

УДК 616.351-006.6-031.61-08:[615.277+615.849.1]-036.87
DOI: 10.24061/1727-0847.21.3.2022.39

С. М. Чобей, А. Ю. Куценко*, О. С. Язиков*, Н. В. Бедей*, Ф. М. Паєук*

*Кафедри хірургічних хвороб (зав. – проф. П. О. Болдіжар), *онкології (зав. – проф. А. В. Русин) ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород*

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. Малоінформованість населення, відсутність ефективних скринінгових програм в онкопроктології є основними причинами пізнього виявлення та пізнього звернення хворих на рак прямої кишки по допомогу. Питання підходу до комплексного лікування раку прямої кишки є дуже актуальним тому, що вибір правильного напрямку значно впливає на віддалені результати лікування та якість життя пацієнтів.

Передопераційна променева терапія є ефективною при зниженні стадії, збільшуючи частоту резекції та рівень локального контролю, особливо для пацієнтів з нижньоампулярним раком прямої кишки. Післяопераційна променева терапія допомагає покращити рівень місцевого контролю. Інфільтрація за межі серозної оболонки, метастази в лімфатичних вузлах і позитивний циркулярний край є важливими предикторами місцевого рецидиву, віддалених метастазів і загальної виживаності.

Ключові слова: променева терапія, рак прямої кишки, неоад'ювантна хіміопроменева терапія, локорегіонарні рецидиви.

Стандартне лікування пацієнтів з місцево поширеним раком прямої кишки (МППК) нещодавно змінилося з первинного хірургічного втручання з наступною хіміопроменевою терапією (ХПТ) на неоад'ювантну ХПТ з подальшою радикальною хірургією, незалежно від відповіді на ХПТ [1].

Неоад'ювантне лікування викликає повну відповідь пухлини (pCR) у 15-27% пацієнтів [2]. Незважаючи на те, що стратегія «Bwait-andsee» все ще залишається суперечливою, вона зменшила смертність, пов'язану з хірургічним втручанням, і функціональні ускладнення, що могло б мати більшу користь для пацієнтів із pCR порівняно з тотальною мезоректумектомією (ТМЕ) [3]. Таким чином, раннє виявлення хорошої відповіді, особливо pCR, стає все більш важливим для терапевтичного лікування.

Незважаючи на суперечливі результати, певні дослідження продемонстрували потенційну цінність різних методів візуалізації, таких

як позитронно-емісійна томографія на флуорін-18 флуорозедозоксилюкозі (18FDG-PET), магнітно-резонансна томографія з динамічним контрастуванням (DCE-MRI) і дифузійно-зважена (DW) пов'язана МРТ, щоб передбачити відповідь на ХПТ [4-7].

Ці методи поєднують кількісну оцінку життєздатності пухлини, клітинності та васкуляризації з якісною оцінкою для оцінки відповіді ХПТ.

Проте більшість досліджень зосереджені на одній модальності, яка може або мати властиві обмеження для диференціації залишкової пухлини від фіброзного рубця, або зосереджуватися лише на оцінці хорошої та поганої відповіді, а не на pCR [8-9].

Крім того, різні кількісні методи можуть мати технічні відмінності або середні значення, які використовуються в цих методах, та можуть бути не в змозі вловити неоднорідність пухлини, що може ще більше обмежити їх клінічне застосування [10].

Радіоміка, яка передбачає вилучення високочастотних даних із цифрових зображень, які мож-

на досліджувати, може надати невізуальну інформацію щодо гетерогенності пухлини та її основної патофізіології [11, 12].

Нещодавні досягнення в галузі радіоміки продемонстрували великий потенціал для прогнозу пухлини та призначення терапії для різних типів раку [13-16].

Кілька досліджень передбачили реакцію на ХПТ при МППК за допомогою текстурного або радіомічного аналізу на основі МРТ. Однак вони обмежені відсутністю незалежної перевірки [17], аналізом окремої послідовності чи ділянки, а не аналізом об'єму всієї пухлини [18], або використання функцій візуалізації до та після ХПТ для оцінки терапевтичних відповідей замість раннього прогнозування pCR [19, 20].

