

Современные подходы к оценке ответа рака прямой кишки на неоадъювантное лечение

А.Е. Орлов^{1,2}, О.И. Каганов^{1,2}, С.А. Фролов^{✉1,2}, Н.В. Блинов¹, Н.Б. Окулевич¹

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Аннотация

Совершенствование мультидисциплинарного подхода к лечению рака прямой кишки (РПК) на протяжении последних лет привело к тому, что в специализированных высокопотоковых онкологических клиниках удается достигать полного патоморфологического ответа на неоадъювантную терапию у 1/3 больных. Появление новых знаний о развитии опухолевого патоморфоза и накопление клинического опыта открывают перспективы более широкого использования органосберегающего подхода. Безусловно, принятие такого ответственного стратегического решения требует надежных и эффективных инструментов для прогнозирования и диагностики полного ответа опухоли на лечение. Обзор литературы посвящен методам оценки ответа опухоли на лечение у больных с диагнозом РПК. Представлен взгляд на проблему с позиции современных методов медицинской визуализации, молекулярных и генетических исследований, изучения особенностей иммунного ответа, новых клинических данных. Новые данные могут лечь в основу новых алгоритмов селекции больных для персонализированных протоколов лечения РПК, тем самым улучшив отдаленные результаты и качество жизни больных.

Ключевые слова: рак прямой кишки, полный патоморфологический ответ, неоадъювантное лечение, обзор

Для цитирования: Орлов А.Е., Каганов О.И., Фролов С.А., Блинов Н.В., Окулевич Н.Б. Современные подходы к оценке ответа рака прямой кишки на неоадъювантное лечение. Современная Онкология. 2024;26(3):348–352. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202760

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Current technologies of response assessment in rectal cancer after neoadjuvant treatment: A review

Andrey E. Orlov^{1,2}, Oleg I. Kaganov^{1,2}, Sergey A. Frolov^{✉1,2}, Nikita V. Blinov¹, Nikita B. Okulevich¹

¹Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary, Samara, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Improvement of the multidisciplinary approach to the treatment of rectal cancer over recent years has led to the fact that in specialized high-volume oncology clinics it is possible to achieve a complete pathomorphological response to neoadjuvant therapy in a third of patients. The emergence of new knowledge about the development of tumor complete response and the accumulation of clinical experience opens up possibility for the wider use of an organ-sparing approach. Undoubtedly, making such a critical strategic decision requires reliable and effective tools for complete response predicting. This review is devoted to methods for assessing tumor response in patients diagnosed with rectal cancer. A look at the problem is presented from the perspective of modern methods of medical imaging, molecular and genetic studies, the study of the characteristics of the immune response, and a new look at clinical data. New data can form the basis for new patient selection algorithms for personalized treatment protocols for rectal cancer, thereby improving long-term results and quality of life for patients.

Keywords: rectal cancer, complete pathological response, neoadjuvant treatment, review

For citation: Orlov AE, Kaganov OI, Frolov SA, Blinov NV, Okulevich NB. Current technologies of response assessment in rectal cancer after neoadjuvant treatment: A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(3):348–352. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202760

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фролов Сергей Александрович** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием абдоминальной онкологии ГБУЗ СОКОД, ассистент каф. онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: froL_ser@mail.ru; SPIN-код: 6341-0137

Орлов Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ СОКОД, проф. каф. управления качеством в здравоохранении Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ. SPIN-код: 8902-5712

Каганов Олег Игоревич – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача ГБУЗ СОКОД, зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ. SPIN-код: 2705-4187

Блинов Никита Вячеславович – врач-онколог ГБУЗ СОКОД. SPIN-код: 7464-0877

Окулевич Никита Борисович – врач-онколог ГБУЗ СОКОД

✉ **Sergey A. Frolov** – Cand. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary, Samara State Medical University. E-mail: froL_ser@mail.ru; ORCID: 0009-0004-1194-3220

Andrey E. Orlov – D. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary, Samara State Medical University. ORCID: 0000-0003-4816-5333; Scopus ID: 57200567222

