значних відмінностей у частоті pCR (18,8% проти 22,2% відповідно, $p=0,12$) та у частоті променевої ушкоджень третього та четвертого ступеня (11,2% та 10,8% відповідно, $p= 0,86$ між 5-FU та капецитабіном), що підтверджує можливість альтернативного використання капецитабіну в рамках передопераційної хіміопроменевої терапії МПРПК.

Опубліковане багатоцентрове РДІІІ фази (Rectum III) [11] також підтвердило ефективність капецитабіну в ад'ювантній та неoad'ювантній хіміо- та хіміопроменевій терапії у хворих на МПРПК. Його результати показали, що при порівнянні протипухлинної ефективності капецитабіну та 5-ФУ не було отримано статистично значущих відмінностей у 3-річних показниках ВБП (75% (95% ДІ 68–81) проти 67% (95% ДІ 59–73), $p =0,07$) і частоті розвитку місцевих рецидивів (6% і 7%, $p=0,67$), але при цьому в групі капецитабіну частота віддаленого метастазування складала 19% (37 пацієнтів) проти 28% (54 пацієнта), відповідно $p = 0,04$. Показники 5-річної загальної виживання у хворих, які отримали капецитабін, були вищими ніж у групі 5-ФУ, і склали 76% (95% ДІ 67-82) проти 67% (95% ДІ 58-74); $p=0,05$. Таким чином,

Дослідження Sung Uk Lee et al. [12] були представлені результати лікування пацієнтів МПРПК, які пройшли ПКХПТ у комбінації з пероральним прийомом капецитабіну (капецитабін 825 мг/м² двічі на день протягом усього періоду променевої терапії) та іринотекану (40 мг/м² щотижня протягом 5 тижнів поспіль). Результати дослідження показали, що частота зменшення пухлинного процесу зафіксована у 44,1% у групі капецитабіну та у 48,6% випадків у групі капецитабіну/іринотекану ($p=0,538$). Частота патоморфологічного регресу пухлини 3 та 4 ступеня після ПКХПТ складала 28,6% у групі капецитабіну та 37,5% у групі капецитабіну/іринотекану ($p=0,247$). Не було виявлено достовірних відмінностей між двома групами у показниках 5-річного локального контролю (91,7% проти 92,5%; $p=0,875$), безрецидивної виживання (80,8% проти 77,2%; $p=0,685$) та загальної виживання (88,4% проти 90,4%; $p=0,723$).

Додавання комбінації оксаліплатину та капецитабіну в режим НХПТ було вивчено у РД Jiao et al [13]. 206 пацієнтів були рандомізовані у дві групи: у першій групі (експериментальна група, n=103) були пацієнти, які отримували оксаліплатин та капецитабін у комбінації з променевою терапією, та у другій (контрольна група, n=103) – пацієнти, які отримували капецитабін у комбінації з променевою терапією. Всі пацієнти були оперовані через 6-10 тижнів після закінчення курсу ХПТ і надалі отримували 6-8 курсів ад'ювантної хіміотерапії в режимі mFOLFOX6. Результати були наступними: трирічне загальне виживання в експериментальній та контрольній групі становило 90,29% проти 86,41% ($p>0,05$) відповідно, а трирічне безрецидивне виживання становило 80,58% проти 69,90% ($p>0,05$) відповідно. Частота pCR склала 23,30% та 19,42% відповідно, $p = 0,497$. Показники 3-річного локального контролю були 4,85% проти 5,83% ($p=0,694$), а показники 3-річного віддаленого метастазування становили 16,50% та 28,16% відповідно ($p=0,045$). Токсичність 3-4 ступеня з боку шлунково-кишкового тракту спостерігалася у 17 хворих (16,50%) у експериментальній групі порівняно з 7 хворими (6,80%) у контрольній групі, $p=0,03$. Крім того, показники загальної ранньої токсичності 3-4 ступеня показали значну різницю між групами порівняння – 21,36% в експериментальній групі та 10,68% у групі контролю ($p=0,037$). 50%) в експериментальній групі порівняно з 7 хворими (6,80%) у контрольній групі, $p=0,03$. Крім того, показники загальної ранньої токсичності 3-4 ступеня показали значну різницю між групами порівняння – 21,36% в експериментальній групі та 10,68% у групі контролю ($p=0,037$).