Передопераційна хіміопроменева терапія з подальшим хірургічним втручанням є стандартним методом лікування МППК [21]. Однак частота повної відповіді пухлини (pCR) становить лише 10-15%, а частота віддалених метастазів становить – 30%. Додавання другого препарату під час неоад'ювантного лікування може призвести до кращої відповіді пухлини та зниження ризику метастазування [22]. Оксалиплатин продемонстрував хороший клінічний результат у ранніх дослідженнях. Проте дослідження III фази не підтвердили, що додавання оксалиплатину до неоад'ювантної ХПТ покращує частоту pCR або довготривале виживання; натомість це спричинило більше побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням [23-27]. Таким чином, чи може додавання другого препарату до неоад'ювантної ХПТ покращити клінічний результат, залишається суперечливим.

Ефективність іринотекану як комбінованої неоад'ювантної ХПТ досліджувалася в роботах із невеликими розмірами вибірки [28-30]. Проте існує занепокоєння щодо його поганої переносимості у західних популяцій і особливо його схильності викликати нейтропенію та діарею. Було визначено, що максимальна переносима доза (МПД) іринотекану становить лише 40-60 мг/м² на тиждень при одночасному застосуванні з ХПТ на основі 5-фторурацилу [31]. У дослідженні RTOG 0247, яке вивчало комбінацію іринотекану та оксалиплатину з неоад'ювантною ХПТ на основі капецитабіну дози іринотекану та капецитабіну необхідно було значно зменшити, що могло б пояснити гіршу частоту pCR з іринотеканом (10% у групі іринотекану проти 21% у групі оксалиплатину), про яку повідомлялося в цьому дослідженні [32]. Однак, група іринотекану продемонструвала вищі показники загального виживання та виживання без захворювання, ніж група оксалиплатину [33].

Нещодавно, активність уридин дифосфат глюкуронозилтрансферази 1A1 (UGT1A1) стала ключовим фактором, що визначає, чи можна збільшити дозу іринотекану [34]. Іринотекан перетворюється на SN-38, який згодом інактивується UGT1A1 і виводиться з жовчю [35]. Існує важливий зв'язок між генотипом UGT1A1 і рівнем інактивації SN-38, що впливає на ймовірність токсичності. Кілька досліджень підвищення дози виявили, що МПД іринотекану зменшується зі збільшенням кількості дефектних алелів UGT1A1 [36, 37] підтверджуючи, що доза іринотекану може залежати від генотипу UGT1A1. Ми припустили, що доза іринотекану, призначена пацієнтам, які проходять неоад'ювантну ХПТ, може залежати від генотипу UGT1A1 [38].

Колоректальний рак займає четверте місце за поширеністю раком у світі. Етіологія колоректального раку включає кілька генів і три можливі шляхи розвитку: хромосомна нестабільність, репарація невідповідності і гіперметилування промотору гена MLH1. Мутації в таких генах, як APC, k-ras і p53, пов'язані з хромосомною нестабільністю.

Мікросателітна нестабільність (МСН) – це генетична гіпермутація, яка присутня приблизно в 90% HNPCCs, які несуть інактивацію зародкової лінії в генах репарації невідповідності ДНК (трансформуючий фактор росту- β -рецептор Р, проапоптотичний ген BAX і β -катенін). Близько 12-15% випадків спорадичного раку пов'язують із МСН.

Ретельний аналіз первинної пухлини, регіонарних лімфатичних вузлів і віддалених метастазів покращить виживання пацієнтів з раком прямої кишки із вибором відповідного лікування. Три основні методи лікування, включаючи хірургічне втручання, променеву терапію та хіміотерапію, повинні бути добре інтегровані. Комбіноване лікування зменшує локально-регіонарні рецидиви, але загальний рівень виживаності помітно не покращився. З кращим визначенням стадії, кращою технікою хірургічного втручання та включенням променевої терапії в кількох великих рандомізованих дослідженнях повідомлялося про дещо кращий рівень 5-річної виживаності [39, 40].

