

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ



<https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-1-85-91>

УДК 616-006.66

© Карачун А.М., Самсонов Д.В., Загайнов Е.В., Гришко П.Ю., 2024

Обзор/Review

ТОТАЛЬНАЯ НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ – СОВРЕМЕННАЯ ТЕНДЕНЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

А.М. КАРАЧУН^{1,2}, Д.В. САМСОНОВ^{1,3}, Е.В. ЗАГАЙНОВ¹, П.Ю. ГРИШКО¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме

Введение. Лучевая терапия, давно ставшая стандартным элементом неoadъювантного этапа комбинированного лечения местнораспространенного рака прямой кишки, позволила добиться значительного прогресса в профилактике местного рецидива заболевания. Стремление повысить эффективность локального контроля, а также воздействовать на риски системного рецидива привели к развитию концепции тотальной неoadъювантной терапии.

Результаты. Статья представляет собой обзор современных публикаций, анализирующих итоги применения тотальной неoadъювантной терапии. Ряд выполненных в последнее время рандомизированных клинических исследований продемонстрировал эффективность такого подхода, добившись улучшения безрецидивной и общей выживаемости, уменьшения уровня отдаленного метастазирования рака прямой кишки. При этом не было зарегистрировано негативного влияния неoadъювантной химиотерапии на частоту выполнения радикальной резекции, качество тотальной мезоректумэктомии, структуру послеоперационных осложнений. Похожие результаты отмечены целым рядом опубликованных мета-анализов, посвященных изучению эффективности и безопасности тотальной неoadъювантной терапии.

Выводы. Комбинация лучевой терапии и системной химиотерапии в предоперационном периоде позволяет надеяться на улучшение результатов лечения местно-распространенного рака прямой кишки. Показания к тотальной неoadъювантной терапии, оптимальные режим и кратность циклов химиотерапии к настоящему моменту еще нуждаются в уточнении.

Ключевые слова: рак прямой кишки, тотальная неoadъювантная терапия, лучевая терапия, химиотерапия, регресс опухоли

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Карачун А.М., Самсонов Д.В., Загайнов Е.В., Гришко П.Ю. Тотальная неoadъювантная терапия – современная тенденция в лечении местно-распространенного рака прямой кишки. *Московский хирургический журнал*, 2024. № 1. С. 85–91. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-1-85-91>

Вклад авторов: все авторы внесли равноценный вклад в работу.

TOTAL NEOADJUVANT THERAPY IS A CURRENT TREND IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

ALEXEY M. KARACHUN^{1,2}, DENIS V. SAMSONOV^{1,3}, EVGENY V. ZAGAINOV¹, PAVEL YU. GRISHKO¹

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia

³St. Petersburg S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Radiation therapy, which has long been a standard element of the neoadjuvant stage of combined treatment of locally advanced rectal cancer, has made significant progress in preventing local recurrence of the disease. The desire to improve the efficiency of local control, as well as to influence the risks of systemic relapse, led to the development of the concept of total neoadjuvant therapy.

Results. The article is a review of modern publications analyzing the results of the use of total neoadjuvant therapy. A number of recent randomized clinical trials have demonstrated the effectiveness of this approach, achieving an improvement in disease-free and overall survival, and a reduction in the incidence of distant metastasis of rectal cancer. At the same time, no negative impact of neoadjuvant chemotherapy on the frequency of radical resection, the quality of total mesorectumectomy, or the structure of postoperative complications was recorded. Similar results were noted in a number of published meta-analyses examining the effectiveness and safety of total neoadjuvant therapy.

Conclusions. The combination of radiation therapy and systemic chemotherapy in the preoperative period offers hope for improving the results of treatment of locally advanced rectal cancer. Indications for total neoadjuvant therapy, the optimal regimen and frequency of chemotherapy cycles currently still need to be clarified.

Key words: rectal cancer, total neoadjuvant therapy, radiotherapy, chemotherapy, tumor regression

Conflict of interests: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

For citation: Karachun A.M., Samsonov D.V., Zagainov E.V., Grishko P.Y. Total neoadjuvant therapy is a modern trend in the treatment of locally advanced rectal cancer. *Moscow Surgical Journal*, 2024, № 1, pp. 85–91. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-1-85-91>

Contribution of the authors: all authors made an equivalent contribution to the work.