Oleg I. Kaganov – D. Sci. (Med.), Prof., Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary, Samara State Medical University. ORCID: 0000-0003-1765-6965

Nikita V. Blinov – oncologist, Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0002-0018-4634

Nikita B. Okulevich – oncologist, Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0009-0007-3516-1284

Введение

Парадигма в лечении рака прямой кишки (РПК) в течение последних двух десятилетий существенно изменилась благодаря внедрению мультидисциплинарного подхода и новым комбинациям лечебных опций: лучевой терапии (ЛТ), химиотерапии и хирургического лечения. Популяризация и стандартизация Биллом Хилдом тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), активное внедрение этой методики в комбинации с предоперационной ЛТ позволили достигнуть уровня локальных рецидивов менее 10%, тогда как 30 лет назад частота рецидивов могла достигать 20–40% [1, 2]. В большинстве клинических рекомендаций профессиональных сообществ по всему миру стандартный протокол лечения РПК подразумевал проведение неоадъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим выполнением хирургического вмешательства, а также адъювантной химиотерапии при выявлении негативных факторов прогноза [3–5]. В последних клинических исследованиях RAPIDO и PRODIGE23 показано, что смещение лекарственной терапии на этап до начала проведения ХЛТ или после него может улучшить безрецидивную выживаемость [6, 7]. Таким образом, свое развитие получила концепция тотальной неоадъювантной терапии, позволяющая существенно повысить вероятность полного ответа опухоли на лечение. Так, традиционная ХЛТ позволяет достичь около 15% полных патоморфологических ответов [8, 9], в то время как интенсификация системного компонента в неоадъювантном режиме позволяет удвоить эту цифру, что свидетельствует о том, что у 30% пациентов можно обсуждать органосберегающий подход или даже наблюдательно-выжидательную тактику [6, 7]. В литературе активно обсуждается вопрос отказа от радикального хирургического лечения у больных с хорошим ответом на ХЛТ, однако результаты такого подхода в настоящее время противоречивы [10, 11]. Отказ от хирургического лечения может оказаться отличной опцией для пожилых пациентов, больных с сопутствующей патологией. Кроме того, нельзя не учитывать мнение пациента по этому вопросу. Даже в эру малоинвазивной высокотехнологичной хирургии частота послеоперационных осложнений может достигать 40%, доля инфекций области хирургического вмешательства – 13–20% [12]. Функциональные послеоперационные осложнения, такие как нарушения мочеполевой функции, синдром низкой передней резекции, наряду с необходимостью формирования кишечной стомы, существенно ухудшают качество жизни пациентов [13]. Революционным и многообещающим представляется подход watch and wait, требующий высокого профессионального уровня и ответственности мультидисциплинарной команды, а также вовлеченности и комплаентности пациента. В этой связи чрезвычайно важным является тщательное обследование больного на этапе стадирования опухоли, а также прецизионная оценка ответа опухоли на лечение. Обзор литературы посвящен современным методам оценки ответа опухоли на лечение у больных с диагнозом РПК.

Современный взгляд на перспективы органосберегающего подхода у больных РПК

Несмотря на достаточно высокий уровень развития технологий медицинской визуализации, проблема констатации полного ответа на неоадъювантное лечение остается сложной и нерешенной. В качестве возможного варианта сохранения органа обсуждается возможность локального иссечения опухоли, в том числе в случае сомнений в ее полном ответе на ХЛТ [9]. Основной аргумент сторонников локального иссечения опухоли заключается в том, что эта методика позволяет получить истинные данные о патоморфозе опухоли. Приверженцы подхода watch and wait опираются на менее точные клинические и инструментальные данные. Так, получив заключение патолога об отсутствии полного ответа, как правило, принимается решение о выполнении ТМЭ. Однако в исследованиях, посвященных выжидательной стратегии, убедительно показано, что пролонгация сроков наблюдения приводит к тому, что «почти полный» ответ через несколько недель может превратиться в полный ответ. Конечно, безопасность пациента требует стандартизованного комплекса

обследований в динамике. Еще одним недостатком локального иссечения является тот факт, что в случае выполнения данного вмешательства и принятия решения о дальнейшем наблюдении оценка результатов эндоскопического исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) будет существенно затруднена вследствие послеоперационных изменений, что может усложнить своевременную диагностику рецидива опухоли. Кроме этого, выполнение радикального хирургического вмешательства после ранее выполненного локального иссечения опухоли может быть связано с техническими трудностями в выполнении сфинктеросохраняющей операции, что вынудит хирурга выполнить брюшно-промежностную экстирпацию и сформировать постоянную стому.