Дослідження OIGIT-01 фази II [14] продемонстрували результати триетапного принципу передопераційного лікування хворих на МПРПК. На першому етапі проводилася індукційна хіміотерапія капецитабіном у дозі 1250 мг/м² у два прийоми з інтервалом 12 годин, 14 послідовних днів. На другому етапі проводилася ПКХПТ з РОД 1,8 Гр до СВД 40,5 Гр і до 54 Гр при пухлинах T4 в комбінації з капецитабіном (825 мг/м² двічі на дні променевої терапії), але в 3 етапі – два курси консолідуючої хіміотерапії капецитабіном у дозі 1250 мг/м² у два прийоми з інтервалом 12 годин, 14 послідовних днів. Пацієнти були прооперовані через 2 тижні після закінчення хіміотерапії, що консолідує. 3 курси ад'ювантної хіміотерапії (капецитабін у дозі 1250 мг/м² у два прийоми з інтервалом 12 годин, 14 послідовних днів) призначалися через 4-6 тижнів після проведеного оперативного втручання, pCR був зафіксований у 17,5% хворих, але сума вузлів та розміру пухлинного процесу становили 77,7% та 79,3% відповідно. Медіана спостереження становила 55 місяців, і цей період в 1 (1,6%) пацієнта розвинувся локальний рецидив. П'ятирічне безрецидивне виживання та загальне виживання склали 64,

Відповідно до рекомендацій National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Н ХПТ з наступним ТМЕ в даний час рекомендується як стандарт лікування хворих на МПРПК.

Коли частота локорегіонарних рецидивів була знижена до 4–8%, 5-річні показники виживання без ознак прогресування хвороби при МПРПК залишаються невисокими – 60%. Серія рандомізованих досліджень (проаналізовано віддалені показники у пацієнтів з і без pCR, включених до досліджень, представлених у 27 статтях у PubMed, Medline та Embase, заснованих на 17 різних базах даних) продемонструвала, що у пацієнтів з pCR після Н ХПТ було досягнуто найвищих показників 5-річного виживання без ознак хвороби порівняно з пацієнтами, у яких pCR не була досягнута (83,3% проти 65,6% ВР 0,44; 95% ДІ 0,34-0,57; $p<0,0001$) [15].

Повна або часткова клінічна відповідь пухлини на проведену неоад'ювантну терапію є сприятливим фактором, що корелює зі збільшенням показників загальної та безрецидивної виживання хворих на МПРПК. Досягнення такої відповіді може дозволити перекласти частину вихідно нерезектабельних пухлин у резектабельний стан. Передопераційна хіміопроменева терапія може вплинути як на обсяг життєздатної пухлинної маси в стінці прямої кишки, так і в уражених лімфатичних вузлах, у тому числі викликавши її повну елімінацію. Така регресія пухлини зі зниженням оцінки категорій Т та N порівняно з передопераційними використовується для оцінки клінічної відповіді [16]. Зменшення розмірів пухлини стали розглядати як ознаку її радіочутливості та важливого прогностичного фактора, що корелює з показниками виживання онкологічних хворих.

Метою наступних клінічних досліджень було збільшення частоти досягнення повної клінічної та патоморфологічної відповіді пухлини шляхом додавання нових протипухлинних препаратів до схем НХПТ.

