

DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-36-45



Неoadъювантная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

К началу 2000-х годов сформировался определенный стандарт ведения пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки – проведение предоперационной химиолучевой терапии с последующим, через 6–8 нед с момента окончания лучевой терапии, хирургическим лечением. При этом четких данных, указывающих на эффективность адъювантной химиотерапии в данной клинической ситуации, получено не было. Однако за последние десятилетия концепция неoadъювантного лечения больных местно-распространенным раком толстой кишки поменялась за счет как более широкого применения гипофракционирования в лучевой терапии, так и переноса химиотерапевтического лечения с послеоперационного на предоперационный этап. Целью данного обзора литературы является изучение результатов исследований, посвященных неoadъювантному лечению при местно-распространенном раке толстой кишки, и сравнение эффективности и переносимости различных опций, которые имеются в настоящее время у онколога в лечении данной группы пациентов.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неoadъювантная терапия, лучевая терапия, химиотерапия**Для цитирования:** Федянин М.Ю., Трякин А.А. Неoadъювантная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(1):36–45. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-36-45.

Neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer

M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Mikhail Yuryevich Fedyanin fedianinmu@mail.ru

By the beginning of the 2000s, oncologists have developed a standard algorithm for the management of patients with locally advanced rectal cancer. It includes preoperative chemoradiotherapy followed by surgery 6–8 weeks after chemotherapy completion. However, there was no clear evidence indicating the efficacy of adjuvant chemotherapy in this clinical situation. In recent decades, the concept of neoadjuvant treatment for locally advanced colon cancer changed due to an opportunity to perform hypofractionated radiotherapy and conduct chemotherapy in the preoperative stage. This literature review aims to summarize the results of studies analyzing neoadjuvant therapy for locally advanced colon cancer, as well as to compare the efficacy and tolerability of various therapeutic options currently available for this group of patients.

Key words: rectal cancer, neoadjuvant therapy, radiotherapy, chemotherapy**For citation:** Fedyanin M. Yu., Tryakin A. A. Neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(2):36–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-36-45.

Введение

Классическим вариантом ведения пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки является проведение предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим, через 6–8 нед с момента окончания лучевой терапии (ЛТ), хирургичес-

ким лечением. Это позволяет снизить стадию болезни, уменьшить риск локального рецидива, достигнуть у 14 % пациентов полного патоморфологического эффекта или у 4 % – полного клинического эффекта, а в некоторых работах – и увеличить общую выживаемость (ОВ) [1–5]. В дальнейшем было показано, что

различные варианты фракционирования, в частности применение короткого курса ЛТ (5 × 5 Гр), является эффективной и безопасной альтернативой пролонгированной ХЛТ в отношении ОВ, выживаемости без признаков болезни (ВБП) и частоты локальных рецидивов [6–10]. Кроме того, проведение короткого курса позволяет уменьшить финансовую нагрузку и в сроки реализации лучевого эффекта инкорпорировать полноценный курс неoadъювантной химиотерапии. Именно последнему, как следующему этапу развития неoadъювантного лечения, и посвящен настоящий обзор литературы.

Оценка патоморфологического эффекта

Со времени широкого распространения выполнения тотальной мезоректумэктомии стандартизация патоморфологической оценки удаленного препарата стала критичной для оценки вовлечения краев резекции, патоморфологического стадирования [11, 12]. Однако патоморфологическая оценка – очень субъективный, зависимый от морфолога и его заключения, параметр [13–15]. Наиболее приближенным к реаль-

ной практике был патоморфологический эффект в виде степени снижения стадии болезни и, в частности, достижения полного патоморфологического эффекта (pCR). Однако не во всех исследованиях достижение полного патоморфоза было ассоциировано с увеличением ОВ [16, 17]. С учетом относительно низкой частоты достижения полного патоморфоза [18, 19], его бинарной характеристики (есть или нет) стали разрабатывать системы оценки степени регресса опухоли в качестве суррогатных критериев выживаемости [20–28]. Примеры таких систем оценки степени регресса опухоли, которые были относительно полно валидированы и при раке прямой кишки, представлены в таблице.

При этом любая из систем достаточно субъективна в оценке патоморфологического регресса опухоли, и практически всегда в клинических исследованиях по неoadъювантному лечению требуется ее подтверждение в центральной гистологической лаборатории [29–31].

В связи с этим в настоящее время все больше исследований неoadъювантного лечения касаются уже

Примеры систем оценки степени регресса опухоли после неoadъювантного лечения

Examples of systems for assessing tumor regression grade after neoadjuvant treatment

Степень регресса опухоли Tumor regression grade	Dworak et al. [20]	Система AJCC [13] AJCC system [13]	Mandard et al. [24]	Система MSKCC MSKCC system	Лавникова и соавт. [27, 28] Lavnikova et al. [27, 28]
TRG0	Минимальный ответ опухоли на лечение Minimal tumor response to treatment	Нет резидуальных опухолевых клеток No residual tumor cells	–	–	–
TRG1	Фиброз <25 % опухоли Fibrosis of <25 % of the tumor	Единичные клетки или небольшие группы клеток Rare cells or small groups of cells	Нет резидуальных опухолевых клеток No residual tumor cells	Нет резидуальных опухолевых клеток No residual tumor cells	Сохранено >50 % паренхимы опухоли >50 % of residual tumor parenchyma
TRG2	Фиброз 25–50 % опухоли Fibrosis of 25–50 % of the tumor	Опухоль с фиброзными изменениями Tumor with fibrous changes	Редкие опухолевые клетки Rare tumor cells	86–99 % ответа опухоли 86–99 % tumor response	Сохранено 20–50 % паренхимы опухоли 20–50 % of residual tumor parenchyma
TRG3	Фиброз >50 % опухоли Fibrosis of >50 % of the tumor	Минимальный ответ опухоли на лечение Minimal tumor response to treatment	Фиброз преобладает над жизнеспособной опухолью Fibrosis outgrowing viable tumor cells	≤85 % ответа опухоли ≤85 % tumor response	До 20 % паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов Up to 20 % of residual tumor parenchyma as individual foci
TRG4	Нет резидуальных опухолевых клеток No residual tumor cells	–	Жизнеспособная опухоль преобладает над фиброзом Viable tumor cells outgrowing fibrosis	–	Полное отсутствие опухолевой паренхимы Complete absence of tumor parenchyma
TRG5	–	–	Минимальный ответ опухоли на лечение Minimal tumor response to treatment	–	–