Безусловно, важно не забывать о том, что при констатации клинически полного ответа не исключается наличие опухолевых клеток в организме пациента, которые не могут быть детектированы традиционными методами медицинской визуализации. Такая ситуация требует разработки соответствующего подхода к диагностике и лечению [14–16].

Одним из основных слабых моментов при принятии решения о сохранении прямой кишки у больных с хорошим ответом опухоли на лечение является риск оставления пораженных лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке. В исследовании GRECCAR 2 сравнивали результаты локального иссечения и ТМЭ у больных с хорошим ответом на ХЛТ. Показано, что при радикальной операции при стадии pT1 не выявлено метастатических регионарных лимфоузлов, при pT2-опухолях метастазы выявлены в 8% случаев, а при pT3 – в 40% наблюдений [17]. Несмотря на это, при изучении отдаленных результатов показана безопасность органосберегающего подхода. Так, не выявлено различий в 5-летней общей выживаемости (84 и 82%), безрецидивной выживаемости (70 и 72%) при сравнении групп локального иссечения опухоли и ТМЭ. Выполнение ТМЭ после локального иссечения опухоли сопровождалось большим количеством осложнений, чем выполнение ТМЭ на I этапе. При изучении качества жизни больных показано, что при pT0 и pT1 выполнение локального иссечения сопровождается лучшим качеством жизни, чем выполнение ТМЭ. В исследовании GRECCAR 2 показано, что польза от локального иссечения опухоли для диагностики опухолевого ответа сомнительна, для определения стратегии лечения больного необходима экспертная неинвазивная оценка ответа на лечение.

При сравнении группы больных с клинически полным ответом на неоадъювантную терапию, которых лечили в рамках стратегии watch and wait, с группой пациентов с полным ответом, которым выполнено радикальное хирургическое вмешательство, значимых различий в общей выживаемости и канцерспецифической выживаемости не выявлено. В метаанализе, включавшем 23 клинических исследования и 867 пациентов, показано, что в течение 2 лет локальный повторный рост опухоли диагностирован у 15,7% больных [18]. Интересно, что независимо от метода лечения в 67% случаев опухоль до начала лечения имела стадию T3, а в 52% случаев пациенты имели пораженные регионарные лимфатические узлы. Следовательно, можно сделать вывод, что на возможность сохранения органа большее влияние оказывает вероятность наступления полного клинического ответа, а не запущенность изначальной стадии заболевания [19]. В исследовании A. Arezzo и соавт. показано, что среди различных изученных факторов прогноза развития рецидива опухоли после ХЛТ именно данные повторного стадирования опухоли предсказывают общую выживаемость надежнее, чем данные стадирования опухоли до начала лечения [14].

Оценка опухолевого ответа на неоадъювантное лечение

В работах A. Habr-Gama и соавт. показано, что суждение о наличии клинически полного ответа опухоли на ЛТ следует основывать на данных пальцевого исследования прямой кишки и ректоскопии. В дальнейшем к суррогатам полного ответа стали относить побеление слизистой прямой кишки,

наличие телеангиоэктазий, фиброза. При наличии язвы или участка стенозированной прямой кишки следует думать о неполном ответе [20].