У рандомізованому дослідженні (РД) II фази Grupo Cáncer de Recto III [17]. 108 пацієнтів з МПРПК були розділені на 2 групи: група А (n = 52), в якій пацієнтам проводили курс ХПТ з подальшою операцією через 5-6 тижнів після його закінчення та 4 циклами ад'ювантної хіміотерапії в режимі CAPOX та група Б (n= 56), пацієнтам якої проводили 4 курси індукційної хіміотерапії в режимі CAPOX з наступною ХПТ та оперативним втручанням через 5-6 тижнів. Частота досягнення pCR становила 13% групи А і 14% групи Б, $p=0,94$, частота виконання R0 резекції – 87% проти 86%, відповідно, $p=0,40$. Частота зниження стадії пухлинного процесу (визначається як нижча патологічна стадія pT порівняно з клінічною стадією cT до лікування) склала 58% і 43% $p=0,13$, відповідно. При середньому періоді спостереження 22 місяці 18-місячні показники виживання без прогресування (ВБП) склали 82% (95% ДІ, від 65% до 91%) для групи А та 76% (95% ДІ, від 61% до 86%) для групи Б. 18-місячні показники загальної виживаності склали 89% (95% ДІ, від 76% до 96%) та 91% (95% ДІ, від 79% до 96%) для груп А та Б, відповідно. У шести пацієнтів у групі А було зафіксовано прогресування захворювання, у групі Б – у 11 пацієнтів, $p=0,248$. R. Glynne-Jones et al [18] представив результати рандомі-

зованого дослідження III фази, в рамках якого 113 хворим на МПРПК було проведено курс неoad'ювантний ХПТ з наступним оперативним втручанням. Після виконання хірургічного етапу лікування пацієнти були рандомізовані на дві групи: в одну, групу дослідження, увійшли 54 хворих, яким після виконання хірургічного втручання проводили від 2 до 6 циклів ад'ювантної хіміотерапії за схемою CAPOX. До групи контролю увійшли 59 хворих, яким не проводилася ад'ювантна хіміотерапія. Результати дослідження показали, що трирічна виживання без прогресування групи дослідження склала 78% проти 71% групи контролю, $p=0.56$, ВР 0,80 (95% ДІ від 0,38 до 1,69). Показники трирічного загального виживання склали 89% проти 88%, відповідно, $p=0,75$, ВР 1,18 (95% ДІ від 0,43 до 3,26). З урахуванням невеликої кількості включених пацієнтів, що спостерігаються поліпшення в показниках загальної виживання і виживання без прогресування не було статистично значущими. Результати дослідження показали, що трирічна виживання без прогресування групи дослідження склала 78% проти 71% групи контролю, $p=0.56$, ВР 0,80 (95% ДІ від 0,38 до 1,69). Показники трирічного загального виживання склали 89% проти 88%, відповідно, $p=0,75$, ВР 1,18 (95% ДІ від 0,43 до 3,26). З урахуванням невеликої кількості включених пацієнтів, що спостерігаються поліпшення в показниках загальної виживання і виживання без прогресування не було статистично значущими. Результати дослідження показали, що трирічна виживання без прогресування групи дослідження склала 78% проти 71% групи контролю, $p=0.56$, ВР 0,80 (95% ДІ від 0,38 до 1,69). Показники трирічного загального виживання склали 89% проти 88%, відповідно, $p=0,75$, ВР 1,18 (95% ДІ від 0,43 до 3,26). З урахуванням невеликої кількості включених пацієнтів, що спостерігаються поліпшення в показниках загальної виживання і виживання без прогресування не було статистично значущими.

Обговорення. Стандартом комплексного лікування у хворих на резектабельний рак прямої кишки II-III стадії є проведення короткого передопераційного курсу дистанційної променевої терапії (ККПТ) з РОД 5 Гр до СВД 25 Гр, або пролонгованого курсу хіміопроменевої терапії (ПКХПТ) з РОД 1,8- СВД 50,4-50 Гр за 28/25 фракцій, у комбінації з фторпіримідинами з наступним оперативним втручанням.

Хоча ККПТ і ПКХПТ використовується паралельно вже понад 20 років, залишається незрозумілим, який режим передопераційної променевої терапії забезпечує кращі показники локорегіонарного контролю та покращує віддалені результати. Два мета-аналізу [19, 20] показали, що з точки зору частоти виконання сфінктер-зберігаючих операцій, показників локального контролю, гострої токсичності III-IV ступеня, частоти резекції R0 і частоти зниження стадії захворювання ККПТ так само ефективний, як і ПКХПТ лікування хворих на МПРПК.