Введение

Современные стандарты комбинированного лечения местно распространенного рака прямой кишки предполагают важную роль неoadъювантной терапии. Основные задачи, которые предназначена решить подобная стратегия, это обеспечение негативного статуса циркулярного края резекции прямой кишки, а также реализация шанса на полный регресс опухоли с возможностью отказа от операции. Предоперационная лучевая терапия значимо улучшила местный контроль над заболеванием. При этом отдаленное метастазирование остаётся важным фактором, ограничивающим общую выживаемость пациентов [1, 2]. В подавляющем большинстве таких случаев отдаленные микрометастазы присутствуют уже на момент постановки диагноза и проявляются лишь позже в ходе развития заболевания [3, 4]. Следовательно, более раннее начало системной терапии является лучшей лечебной тактикой в подобной ситуации.

Применение адъювантной химиотерапии после хирургического вмешательства нередко сталкивается с различными ограничениями. Ухудшение функционального статуса, обусловленное операционной травмой и последующими осложнениями, может потребовать отсрочки начала химиотерапии, ее досрочного прекращения, редукции доз препаратов. Неoadъювантный этап пациенты обычно переносят лучше и чаще завершают его запланированный объем. Раннее начало системной химиотерапии и строгое соблюдение лечебной программы – два ключевых фактора, с которыми связываются основные надежды на снижение частоты отдаленного метастазирования.

Термин «тотальная неoadъювантная терапия» (ТНТ) в современной литературе используется для обозначения ряда мультимодальных режимов предоперационного лечения мест-

но-распространенного рака прямой кишки, подразумевающих сочетание лучевой терапии и системной химиотерапии. Данные режимы могут иметь существенные различия в вариантах дозирования и фракционирования облучения, схемах и последовательности применения химиопрепаратов. В настоящее время ТНТ вовсе не предполагает перенос всего объема планируемой лекарственной терапии на предоперационный этап. Нередко протоколы исследований, посвящённых изучению результатов ТНТ, предусматривают использование (обязательное либо выборочное) адъювантной химиотерапии. ТНТ ориентирована на улучшение безрецидивной выживаемости, увеличение уровня полного клинического ответа опухоли с возможностью отказа от операции, а также повышение приверженности пациентов к химиотерапевтическому лечению. Воздействие на вероятные субклинические отдаленные метастазы в течение достаточно длительного периода ожидания реализации эффекта лучевой терапии позволяет надеяться на улучшение общей выживаемости.

Дискуссия

С целью профилактики системного рецидива заболевания в последнее десятилетие были проведены несколько исследований, в которых химиотерапия применена на ранних этапах лечения.

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы RAPIDO [5] осуществлено сравнение эффективности крупно-фракционного облучения в комбинации с консолидирующей химиотерапией (6 циклов CAPOX либо 9 циклов FOLFOX4) и стандартной химиолучевой терапии, которая могла быть дополнена адъювантной химиотерапией. Полностью завершили запланированный курс введения химиопрепаратов 85 % пациентов, получавших ТНТ, в отличие от 67 % больных

в группе стандартного лечения. В экспериментальной группе частота полного ответа опухоли на неoadъювантное лечение была значимо выше (28 % против 14 %). При этом частота локального рецидива и общая выживаемость в ходе 5-летнего наблюдения достоверных различий не продемонстрировали. Среди пациентов, получивших консолидирующую химиотерапию, кумулятивная вероятность отдалённого метастазирования оказалась существенно ниже (23,0 % против 30,4 %). Видимо, этот фактор обнаружил максимальное влияние на определявшийся авторами показатель кумулятивной вероятности неэффективности лечения, который был достоверно более выраженным в группе химиолучевой терапии [6].

Другое многоцентровое рандомизированное исследование UNICANCER-PRODIGE 23 [7] изучило преимущества индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX и получило сходные результаты. Дизайн исследования предусматривал предоперационную химиолучевую терапию и адъювантную химиотерапию для обеих когорт пациентов. Завершили запланированный объём химиотерапии 81 % больных в группе ТНТ и 75 %, получавших стандартное лечение. В группе ТНТ полный патоморфологический регресс встречался достоверно чаще (28 % против 12%). В процессе 7-летнего наблюдения отмечено статистически значимое улучшение после ТНТ безрецидивной (67,6 % против 62,5 %) и общей (81,9 % против 76,1 %) выживаемости, а также выживаемости без отдалённых метастазов (73,6 % против 65,4 %) [8].