не достижения полного морфологического ответа и степени регресса опухоли, а неoadьювантного ректального индекса (НРИ), который, как предполагается, более стандартизован и лучше оценивает терапевтический эффект [32].

Неoadьювантный ректальный индекс – суррогатный критерий эффективности, который можно относительно быстро оценить и применять в клинических исследованиях различных вариантов предоперационного лечения при раке прямой кишки, и он более лабилен в сравнении с таким параметром, как частота полного патоморфологического эффекта. Исследователи взяли несколько параметров из номограммы V. Valentini и соавт. [32, 33], которые отражали непосредственную эффективность неoadьювантного лечения или были связаны с ней – pN, pT и показатель cT, – с целью оценки степени снижения стадии болезни. Была создана формула расчета НРИ:

$$NAR = \frac{[5pN - 3(cT - pT) + 12]^2}{9,61},$$

где у pN могут быть значения 0, 1, 2; у cT – 1, 2, 3, 4; у pT – 0, 1, 2, 3, 4

Таким образом, если принимать во внимание все значения перечисленных 3 факторов, получается псевдопараметрический параметр с 24 возможными значениями от 0 до 100. Чем выше значение, тем хуже эффект. После создания данного индекса он был валидирован ретроспективно на базе данных пациентов, которые принимали участие в проспективном исследовании NSABP R-04 [34]. Исследование изначально было посвящено сравнению 4 неoadьювантных режимов у 1479 пациентов с II и III стадией рака прямой кишки: ЛТ на фоне пролонгированной инфузии 5-фторурацила, 5-фторурацила и оксалиплатина, на фоне приема капецитабина и капецитабина с оксалиплатином. Показатель НРИ был значимо ассоциирован с ОВ (отношение рисков (ОР) 1,04; 95 % доверительный интервал 1,03–1,05; $p < 0,0001$). При этом результаты исследования позволили разделить пациентов по показателю НРИ на 3 прогностические группы: низкого индекса (<8), промежуточного (8–16) и высокого (>16). Показатели 5-летней ОВ составили 92, 89 и 68 % соответственно ($p < 0,0001$). В сравнении с показателем полного патоморфоза НРИ обладал большей прогностической силой. Аналогичные данные были получены и в других работах [35]. В то же время валидация НРИ на данных 6596 пациентов национальной базы Нидерландов показала его плохую корреляцию с показателями выживаемости [36]. Тем не менее полученные результаты легли в основу регистрации Национальным противораковым институтом США НРИ в качестве возможного основного критерия эффективности в исследованиях II фазы неoadьювантной терапии рака прямой кишки [37].

Добавление химиопрепаратов во время лучевой терапии

Среди рандомизированных исследований III фазы по сравнению ЛТ и ХЛТ при местно-распространенном раке прямой кишки наибольшим по численности пациентов было исследование EORTC 22921, в котором было рандомизировано 1011 больных с индексом Т3–4 в 4 группы, в 2 из которых проводилась неoadьювантная ЛТ на фоне применения 5-фторурацила или без него. При сравнении этих 2 групп исследователи обнаружили, что при добавлении 5-фторурацила во время пролонгированного курса ЛТ значительно увеличилась частота достижения полных патоморфологических эффектов – с 5 до 14 % ($p < 0,001$). Однако показатели ВБП и ОВ при сроках наблюдения в 10 лет не различались, при этом частота локальных рецидивов была выше в группе ЛТ без химиотерапии (22 % против 11–15 %) [38]. Полученные результаты были подтверждены и в метаанализе 6 рандомизированных исследований – при добавлении химиотерапии во время ЛТ значительно улучшался локорегионарный контроль, увеличивалась частота острой токсичности без влияния на риск развития поздних осложнений [39]. И хотя в метаанализе не изучалась частота достижения полных патоморфологических эффектов, в других исследованиях, так же как в исследовании EORTC 22921, при добавлении химиопрепарата увеличивалась частота снижения стадии болезни и достижения полного патоморфологического регресса [40, 41].

В исследовании NSABP R-04 продемонстрирована эквивалентность инфузионного режима введения 5-фторурацила во время ЛТ ежедневному приему капецитабина как в отношении частоты достижения полных патоморфологических эффектов, частоты снижения стадии болезни и частоты локальных рецидивов, так и в отношении показателей ВБП и ОВ [42]. Результаты еще 5 рандомизированных исследований, в которых изучались комбинации фторпиримидинов с оксалиплатином, также подтвердили возможность замены пролонгированных инфузий 5-фторурацила капецитабином в качестве радиомодификатора [43–46]. Пролонгированная ХЛТ на фоне капецитабина стала стандартным подходом неoadьювантной терапии локализованного рака прямой кишки с высоким риском местного рецидива, а дальнейшие исследования по улучшению результатов ХЛТ сфокусировались в 2 направлениях: интеграции дополнительных препаратов в схемы с фторпиримидинами во время ЛТ и частичном или полном переносе послеоперационной химиотерапии на неoadьювантный этап.