Интересная работа, посвященная количественной флуоресцентной эндоскопии и ее возможностям в оценке ответа опухоли прямой кишки на ХЛТ, опубликована J. Tjalma и соавт. в 2020 г. Технология заключается во внутривенном введении препарата на основе бевацизумаба, меченного молекулами вещества, способного к флуоресценции при осмотре в инфракрасном свете. Препарат накапливается избирательно в опухоли, и через 2–3 дня при выполнении ректоскопии выполняется количественная оценка интенсивности накопления препарата. Пилотное исследование демонстрирует оптимистичные данные об эффективности методики в оценке опухолевого ответа [21].

Конечно, полный клинический ответ не всегда подтверждается при патоморфологическом аудите препарата. В работе K. Vujko и соавт. показано, что при изучении патологами препаратов прямой кишки пациентов, у которых диагностирован клинически полный ответ на ХЛТ, в 37,5% случаев выявлялась опухолевая ткань. Более того, полный патоморфологический ответ констатирован у 33% больных, которые клинически были расценены как пациенты с плохим ответом на ХЛТ [22].

Это еще раз свидетельствует о том, что ответственный вопрос оценки ответа опухоли на лечение требует комплексного подхода и участия хорошо обученной мультидисциплинарной команды.

Современные возможности методов медицинской визуализации

В литературе, доступной для анализа, среди методов медицинской визуализации, вносящих наиболее весомый вклад в диагностику ответа опухоли на неоадьювантное лечение, особого внимания заслуживают МРТ малого таза и позитронно-эмиссионная томография. С практической точки зрения наиболее удобна в использовании шкала оценки ответа опухоли mrTRG, продемонстрировавшая хорошую корреляцию с данными патогистологической оценки опухолевого ответа [23]. Повысить чувствительность этого метода может использование анализа в динамике диффузно-взвешенных изображений [24]. A. Nabr-Gama и соавт., G. Cascini и соавт. в своих исследованиях демонстрируют оптимистичные данные о возможностях комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии для прогнозирования ответа опухоли на ХЛТ. Так, показано, что интенсивность максимального накопления радиофармпрепарата в опухоли SUV_{max} до и после проведения терапии может хорошо коррелировать с выявлением больных с полным опухолевым ответом [24, 25]. В исследовании Европейского общества колoproктологов (ESCP) в 2017 г., в которое были включены более 2500 пациентов, показано, что использование для рестадирования только МРТ привело к занижению стадии у 13% больных и к необоснованному завышению стадии у 34% пациентов [26]. Это еще раз говорит о том, что надежная оценка ответа опухоли на лечение не может основываться на результатах одного метода исследования и должна осуществляться хорошо обученной междисциплинарной командой. Особого внимания заслуживают сроки выполнения исследований для оценки опухолевого ответа. Имеющие наиболее обширный опыт по этой проблеме исследователи из Бразилии рекомендуют существенно пролонгировать выжидательный этап с 6–8 нед в ранних исследованиях до 12 нед в последних публикациях. Показано, что удлинение сроков наблюдения за больным после проведения ХЛТ позволяет в большем количестве наблюдений достичь полного ответа [20].

Значение молекулярных предикторов опухолевого ответа

Изучение биологических маркеров – предикторов ответа опухоли на ХЛТ, молекулярной или клеточной природы, является активным полем научных изысканий. Раково-

эмбриональный антиген (РЭА) – наиболее хорошо известный и изученный биомаркер для определения прогноза и мониторинга заболевания в процессе комплексного лечения. В нескольких исследованиях показано, что низкий уровень РЭА на этапе стадирования является предиктором хорошего ответа опухоли на ХЛТ [27, 28]. В качестве порогового значения авторы указывают уровень РЭА до ХЛТ 3–5 нг/мл. Логично предположить, что использовать РЭА в качестве инструмента для прогнозирования опухолевого ответа вряд ли возможно, так как при локализованных стадиях РПК редко отмечается повышение концентрации этого маркера в системном кровотоке. Поэтому РЭА используется для наблюдения за пациентами и ранней диагностики прогрессии заболевания.