Найважливішим прогностичним фактором для загальної виживаності є патологічний ступінь захворювання (стадія TNM), лімфатична інвазія, васкулярна інвазія, морфологічний тип, циркулярний край резекції та тип хірургічної техніки (відстань від краю резекції та кількість диссекції уражених лімфатичних вузлів).

Понижуючий ефект неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ) також розглядається як фактор ризику.

Частота місцево-регіонарних рецидивів у пацієнтів з раком прямої кишки II-III стадії, яку можна оперувати, становить від 15% до 65%.

Навіть при тотальній мезоректумектомії (ТМЕ) частота місцевих регіонарних рецидивів у пацієнтів зі III стадією становить приблизно 20-30%. Щоб покращити рівень місцевого контролю та віддалену виживаність, необхідно, щоб пацієнти з резектабельною II-III стадією отримували неоад'ювантну терапію перед операцією. Передопераційна одночасна променева хіміотерапія стала стандартним методом лікування для резектабельних випадків РПК у пацієнтів II-III стадії. Для неоперабельного МПРПК єдиним стандартним лікуванням є передопераційна одночасна хіміопротенева терапія, і більшість із цих пацієнтів стають операбельними після НХПТ.

Передопераційна хіміопротенева терапія була рекомендована як стандартний метод лікування місцево поширеного раку середньо- та нижньоампулярного відділів прямої кишки. Передопераційна хіміопротенева терапія може зменшити масу пухлини, блокувати інвазію пухлини, збільшити частоту резекції пухлини та частоту збереження анального кільця, зменшити ятрогенну дисемінацію під час операції та знизити частоту місцевих рецидивів.

Рекомендації Національної комплексної онкологічної мережі (NCCN) рекомендують передопераційну одночасну хіміопротеневу терапію як пріоритетний стандарт лікування раку прямої кишки II-III стадії. Клінічні випробування FFCD 92-03 і EORTC 22921 вивчали передопераційну променеву терапію та супутню передопераційну хіміопротеневу терапію з 1993 по 2003 рік. Результати показали, що для пацієнтів з резектабельним раком прямої кишки супутня передопераційна хіміопротенева терапія значно покращила повну патологічну відповідь (pCR) і рівень місцевого контролю, це зменшило патологічну стадію порівняно з передопераційною променевою терапією, але не покращило довготривале виживання та рівень функціональності анального сфінктера. Крім того, нещодавній звіт Hwang показав, що патологічна стадія може передбачити прогноз у пацієнтів, які отримують передопераційну хіміопротеневу терапію [41].

Одночасна передопераційна хіміопротенева терапія з наступною операцією ТМЕ плюс системна хіміотерапія є одним із найперших рекомендованих стандартним методом лікування [42].

Рандомізоване дослідження III фази в Нідерландах показало, що розташування пухлини є прогностичним фактором для ефективності лікування. Рак середньо та нижньоампулярної частини прямої кишки отримав більше переваг від неоад'ювантної

хіміопротеневої терапії порівняно з раком верхньоампулярного відділу прямої кишки [43, 44].

Загальноприйнятим є те, що [45] пацієнти з T3N0 і T1-3N1-2 раком прямої кишки, оцінені за допомогою візуалізації, повинні отримувати передопераційну хіміопротеневу терапію.

Тільки для тих пацієнтів, у яких є протипоказання, в першу чергу розглядається хірургічне втручання. Неоад'ювантна хіміопротенева терапія раку прямої кишки включає тривалу передопераційну променеву терапію, тривалу передопераційну одномоменту хіміопротеневу терапію (одномоментну променеву терапію, ХПТ) і короткочасну передопераційну променеву терапію [46-47].

Існують незначні відмінності між настановами Національної комплексної онкологічної мережі (NCCN) і настановами Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо неоад'ювантної хіміопротеневої терапії місцево-поширеного раку прямої кишки.