Попытка интенсификации химиотерапии во время пролонгированного курса ЛТ за счет добавления оксалиплатина к фторпиримидинам оказалась unsuccessful. По совокупному анализу данных 2914 пациентов из 3 рандомизированных исследований она не привела

ни к увеличению ВБП, ни к увеличению ОВ (ОР 0,98 и 0,96 соответственно) [47].

Добавление иринотекана к капецитабину во время предоперационной ЛТ в рамках рандомизированного проспективного исследования III фазы (ARISTOTLE) также не привело к значимому улучшению результатов лечения, в том числе и увеличению частоты достижения полных патоморфологических эффектов (20 % против 17 % в группе классической ХЛТ, $p = 0,45$). При этом частота осложнений III–IV степени в группе с иринотеканом увеличилась с 50 до 76 % ($p < 0,001$) [48].

Как и при изучении режимов неоадьювантного лечения при раке молочной железы, при местно-распространенном раке прямой кишки с факторами неблагоприятного прогноза также была разработана платформа по изучению добавления новых препаратов к неоадьювантному лечению – NRG-GI002. Преимуществом данного подхода явилось наличие контрольной группы со стандартным лечением, которое уже подразумевало индукционную химиотерапию по схеме mFOLFOX6 с последующей пролонгированной ЛТ на фоне приема капецитабина. В качестве основного критерия эффективности выбрали достижение патоморфологического регресса в соответствии с НРИ. К настоящему времени завершено лечение в 2 первых когортах с велипарибом и пембролизумабом, которые добавляли во время ХЛТ. К сожалению, в обеих группах не удалось добиться значимого увеличения частоты достижения патоморфологического регресса [49, 50].

Аналогичный подход изучался и в исследовании AVANA, в котором во время ЛТ проводились введения препарата анти-PD-L1-антител авелумаба с последующим проведением оперативного лечения и адьювантной химиотерапии в режиме XELOX в количестве 6 курсов. Было включено 100 больных с местно-распространенным раком прямой кишки (сT3 с факторами риска, сT4 или N1–2) (исследователи стремились достичь 25 % полных патоморфологических эффектов). Авторы сообщили о 23 % случаев достижения полного патоморфологического регресса и 60 % случаев выраженного патоморфоза. Осложнения лечения зарегистрированы у 65 % пациентов, но только у 8 % – III и более степени тяжести, и у 4 % пациентов отмечены иммуноопосредованные реакции III–IV степени [51].

Более перспективным видится другой подход добавления иммунотерапии в схему неоадьювантного лечения рака прямой кишки. Так, в исследовании VOLTAGE-A1 при резектабельном раке прямой кишки ($n = 42$) проводился пролонгированный курс ЛТ на фоне приема капецитабина. В следующие 10 нед применялся ниволумаб в монорежиме с дальнейшим хирургическим лечением и адьювантной химиотерапией с включением оксалиплатина и фторпиримидинов. В группе 5 пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI) у 60 % был достигнут полный

патоморфологический эффект; в группе 37 пациентов с микросателлитно-стабильным фенотипом полный регресс был достигнут у 30 % больных. Исследователи отметили, что в случае экспрессии PD-L1 ≥ 1 и отношения CD8-лимфоцитов к $eTreg \geq 2,3$ в опухоли перед началом ХЛТ частота полных патоморфозов достигала 100 % даже в отсутствие MSI. Несмотря на обнадеживающие результаты, авторы отметили прогрессирующие заболевания у 4 из 37 пациентов с MSS-фенотипом и ни у кого в группе MSI [52].

Таким образом, попытки улучшения результатов пролонгированного курса ЛТ за счет добавления к фторпиримидинам дополнительных препаратов к настоящему времени не увенчались успехом.

Сочетание индукционной и консолидирующей химиотерапии с лучевым предоперационным воздействием

После того как стало понятно, что для лучевого воздействия необходимо время для его реализации (до 8–11 нед), исследователи стали заполнять этот интервал стандартными химиотерапевтическими режимами, применяемыми в лечении метастатического рака толстой кишки.

Первое исследование, показавшее возможность эффективной реализации такого подхода, было опубликовано в 2015 г. Было сформировано 4 проспективных группы пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки: в 1-й группе проводилась только ХЛТ ($n = 60$) с хирургическим лечением через 12 нед; во 2-й группе между ХЛТ и хирургическим лечением проводилось 2 курса терапии по схеме FOLFOX ($n = 67$); в 3-й группе ($n = 67$) – 4 курса по схеме FOLFOX, в 4-й группе ($n = 60$) – 6 курсов. Таким образом, хирургия в группах 2–4 проводилась в сроки от 18 до 26 нед с момента завершения ХЛТ. Исследователи отметили, что с увеличением количества курсов консолидирующей химиотерапии увеличивалась и частота достижения полного патоморфологического эффекта: 18, 24, 30 и 38 % в группах 1, 2, 3 и 4 ($p = 0,0036$) соответственно. А по результатам многофакторного анализа проведение только 6 курсов химиотерапии независимо значимо увеличивало шанс достижения полного патоморфологического эффекта (отношение шансов 3,49; $p = 0,011$) [53]. Последние находки, по-видимому, объясняют негативные результаты проспективного рандомизированного исследования POLISH II, в котором в группе консолидирующей химиотерапии после завершения короткого курса ЛТ (5×5 Гр) проводилось только 3 курса режимом FOLFOX (6 нед). В группе сравнения проводилась ХЛТ с режимом FOLFOX, но без консолидации. В качестве основного критерия эффективности была выбрана частота достижения R0-резекции. В исследовании было рандомизировано 515 пациентов с опухолями прямой кишки и с индексом T4 или фиксированными опухолями с индексом T3. Авторам

работы не удалось значимо улучшить ни частоту выполнения R0-резекций, ни частоту достижения полных патоморфологических эффектов (77 % против 71 %, $p = 0,07$; 16 % против 12 %, $p = 0,17$ соответственно). Также значимо не различались ни ВБП (ОР 0,95; $p = 0,65$), ни ОВ (ОР 0,9; $p = 0,38$) [54, 55].