В литературе обсуждаются маркеры системного воспаления в качестве предикторов опухолевого ответа на ХЛТ. Так, в исследовании J. Lee и соавт. показана связь повышенного уровня фибриногена с хорошим опухолевым ответом на неоадьювантную терапию [29]. Часто выявляемый у онкологических больных тромбоцитоз является предиктором плохого ответа опухоли на ХЛТ. Аналогичное прогностическое значение имеет выявление лейкоцитоза до начала терапии [30, 31]. Интересно, что выявление индуцированной лечением лейкопении может быть связано с улучшением общей и безрецидивной выживаемости. Изучалось также прогностическое значение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, которое оказалось негативным предиктором полного ответа опухоли на ХЛТ [32].

Жидкостная биопсия – наиболее перспективный инструмент оценки опухолевого ответа

С определением циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) многие исследователи связывали определенные надежды при многих типах рака, в том числе при колоректальном раке [33]. ЦОК определялись в кровотоке в высокой концентрации у всех пациентов с метастатической болезнью и отсутствовали у здоровых лиц. Интересно, что количество ЦОК значительно снижалось у пациентов с хорошим ответом опухоли на ХЛТ [34]. Несмотря на такие обнадеживающие данные, ограничение использования этого маркера может быть низкой концентрацией ЦОК в кровотоке, особенно при небольших опухолях [35]. Эту проблему можно преодолеть путем изучения других циркулирующих опухолевых элементов, таких как циркулирующая опухолевая ДНК (цДНК). В крови цДНК определяется в большей концентрации. Современное диагностическое оборудование позволяет выявлять и производить количественную оценку цДНК. Показано, что ее значительно снижение после проведения ХЛТ наблюдается у пациентов, демонстрировавших хороший опухолевый ответ [36, 37]. J. Tie и соавт. изучали уровень цДНК у больных РПК до лечения, после проведения ХЛТ, а также после проведения хирургического вмешательства, цДНК выявлена в 77, 8 и 12% случаев соответственно. Корреляции с вероятностью получения полного опухолевого ответа не выявлено. Однако показано, что выявленная цДНК после проведения ХЛТ является значимым предиктором системной прогрессии заболевания, более короткого безрецидивного периода и общей выживаемости [38]. В настоящее время определение цДНК представляется наиболее перспективным вариантом жидкостной биопсии как для оценки ответа опухоли на неоадьювантное лечение, так и для персонификации стратегии лечения больного, а также мониторинга заболевания. Возможности использования этого биомаркера в клинической практике изучены недостаточно, в частности в рамках подхода watch and wait.

Генетические маркеры. Маркеры патологического иммунного ответа

В литературе широко обсуждается влияние генетических мутаций на опухолевый ответ на проведение ХЛТ. Изучение влияния мутации в гене TP53 привело исследователей к противоречивым результатам [39]. В метаанализе, включавшем 30 клинических исследований и 1830 пациентов, показано, что

дикий тип гена *TP53* связан с хорошим ответом опухоли на неoadъювантное лечение [40]. В исследовании М. Chen и соавт., изучавших влияние генов *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, *PIK3CA* и *TP53* у 210 пациентов с диагнозом РПК, показано, что только мутация в гене *TP53* связана с плохим опухолевым ответом [41]. Активирующие мутации в 12 и 13 кодонах гена *KRAS* также оказались независимыми значимыми факторами прогноза плохого ответа на ХЛТ [42].

Помимо белка p53, стабильность генома обеспечивает и система репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair system). В ряде исследований изучалась роль микросателлитной нестабильности (microsatellite instability – MSI) в развитии опухолевого ответа на лечение. Планирование таких исследований имеет определенные сложности, потому что доля больных РПК с высоким уровнем MSI составляет 10–15%. Влияние на частоту выявления MSI оказывают также диагностические методы: полимеразная цепная реакция и иммуногистохимия. В большинстве исследований продемонстрировано, что практически все случаи полного ответа наблюдались у MSI-негативных опухолей [43]. М. Ми и соавт. и А. Cercek и соавт. показали возможность достижения полного ответа благодаря применению иммунотерапии у больных с MSI-позитивными опухолями [37, 44].