Рекомендації NCCN свідчать про те, що неоад'ювантна та ад'ювантна терапія рекомендована пацієнтам із високим ризиком місцевого рецидиву, включаючи II стадію (T3-4, лімфатичні вузли не уражені, пухлина проникла через м'язовий шар кишки) і III стадію (лімфатичні вузли уражені, немає віддалених метастазів). Рекомендована доза опромінення становить 45-50 Гр, що проводиться у 25-28 фракціях з використанням кількох полів випромінювання (в основному техніка 3-4 полів). Заохочуються позиціонування та інші техніки для мінімізації об'єму тонкої кишки в полях. Період лікування для неоад'ювантної хіміопротеневої терапії становить приблизно 5,5-6 тижнів з інтервалом 5-10 тижнів, після чого проводиться хірургічне втручання.

Рекомендації Європейського товариства медичної онкології (ESMO) у 2013 році вперше рекомендували, щоб лікування раку прямої кишки було стратифіковано на основі ризиків рецидиву. Ризик рецидиву в основному оцінюється за допомогою МРТ перед лікуванням, включаючи глибину інвазії пухлини (стадія T), кількість метастатичних лімфатичних вузлів (стадія N [48], відстань до заднього проходу, стан інвазії мезоректальної фасції (MRF) і екстрамуральної судинної системи (EMVI)) тощо. За ризиком рецидиву пацієнтів слід розділити на групу наднизького ризику, групу низького ризику, групу середнього ризику та групу високого ризику. Спосіб лікування після стратифікації значно відрізняється від традиційного одноразового лікування.

Для групи наднизького ризику хірургічне втручання може бути проведено безпосередньо без

неоад'ювантної хіміопроменевої терапії незалежно від локалізації пухлини. Для пацієнтів із раком прямої кишки низького ризику, який включає T1-2, початкову T3N0, глибину інвазії пухлини менше 5,0 мм, оцінену МРТ, неуразену мезоректальну фасцію (MRF) та без екстрамуральної васкулярної інвазії (EMVI), якщо пухлина розташована над м'язами леваторів ануса і це середньоампулярний і нижньоампулярний рак прямої кишки, операція безпосередньо може бути виконана. Якщо патологія вказує на несприятливі прогностичні фактори, включаючи метастатичні лімфатичні вузли або позитивний периферійний край резекції, слід додати хіміопроменеву або хіміотерапію [49].

До групи середнього ризику входять пацієнти з T2-3, частиною T4a (уражена лише частина очеревини), глибиною інвазії пухлини понад 5,0 мм за даними МРТ, неуразеною мезоректальною фасцією (MRF) та/або метастатичними лімфатичними вузлами. Для пацієнтів групи середнього ризику неоад'ювантна хіміопроменева терапія може значно знизити частоту місцевих рецидивів. Існують суперечки щодо вибору тривалого або короткого курсу лікування, але тривалий курс хіміопроменевої терапії може призвести до вищої частоти рCR, і наразі це перший вибір більшості центрів променевої терапії.

До групи високого ризику входять пацієнти з T3-T4b з інвазією мезоректальної фасції (MRF) або/та з метастатично ураженими клубовими лімфатичними вузлами. Довгий курс хіміопроменевої терапії з наступним хірургічним лікуванням ТМЕ через 6-8 тижнів є методом першого вибору та загальноприйнятим методом лікування для пацієнтів групи високого ризику.

Керівництво ESMO рекомендує короткий курс променевої терапії (1 тиждень, 25 Гр/5фракцій) або тривалий курс променевої терапії (45-50,4 Гр/1,8-2 Гр) у поєднанні з 5-фторурацилом (5-FU).