Как видим, исследования продемонстрировали преимущества ТНТ над стандартным неoadъювантным лечением. При этом нельзя не отметить различий в применённых режимах облучения и схемах химиотерапии. Поэтому сравнение полученных результатов затруднено.

К настоящему моменту долгосрочными результатами располагает также Polish II trial [9], в ходе которого выполнено сравнение итогов лечения пациентов, получивших крупнофракционную (5x5 Гр) лучевую терапию с последующей консолидирующей химиотерапией FOLFOX4, а также больных, подвергнутых пролонгированной химиолучевой терапии. Медиана наблюдения составила 7 лет. Достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости, частоте локального рецидива и отдалённого метастазирования отмечено не было. Правда, отдельные авторы [1, 2] указывают, что курс консолидирующей химиотерапии оказался слишком краток и был представлен только 3 циклами, что могло быть недостаточно для демонстрации преимуществ ТНТ.

Схожим оказался дизайн рандомизированного исследования III фазы STELLAR [10], где произведён сравнительный анализ результатов крупнофракционной лучевой терапии в комбинации с 4 циклами консолидирующей химиотерапии CAPOX и стандартной химиолучевой терапии. Была предусмотрена обязательная адъювантная химиотерапия для пациентов в обеих группах. Полный ответ опухоли на ТНТ отмечен в 11,1 % случаев, на стандартную неoadъювантную терапию – в

4,4 %. При 3-летней медиане наблюдения существенных различий в безрецидивной выживаемости, выживаемости без отдалённых метастазов и локального рецидива выявлено не было. При этом авторы сообщили о преимуществе ТНТ в 3-летней общей выживаемости (86,5 % против 75,1 %). Тем не менее, ранние итоги Polish II демонстрировали сходный результат, однако различия нивелировались при более длительном наблюдении.

В рандомизированном исследовании II фазы Spanish GCR-3 [11] пациенты, получавшие химиолучевую терапию и последующее хирургическое лечение, были рандомизированы в две группы: одна получила 4 цикла CAPOX в индукционном режиме, другая – тот же объём химиотерапии в адъювантном. Была обнаружена большая приверженность пациентов индукционной химиотерапии, со значительно меньшей долей тяжёлых (3–4 степени) побочных эффектов. Однако достоверных различий в уровне полного ответа опухоли, частоте выполнения R0 резекции, 5-летних общей и безрецидивной выживаемости зарегистрировано не было.

Интересные результаты были представлены авторами The TIMING Trial [12], нерандомизированного проспективного исследования 2 фазы, где пациенты подвергались хирургическому лечению после стандартного курса химиолучевой терапии через 6 недель, либо получали дополнительно 2, 4 или 6 циклов консолидирующей химиотерапии FOLFOX6. Частота полного патоморфологического регресса составила 18 %, 25 %, 30 % и 38 %, соответственно. Однако неясно, в большей степени эти различия связаны с прямым эффектом химиотерапии или с увеличением интервала ожидания, который составил, соответственно 6, 12, 16 и 20 недель, а может – обусловлен комбинацией обоих факторов.

В современной литературе изучению результатов ТНТ местнораспространённого рака прямой кишки посвящён ряд мета-анализов.

В 2020 г. опубликованы итоги мета-анализа [13] 7 исследований с участием 2416 пациентов (из которых 1206 получили тотальную неoadъювантную терапию). Средняя частота полного патоморфологического ответа в ТНТ-группе достигла 29,9 % в сравнении с 14,9 % у больных, получавших химиолучевую терапию в комбинации с адъювантной химиотерапией. Данные о 3-летней безрецидивной выживаемости были представлены только в 3 публикациях. В среднем безрецидивная выживаемость после ТНТ достигла 77,6 % (против 66,4 % – после стандартной химиолучевой терапии).