Проведение 4 курсов терапии по схеме XELOX (12 нед) в консолидирующем режиме после короткой ЛТ в сравнении с классической пролонгированной ХЛТ у пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки нижней и среднеампулярной локализации сT3–4 и/или N1–2 в рандомизированном исследовании STELLAR ($n = 593$) значимо увеличило частоту достижения полных патоморфологических эффектов (22,4 % против 12,6 %, $p = 0,001$) и ОВ (3-летняя 86,5 % против 75,1 %, ОР 0,67, $p = 0,036$) при отсутствии различий в показателях ВБП [56].

В проспективном рандомизированном исследовании III фазы ClinClare ($n = 356$) проводилась имплантация иринотекана в комбинации с капецитабином в процессе пролонгированного курса ЛТ с последующим 1 курсом консолидации и адьювантной химиотерапии. Подбор дозы иринотекана выполнялся исходя из генотипа полиморфизма гена *UGT1A1*. В качестве контроля проводилась классическая ХЛТ с 1 курсом консолидации по схеме XELOX и адьювантной химиотерапией. Включались пациенты с аденокарциномой прямой кишки с локализацией на 10 и менее сантиметров и индексом T3 или T4. Исследователям удалось увеличить частоту полных патоморфологических эффектов, что являлось первичным критерием эффективности, с 17,5 до 33,8 % ($p = 0,001$). Однако ни по частоте локальных рецидивов в течение 4 лет наблюдения (4 % против 7 %), ни по ВБП (74 % против 69 %, ОР 0,74), ни по ОВ (85 % против 80 %, ОР 0,7) значимых различий не было отмечено [57]. И хотя в исследовании консолидация проводилась только в рамках 1 курса лечения, она позволила инициировать протоколы по применению в неоадьювантном назначении режимов с иринотеканом.

Высокая эффективность трехкомпонентных режимов химиотерапии в лечении метастатического колоректального рака явилась основанием их интеграции в качестве индукционной терапии (перед ХЛТ). Так, в исследовании PRODIGE 23461 пациенту с местно-распространенным раком прямой кишки проводилось 6 курсов (12 нед) терапии по схеме mFOLFIRINOX с последующим проведением пролонгированной ХЛТ, затем 7 нед отдыха, с последующей операцией и 6 курсами адьювантной химиотерапии по схеме mFOLFOX6. В группе контроля применялся пролонгированный курс ХЛТ с последующей через 7 нед операцией и 12 курсами адьювантной химиотерапии по схеме mFOLFOX6. Основным критерием эффективности в исследовании явилась 3-летняя ВБП, которая при медиане наблюдения 47,5 мес составила 78,8 % в груп-

пе индукционной химиотерапии и 71,7 % в группе стандартного лечения (ОР 0,69; $p < 0,02$). Однако показатели ОВ значимо не различались (91 % против 88 %, $p = 0,08$). Следует отметить, что в группе индукционной химиотерапии частота полных патоморфологических эффектов составила 27,5 % против 11,7 % ($p < 0,001$) [58, 59].

Менее токсичным и более простым подходом представляется возможность замены классической пролонгированной ХЛТ с адьювантной химиотерапией на короткий курс ЛТ с консолидирующей химиотерапией, изучавшаяся в исследовании RAPIDO. В экспериментальной группе проводился короткий курс ЛТ 5×5 Гр, через 11–18 дней пациенты получали в течение 18 нед химиотерапию (6 курсов терапии комбинации XELOX или 9 курсов по схеме FOLFOX) с последующим хирургическим лечением. Всего в исследование было включено 912 пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки с наличием хотя бы одного из факторов неблагоприятного прогноза (сT4a или сT4b, инвазия экстрамуральных сосудов, сN2, вовлечение мезоректальной фасции или увеличение лимфатических узлов латеральной группы). Основным критерием эффективности являлся показатель 3-летней ВБП. При медиане наблюдения 4,6 года в исследуемой группе показатель первичного критерия эффективности составил 23,7 %, тогда как в контрольной группе – 30,4 % (ОР 0,75; $p = 0,019$). Группы не различались по частоте развития серьезных нежелательных явлений: в экспериментальной группе – 38 %, в контрольной – 34 %. Так же как и в предыдущем исследовании, в группе неоадьювантной химиотерапии отмечены удвоение частоты патоморфологических полных эффектов (27,7 % против 13,8 %) и снижение относительного риска 3-летнего развития отдаленных метастазов до 7 % (ОР 0,69; $p = 0,004$). Частота рецидивов в обеих группах не различалась [60].

Тогда становится актуальным вопрос, можно ли проводить индукционный режим комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов, и будет ли это лучше применения данного лечебного подхода в виде консолидации?