Переваги неоад'ювантної хіміопроменевої терапії включають:

1. Передопераційна пухлина чутлива до променевої терапії, і ефект лікування кращий, ніж післяопераційна променева терапія, оскільки місцеве кровопостачання не порушується, а оксигенація пухлини важлива для радіаційної чутливості;

2. Передопераційна неоад'ювантна хіміопроменева терапія може знизити стадію пухлини, що проілюстровано зменшенням товщини інвазованої кишкової стінки та зменшенням кількості метастатичних лімфатичних вузлів, навіть до рCR. Таким чином, передопераційна хіміопроменева терапія може зменшити позитивний показник краю резекції та підвищити частоту резекції R0 і рівень збе-

реження анального сфінктера при нижньоампулярному раку прямої кишки;

3. Після неоад'ювантної хіміопроменевої терапії пухлинна тканина проявляється некрозом і фіброзом різного ступеня, активні пухлинні клітини значно зменшуються, ймовірність відпадання пухлинних клітин, поширення та осіменіння під час операції значно зменшується, таким чином зменшується місцеві рецидиви захворювання;

4. Оскільки перед неоад'ювантною променевою терапією структура органів черевної порожнини не має пошкоджень і спайок, променева реакція та реакція гострої токсичності є мінімальними. Більшість пацієнтів можуть завершити терапевтичні дози променевої терапії з хорошою переносимістю;

5. Неоад'ювантна променева терапія може покращити рівень місцевого контролю.

Недоліки передопераційної хіміопроменевої терапії включають:

1. Пацієнти не можуть отримати точно передопераційне патологічне визначення стадії у двох випадках, включаючи ранній рак прямої кишки (T1-T2N0), і завищену оцінку стадії за допомогою передопераційної клінічної візуалізації [10], що призведе до певної сліпоті у виборі моделі лікування. Інший випадок: якщо віддалені метастази не виявлені до операції, основним фактором, що впливає на прогноз, є віддалені метастази, а не місцевий рецидив. Таким чином, важливо точно відібрати пацієнтів для передопераційної радіохіміотерапії шляхом підвищення точності передопераційної візуалізації (включаючи трансректальне УЗД, КТ або МРТ); Для тих пухлин, які нечутливі до променевої терапії та хіміотерапії, неоад'ювантна хіміопроменева терапія може відстрочити можливість хірургічного видалення, що призводить до розвитку пухлини протягом цього періоду; Передопераційна променева терапія ускладнює хірургічне втручання, особливо для короткочасної гіпофракційної променевої терапії. Під час операції пухлини та навколишні тканини все ще перебувають у стані запального процесу, представленого у вигляді застійних явищ і набряку, що може збільшити інтраопераційну кровотечу. Після тривалої передопераційної променевої терапії тканини стають фіброзними, а пухлина щільно прилягає до оточуючих структур.

Багатофакторний аналіз показав, що відстань від пухлини до анального краю, стадія T і відповідь пухлини на передопераційну хіміопроменеву терапію є незалежними факторами, що впливають на частоту збереження сфінктера [14]. Для пацієнтів T3 з поширенням пухлини за межі серозної

оболонки понад 5 мм, яким проводять лише хірургічне втручання, частота рецидивів і прогноз значно гірші.

Таким чином, для пацієнтів Т3 з пухлиною, розташованою в середньоампулярному відділі прямої кишки, із глибиною інфільтрації за межі серозної оболонки менше 5,0 мм і без ураження лімфатичних вузлів може бути достатньо короткочасної передопераційної променевої терапії або хірургічного втручання ТМЕ; Але для тих пацієнтів Т3 з інфільтрацією за межі серозної оболонки більше 5,0 мм, або з ознаками ураження лімфатичних вузлів, або циркулярним краєм резекції (ЦКР) >1,0 мм, або для пацієнтів, які потребують операції Майля, довготривала передопераційна радіохіміотерапія плюс операція ТМЕ з подальшою післяоперацій-

ною інтенсивною хіміотерапією потрібна і відіграє важливе значення. Якщо ЦКР <1,0 мм, необхідно збільшити дозу опромінення та вивчити більш ефективну комбіновану хіміотерапію, крім будь-якого іншого лікування, яке є таким же, як і вище [44].

