

Для цитирования: *Карачун А.М., Самсонов Д.В., Новиков С.Н.* Современные принципы неoadъювантной терапии рака прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 126–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-126-132  
For citation: *Karachun A.M., Samsonov D.V., Novikov S.N.* Modern principles of neoadjuvant therapy for rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 126–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-126-132

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

**А.М. Карачун<sup>1,2</sup>, Д.В. Самсонов<sup>1,3</sup>, С.Н. Новиков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>3</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

### Аннотация

**Актуальность.** Анатомические особенности локализации прямой кишки в пространстве, ограниченном жестким каркасом костей таза, обусловили приоритет комбинированного лечения местнораспространенного рака прямой кишки с существенной ролью предоперационного терапевтического компонента. В течение последних трех десятилетий лучевая терапия является важнейшим элементом неoadъювантного лечения рака прямой кишки. Весь указанный период времени продолжается исследовательская деятельность, направленная на повышение ее эффективности в профилактике местного рецидива.

**Материал и методы.** Проведен обзор результатов актуальных исследований различных режимов неoadъювантной терапии местнораспространенного рака прямой кишки, а также перспективных вариантов оптимизации предоперационного облучения. Поиск публикаций по тематике обзора произведен с использованием баз данных Web of Science и PubMed. В ходе проведенного анализа литературы изучены 202 источника, из которых для обзора отобрано 36. **Результаты.** Вопрос о преимуществе крупнофракционной лучевой терапии над пролонгированной химиолучевой остается открытым. Улучшение результатов неoadъювантного воздействия на опухоль прямой кишки связывают с различными вариантами увеличения дозы облучения. Кроме того, осуществляется изучение результатов предоперационной химиотерапии в качестве альтернативы облучению либо дополнительного фактора комбинированного влияния на первичную опухоль. **Заключение.** Предполагается, что стратегия тотальной неoadъювантной терапии не только улучшит локальный контроль заболевания, но и уменьшит риски системного рецидива. На современном этапе большое значение в оптимизации программы лечения больных раком прямой кишки придается мультидисциплинарному подходу.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, лучевая терапия, тотальная неoadъювантная терапия, обзор.

## MODERN PRINCIPLES OF NEOADJUVANT THERAPY FOR RECTAL CANCER

**A.M. Karachun<sup>1,2</sup>, D.V. Samsonov<sup>1,3</sup>, S.N. Novikov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia  
68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

<sup>3</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy  
6, Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russia

## Abstract

**Objective.** The location of the rectum in the space limited by the rigid frame of the pelvic bones has determined the priority of combined modality treatment for locally advanced rectal cancer with a significant role of preoperative therapy. Over the past three decades, radiation therapy has become an increasingly integral component of neoadjuvant treatment of rectal cancer. Research activities aimed at increasing the effectiveness of perioperative radiotherapy in preventing local recurrence have been ongoing. **Material and Methods.** This article provides an overview of the results of current studies of various neoadjuvant therapy regimens for locally advanced rectal cancer, as well as promising options for optimizing preoperative irradiation. The search for publications on the topic of the review was performed using the Web of Science and PubMed databases. Out of 202 studies, 36 were selected for literature review. **Results.** The question of the advantage of large fraction radiotherapy over prolonged chemoradiotherapy still remains open. Improvements in neoadjuvant treatment outcomes in rectal cancer are associated with various options for increasing the radiation dose. In addition, the review examines the use of preoperative chemotherapy as an alternative to radiation therapy or as a component of combined modality treatment for rectal cancer. **Conclusion.** It is assumed that the strategy of total neoadjuvant therapy will not only improve local disease control, but also reduce the risks of systemic relapse. Currently, a multidisciplinary approach is of great importance in optimizing the treatment strategy for patients with rectal cancer.

**Key words:** rectal cancer, radiotherapy, total neoadjuvant therapy, review.

## Введение

Неудовлетворенность результатами хирургического лечения местнораспространенного рака прямой кишки (мРПК) стимулировала развитие идеи комбинированной терапии для пациентов данной категории. Начатые в 80-е гг. прошлого столетия исследования GITSG 7175 [1] и NCCTG 794751 [2] продемонстрировали эффективность профилактики местного рецидива опухоли при комбинации послеоперационного облучения с введением семустина и 5-фторурацила. Положительный итог указанных исследований привел к тому, что в 1990 г. на согласительной конференции Национальный институт онкологии (National Cancer Institute, США) признал комбинированный метод лечения новым стандартом терапии мРПК [3]. Появление в дальнейшем более совершенных методов визуализации опухоли способствовало формированию мнения о преимуществах предоперационного облучения как более безопасного и эффективного [4, 5].

