

Изменения в клинических рекомендациях по лечению колоректального рака в 2024 году

С.С. Гордеев¹, М.Ю. Федянин^{1,2}, М.В. Черных¹, Е.Г. Рыбаков³, А.М. Карачун⁴, А.А. Невольских⁵,
А.А. Трякин¹, З.З. Мамедли¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108801 п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Салаяма Адилы, 2;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁵Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss.netoncology@gmail.com

Цель исследования – обеспечение возможности более широкого обсуждения изменений в клинических рекомендациях до их официального внедрения в клиническую практику.

Материалы и методы. Представлены краткий обзор литературы и обоснование каждого предлагаемого крупного изменения в разделе лечения. Обсуждается отказ от проведения предоперационной лучевой терапии при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки, сужение показаний к предоперационной лучевой терапии при раке среднеампулярного отдела прямой кишки, а также расширение показаний к проведению тотальной неoadъювантной химиотерапии при раке прямой кишки с поражением циркулярной границы резекции. Обсуждаются изменения в разделе лекарственного лечения.

Результаты. В данной статье представлены планируемые изменения клинических рекомендаций по лечению метастатического рака ободочной и прямой кишки в 2024 году. Ключевые изменения коснулись предоперационного лечения рака прямой кишки, предложен ряд изменений в разделе адъювантного лечения рака ободочной кишки. Предложен новый алгоритм выбора метода предоперационного лечения рака прямой кишки с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Выводы. Достигнут консенсус о необходимости расширения показаний к проведению неoadъювантной химиотерапии, однако только у пациентов с высоким функциональным статусом. Наибольшее преимущество могут получить пациенты, когда целью лечения является достижение полного клинического ответа на лечение, и пациенты с исходным поражением циркулярной границы резекции.

Ключевые слова: рак прямой кишки, рак ободочной кишки, колоректальный рак, клинические рекомендации, неoadъювантная химиотерапия, тотальная неoadъювантная терапия

Для цитирования: Гордеев С.С., Федянин М.Ю., Черных М.В. и др. Изменения в клинических рекомендациях по лечению колоректального рака в 2024 году. Хирургия и онкология 2024;14(1):21–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-1-21-31>

Changes in clinical guidelines for the treatment of colorectal cancer in 2024

S.S. Gordeev¹, M. Yu. Fedyanin^{1,2}, M. V. Chernykh¹, Ye. G. Rubakov³, A. M. Karachun⁴, A. A. Nevolskikh⁵,
A. A. Tryakin¹, Z. Z. Mamedli¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108801, Russia;

³A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

⁴N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁵A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Sergey Sergeevich Gordeev ss.netoncology@gmail.com

Aim. The ensuring that changes to clinical guidelines can be discussed more widely before they are formally introduced into clinical practice.

Materials and methods. A brief review of the literature and rationale for each proposed major change in the treatment section is presented. The refusal to carry out preoperative radiation therapy for cancer of the upper ampullary rectum, the narrowing of indications for preoperative radiation therapy for cancer of the mid-ampullary rectum, as well as the expansion of indications for total non-adjuvant chemotherapy for rectal cancer with damage to the circular resection margin are discussed. Changes to the drug treatment section are discussed.

Results. This article presents planned changes to clinical guidelines for the treatment of non-metastatic colorectal cancer in 2024. The most significant alterations concerned neoadjuvant treatment of rectal cancer and adjuvant treatment of colon cancer. A new algorithm was proposed for choosing rectal cancer neoadjuvant therapy, considering individual treatment decisions.

Conclusion. A consensus was achieved concerning the necessity to expand indications for neoadjuvant rectal cancer chemotherapy, but only in patients with good functional status. The most benefit can be achieved in patients, for whom complete clinical response is the aim of the treatment and in patients with positive circumferential resection margin.

Keywords: rectal cancer, colon cancer, colorectal cancer, clinical guidelines, neoadjuvant chemotherapy, total neoadjuvant therapy

For citation: Gordeev S.S., Fedyanin M.Yu., Chernykh M.V. et al. Surgical tactics in the treatment of patients with recurrent tumors of the pelvic organs. *Khirurgiya i Onkologiya* = Surgery and Oncology 2024;14(1):21–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-1-21-31>