Висновки. 1. Передопераційна променева терапія є ефективною при зниженні стадії, збільшуючи частоту резекції та рівень локального контролю, особливо для пацієнтів з нижньоампулярним раком прямої кишки. 2. Післяопераційна променева терапія допомагає покращити рівень місцевого контролю. 3. Інфільтрація за межі серозної оболонки, метастази в лімфатичних вузлах і позитивний циркулярний край є важливими предикторами місцевого рецидиву, віддалених метастазів і загальної виживаності.

References

1. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *The lancet oncology*. 2011 Jun 1;12(6):575-82.
2. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *The lancet oncology*. 2010 Sep 1;11(9):835-44.
3. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *The Lancet Oncology*. 2016 Feb 1;17(2):174-83.
4. Van Stiphout RG, Valentini V, Buijsen J, Lammering G, Meldolesi E, van Soest J, et al. Nomogram predicting response after chemoradiotherapy in rectal cancer using sequential PETCT imaging: a multicentric prospective study with external validation. *Radiotherapy and Oncology*. 2014 Nov 1;113(2):215-22.
5. Gollub MJ, Tong T, Weiser M, Zheng J, Gonen M, Zakian KL. Limited accuracy of DCE-MRI in identification of pathological complete responders after chemoradiotherapy treatment for rectal cancer. *European radiology*. 2017 Apr;27(4):1605-12.
6. Nougaret S, Vargas HA, Lakhman Y, Sudre R, Do RK, Bibeau F, et al. Intravoxel incoherent motion-derived histogram metrics for assessment of response after combined chemotherapy and radiation therapy in rectal cancer: initial experience and comparison between single-section and volumetric analyses. *Radiology*. 2016 Aug;280(2):446.
7. Yu J, Xu Q, Song JC, Li Y, Dai X, Huang DY, et al. The value of diffusion kurtosis magnetic resonance imaging for assessing treatment response of neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *European radiology*. 2017 May;27(5):1848-57.
8. Gollub MJ, Tong T, Weiser M, Zheng J, Gonen M, Zakian KL. Limited accuracy of DCE-MRI in identification of pathological complete responders after chemoradiotherapy treatment for rectal cancer. *European radiology*. 2017 Apr;27(4):1605-12.
9. Zhang C, Tong J, Sun X, Liu J, Wang Y, Huang G. 18F FDG PET evaluation of treatment response to neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer: A metaanalysis. *International journal of cancer*. 2012 Dec 1;131(11):2604-11.
10. Damin DC, Lazzaron AR. Evolving treatment strategies for colorectal cancer: a critical review of current therapeutic options. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014 Jan 1;20(4):877.
11. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016 Feb;278(2):563.
12. Kiessling F. The changing face of cancer diagnosis: from computational image analysis to systems biology. *European Radiology*. 2018 Aug;28(8):3160-4.