Анатомические особенности локализации обусловили важность мультидисциплинарного подхода при планировании терапии рака прямой кишки (РПК). В различных странах, да и в отдельных учреждениях работа мультидисциплинарных команд может иметь свои особенности, т. к. единый «золотой стандарт» для нее не определен. Как правило, председателем является хирург, а обязательными членами – онколог, патоморфолог, гастроэнтеролог, рентгенолог.

Опубликованный в 2021 г. систематический обзор [6] констатировал, что к 2013 г. колоректальная мультидисциплинарная команда стала обязательным элементом онкологических программ в США и Европе. При этом, по данным тех же авторов, в Великобритании было отмечено, что мультидисциплинарное обсуждение способно улучшить результаты лечения больных распростра-

ненным колоректальным раком в 40 % случаев. А вот в отношении ранних форм заболевания работа комиссии оказалась менее эффективной, и авторы поставили под сомнение необходимость мультидисциплинарного подхода в отношении этой категории пациентов. В США работа колоректальных мультидисциплинарных команд способствовала уменьшению доли пациентов с положительным циркулярным краем резекции (по результатам патоморфологического исследования операционного материала). Также мультидисциплинарному подходу приписывают улучшение общей выживаемости больных колоректальным раком на 5 %. В Швеции было отмечено увеличение частоты R0 резекций. В Дании – улучшение предоперационного стадирования и уменьшение послеоперационной смертности, однако изменения отдаленных результатов лечения не зарегистрировано.

Глобальными задачами предоперационного лечения РПК являются обеспечение отрицательного статуса циркулярного края резекции как важного показателя радикализма вмешательства, а также реализация шанса на полный регресс низкорасположенной опухоли с возможностью отказа от операции. И на мультидисциплинарной комиссии лежит ответственность по определению показаний к назначению неoadъювантной терапии, а также по выбору ее элементов в каждом конкретном случае.

## Дискуссия

Ведущим элементом предоперационного воздействия на аденокарциному прямой кишки остается лучевая терапия. К настоящему времени остается неразрешенным вопрос: какой вариант облучения предпочтителен? Имеет ли крупнофракционная лучевая терапия (5×5 Гр) преимущества над пролонгированной химиолучевой?

Рандомизированное исследование Stockholm III trial [7] отдало предпочтение крупнофракционному

облучению, частота полного патоморфологического ответа после которого достигла 10,4 %, в отличие от 2,2 % – после пролонгированной лучевой терапии. Правда, длительные курсы облучения пациенты получали без радиосенсибилизатора. В отдельных публикациях [8] крупные фракции позволили достичь частоты полного клинического ответа в 31 %, однако такие работы грешат малым количеством включенных пациентов.

Рандомизированное исследование Polish II [9] сравнило результаты лечения пациентов, получивших пролонгированную химиолучевую терапию, а также больных, подвергнутых крупнофракционной лучевой терапии с последующими 3 циклами консолидирующей химиотерапии FOLFOX4. При изучении отдаленных результатов (медиана наблюдения составила 7 лет), достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости, частоте локального рецидива и отдаленного метастазирования в группах не отмечено. Авторы исследования сочли, что крупнофракционная терапия не продемонстрировала преимуществ.

Носившее ретроспективный характер изучение Национальной нидерландской онкологической базы данных [10], включившее 5 834 пациента, обнаружило, что частота полного патоморфологического ответа после крупнофракционной лучевой терапии оказалась значимо ниже, чем после химиолучевой (9,3 vs 17,5 %). Неожиданными оказались итоги рандомизированного одноцентрового исследования, выполненного в Чехии [11]. В период 10-летнего наблюдения частота местного рецидива после крупнофракционной лучевой терапии с оперативным вмешательством через 4–5 нед была значимо выше, чем у лиц, получивших такое же облучение, но оперированных сразу (в сроки 7–10 дней) – 11,7 vs 1,3 %.