Похожие результаты получены авторами другого мета-анализа [14], включившего 3579 больных из 28 исследований. Средняя частота полного патоморфологического ответа опухоли после ТНТ составила 22 %, и, как указали авторы, это на 39 % выше аналогичного показателя для стандартной химиолучевой терапии.

Весьма оптимистичными оказались результаты третьего мета-анализа [15]. Изучению подверглись итоги 8 рандоми-

зированных клинических исследований II/III фазы, представленных суммарно 2196 больными местно-распространенным раком прямой кишки. Анализ продемонстрировал достоверное увеличение частоты полного патоморфологического ответа опухоли, безрецидивной выживаемости и снижение риска отдаленного метастазирования после проведенной ТНТ. Кроме того, ТНТ сопровождалась улучшением общей выживаемости, однако для данного показателя отмеченные различия не достигли статистически значимого уровня.

Еще одна работа [16] включила 4721 больного из 15 сравнительных исследований. ТНТ, в отличие от стандартной неoadъювантной терапии, характеризовалась значимо более высоким уровнем полного патоморфологического ответа опухоли (22,3 % против 14,2 %), лучшими 3-летней безрецидивной (70,6 % против 65,3 %) и общей (84,9 % против 82,3 %) выживаемостью. При отсутствии различий в частоте местных рецидивов, наблюдалась достоверно более низкая частота отдаленных метастазов.

Аналогичные выводы (увеличение частоты полного регресса опухоли, 3-летней общей и безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без отдаленных метастазов в результате ТНТ, отсутствие существенного влияния на 3-летнюю выживаемость без местного рецидива) получены авторами мета-анализа [17] 11 рандомизированных клинических исследований с участием 3101 пациента.

Продолжается дискуссия о предпочтительной последовательности (индукционная либо консолидирующая) неoadъювантной химиотерапии. В этой связи в литературе чаще всего упоминаются два исследования. В первом из них, проспективном рандомизированном исследовании II фазы OPRA [18], пациенты получали 8 циклов химиотерапии FOLFOX либо 5 циклов CAPOX в индукционном или консолидирующем режимах. Обе группы показали эквивалентную приверженность химиотерапии (82 % пациентов – индукционной, 81 % – консолидирующей). При сравнении 3х-летних результатов достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без локального рецидива либо без отдаленных метастазов не зарегистрировано. Однако полный клинический ответ на неoadъювантную терапию чаще наблюдался в группе консолидирующей химиотерапии, где 58 % больных удалось избежать операции, в сравнении с 43 % – в группе индукционной.

Второе, из упомянутых, рандомизированное исследование II фазы CAO/ARO/AIO-12 [19] показало схожие результаты. На неoadъювантном этапе лечения помимо курса химиолучевой терапии пациенты, в зависимости от группы рандомизации, получали 3 цикла индукционной или консолидирующей химиотерапии FOLFOX. Консолидация продемонстрировала более высокую приверженность к лучевой терапии (97 % против 91 %), но более низкую приверженность к химиотерапии по сравнению с индукцией (85 % против 92 %). Консолидирующая химиотерапия имела преимущества в частоте полного ответа

опухоли на неoadъювантное лечение (25 % против 17 %). В ходе 3-летнего наблюдения различий в общей и безрецидивной выживаемости, частоте локального рецидива и отдаленного метастазирования не отмечено.

Таким образом, когда требуется больше времени для регресса опухоли и пациент заинтересован в реализации шанса на полный клинический ответ с целью избежать операции, преимущество, вероятно, следует отдать консолидирующей химиотерапии.

CAPOX и FOLFOX6, представляющие собой стандартные комбинации химиопрепаратов в адъювантных режимах, также являются наиболее часто используемыми схемами в исследованиях ТНТ. В настоящее время они расцениваются как хорошо переносимая и достаточно эффективная химиотерапия, ответственная за основные преимущества ТНТ.