13. Huang Y, Liu Z, He L, Chen X, Pan D, Ma Z, et al. Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of disease-free survival in early-stage (I or II) non-small cell lung cancer. 2016;281:947-95721.
14. Kickingereder P, Götz M, Muschelli J, Wick A, Neuberger U, Shinohara RT, et al. Large-scale Radiomic Profiling of Recurrent Glioblastoma Identifies an Imaging Predictor for Stratifying Anti-Angiogenic Treatment Response. Radiomic Profiling of BEV Efficacy in Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*. 2016 Dec 1;22(23):5765-71.
15. Zhang B, Tian J, Dong D, Gu D, Dong Y, Zhang L, et al. Radiomics Features of Multiparametric MRI as Novel Prognostic Factors in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. Pretreatment Radiomics for Nasopharyngeal Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2017 Aug 1;23(15):4259-69.
16. Kim JH, Ko ES, Lim Y, Lee KS, Han BK, Ko EY, et al. Breast cancer heterogeneity: MR imaging texture analysis and survival outcomes. *Radiology*. 2017 Mar;282(3):665-75.
17. Nie K, Shi L, Chen Q, Hu X, Jabbour SK, Yue N, et al. Rectal Cancer: Assessment of Neoadjuvant Chemoradiation Outcome based on Radiomics of Multiparametric MRI. Prediction of Pathological Response for LARC Using MRI. *Clinical cancer research*. 2016 Nov 1;22(21):5256-64.
18. De Cecco CN, Ganeshan B, Ciolina M, Rengo M, Meinel FG, Musio D, et al. Texture analysis as imaging biomarker of tumoral response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients studied with 3-T magnetic resonance. *Investigative radiology*. 2015 Apr 1;50(4):239-45.
19. Liu Z, Zhang XY, Shi YJ, Wang L, Zhu HT, Tang Z, et al. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017 Dec 1;23(23):7253-62.
20. Cui Y, Yang X, Shi Z, Yang Z, Du X, Zhao Z, et al. Radiomics analysis of multiparametric MRI for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *European radiology*. 2019 Mar;29(3):1211-20.
21. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, 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 Jun 1;30(16):1926-33.
22. Park IJ, Yu CS. Current issues in locally advanced colorectal cancer treated by preoperative chemoradiotherapy. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014 Feb 2;20(8):2023.
23. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, 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. *Journal of clinical oncology*. 2016 Sep 20;34(27):3300-7.
24. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Aug 1;16(8):979-89.
25. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2011 Jul 10;29(20):2773-80.
26. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2012 Dec 20;30(36):4558-65.
27. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *Journal of clinical oncology*. 2014 Jun 6;32(18):1927.
28. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Feb 1;24(4):650-5.
29. Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F, Leitner A, Hochhaus A, et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *British journal of cancer*. 2007 Mar;96(6):912-7.

30. Gollins SW, Myint S, Susnerwala S, Haylock B, Wise M, Topham C, et al. Preoperative downstaging chemoradiation with concurrent irinotecan and capecitabine in MRI-defined locally advanced rectal cancer: a phase I trial (NCCOG-2). *British journal of cancer*. 2009 Sep;101(6):924-34.
31. Gollins S, Myint AS, Haylock B, Wise M, Saunders M, Neupane R, et al. Preoperative chemoradiotherapy using concurrent capecitabine and irinotecan in magnetic resonance imaging-defined locally advanced rectal cancer: impact on long-term clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 10;29(8):1042-9.
32. Wong SJ, Winter K, Meropol NJ, Anne PR, Kachnic L, Rashid A, et al. Therapy Oncology Group 0247: a randomized Phase II study of neoadjuvant capecitabine and irinotecan or capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2012 Mar 15;82(4):1367-75.
33. Wong SJ, Moughan J, Meropol NJ, Anne PR, Kachnic LA, Rashid A, et al. Efficacy endpoints of radiation therapy group protocol 0247: a randomized, phase 2 study of neoadjuvant radiation therapy plus concurrent capecitabine and irinotecan or capecitabine and oxaliplatin for patients with locally advanced rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2015 Jan 1;91(1):116-23.
34. Shulman K, Cohen I, Barnett-Griness O, Kuten A, Gruber SB, Lejbkowitz F, et al. Clinical implications of UGT1A1*28 genotype testing in colorectal cancer patients. *Cancer*. 2011 Jul 15;117(14):3156-62.
35. Rosner GL, Panetta JC, Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetic pathway analysis of irinotecan. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008 Sep;84(3):393-402.
36. Toffoli G, Sharma MR, Marangon E, Posocco B, Gray E, Mai Q, et al. Genotype-Guided Dosing Study of FOLFIRI plus Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Genotype-Guided Dosing Study of FOLFIRI plus Bevacizumab. *Clinical Cancer Research*. 2017 Feb 15;23(4):918-24.
37. Innocenti F, Schilsky RL, Ramirez J, Janisch L, Undevia S, House LK, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014 Aug 1;32(22):2328.
38. Zhu J, Liu A, Sun X, Liu L, Zhu Y, Zhang T, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Dec 20;38(36):4231.
39. Lemmens V, Steenbergen LV, Janssen-Heijnen M, Martijn H, Rutten H, Coebergh JW. Trends in colorectal cancer in the south of the Netherlands 1975-2007: rectal cancer survival levels with colon cancer survival. *Acta oncologica*. 2010 Aug 1;49(6):784-96.
40. Glimelius B. Multidisciplinary treatment of patients with rectal cancer: Development during the past decades and plans for the future. *Ups J Med Sci*. 2012 May;117(2):225-36. doi: 10.3109/03009734.2012.658974.
41. Hwang K, Park IJ, Yu CS, Lim SB, Lee JL, Yoon YS, et al. Impression of prognosis regarding pathologic stage after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015 Jan 1;21(2):563.
42. Serra-Aracil X, Mora-Lopez L. Transanal Endoscopic Surgery for Rectal Cancer. *Surgery for Cancers of the Gastrointestinal Tract*. 2015:309-19.
43. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. 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.
44. Li Y, Wang J, Ma X, Tan L, Yan Y, Xue C, et al. A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *International journal of biological sciences*. 2016;12(8):1022.
45. Wang ZZ, Zhou ZX. Radiotherapy In Comprehensive Treatment Of Low Rectal Cancer Multidisciplinary Significance. *Practical Oncology*. 2011;26:13-6.
46. Nilsson PJ, Etten BV, Hospers GA, Pahlman L, Velde CJVD, Beets-Tan RG, et al. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer – the RAPIDO trial. *Bmc Cancer*. 2013;13:1-9.
47. Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A, Wyrwicz L, Malinowska M, Krynski J, Kosakowska E, et al. Neoadjuvant treatment for unresectable rectal cancer: An interim analysis of a multicentre randomized study. *Radiotherapy & Oncology*. 2013; 107: 171-77.