Таким образом, вопрос о приоритетном варианте облучения по-прежнему остается открытым. В настоящий момент российские национальные рекомендации отдают предпочтение химиолучевой терапии в случаях положительного статуса предполагаемого циркулярного края резекции, а также в ситуации, когда очевидно стремление достигнуть полного регресса опухоли и избежать операции (рак нижнеампулярного отдела прямой кишки). Конечно, достоверность преимуществ химиолучевой терапии в подобных ситуациях не очевидна и требует дальнейшего изучения. В прочих ситуациях допустимы оба варианта облучения (на усмотрение мультидисциплинарного консилиума).

Предоперационная лучевая терапия давно стала стандартом для лечения мРПК, но о необходимости дополнить ее курсом неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) задумались относительно недавно. Такое сочетание получило название тотальной неоадьювантной терапии. Применение тотальной неоадьювантной терапии предполагает следую-

щие преимущества: более выраженный регресс опухоли с увеличением шанса на радикальность хирургического вмешательства, повышение вероятности полного ответа опухоли с отказом от операции, воздействие на возможные субклинические отдаленные метастазы в течение достаточно длительного периода ожидания реализации эффекта лучевой терапии, рост приверженности пациентов к химиотерапевтическому лечению.

Эффективность краткосрочной лучевой терапии с последующей консолидирующей химиотерапией (6 циклов CAPOX либо 9 циклов FOLFOX4) сравнивалась с результатами стандартной химиолучевой терапии, которая могла быть дополнена адьювантной химиотерапией, в рандомизированном исследовании 3 фазы RAPIDO [12]. Частота полного ответа опухоли на тотальную неоадьювантную терапию оказалась значимо выше (28 vs 14 %). Консолидирующая химиотерапия способствовала существенному снижению уровня отдаленного метастазирования (20 vs 30 %). Однако частота локального рецидива и общая выживаемость в ходе 5-летнего наблюдения достоверно не различались. Определявшийся исследователями показатель кумулятивной вероятности неэффективности лечения оказался значимо более выраженным в группе химиолучевой терапии [13]. При этом 85 % пациентов, получавших тотальную неоадьювантную терапию, полностью завершили запланированный курс химиотерапии, в отличие от 67 % пациентов в группе стандартного лечения.

Многоцентровое рандомизированное исследование UNICANCER-PRODIGE 23 [14] оценило эффективность индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX и получило сходные результаты. Дизайн исследования предусматривал предоперационную химиолучевую терапию и адьювантную химиотерапию для обеих групп пациентов. Полный патоморфологический регресс встречался достоверно чаще (28 vs 12 %) в группе тотальной неоадьювантной терапии. 7-летнее наблюдение зарегистрировало статистически значимое улучшение после индукционной химиотерапии безрецидивной (67,6 vs 62,5 %) и общей (81,9 vs 76,1 %) выживаемости, а также выживаемости без отдаленных метастазов (73,6 vs 65,4 %).

Сравнительный анализ результатов крупнофракционной лучевой терапии в комбинации с 4 циклами консолидирующей химиотерапии CAPOX и стандартной химиолучевой терапии произведен рандомизированным исследованием III фазы STELLAR [15]. Полный ответ опухоли на тотальную неоадьювантную терапию отмечен в 11,1 % случаев, на стандартное предоперационное лечение – в 4,4 %. Различий в 3-летних безрецидивной выживаемости, выживаемости без отделенных метастазов и частоте локального рецидива не выявлено. При этом авторы сообщили о преимуществе применения консолидирующей химиотерапии в

отношении 3-летней общей выживаемости (86,5 vs 75,1 %).

К настоящему времени завершен ряд метаанализов [16–20], посвященных изучению результатов тотальной неоадьювантной терапии. Все они демонстрируют увеличение частоты полного патоморфологического ответа опухоли, безрецидивной выживаемости и снижение риска отдаленного метастазирования при дополнении лучевой терапии химиотерапией на неоадьювантном этапе. Описанные преимущества тотальной неоадьювантной терапии способствовали тому, что в настоящее время руководства отечественных и зарубежных онкологических ассоциаций она признается предпочтительной для пациентов с местнораспространенной аденокарциномой прямой кишки.