Ответ на этот вопрос дают результаты ретроспективных и 2 рандомизированных исследований. Так, в исследовании A. Segsek и соавт. проведение ХЛТ после индукционной химиотерапии по схеме FOLFOX у 61 пациента с местно-распространенным раком прямой кишки привело к достижению полного клинического или патоморфологического эффекта у 36 % больных [61]. В дальнейшем эта же группа авторов сравнила исходы лечения у 308 пациентов, которым проводилась индукционная химиотерапия по схеме FOLFOX с последующей ХЛТ, и 320 пациентов, которым проводилось стандартное лечение. Если суммировать полные клинические и патоморфологические эффекты, исследовательский подход был лучше стандартной ХЛТ (36 % против 21 %) [62].

В первом проспективном исследовании II фазы CAO/ARO/AIO-12 пациенты были рандомизированы на 2 группы: в одной проводилось 3 курса индукционной химиотерапии по схеме FOLFOX, далее пролонгированный курс ХЛТ с включением оксалиплатина и 5-фторурацила, и далее хирургическое лечение. В другой группе сначала проводили ХЛТ, затем 3 консолидирующих курса по схеме FOLFOX, а затем хирургическое лечение. По мнению исследователей, выиграл бы тот подход, который бы обеспечил достижение 25 % полных патоморфологических эффектов. После включения в исследование 306 пациентов авторы отметили, что частота полных патоморфологических эффектов в группе консолидирующей химиотерапии составила 25 %, тогда как в группе индукционной химиотерапии – 17 %. Также в группе консолидирующей химиотерапии реже развивались нежелательные явления III–IV степени: 27 % против 37 % [63].

В другом рандомизированном проспективном исследовании II фазы OPRA также проводилось сравнение индукционного и консолидирующего подхода: в 1-й группе на 1-м этапе проводилось 16–18 нед лечения комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов, а в дальнейшем пролонгированный курс ХЛТ; во 2-й группе на 1-м этапе проводилась пролонгированная ХЛТ, а 2-м этапом – консолидирующая химиотерапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов в течение 16–18 нед. В дальнейшем выполняли рестадирование: в случае полного клинического ответа пациенты оставались под динамическим наблюдением, а в случае отсутствия клинического ответа выполнялось хирургическое лечение. В каждой группе необходимо было улучшить показатели 3-летней ВБП с 75 до 85 %. В исследование было рандомизировано 144 пациента. При медиане наблюдения в 19 мес общий показатель полного клинического ответа составил 81 %, операция была выполнена лишь 28 % больных, еще 13 пациентам была выполнена спасательная операция при локальном росте опухоли. Таким образом, только 34 % пациентов подверглись хирургическому лечению. Показатели 3-летней ВБП не различались между сравниваемыми подходами: 78 % против 77 % соответственно ($p = 0,9$). Также не различалась и выживаемость до развития отдаленных метастазов: 81 % против 83 %, $p = 0,86$. Однако в группе консолидирующей химиотерапии была значимо выше частота выполнения органосохраняющих вмешательств: 58 % против 43 %, $p = 0,01$, последствием чего стало значимое улучшение выживаемости до выполнения тотальной мезоректумэктомии ($p = 0,007$) [64].

Таким образом, если и рассматривать возможность внедрения химиотерапии до или после гипофракционной ЛТ, то лучше назначать консолидирующую терапию с включением оксалиплатина и фторпиримидинов в течение не менее 16–18 нед – это улучшит непосредственные результаты, пока без данных в поль-

зу увеличения ОВ; или после пролонгированного курса химиолучевого воздействия, что увеличит шанс достижения полного клинического ответа и повысит возможность избежать хирургического лечения, опять без данных в пользу увеличения ОВ.

Самостоятельная неоадьювантная химиотерапия

Предоперационная ЛТ ассоциирована с рядом острых и поздних осложнений, что всегда являлось триггером к минимизации ее применения за счет, в том числе, использования неоадьювантной химиотерапии. Первым таким исследованием III фазы была работа из Китая FOWARC, в которой 495 пациентов были рандомизированы между 3 группами предоперационного лечения: 1-я группа – 4–6 курсов химиотерапии по схеме mFOLFOX6; 2-я группа – пролонгированная ХЛТ на фоне FOLFOX; 3-я группа – классическая ХЛТ с капецитабином. Во всех группах допускалось проведение адьювантной химиотерапии суммарно до 12 курсов (в 1-й и 2-й группе по схеме mFOLFOX6, в 3-й – по схеме de Gramont). Основным критерием эффективности являлась 3-летняя ВБП. В группе одной химиотерапии отмечалась закономерно меньшая частота полных патоморфологических эффектов (6,5 % против 14 % в группе 1 и 27,5 % в группе 2), однако показатели ВБП, ОВ и частоты местных рецидивов во всех группах не различались. При этом группа с применением только химиотерапии ассоциировалась с наименьшей частотой нежелательных явлений и лучшими показателями анальной функции при отсутствии стомы [65].

Исследователи из Китая не остановились и запустили еще одно исследование III фазы (CONVERT), где при местно-распространенном раке прямой кишки сравнили 4 курса периоперационной химиотерапии по схеме XELOX (по 4 курса до и после операции) и стандартный вариант предоперационной ХЛТ с последующей хирургией. В качестве основного критерия эффективности выступал показатель 3-летней выживаемости без развития локального рецидива. Основным критерием включения являлся рак прямой кишки II–III стадии без вовлечения мезоректальной фасции, изначально с локализацией от 5 до 12 см, а с 2019 г. разрешалось включать пациентов и с локализацией менее 5 см. Авторы хотели доказать меньшую эффективность предоперационной химиотерапии по сравнению со стандартным подходом. И хотя в 2021 г. сообщили лишь промежуточные результаты после рандомизации 533 пациентов, которые касались непосредственной эффективности; они согласуются с данными исследования FORWARC. Не отмечено различий между группами по частоте достижения полных патоморфологических эффектов (11 % против 13,8 %, $p = 0,33$), полных клинических эффектов (0,7 % против 1,7 %, $p = 0,278$), по частоте R0-резекций (99,6 %