48. Park IJ, Yu CS, Lim SB, Yoon YS, Kim CW, Kim TW, et al. Ratio of metastatic lymph nodes is more important for rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol.* 2015 Mar 21;21(11):3274-81. doi: 10.3748/wjg.v21.i11.3274.

49. Maguire A, Sheahan K. Controversies in the pathological assessment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 7;20(29):9850-61. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9850.

COMPLEX TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

Abstract. Lack of public awareness, lack of effective screening programs in oncoproctology are the main reasons for late detection and late referral of patients with rectal cancer for help. The question of the approach to the complex treatment of rectal cancer is very relevant because the choice of the right direction significantly affects the long-term results of treatment and the quality of life of patients. Conclusions. Preoperative radiation therapy is effective in downstaging, increasing resection rates and local control rates, especially for patients with inferior ampullary rectal cancer. Postoperative radiation therapy helps improve local control. Infiltration beyond the serosal membrane, lymph node metastases, and a positive circular margin are important predictors of local recurrence, distant metastases, and overall survival.

Key words: radiation therapy, rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, locoregional recurrences.

Відомості про авторів:

Чобей Степан Михайлович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургічних хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород;

Куценко Альона Юрїївна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри онкології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород;

Язык Олександр Сергійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород;

Бедей Неллі Вікторівна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри онкології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород;

Павук Федір Миколайович – кандидат медичних наук, асистент кафедри онкології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород.

Information about the authors:

Chobey Stepan M. – doctor of medical sciences, professor of the Department of Surgical Diseases of the Uzhhorod National University of Medical Sciences, Uzhgorod;

Kutsenko Alyona Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology of the Uzhgorod National University, Uzhhorod;

Yazykov Oleksandr S. – candidate of medical sciences, associate professor of the oncology department of the Uzhhorod National University, Uzhhorod;

Bedey Nellie V. – candidate of medical sciences, associate professor of the oncology department of the Uzhhorod National University, Uzhhorod;

Pavuk Fyodor M. – candidate of medical sciences, assistant of the oncology department of the Uzhhorod National University, Uzhhorod.

Надійшла 01.07.2022 р.

Рецензент – проф. І. Ю. Полянський (Чернівці)