У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКИ) Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 326 пацієнтів були рандомізовані у дві групи: 163 пацієнти були віднесені до групи ККПТ та 163 хворих – до групи ПКХПТ. Медіана спостереження за пацієнтами становила 5,9 років (діапазон від 3,0 до

7,8 років). Трирічні показники частоти місцевого рецидиву склали 7,5% для ККПТ та 4,4% для ПКХПТ (ВР 3,1 95% ДІ від -2,1 до 8,3; $p=0.24$). При дистальній локалізації пухлини (<5 см) у 6 (12,5%) з 48 хворих у групі ККПТ та у 1 (3,22%) з 31 хворого у групі ПКХПТ спостерігався локальний рецидив ($p=0,21$). П'ятирічна частота віддаленого метастазування склали 27% групи ККПТ і 30% групи ПКХПТ (log-rank $p=0,92$; ВР для ПКХПТ щодо ККПТ, 1,04; 95% ДІ, 0,69-1,56). Загальна 5-річна виживання становила 74% групи ККПТ і 70% групи ПКХПТ (log-rank $p=0,62$; ВР, 1,12; 95% ДІ, 0,76-1,67). Відмінності у показниках частоти пізньої токсичності у групах порівняння були статистично незначні (оцінку токсичності, що виникла внаслідок променевої терапії, проводили за стандартами RTOG/EORTC). Токсичність 3 і 4 ступінь була зареєстрована у 5,8% хворих групи ККПТ і 8,2% групи ПКХПТ, $p=0,53$. Тим не менш, в іншому РКД, результати якого були опубліковані Latkauskas et al. [62] у 2017 році, було зроблено порівняння п'ятирічних результатів у групах ПКХПТ ($n=72$) та ККПТ ($n=68$). Дані дослідження свідчать, що показники 5-річного безрецидивного виживання склали 67% і 45%, відповідно, ($p=0,013$), а 5-річного загального виживання – 79% і 62%, відповідно ($p=0,015$). Інтерпретуючи дані дослідження, можна сказати, що показники 5-річного загального виживання та локального контролю статистично достовірно вищі у групі ПКХПТ, ніж у групі ККПТ.

Засновник методики Watch and Wait професор з Бразилії Ангеліта Хабр-Гама в 2004 році вперше представила особливості результатів лікування 71 хворого на рак прямої кишки. Набір до групи активного спостереження проводився з 1991 року, і у 2011 році кількість спостережуваних зросла до 90 пацієнтів. У 2014 році було опубліковано віддалені результати лікування хворих, які перебувають у групі активного спостереження. Частота локальних рецидивів становить 31% при медіані спостереження 60 місяців. Показники 5-річного безрецидивного виживання склали 69%, частота віддаленого метастазування склала 14%. Показники 5-річного загального виживання та безрецидивного виживання склали 91% та 68% відповідно.

Міжнародне багаточентрове реєстраційне дослідження IWWD (International Watch & Wait Database) [21] представило результати активного спостереження 880 пацієнтів. Медіана спостереження становила 3,3 року (95% ДІ 3,1-3,6). Дворічна частота розвитку локорегіонарних рецидивів становила 25,2% (95% ДІ від 22,2 до 22,5%), 97% локальних рецидивів виявили у стінці кишечника. Віддалені метастази були діагностовані у 71 (8%) із 880 пацієнтів. Показники 5-річного загального виживання досягли 85% (95% ДІ 80,9-87,7%), а 5-річна безрецидивна виживання склала 94% (95% ДІ 91-96%).

Висновки.

1. Вище описані рандомізовані дослідження довели, що пролонгований курс неoad'ювантної хіміопроменевої терапії хворих на МПРПК статистичний значно збільшує показники локорегіонарного контролю. Крім того, зменшення стадії пухлинного процесу може призвести до повної клінічної відповіді (cCR)

(визначається як відсутність раніше клінічно виявленої первинної пухлини) або pCR (визначається як відсутність життєздатних пухлинних клітин після повного патологічного дослідження віддаленого макропрепарату, pT0N0M0). Ці ситуації можуть спостерігатися у 10–30% пацієнтів та можуть бути віднесені до 0 стадії захворювання.