Выбор оптимальной последовательности (индукционная или консолидирующая) химиотерапии изучался рандомизированным исследованием II фазы OPRA [21]. Пациентам назначались 8 циклов химиотерапии FOLFOX либо 5 циклов CAPOX. Приверженность индукционной химиотерапии достигла 82 %, консолидирующей – 81 %. Достоверных различий в 3-летней общей и безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без локального рецидива либо без отдаленных метастазов не зарегистрировано. Полный клинический ответ опухоли на неоадьювантную терапию чаще встречался в группе консолидирующей химиотерапии, где 58 % больных удалось избежать операции, в сравнении с 43 % – в группе индукционной.

Схожие результаты получены рандомизированным исследованием II фазы CAO/ARO/AIO-12 [22]. Пациентам назначались 3 цикла индукционной или консолидирующей химиотерапии FOLFOX. При консолидирующей терапии отмечена более низкая приверженность к химиотерапии (85 vs 92 %), но более высокая – к лучевой терапии (97 vs 91 %). Консолидирующая химиотерапия в сравнении с индукционной имела преимущества в частоте полного ответа опухоли (25 vs 17 %). Различий в 3-летней общей и безрецидивной выживаемости, частоте локального рецидива и отдаленного метастазирования не обнаружено. Следовательно, в случае, когда специалист и пациент рассчитывают на полный регресс опухоли и им может потребоваться больше времени для реализации эффекта лучевой терапии, вероятно, преимуществом обладает консолидирующая химиотерапия.

Помимо тотальной неоадьювантной терапии предпринимаются и другие попытки увеличения эффективности неоадьювантного облучения, в частности, за счет эскалации его дозы. У больных РПК категории cT2N0 при дозе 54 Гр частота полного ответа на лечение достигла 87,5 % (в сравнении с 56,6 % при 50,4 Гр) [23]. Датские исследователи, увеличив дозу до 60 Гр, диагностировали полный клинический ответ у 40 из 51 облученного пациента с РПК cT2–3N0–1 стадии

[24]. А вот специалисты из Пенсильвании, ретроспективно изучая национальную онкологическую базу данных, не отметили преимуществ повышения дозы более 54 Гр [25].

Альтернативным методом увеличения дозы облучения опухоли является брахитерапия. В ряде публикаций [26–29] частота полного клинического ответа при выполнении брахитерапии достигла 53–86 %. Надо отметить, что в указанных работах преобладали больные с более ранними стадиями рака. Кроме того, все еще отсутствуют технические стандарты выполнения указанной процедуры.

В настоящее время продолжают два проспективных рандомизированных исследования, в которых выполняется сравнительный анализ эффективности и безопасности стандартной химиолучевой терапии и комбинации химиолучевого лечения с последующим брахитерапевтическим облучением локализованного «низкого» рака прямой кишки T2–3N0–1 стадии. В исследовании MORPHEUS [30] брахитерапия осуществлялась источниками высокой мощности дозы в виде 3 фракций по 10 Гр. При промежуточной оценке подобного подхода в группе с дополнительным облучением частота полного регресса опухоли увеличилась с 50 до 90 %.

В исследовании с похожей организацией протокола OPERA [31] применялась электронная брахитерапия в режиме 3 фракций по 30 Гр на поверхности слизистой оболочки кишки (10 Гр на глубине 10 мм). При анализе 5-летних результатов также отмечено существенное увеличение частоты полных клинических ответов (с 64 до 92 %) при дополнительном облучении остаточной опухоли.

В Российской Федерации изучение возможностей дополнительного облучения остаточной опухоли с помощью внутрисветной брахитерапии источниками высокой мощности дозы выполняется в НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова, где с 2023 г. сравниваются результаты тотальной неоадьювантной терапии с использованием короткого курса облучения (5 фракций по 5 Гр) и «классического» химиолучевого лечения с последующим облучением остаточной опухоли прямой кишки (3 фракции внутрисветной брахитерапии по 7 Гр) в каждом рукаве исследования. Важной особенностью представленного протокола является возможность включения пациентов с mPPK T2–3N0–2 стадии. Предварительный анализ результатов, полученных у 40 больных, завершивших лечение и находящихся на ранних сроках наблюдения, указывает на возможность достижения полного клинического ответа опухоли в 61 % случаев, причем у больных РПК с T2N0–1 стадией частота полных клинических ответов достигает 75 %, а при большем распространении опухоли снижается до 49 %.