в обеих группах, $p = 0,999$). При этом значимо снижалась частота отдаленного метастазирования в группе предоперационной химиотерапии (0,7 % против 3,1 %, $p = 0,034$). Аналогичные результаты в процессе лечения достигнуты и в подгруппе низкорасположенных опухолей. Частота выполнения превентивной илеостомии была ниже в группе неoadъювантной химиотерапии во всей популяции больных (52,2 % против 63,6 %, $p = 0,008$), но не в группе низкорасположенных опухолей (71,3 % против 72,4 %, $p = 0,89$) [66].

На европейской популяции пациентов прямого сравнения неoadъювантной химиотерапии с ХЛТ в рандомизированных исследованиях не проводилось, однако изучался персонализированный подход. При более распространенных опухолях прямой кишки в исследовании GRECCAR 4 на 1-м этапе 194 больным проводилось 4 курса индукционной химиотерапии по схеме FOLFOXIRI; лишь у 30 пациентов (15 %) ответ был расценен как хороший (≥ 75 % редукции размеров опухоли), и их рандомизировали на группу хирургического лечения или стандартной ХЛТ с последующим хирургическим вмешательством. В обеих группах частота R0-резекций, которая являлась основным критерием эффективности в исследовании, составила 100 %, частота полных патоморфологических эффектов – 10 и 58 % соответственно. А 164 пациента с недостаточным ответом на индукционную химиотерапию были рандомизированы на группы ХЛТ с суммарной очаговой дозой 50 и 60 Гр. Частота R0-резекций в данных группах составила 83 и 88 %, а частота полного патоморфологического регресса – 13,5 и 20 % соответственно. Интересно, что показатели 5-летней ОВ составили 90; 93,3; 84,3 и 86,1 % соответственно и значимо не различались. Аналогично и показатели ВВП также значимо не различались: 80; 89,5; 72,9 и 72,8 %. Частота локальных рецидивов составила 0 % в обеих группах без ЛТ и 2,1 и 9,3 % в группах ЛТ; отдаленные метастазы развивались примерно с одинаковой частотой в сравниваемых группах: 20; 10,5; 18 и 18,8 % соответственно. Не отмечено различий и в частоте отсроченных осложнений и качестве жизни [67]. Таким образом, по результатам данного исследования лишь у 15 % пациентов возможно избежать ЛТ.

Вопрос, нужна ли интенсификация неoadъювантной химиотерапии до комбинации FOLFOXIRI у пациентов с местно-распространенными опухолями, остается открытым. Интересно, что при ретроспективном сравнении непосредственной эффективности неoadъювантного назначения режимов FOLFOXIRI ($n = 49$) или XELOX (SOX) ($n = 41$) в течение 12 нед при местно-распространенном раке прямой кишки (T3–4 или N1–2) независимо от локализации опухоли не отмечено различий ни в частоте патоморфологических полных эффектов (3,9 % против 12,2 %), ни в однолетней ВВП (85,7 % против 74,3 %) [68].

Добавление же таргетных препаратов, например бевацизумаба, к режиму XELOX в неoadъювантном назначении в небольших нерандомизированных исследованиях приводило к достижению полных патоморфологических эффектов у 12,5–25,0 % пациентов [69, 70]. Роль анти-EGFR-антител изучалась также в рамках нерандомизированных исследований. Так, 33 больным местно-распространенным раком прямой кишки с промежуточным риском по данным магнитно-резонансной томографии и «диким типом» генов *RAS*, *BRAF*, *PIK3CA* на 1-м этапе проводилось 6 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме mFOLFOX6 с панитумумабом, в дальнейшем выполнялись повторная магнитно-резонансная томография и оценка резектабельности. При риске R1-резекции или прогрессировании проводилась ХЛТ по пролонгированному курсу, при резектабельности опухоли выполняли операцию. Всем включенным пациентам была выполнена радикальная операция. При этом у 33 % больных документирован полный патоморфологический эффект. Частота нежелательных явлений III–IV степени составила 53 %, все запланированные 6 курсов получили 88 % пациентов [71].

Следующим этапом явилась возможность проведения неoadъювантной химиотерапии при ранних стадиях рака прямой кишки с целью уменьшения объема хирургического лечения. В исследовании NEO при раке прямой кишки cT1–T3a/bN0 без факторов риска проводилось 12 нед химиотерапии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов, при прогрессировании выполнялась тотальная мезоректумэктомия; при эффекте выполнялась трансанальная эндоскопическая хирургия, при подтверждении выраженного патоморфологического эффекта (урT0–1) пациентов переводили под динамическое наблюдение; при неполном патоморфологическом эффекте планировалось выполнение тотальной мезоректумэктомии. И хотя авторы не подтвердили запланированную статгипотезу по достижению органосохраняющего подхода у не менее чем 65 % больных (достигнуто у 57 %), если учесть пациентов, которые даже при патоморфологической стадии $>$ урT1 отказались от операции, органосохраняющий подход был реализован у 79 % пациентов. Данные по выживаемости еще не представлено [72]. В связи с этим интересны и результаты исследования WW2, в котором также при ранних стадиях (cT1–3N0–1) дистально расположенных опухолей (до 6 см) проводился пролонгированный курс ЛТ на фоне приема капецитабина (суммарная очаговая доза 62 Гр), и при достижении полного клинического эффекта пациентов оставляли под динамическим наблюдением. Авторы сообщили о 83,3 % случаев достижения полных клинических эффектов. Как и в предыдущей работе, не сообщалось об отдаленных показателях выживаемости [73]. Таким образом, в случае сравнимой с хирургическим подходом длительности полных эффектов после

неoadьювантного лечения выбор будет за химиотерапией в связи с меньшим числом отсроченных осложнений, особенно при низкорасположенных опухолях.