2. Неоад'ювантну променеву терапію в комбінації з хіміотерапією, що базується на використанні фторпі-

римідинів як радіосенсибілізатора, з наступною радикальною операцією в об'ємі тотальної мезоректумектомії та ад'ювантною хіміотерапією можна назвати сучасним стандартом лікування хворих з місцеворозповсюдженим раком. Однак після оперативного втручання у хворих на НХПТ значно збільшується ризик розвитку післяопераційних ускладнень, таких, як тривала дисфункція сечовидільної системи, статевих органів та анальних сфінктерів.

Інформація про конфлікт інтересів. Відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автор не отримував ніяких винагород, які здатні впливати на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи. Автором робота виконана самостійно.

ЛІТЕРАТУРА

- Smith FM, Waldron D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Journal of British Surgery*. 2010 Dec;97(12):1752-64.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro Jr U, e Sousa Jr AH, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Annals of surgery*. 2004 Oct;240(4):711.
- Beets-Tan RG, Leijtens J, Beets GL. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *Clin Oncol*. 2011;29:4633-4640.
- Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Diseases of the colon & rectum*. 2010 Dec 1;53(12):1692-8.
- Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, Gama-Rodrigues J. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2006 Oct;10(10):1319-29.
- Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevich-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results—EORTC 22921. *Journal of clinical oncology*. 2005 Aug 20;23(24):5620-7.
- Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois É, Maurel J, Seitz JF. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC09203. *Journal of clinical oncology*. 2006 Oct 1;24(28):4620-5.
- Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, Kahlenberg MS, Baez-Diaz L, Ursiny CS, Petrelli NJ, Wolmark N. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *Journal of clinical oncology*. 2009 Nov 11;27(31):5124.
- Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, Michalski W, Olędzki J, Kuśnierz J, Zając L, Bednarczyk M. 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. *Annals of oncology*. 2016 May 1;27(5):834-42.
- Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Annals of oncology*. 2007 Feb 1;18(2):299-304.
- Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Müller L, Link H, Moehler M, Kettner E, Fritz E. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2012 Jun 1;13(6):579-88.
- Lee SU, Kim DY, Kim SY, Baek JY, Chang HJ, Kim MJ, Kim TH, Park JW, Oh JH. Comparison of two preoperative chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: capecitabine alone versus capecitabine plus irinotecan. *Radiation Oncology*. 2013 Dec;8(1):1-7.
- Jiao D, Zhang R, Gong Z, Liu F, Chen Y, Yu Q, Sun L, Duan H, Zhu S, Liu F, Wang J. Fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for stage II/III rectal cancer: a 3-year follow-up study. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2015 Dec;27(6):588.
- Golo D, But-Hadzic J, Anderluh F, Breclj E, Edhemovic I, Jeromen A, Omejc M, Oblak I, Secerov-Ermenc A, Velenik V. Induction chemotherapy, chemoradiotherapy and consolidation chemotherapy in preoperative treatment of rectal cancer—long-term results of phase II OIGIT-01 Trial. *Radiology and oncology*. 2018 Sep 1;52(3):267-74.
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijn CA, Putter H, Kranenbarg EM, Roodvoets AG, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Blomqvist LK, Fokstuen T. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021 Jan 1;22(1):29-42.
- Simson DK, Mitra S, Ahlawat P, Saxena U, Sharma MK, Rawat S, Singh H, Bansal B, Sripathi LK, Tanwar A. Prospective study of neoadjuvant chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy and 5 fluorouracil for locally advanced rectal cancer—toxicities and response assessment. *Cancer Management and Research*. 2018;10:519.

17. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, Vera R, Escudero P, Maurel J, Marcuello E, Mengual JL. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging–defined, locally advanced rectal cancer: grupo cáncer de recto 3 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Feb 10;28(5):859-65.
18. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, Ledermann J, Sebag-Montefiore D. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Annals of oncology*. 2014 Jul 1;25(7):1356-62.
19. Liu SX, Zhou ZR, Chen LX, Yang YJ, Hu ZD, Zhang TS. Short-course versus long-course preoperative radiotherapy plus delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(14):5755-62.
20. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, Li B. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surgical oncology*. 2014 Dec 1;23(4):211-21.
21. Van der Valk MJ, Hilling DE, Bastiaannet E, Kranenbarg EM, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, van de Velde CJ, Ahlberg M. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2537-45.