Значимыми успехами пока не увенчались попытки интеграции новых радиосенсибилизаторов. Определенные надежды возлагались на совместное

применение оксалиплатина и 5-фторурацила в рамках химиолучевой терапии, но рандомизированное исследование ACCORD [32] не обнаружило увеличения частоты полного регресса опухоли при таком варианте неoadъювантного лечения. Исследовалась возможность использования иринотекана, цетуксимаба, бевацизумаба [33–35]. Но до сих пор стандартом остаются фторпиримидины.

Важным методом повышения степени регресса опухоли является увеличение временного интервала между завершением неoadъювантной лучевой терапии и моментом оценки достигнутого результата. Несмотря на то, что вопрос активно изучается, к настоящему времени оптимальный интервал все еще не определен. Современные клинические рекомендации по лечению РПК предлагают выполнять радикальную операцию в сроки от 4 до 20 нед после завершения лучевой терапии, подтверждая отсутствие консенсуса о допустимом сроке ожидания после облучения.

Основную роль в патоморфозе рака прямой кишки после неoadъювантной терапии традиционно приписывают облучению. Но выраженный постлучевой фиброз может значительно утяжелить технику тотальной мезоректумэктомии, повысив риски интра- и послеоперационных осложнений. К тому же лучевое воздействие может оказаться негативным для функции запирающего аппарата прямой кишки, провоцировать урогенитальные дисфункции. Возможно ли вообще отказаться от облучения в пользу неoadъювантной химиотерапии? В последнее время опубликованы результаты ряда исследований [36], демонстрирующих идентичные частоту полного регресса опухоли, а также показатели безрецидивной выживаемости в группах паци-

ентов, получавших неoadъювантную терапию без облучения, в сравнении с традиционными схемами предоперационного лечения. Правда, из ряда работ были исключены пациенты с низкими опухолями и компрометированной мезоректальной фасцией. Понятно, что такой вариант лечебной стратегии не подойдет больным с химиорезистентными опухолями. К тому же в ряде исследований отмечено значительное нарастание выраженной токсичности в группах химиотерапевтического лечения. Данная стратегия может оказаться вариантом выбора у молодых пациентов, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции.

## Закключение

Лучевая терапия сохраняет за собой ведущую роль в программах неoadъювантного лечения рака прямой кишки. В настоящее время прикладываются усилия повысить эффективность предоперационного воздействия на опухоль путем оптимизации режимов облучения и его комбинации с химиотерапией. На тотальную неoadъювантную терапию возлагаются большие надежды по улучшению результатов лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки. Проведенные исследования продемонстрировали более высокий уровень полного регресса опухоли и снижение частоты отдаленного метастазирования в результате совместного применения лучевой и химиотерапии. Принятие решения о лечебной тактике в отношении такой непростой категории пациентов, как больные раком прямой кишки, требует участия мультидисциплинарной команды, перед которой ставится важная задача индивидуального подбора программы неoadъювантного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Gastrointestinal Tumor Study Group*. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1985; 312(23): 1465–72. doi: 10.1056/NEJM198506063122301.
2. Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L., Wieand H.S., Collins R.T., Beart R.W., Kubista T.P., Poon M.A., Meyers W.C., Mailliard J.A., Twito D.I., Morton R.F., Veeder M.H., Witzig T.E., Cha S., Vidyarthi S.C. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991; 324(11): 709–15. doi: 10.1056/NEJM199103143241101.
3. *NIH consensus conference*. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990; 264(11): 1444–50. doi: 10.1001/jama.1990.03450110090034.
4. Sauer R., Fietkau R., Wittekind C., Rödel C., Martus P., Hohenberger W., Tschmelitsch J., Sabitzer H., Karstens J.-H., Becker H., Hess C., Raab R.; German Rectal Cancer Group. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis*. 2003; 5(5): 406–15. doi: 10.1046/j.1463-1318.2003.00509.x.
5. Roh M.S., Colangelo L.H., O'Connell M.J., Yothers G., Deutsch M., Allegra C.J., Kahlenberg M.S., Baez-Diaz L., Ursiny C.S., Petrelli N.J., Wolmark N. 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. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0467.
6. Fehervari M., Hamrang-Yousefi S., Fadel M.G., Mills S.C., Warren O.J., Tekkis P.P., Kontovounisios C. A systematic review of colorectal multidisciplinary team meetings: an international comparison. *BJS Open*. 2021; 5(3). doi: 10.1093/bjsopen/zrab044.
7. Erlandsson J., Löhrinc E., Ahlberg M., Pettersson D., Holm T., Glimelius B., Martling A. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer – Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol*. 2019; 135: 178–86. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.016.