Введение

Обновление клинических рекомендаций — сложный многоэтапный процесс, требующий кропотливой работы специалистов в области доказательной медицины, организаторов здравоохранения, экономистов. Однако не менее важную роль должно играть и профессиональное сообщество. Традиционно основной состав авторов клинических рекомендаций — представители федеральных центров и университетских клиник, условия работы в которых и технические возможности могут значительно отличаться от регионального здравоохранения. Задачей клинических рекомендаций является обеспечение оптимального алгоритма лечения пациента не только с точки зрения доказательной медицины, но и реальных возможностей практического здравоохранения на момент их реализации. Для улучшения этого аспекта необходимо создание как можно большего числа научных площадок, позволяющих обсудить планируемые изменения в клинических рекомендациях до их непосредственной реализации. В редакционную коллегию «Хирургии и онкологии» входит большое количество специалистов, являющихся авторами и модераторами клинических рекомендаций Ассоциации онкологов России и практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Мы хотим открыть для читателей процесс обсуждения, происходящий в рабочих группах, представить и аргументировать те изменения, которые планируется внести в следующей редакции. Следует учитывать, что состав авторов статьи, хотя и включает специалистов из основных профильных НМИЦ, не может отражать мнение всей группы авто-

ров клинических рекомендаций. Предоставляемая информация — только планируемые изменения, которые должны будут пройти процесс одобрения всей группы авторов и научно-практического совета Минздрава России. Такая ранняя публикация информации дает возможность всем коллегам более полно понять наши аргументы в пользу тех или иных изменений и вносить свои обоснованные предложения, используя указанные контакты авторов статьи или любые другие официальные площадки для дискуссии с рабочей группой. Учитывая историю данного журнала, закономерно начать нашу серию публикаций со статьи, посвященной клиническим рекомендациям по лечению колоректального рака.

Неoadъювантное лечение рака прямой кишки

Значительные изменения в 2024 году планируются в разделе предоперационного лечения рака прямой кишки (РПК). В первую очередь данные изменения обусловлены большим набором новых данных об успешном применении неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) и тотальной неoadъювантной терапии (ТНТ) при различных формах заболевания. Мы также впервые предложили схему принятия решений, которая должна помочь практическим врачам в правильном использовании клинических рекомендаций (см. рис. 1).

Принципиальным условием для успешной имплементации нового алгоритма лечения является наличие в клинике квалифицированного специалиста по магнитно-резонансной (МР) диагностике, так как предложенная схема в первую очередь опирается на детальное МР-стадирование с обязательным субстадированием