Заключение

В настоящее время отмечается все нарастающая тенденция к проведению полного курса неoadьювантной химиотерапии как в комбинации с ЛТ, так и в самостоятельном варианте. В то же время следует понимать, что это не взаимозаменяемые подходы, а каждый из них применим для определенных клинических ситуаций. В одних случаях, особенно при низкорасположенных опухолях, где цель — добиться полного клинического эффекта, вероятно, необходимо провести пролонгированный курс ХЛТ с последующим консо-

лидирующим курсом химиотерапии в течение 16–18 нед. В других случаях, когда опухоль расположена высоко или даже в среднеампулярном отделе и нет значимых факторов риска (сТ<3b), онкологи уверены в качественном исполнении оперативного лечения, неoadьювантное лечение может вообще не понадобиться. В большинстве ситуаций можно рассмотреть проведение гипофракционного курса ЛТ с последующей химиотерапией с включением оксалиплатина и фторпиримидинов в течение 16–18 нед. Результаты исследований из Китая по отказу от ЛТ даже при низкорасположенных опухолях выглядят крайне привлекательными, однако перед их широким внедрением в практику необходимы подтверждающие исследования, выполненные на европейской популяции больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B., Dahlberg M. et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980–7.
- Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
- Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results – EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620–7.
- Gerard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620–5.
- Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–40.
- Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215–23.
- Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30:3827–33.
- Ansari N., Solomon M.J., Fisher R.J. et al. Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative short-course radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg* 2017;265:882–8.
- Erlandsson J., Holm T., Pettersson D. et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:336–46.
- Erlandsson J., Lorinc E., Ahlberg M. et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer – results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol* 2019;135:178–86.
- Van der Pas M.H., Meijer S., Hoekstra O.S. et al. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(6):540–50.
- Glynn-Jones R., Wallace M., Livingstone J.I., Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a “wait and see” policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51(1):10–9.
- Washington M.K., Berlin J., Branton P. et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(10):1539–51.
- Quirke P., Durdey P., Dixon M.F., Williams N.S. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2(8514):996–9.
- Birbeck K.F., Macklin C.P., Tiffin N.J. et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235(4):449–57.
- Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114–23.
- Roh M.S., Colangelo L.H., O’Connell M.J. et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5124–30.
- Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835–44.
- Chua Y.J. Pathological complete response: still a relevant endpoint in rectal cancer? *Lancet Oncol* 2010;11(9):807–8.
- Dworak O., Keilholz L., Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Color Dis* 1997;12(1):19–23.
- Trakarnsanga A., Gönen M., Shia J. et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(10).
- Minsky B.D., Rodell C. Identifying the most predictive postchemoradiation TRG system for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(10).
- Mace A.G., Pai R.K., Stocchi L., Kalady M.F. American Joint Committee on Cancer and College of American Pathologists regression grade: a new prognostic factor in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58(1):32–44.
- Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinico-Pathologic Correlations. *Cancer* 1994;73:2680–6.