8. Rupinski M., Szczepkowski M., Malinowska M., Mroz A., Pietrzak L., Wyrwicz L., Rutkowski A., Bujko K. Watch and wait policy after preoperative radiotherapy for rectal cancer: management of residual lesions that appear clinically benign. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(2): 288–96. doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.022.
9. Cisel B., Pietrzak L., Michalski W., Wyrwicz L., Rutkowski A., Kosakowska E., Cencelewicz A., Spalek M., Polkowski W., Jankiewicz M., Styliński R., Bebenek M., Kapturkiewicz B., Maciejczyk A., Sadowski J., Zygulska J., Zegarski W., Jankowski M., Las-Jankowska M., Toczko Z., Żelazowska-Omiotek U., Kepka L., Socha J., Wasilewska-Tesluk E., Markiewicz W., Kladny J., Majewski A., Kapuściński W., Suwiński R., Bujko K.; Polish Colorectal Study Group. 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.
10. Rombouts A.J.M., Hugen N., Verhoeven R.H.A., Elferink M.A.G., Poortmans P.M.P., Nagtegaal I.D., de Wilt J.H.W. Tumor response after long interval comparing 5×5 Gy radiation therapy with chemoradiation therapy in rectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44(7): 1018–24. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.017.
11. Pach R., Sierzega M., Szczepanik A., Popiela T., Richter P. Preoperative radiotherapy 5×5 Gy and short versus long interval between surgery for resectable rectal cancer: 10-Year follow-up of the randomised controlled trial. *Radiother Oncol*. 2021; 164: 268–274. doi: 10.1016/j.radonc.2021.10.006.
12. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B., Marijnen C.A.M., Putter H., Meershoek-Klein Kranenbarg E., Roodvoets A.G.H., Nagtegaal I.D., Beets-Tan R.G.H., Blomqvist L.K., Fokstuen T., Ten Tije A.J., Capdevila J., Hendriks M.P., Edhemovic I., Cervantes A., Nilsson P.J., Glimelius B., van de Velde C.J.H., Hospers G.A.P.; RAPIDO collaborative investiga-