В трех описанных выше исследованиях III фазы [5, 7, 10], продемонстрировавших превосходство ТНТ над стандартной химиолучевой терапией, химиотерапия продолжалась в течение 3–4 месяцев: 6 циклов CAPOX или 6–9 циклов FOLFOX/FOLFIRINOX. Данные об эффективности более длительного применения химиотерапии в неoadъювантном режиме к настоящему моменту отсутствуют. Изучение эффективности адъювантной химиотерапии при колоректальном раке не обнаружило преимуществ 6-месячных курсов над 3-месячными [20]. Таким образом, тестирование эффективности более пролонгированных курсов неoadъювантной химиотерапии в данное время рассматривается как не имеющее рационального обоснования [1, 21, 22].

ТНТ может приводить к увеличению временного интервала между завершением облучения и последующим вмешательством, который зачастую превышает стандартные 7–12 недель, что угрожает негативным влиянием на качество хирургической процедуры. В приводимых публикациях ТНТ не отразилась на частоте R0 резекции, качестве тотальной мезоректумэктомии, частоте и структуре послеоперационных осложнений, объеме интраоперационно переливаемой крови [2, 5, 7]. Однако неясно, как ситуация изменится не в эксперименте, а рутинной практике.

Заключение

Тотальная неoadъювантная терапия способна увеличить частоту полного клинического ответа опухоли на лечение и повышает приверженность пациентов к химиотерапии за счет лучшей ее переносимости. Кроме того, она способна сократить общую продолжительность лечения [2]. В исследованиях данная стратегия демонстрирует улучшение отдаленных результатов лечения больных раком прямой кишки. ТНТ следует рассматривать в качестве метода выбора у пациентов с местно-распространенными опухолями, характеризующимися негативными факторами прогноза, такими, как обширное регионарное метастазирование, положительный статус про-

гнозируемого циркулярного края резекции, экстрамуральная венозная инвазия. ТНТ уже рекомендована для отдельных категорий больных раком прямой кишки руководством такой авторитетной онкологической организации как NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

Основной проблемой в концепции ТНТ является отсрочка оперативного вмешательства. Потенциально это может привести к прогрессированию заболевания за счет дальнейшего локорегионального распространения и отдаленного метастазирования. Однако выполненные исследования не выявили негативного влияния ТНТ на радикализм хирургического лечения. Кроме того, долгосрочные результаты демонстрировали уменьшение частоты обнаружения отдаленных метастазов.

Существуют категории больных местно-распространенным раком прямой кишки, которым химиотерапия является не показанной. Использование ТНТ в подобных случаях может быть избыточным и необоснованно подвергает пациентов риску развития токсичности. Кроме того, некоторые варианты рака прямой кишки демонстрируют высокую химиорезистентность, слабо реагируют на неoadъювантную терапию, и ТНТ лишь отсрочит единственный эффективный метод лечения – хирургическое вмешательство. К сожалению, в настоящее время надежные предикторы ответа опухоли на предоперационную терапию отсутствуют.

Однако изучение эффективности данной лечебной стратегии продолжается, в том числе и отечественными специалистами [23, 24]. Последующим исследованиям предстоит уточнить показания и противопоказания к неoadъювантной химиотерапии, определить оптимальные схемы, последовательность и кратность введения препаратов, предпочтительный режим лучевой терапии.

Список литературы:

1. Boublikova L., Novakova A., Simsa J., Lohynska R. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: the evidence and expectations. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2023, № 192, pp. 104196. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104196>
2. Johnson G.G.R.J., Park J., Helewa R.M. et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: a guide for surgeons. *Can. J. Surg.*, 2023, № 66(2), pp. e196–e201. <https://doi.org/10.1503/cjs.005822>
3. Holch J.W., Demmer M., Lamersdorf C. et al. Pattern and dynamics of distant metastases in metastatic colorectal cancer. *Visc. Med.*, 2017, № 33(1), pp. 70–75. <https://doi.org/10.1159/000454687>
4. Hu Z., Ding J., Ma Z. et al. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer. *Nat. Genet.*, 2019, № 51(7), pp. 1113–1122. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0423-x>
5. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B. et al. 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. *Lancet Oncol.*, 2021, № 22(1), pp. 29–42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6)
6. Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P. et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg.*, 2023, № 278(4), pp. e766–e772. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005799>
7. Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2021, № 22(5), pp. 702–715. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6)
8. Conroy T., Etienne P.-L., Rio E. et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J. Clin. Oncol.*, 2023, № 41(17), pp. suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA3504
9. Cisel B., Pietrzak L., Michalski W. et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.*, 2019, № 30(8), pp. 1298–1303. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz186>
10. Jin J., Tang Y., Hu C. et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J. Clin. Oncol.*, 2022, № 40(15), pp. 1681–1692. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01667>
11. Fernandez-Martos C., Garcia-Albeniz X., Pericay C. et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol.*, 2015, № 26(8), pp. 1722–1728. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv223>
12. Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D. et al. Timing of rectal cancer response to chemoradiation consortium. Effect of adding mFOLF-FOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2015, № 16(8), pp. 957–966. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00004-2)
13. Kasi A., Abbasi S., Handa S. et al. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J.A.M.A. Netw. Open.*, 2020, № 3(12), pp. e2030097. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30097>
14. Petrelli F., Trevisan F., Cabiddu M. et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann. Surg.*, 2020, № 271(3), pp. 440–448. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003471>
15. Liu S., Jiang T., Xiao L. et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*, 2021, № 26(9), pp. e1555–e1566. <https://doi.org/10.1002/onco.13824>
16. Kong J.C., Soucisse M., Michael M. et al. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and metaanalysis of oncological and operative outcomes. *Ann. Surg. Oncol.*, 2021, № 28(12), pp. 7476–7486. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09837-8>

17. Xiong K., Bao T., Cao Y. et al. Efficacy and safety of total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2023, № 38(1), p. 89. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04376-y>

18. Garcia-Aguilar J., Patil S., Gollub M.J. et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.*, 2022, № 40(23), pp. 2546–2556. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00032>.

19. Fokas E., Schlenska-Lange A., Polat B. et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *J.A.M.A. Oncol.*, 2022, № 8(1), pp. e215445. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5445>

20. Iveson T.J., Kerr R.S., Saunders M.P. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.*, 2018, № 19(4), pp. 562–578. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30093-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30093-7)

21. 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), pp. iv22–iv40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224>

22. Wo J.Y., Anker C.J., Ashman J.B. et al. Radiation therapy for rectal cancer: executive summary of an ASTRO clinical practice guideline. *Pract. Radiat. Oncol.*, 2021, № 11(1), pp. 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.08.004>

23. Полюновский А.В., Мамедли З.З., Кузьмичев Д.В. и др. Предварительные результаты многоцентрового российского рандомизированного исследования RUCORT3: лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК). *Злокачественные опухоли*, 2022. № 12(3s1). С. 69–75. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-69-75>

24. Сычев С.И., Чернышов С.В., Арзамасцева А.И. и др. Безопасность тотальной неoadъювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Предварительные результаты рандомизированного исследования. *Колонпроктология*, 2022. № 21(3). С. 76–84. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-76-84>

References:

1. Boublikova L., Novakova A., Simsa J., Lohynska R. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: the evidence and expectations. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2023, № 192, pp. 104196. <https://doi.org/10.1016/j.crit-revonc.2023.104196>

2. Johnson G.G.R.J., Park J., Helewa R.M. et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: a guide for surgeons. *Can. J. Surg.*, 2023, № 66(2), pp. e196–e201. <https://doi.org/10.1503/cjs.005822>

3. Holch J.W., Demmer M., Lamersdorf C. et al. Pattern and dynamics of distant metastases in metastatic colorectal cancer. *Visc. Med.*, 2017, № 33(1), pp. 70–75. <https://doi.org/10.1159/000454687>

4. Hu Z., Ding J., Ma Z. et al. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer. *Nat. Genet.*, 2019, № 51(7), pp. 1113–1122. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0423-x>

5. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B. et al. 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. *Lancet Oncol.*, 2021, № 22(1), pp. 29–42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6)

6. Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P. et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg.*, 2023, № 278(4), pp. e766–e772. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005799>

7. Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2021, № 22(5), pp. 702–715. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6)

8. Conroy T., Etienne P.-L., Rio E. et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J. Clin. Oncol.*, 2023, № 41(17), pp. suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA3504

9. Cisel B., Pietrzak L., Michalski W. et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.*, 2019, № 30(8), pp. 1298–1303. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz186>

10. Jin J., Tang Y., Hu C. et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J. Clin. Oncol.*, 2022, № 40(15), pp. 1681–1692. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01667>