25. Rödel C., Martus P., Papadopoulos T. et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8688–96.
26. Quah H.M., Chou J.F., Gonen M. et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer* 2008;113(1):57–64.
27. Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. *Медицинская радиология* 1978;(3):6–9. [Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V. Histological method for quantitative assessment of tumor regression after radiotherapy. *Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1978;(3):6–9. (In Russ.)].
28. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М., 1979. 13 с. [Lavnikova G.A. Histological method for quantitative assessment of tumor regression after therapy. Moscow, 1979. 13 p. (In Russ.)].
29. Agarwal A., Chang G.J., Hu C.Y. et al. Quantified pathologic response assessed as residual tumor burden is a predictor of recurrence-free survival in patients with rectal cancer who undergo resection after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer* 2013;119:4231–41.
30. Park I.J., You Y.N., Agarwal A. et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1770–6.
31. Fokas E., Liersch T., Fietkau R. et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1554–62.
32. George T.J., Jr, Allegra C.J., Yothers G. Neoadjuvant rectal (NAR) score: a new surrogate endpoint in rectal cancer clinical trials. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2015;11:275–80.
33. Valentini V., Van Stiphout R.G., Lammering G. et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:3163–72.
34. Yothers G., George T.J., Petrelli N.J. et al. Neoadjuvant rectal cancer (RC) score predicts survival: potential surrogate endpoint for early phase trials. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl):abstr.3533.
35. Raissouni S., Mercer J., Gresham G. et al. External validation of the neoadjuvant rectal (NAR) score and Valentini reduction nomogram (VPN): a multicenter study. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl):abstr.3532.
36. Van der Valk M.J.M., Vuijk F.A., Putter H. et al. Disqualification of neoadjuvant rectal score based on data of 6596 patients from the Netherlands Cancer Registry. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18(2):e231–e236. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.01.001.
37. Yothers G., George T.J., Allegra C.J. et al. Predictive validity of NeoAdjuvant Rectal (NAR) score and pathologic complete response (ypCR) for overall survival (OS) as surrogate endpoints in rectal cancer clinical trial. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):abstr.3533.
38. Bosset J.-F., Calais G., Mineur L. et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15:184–90.
39. McCarthy K., Pearson K., Fulton R., Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008368.
40. Gérard J.-P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620–5.
41. Latkauskas T., Pauzas H., Gineikiene I. et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* 2012;14:294–8.
42. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J. et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv248.
43. Aschele C., Cionini L., Lonardi S. 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. *J Clin Oncol* 2011;29:2773–80.
44. Gérard J.-P., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Clinical outcome of the ACCORD12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4558–65.
45. Schmoll H.-J., Haustermans K., Price T.J. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: disease-free survival results at interim analysis, ASCO Annual Meeting Proceedings. *Ann Oncol* 2014;32(Suppl):3501.
46. Deng Y., Chi P., Lan P. et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol* 2019;37:3223–33.
47. Fontana E., Zichi C., Smyth E. et al. Neoadjuvant chemoradiation (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC) with or without oxaliplatin (OX): Individual patient data (IPD) meta-analysis of three randomized controlled trials (RCTs) with subgroup analyses of age cohorts. *J Clin Oncol* 2020;38:4074. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4074.
48. Sebag-Montefiore D., Adams R., Gollins S. et al. ARISTOTLE: A phase III trial comparing concurrent capecitabine with capecitabine and irinotecan (Ir) chemoradiation as preoperative treatment for MRI-defined locally advanced rectal cancer (LARC). *J Clin Oncol* 2020;38:4101.
49. George T.J., Yothers G., Hong T.S. et al. NRG-G1002: a phase II clinical trial platform using total neoadjuvant therapy (TNT) in locally advanced rectal cancer (LARC) – first experimental arm (EA) initial results. *J Clin Oncol* 2019;37:3505.
50. Rahma O., Yothers G., Hong T. et al. NRG-G1002: A phase II clinical trial platform using total neoadjuvant therapy (TNT) in locally advanced rectal cancer (LARC) – Pembrolizumab experimental arm (EA) primary results. *J Clin Oncol* 2019;37:8.
51. Salvatore L., Bensi M., Corallo S. et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CTRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): The AVANA study. *J Clin Oncol* 2019;37:3511.
52. Inamori K., Togashi Y., Bando H. et al. Translational research of voltage-A1: Efficacy predictors of preoperative chemoradiotherapy and subsequent nivolumab monotherapy in patients with microsatellite-stable locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:4073.
53. Garcia-Aguilar J., Chow O., Smith D. et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):957–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
54. Bujko K., Wyrwicz L., Rutkowski A. et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016;27(5):834–42. DOI: 10.1093/annonc/mdw062.
55. Ciseł B., Pietrzak L., Michalski W. et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1298–303. DOI: 10.1093/annonc/mdz186.
56. Jin J., Tang Y., Hu Ch. et al. A multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR): The final reports. *J Clin Oncol* 2021;37:3510.

57. Zhu J., Sun X., Liu A. et al. Long-term outcome of a phase III trial on neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan in patients with locally advanced rectal cancer: Updated results of the CinClare trial. *J Clin Oncol* 2021;37:3603.
58. Conroy T., Lamfichek N., Etienne P.-L. et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX *versus* preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *Am Soc Clin Oncol* 2020;38:4007.
59. Conroy T., Bosset J., Etienne P. 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):702–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
60. Bahadoer R., Dijkstra E., 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):29–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
61. Cercek A., Goodman K.A., Hajj C. et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Cancer Ntwk* 2014;12:513–9.
62. Cercek A., Roxburgh C.S.D., Strombom P. et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:e180071.
63. Fokas E., Allgäuer M., Polat B. et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3212–22. DOI: 10.1200/JCO.19.00308.
64. Thompson H., Ki Kim J., Yuval J. et al. Survival and organ preservation according to clinical response after total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer patients: A secondary analysis from the organ preservation in rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol* 2021;37:3509.
65. Deng Y., Chi P., Lan P. et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3223–33. DOI: 10.1200/JCO.18.02309.
66. Ding P., Wang X., Li Y. et al. Neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine *versus* chemoradiation with capecitabine for locally advanced rectal cancer with uninvolved mesorectal fascia (CONVERT): Initial results of a multicenter randomised, open-label, phase III trial. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl):S1283–S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741.
67. Rouanet P. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma: Five-year results of the French phase II, randomized, multicenter GRECCAR4 trial. *J Clin Oncol* 2020;38:4014.
68. Kodama H., Terazawa T., Ishizuka Y. et al. Retrospective comparison of mFOLFOXIRI with XELOX/SOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *In Vivo* 2021; 35(2):977–85. DOI: 10.21873/invivo.12340.
69. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32:513.
70. Tomida A., Uehara K., Hiramatsu K. et al. Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial. *Int J Clin Oncol* 2019;24(4):403–10. DOI: 10.1007/s10147-018-1372-6.
71. Fernandez-Martos C., Pericay C., Maurel J. et al. Phase II trial of neoadjuvant mFOLFOX 6 with panitumumab (P) in T3 rectal cancer with clear mesorectal fascia (MRF) and *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PI3KCA* wild type (4WT). GEMCAD 1601 PIER trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3512.
72. Kennecke H., Brown C., Loree J. et al. CCTG CO.28 primary endpoint analysis: Neoadjuvant chemotherapy, excision and observation for early rectal cancer, the NEO trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3508.
73. Jensen L.H., Poulsen L.Ø., Risum S.N. et al. Curative chemoradiation for low rectal cancer: Early clinical outcomes from a multicentre phase II trial. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4):S409–S461. DOI: 10.1016/annonc/annonc270.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.12.2021. **Принята к публикации:** 26.01.2022.

Article submitted: 28.12.2021. **Accepted for publication:** 26.01.2022.