Бурное развитие иммунотерапии в клинической онкологии на протяжении последнего десятилетия привело к изучению иммунных биомаркеров. Среди наиболее обсуждаемых следует отметить уровень экспрессии PD-1 и PD-L1, мутационную опухолевую нагрузку, лимфоцитарную опухолевую инфильтрацию, хорошо коррелирующие с опухолевым ответом на проведение ХЛТ [45, 46].

Заключение

Комплексная оценка опухолевого ответа позволит мультидисциплинарной команде подобрать наиболее эффективную стратегию лечения каждому больному с диагнозом РПК, обоснованно оценить перспективы органосберегающего подхода.

В основе правильного тактического решения всегда лежит компромисс между объективной оценкой риска локального и системного рецидива, ожидаемыми функциональными результатами, пожеланиями пациента. Современный подход не должен ограничиваться лишь констатацией изменений в объеме опухолевой массы. Необходимо учитывать кинетику биомаркеров, ассоциированных с опухолью и циркулирующих в крови, особенности иммунного ответа, варианты мутационно-генетического профиля опухоли. Внедрение таких перспективных биотехнологий в клиническую практику откроет новые возможности для персонализированного лечения онкологических больных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al.; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638–46. DOI:10.1056/NEJMoa010580
- MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993;341(8843):457–60. DOI:10.1016/0140-6736(93)90207-w
- Gérard JP, André T, Bibeau F, et al.; Société Française de Chirurgie Digestive (SFC), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO). Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):359–67. DOI:10.1016/j.dld.2017.01.152
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1926–33. DOI:10.1200/JCO.2011.40.1836
- Bosset JF, Calais G, Daban A, et al.; EORTC Radiotherapy Group. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer*. 2004;40(2):219–24. DOI:10.1016/j.ejca.2003.09.032
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al.; RAPIDO collaborative investigators. 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. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021;22(2):e42. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30781-6
- Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:702–15.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy. *Trans Meeting Am Surg Assoc*. 2004;CXII:309–16.
- Rullier E, Perez RO. Surgery or a watch-and-wait approach for rectal cancer? *Lancet Oncol*. 2019;20:189–90.
- Gani C, Bonomo P, Zwirner K, et al. Organ preservation in rectal cancer – challenges and future strategies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017;3:9–15.
- Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg*. 2012;99:897–909.
- Paun BC, Cassie S, MacLean AR, et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg*. 2010;251:807–18.
- Peeters KCMJ. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:6199–206.
- Arezzo A, Lo Secco G, Passera R, et al. Individual participant data pooled-analysis of risk factors for recurrence after neoadjuvant radiotherapy and transanal local excision of rectal cancer: the PARTLE study. *Tech Coloproctol*. 2019;23:831–42.
- Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:822–8.
- Fernandez LM, São Julião GP, Renhan AG, et al. The Risk of distant metastases in patients with clinical complete response managed by watch and wait after neoadjuvant therapy for rectal cancer: the influence of local regrowth in the International Watch and Wait Database. *Dis Colon Rectum*. 2023;66:41–9.
- Rullier E, Rouanet P, Tuech J-J, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:469–79.
- Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:501–13.

19. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(12):825-36. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30301-7
20. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(12):1692-8. DOI:10.1007/DCR.0b013e3181f42b89
21. Tjalma JJJ, Koller M, Linssen MD, et al. Quantitative fluorescence endoscopy: an innovative endoscopy approach to evaluate neoadjuvant treatment response in locally advanced rectal cancer. *Gut*. 2020;69(3):406-10. DOI:10.1136/gutjnl-2019-319755
22. Bujko K, Kepka L, Michalski W, et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol*. 2006;80:4-12.
23. Patel UB, Brown G, Rutten H, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2842-52. DOI:10.1245/s10434-012-2309-3
24. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, et al. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation. *Cancer*. 2011;118:3501-11.
25. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med*. 2006;47:1241-8.
26. 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. Evaluating the incidence of pathological complete response in current international rectal cancer practice: the barriers to widespread safe deferral of surgery. *Colorectal Dis*. 2018;20(Suppl. 6):58-68. DOI:10.1111/codi.14361
27. Lee JH, Kim SH, Jang HS, et al. Preoperative elevation of carcinoembryonic antigen predicts poor tumor response and frequent distant recurrence for patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision: a multi-institutional analysis in an Asian population. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28:511-7.
28. Park JW, Lim S-B, Kim DY, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:810-7.
29. Lee JH, Hyun JH, Kim DY, et al. The role of fibrinogen as a predictor in preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:209-15.
30. Policicchio A, Mercier J, Digkila A, et al. Platelet and neutrophil counts as predictive markers of neoadjuvant therapy efficacy in rectal cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2019;50:894-900.
31. Diefenhardt M, Hoffheinz R-D, Martin D, et al. Leukocytosis and neutrophilia as independent prognostic immunological biomarkers for clinical outcome in the CAO/AIO-04 randomized phase 3 rectal cancer trial. *Int J Cancer*. 2019;145:2282-91.
32. Dudani S, Marginean H, Tang PA, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictive and prognostic markers in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation. *BMC Cancer*. 2019;19(1):664. DOI:10.1186/s12885-019-5892-x
33. Cabel L, Proudhon C, Gortais H, et al. Circulating tumor cells: clinical validity and utility. *Int J Clin Oncol*. 2017;22:421-30.
34. Sun W, Li G, Wan J, et al. Circulating tumor cells: a promising marker of predicting tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiation therapy. *Oncotarget*. 2016;7:69507-17.
35. Pan R-J, Hong H-J, Sun J, et al. Detection and clinical value of circulating tumor cells as an assisted prognostic marker in colorectal cancer patients. *CMAJ*. 2021;134:567-78.
36. Hasan S, Renz P, Wegner RE, et al. Microsatellite instability (MSI) as an independent predictor of pathologic complete response (PCR) in locally advanced rectal cancer: a National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Ann Surg*. 2020;271:716-23.
37. Mi M, Ye C, Yuan Y. Neoadjuvant PD-1 blockade: a promising nonoperative strategy for mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):361. DOI:10.1038/s41392-022-01216-3
38. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer: a prospective biomarker study. *Gut*. 2019;68:663-71.
39. Vidal J, Casadevall D, Bellosillo B, et al. Clinical impact of presurgery circulating tumor DNA after total neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer: a biomarker study from the GEMCAD 1402 trial. *Clin Cancer Res*. 2021;27:2890-8.
40. Saw RPM, Morgan M, Koorey D, et al. p53, deleted in colorectal cancer gene, and thymidylate synthase as predictors of histopathologic response and survival in low, locally advanced rectal cancer treated with preoperative adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(2):192-202. DOI:10.1007/s10350-004-6524-2
41. Chen MB, Wu XY, Yu R, et al. P53 status as a predictive biomarker for patients receiving neoadjuvant radiation-based treatment: a meta-analysis in rectal cancer. *PLoS One*. 2012;7(9):e45388. DOI:10.1371/journal.pone.0045388
42. Sciafani F, Wilson SH, Cunningham D, et al. Analysis of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and TP53 mutations in a large prospective series of locally advanced rectal cancer patients. *Int J Cancer*. 2020;146:94-102.
43. Oh CR, Kim JE, Kang J, et al. Prognostic Value of the Microsatellite Instability Status in Patients With Stage II/III Rectal Cancer Following Upfront Surgery. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(4):e679-85. DOI:10.1016/j.clcc.2018.07.003
44. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2363-76. DOI:10.1056/NEJMoa2201445
45. Zeitoun G, Sissy CE, Kirilovsky A, et al. The Immunoscore in the clinical practice of patients with colon and rectal cancers. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114:152-61.
46. El Sissy C, Kirilovsky A, Van den Eynde M, et al. A diagnostic biopsy-adapted Immunoscore predicts response to neoadjuvant treatment and selects patients with rectal cancer eligible for a watch-and-wait strategy. *Clin Cancer Res*. 2020;26:5198-207.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024