- tors. 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.
13. Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P., Bahadoer R.R., Meerhoeck-Klein Kranenbarg E., Roodvoets A.G.H., Putter H., Berglund Å., Cervantes A., Crolla R.M.P.H., Hendriks M.P., Capdevila J., Edhemovic I., Marijnen C.A.M., van de Velde C.J.H., Glimelius B., van Etten B.; Collaborative Investigators 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): 766–72. doi: 10.1097/SLA.0000000000005799.
14. Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L., Rio E., François É., Mesgouez-Nebout N., Vendrely V., Artignan X., Bouché O., Gargot D., Boige V., Bonichon-Lamichhane N., Louvet C., Morand C., de la Fouchardière C., Lamfichek N., Juzyna B., Joffroy-Zeller C., Rullier E., Marchal F., Gourgu S., Castan F., Borg C.; Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. 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.
15. Jin J., Tang Y., Hu C., Jiang L.M., Jiang J., Li N., Liu W.Y., Chen S.L., Li S., Lu N.N., Cai Y., Li Y.H., Zhu Y., Cheng G.H., Zhang H.Y., Wang X., Zhu S.Y., Wang J., Li G.F., Yang J.L., Zhang K., Chi Y., Yang L., Zhou H.T., Zhou A.P., Zou S.M., Fang H., Wang S.L., Zhang H.Z., Wang X.S., Wei L.C., Wang W.L., Liu S.X., Gao Y.H., Li Y.X. Multicenter, randomized, phase III trial short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022; 40(15): 1681–92. doi: 10.1200/JCO.21.01667.
16. Kasi A., Abbasi S., Handa S., Al-Rajabi R., Saeed A., Baranda J., Sun W. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(12). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3009.
17. Petrelli F., Trevisan F., Cabiddu M., Sgroi G., Bruschi E., Rausa E., Ghidini M., Turati L. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann Surg.* 2020; 271(3): 440–48. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471.
18. Liu S., Jiang T., Xiao L., Yang S., Liu Q., Gao Y., Chen G., Xiao W. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2021; 26(9): 1555–66. doi: 10.1002/onco.13824.
19. Kong J.C., Soucisse M., Michael M., Tie J., Ngan S.Y., Leong T., McCormick J., Warrior S.K., Heriot A.G. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and metaanalysis of oncological and operative outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(12): 7476–86. doi: 10.1245/s10434-021-09837-8.
20. Xiong K., Bao T., Cao Y., Hu W., Deng J., Chen J., Xiao T. Efficacy and safety of total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2023; 38(1): 89. doi: 10.1007/s00384-023-04376-y.
21. Garcia-Aguilar J., Patil S., Gollub M.J., Kim J.K., Yuval J.B., Thompson H.M., Verheij F.S., Omer D.M., Lee M., Dunne R.F., Marcet J., Cataldo P., Polite B., Herzog D.O., Liska D., Oommen S., Friel C.M., Ternent C., Coveler A.L., Hunt S., Gregory A., Varma M.G., Bello B.L., Carmichael J.C., Krauss J., Gleisner A., Paty P.B., Weiser M.R., Nash G.M., Pappou E., Guillem J.G., Temple L., Wei L.H., Widmar M., Lin S., Segal N.H., Cercek A., Yeager R., Smith J.J., Goodman K.A., Wu A.J., Saltz L.B. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2022; 40(23): 2546–56. doi: 10.1200/JCO.22.00032.
22. Fokas E., Schlenska-Lange A., Polat B., Klautke G., Grabenbauer G.G., Fietkau R., Kuhn T., Staib L., Brunner T., Grosu A.-L., Kirste S., Jacobasch L., Allgauer M., Flentje M., Germer C.-T., Grützmann R., Hildebrandt G., Schwarzbach M., Bechstein W.O., Süßberg H., Friede T., Gaedcke J., Ghadimi M., Hofheinz R.-D., Rödel C.; German Rectal Cancer Study Group. 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. *JAMA Oncol.* 2022; 8(1). doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5445.
23. Habr-Gama A., São Julião G.P., Vailati B.B., Sabbaga J., Aguilár P.B., Fernandez L.M., Araújo S.E.A., Perez R.O. Organ preservation in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: the impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy. *Ann Surg.* 2019; 269(1): 102–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000002447.
24. Appelt A.L., Ploen J., Harling H., Jensen F.S., Jensen L.H., Jørgensen J.C.R., Lindebjerg J., Rafaelsen S.R., Jakobsen A. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 919–27. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
25. Wegner R.E., Hasan S., Renz P.B., Raj M.S., Monga D.K., Finley G.G., Kirichenko A.V., McCormick J.T. Definitive chemoradiation for rectal cancer: is there a role for dose escalation? A national cancer database study. *Dis Colon Rectum.* 2019; 62(11): 1336–43. doi: 10.1097/DCR.0000000000001468.
26. Sun Myint A., Smith F.M., Gollins S., Wong H., Rao C., Whitmarsh K., Sripadam R., Rooney P., Hershman M., Pritchard D.M. Dose escalation using contact X-ray brachytherapy after external beam radiotherapy as nonsurgical treatment option for rectal cancer: outcomes from a single-center experience. *Int Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100(3): 565–73. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.022.
27. Gérard J.P., Barbet N., Gal J., Dejean C., Evesque L., Doyen J., Coquard R., Gugenheim J., Benizri E., Schiappa R., Baudin G., Beneszy K., François E. Planned organ preservation for early T2-3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study. *Eur J Cancer.* 2019; 108: 1–16. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.022.
28. Garant A., Magnan S., Devic S., Martin A.G., Boutros M., Vasilevsky C.A., Ferland S., Bujold A., DesGroseilliers S., Sebahang H., Richard C., Vuong T. Image guided adaptive endorectal brachytherapy in the nonoperative management of patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 105(5): 1005–11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.042.
29. Smith F.M., Al-Amin A., Wright A., Berry J., Nicoll J.J., Sun Myint A. Contact radiotherapy boost in association with ‘watch and wait’ for rectal cancer: initial experience and outcomes from a shared programme between a district general hospital network and a regional oncology centre. *Colorectal Dis.* 2016; 18(9): 861–70. doi: 10.1111/codi.13296.
30. Garant A., Vasilevsky C.-A., Boutros M., Khosrow-Khavar F., Kavan P., Diec H., Des Groseilliers S., Faria J., Ferland E., Pelsser V., Martin A.G., Devic S., Vuong T. MORPHEUS phase II–III study: a pre-planned interim safety analysis and preliminary results. *Cancers (Basel).* 2022; 14(15): 3665. doi: 10.3390/cancers14153665.
31. Baron D., Pace Loscos T., Schiappa R., Barbet N., Dost E., Ben Dha S., Soltani S., Mineur L., Martel I., Horn S., Picardi C., Stewart A., Cotte E., Coquard R., Baudin G., Evesque L., Dhadda A., Sun Myint A., Gérard J.P., Doyen J. A phase III randomised trial on the addition of a contact X-ray brachytherapy boost to standard neoadjuvant chemoradiotherapy for organ preservation in early rectal adenocarcinoma: 5 year results of the OPERA trial. *Ann Oncol.* 2025; 36(2): 208–15. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.827.
32. Gerard J.P., Azria D., Gourgu-Bourgade S., Martel-Laffay I., Hennequin C., Etienne P.L., Vendrely V., François E., de La Roche G., Bouché O., Mirabel X., Denis B., Mineur L., Berdah J.F., Mahé M.A., Bécouarn Y., Dupuis O., Lledo G., Montoto-Grillot C., Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10): 1638–44. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8376.
33. Zhu J., Liu A., Sun X., Liu L., Zhu Y., Zhang T., Jia J., Tan S., Wu J., Wang X., Zhou J., Yang J., Zhang C., Zhang H., Zhao Y., Cai G., Zhang W., Xia F., Wan J., Zhang H., Shen L., Cai S., Zhang Z. Multi-center, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(36): 4231–39. doi: 10.1200/JCO.20.01932.
34. Bazarbashi S., Omar A., Aljbran A., Alzahrani A., Alsanea N., Abduljabbar A., Alhomoud S., Ashari L., Balaraj K., Soudy H., Neimatalah M., Fagih M. Pre-operative chemoradiotherapy using capecitabine and cetuximab followed by definitive surgery in patients with operable rectal cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016; 9(4): 147–53. doi: 10.1016/j.hemonc.2016.08.004.
35. Salazar R., Capdevila J., Manzano J.L., Pericay C., Martínez-Villacampa M., López C., Losa F., Safont M.J., Gómez-España A., Alonso-Orduña V., Escudero P., Gallego J., García-Paredes B., Palacios A., Biondo S., Grávalos C., Aranda E.; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (TTD). Phase II randomized trial of capecitabine with bevacizumab and external beam radiation therapy as preoperative treatment for patients with resectable locally advanced rectal adenocarcinoma: long term results. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 1164. doi: 10.1186/s12885-020-07661-z.
36. Deng Y., Chi P., Lan P., Wang L., Chen W., Cui L., Chen D., Cao J., Wei H., Peng X., Huang Z., Cai G., Zhao R., Huang Z., Xu L., Zhou H., Wei Y., Zhang H., Zheng J., Huang Y., Zhou Z., Cai Y., Kang L., Huang M., Wu X., Peng J., Ren D., Wang J. 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.