11. Fernandez-Martos C., Garcia-Albeniz X., Pericay C. et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol.*, 2015, № 26(8), pp. 1722–1728. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv223>

12. Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D. et al. Timing of rectal cancer response to chemoradiation consortium. Effect of adding mFOLF-
OX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2015, № 16(8), pp. 957–966. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00004-2)

13. Kasi A., Abbasi S., Handa S. et al. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J.A.M.A. Netw. Open.*, 2020, № 3(12), pp. e2030097. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30097>

14. Petrelli F., Trevisan F., Cabiddu M. et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann. Surg.*, 2020, № 271(3), pp. 440–448. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003471>

15. Liu S., Jiang T., Xiao L. et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*, 2021, № 26(9), pp. e1555–e1566. <https://doi.org/10.1002/onco.13824>

16. Kong J.C., Soucisse M., Michael M. et al. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and metaanalysis of oncological and operative outcomes. *Ann. Surg. Oncol.*, 2021, № 28(12), pp. 7476–7486. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09837-8>

17. Xiong K., Bao T., Cao Y. et al. Efficacy and safety of total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int. J. Colorectal. Dis.*, 2023, № 38(1), p. 89. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04376-y>

18. Garcia-Aguilar J., Patil S., Gollub M.J. et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.*, 2022, № 40(23), pp. 2546–2556. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00032>

19. Fokas E., Schlenska-Lange A., Polat B. et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *J.A.M.A. Oncol.*, 2022, № 8(1), pp. e215445. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5445>

20. Iveson T.J., Kerr R.S., Saunders M.P. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.*, 2018, № 19(4), pp. 562–578. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30093-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30093-7)

21. 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), pp. iv22–iv40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224>

22. Wo J.Y., Anker C.J., Ashman J.B. et al. Radiation therapy for rectal cancer: executive summary of an ASTRO clinical practice guideline. *Pract. Radiat. Oncol.*, 2021, № 11(1), pp. 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.08.004>

23. Polynovskiy A.V., Mammadli Z.Z., Kuzmichev D.V., etc. Preliminary results of the multicenter Russian randomized trial RUCORT3: treatment of patients with locally advanced rectal cancer (MRPC). *Malignant tumors*, 2022, № 12(3s1), pp. 69–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-69-75>

24. Sychev S.I., Chernyshov S.V., Arzamastseva A.I. et al. Safety of the total neo-adjuvant therapy in rectal cancer treatment. Preliminary results of the randomized trial. *Coloproctology*, 2022, № 21(3), pp. 76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-76-84>

Сведения об авторах:

Карачун Алексей Михайлович – докт. мед. наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>. 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, dr.a.karachun@gmail.com.

Самсонов Денис Владимирович – канд. мед. наук, доцент, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2642-5440>. 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, desavl@mail.ru.

Загайнов Евгений Владимирович – канд. мед. наук, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2024-7425>. 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, zagaynov152@mail.ru.

Гришко Павел Юрьевич – канд. мед. наук, научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4665-6999>. 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, dr.grishko@mail.ru.

Information about the authors:

Karachun Alexey Mikhailovich – Doct. Med. Sci., professor, head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>. 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya Street, 68, dr.a.karachun@gmail.com.

Samsonov Denis Vladimirovich – Cand. Med. Sci., docent, oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0002-2642-5440>. 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya Street, 68, desavl@mail.ru.

Zagaynov Evgeniy Vladimirovich – Cand. Med. Sci., oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0003-2024-7425>. 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya Street, 68, zagaynov152@mail.ru.

Grishko Pavel Yurievich – Cand. Med. Sci., researcher, Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0003-4665-6999>. 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya Street, 68, dr.grishko@mail.ru.

Контактная информация автора, ответственного за переписку. Самсонов Денис Владимирович, desavl@mail.ru, 8-904-557-47-34. Идентификатор ORCID 0000-0002-2642-5440. SPIN-код: 8373-5383.

Contact information for the correspondent author. Samsonov Denis Vladimirovich, desavl@mail.ru, 8-904-557-47-34. ORCID ID 0000-0002-2642-5440. SPIN ID: 8373-5383.