Поступила/Received 02.02.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 07.04.2025

Принята к публикации/Accepted 30.04.2025

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Карачун Алексей Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6088-9313. Researcher ID (WOS): AAC-4011-2019. Author ID (Scopus): 6505903635. ORCID: 0000-0001-6641-7229.

**Самсонов Денис Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент 2 кафедры (хирургии усовершенствования врачей), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8373-5383. ORCID: 0000-0002-2642-5440.

**Новиков Сергей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7346-0687. Author ID (Scopus): 7202404433. ORCID: 0000-0002-7185-1967.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Карачун Алексей Михайлович**: общее руководство проектом, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Самсонов Денис Владимирович**: разработка концепции статьи, написание обзора.

**Новиков Сергей Николаевич**: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Alexei M. Karachun**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAC-4011-2019. Author ID (Scopus): 6505903635. ORCID: 0000-0001-6641-7229.

**Denis V. Samsonov**, MD, PhD, Associate Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, 2nd Department (Surgery For Advanced Medical Studies), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2642-5440.

**Sergey N. Novikov**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7202404433. ORCID: 0000-0002-7185-1967.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Alexei M. Karachun**: general project management, critical revision of the article with introduction of valuable intellectual content.

**Denis V. Samsonov**: study conception, writing of the review.

**Sergey N. Novikov**: critical revision of the article with introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*