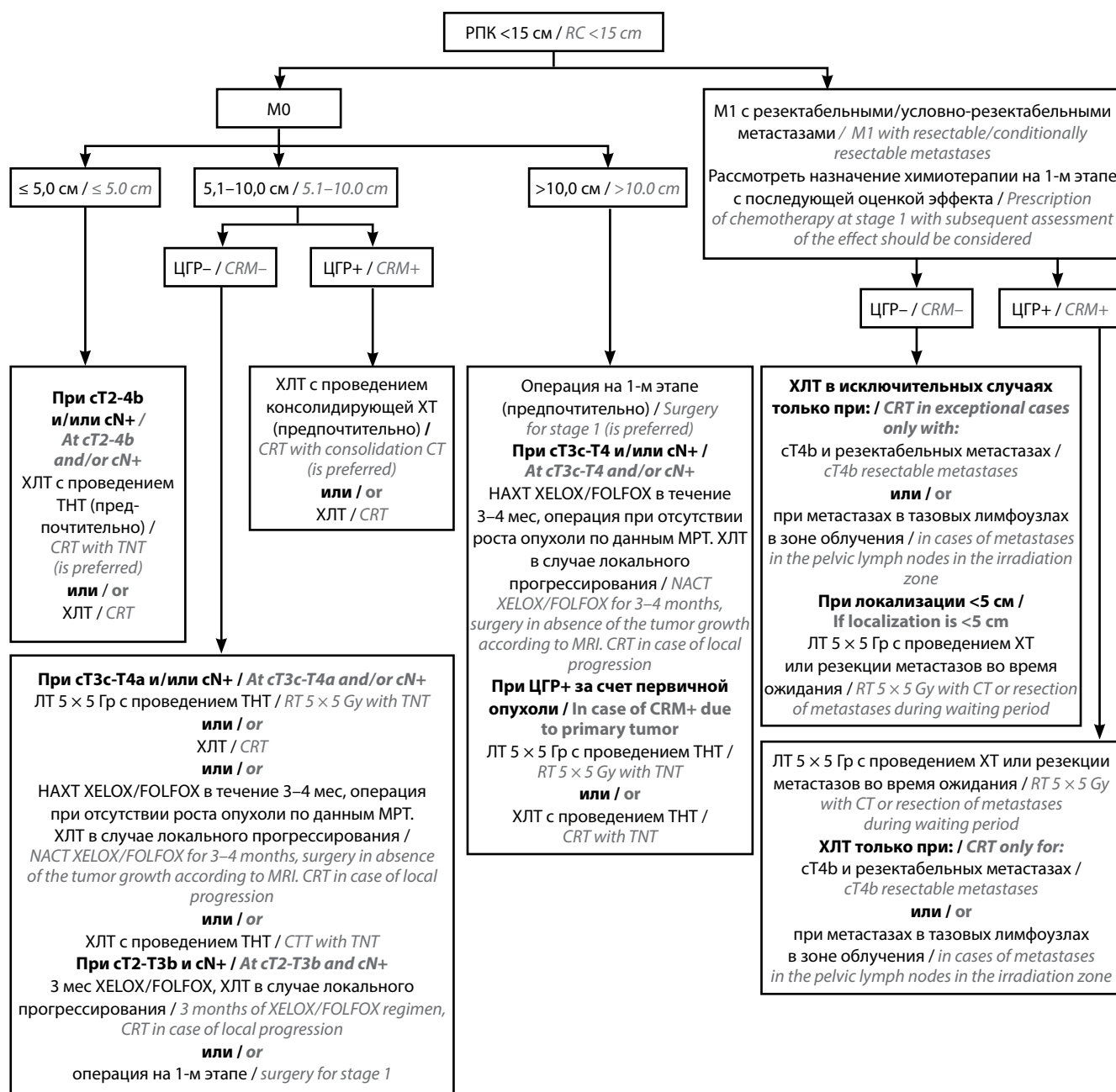


Рис. 1. Алгоритм выбора предпочтительного режима предоперационного лечения при раке прямой кишки. РПК — рак прямой кишки, ЦГР — циркулярная граница резекции, ТНТ — тотальная неoadъювантная терапия (3 или более месяца ХТ по схеме XELOX/FOLFOX), ХЛТ — химиолучевая терапия (СОД 50–52 Гр), ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия (РОД 5 Гр, СОД 25 Гр)

Fig. 1. Algorithm for choosing the preferred preoperative treatment regimen for rectal cancer. RC — rectal cancer, CRM — circular resection margin, TNT — total neoadjuvant therapy (3 or more months of CT with XELOX/FOLFOX regimen), CRT — chemoradiation therapy (TFD 50–52 Gy), CT — chemotherapy, RT — radiation therapy (SFD 5 Gy, TFD 25 Gy)

критерия Т3 (Т3а-d) и оценкой поражения циркулярной границы резекции (ЦГР) [1]. Также необходимо рутинное выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза как на этапе до начала предоперационного лечения, так и на этапе принятия решения о проведении операции. Обязательно иметь возможность просмотра снимков и участие МРТ-специалиста при проведении онкологического консилиума. К сожалению, результаты аудита онкологической

службы различных регионов говорят об отсутствии данных технических условий во многих центрах. В случае ограниченных технических возможностей клиники оптимальной опцией, которая допускается клиническими рекомендациями, будет проведение химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующей операцией через 8–12 нед для большинства форм рака средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки. Подобный алгоритм был основным в международных клинических

рекомендациях 15–20 лет назад [2]. Возникает закономерный вопрос: зачем усложнять план лечения, если он трудно воспроизводим в практическом здравоохранении? Давайте рассмотрим аргументы рабочей группы для разных клинических ситуаций.

Из новой версии клинических рекомендаций исчезла опция проведения лучевой терапии (ЛТ) 5×5 Гр без консолидирующей химиотерапии (ХТ). Химиолучевая терапия предпочтительнее ЛТ 5×5 Гр в плане обеспечения локального контроля заболевания при схожей переносимости [3]. При этом ЛТ 5×5 Гр с консолидирующей ХТ позволяет снизить частоту прогрессирования в течение 3 лет с 30,4 до 23,7 % при сравнении с ХЛТ ($p = 0,019$), но не приводит к улучшению общей выживаемости (ОВ) и ассоциировано с большей частотой локальных рецидивов [4, 5]. Таким образом, место режима 5×5 Гр в алгоритме лечения остается спорным. Его применение в сочетании с консолидирующей ХТ может быть обоснованным в отдельных ситуациях при необходимости раннего обеспечения системного контроля заболевания, но возможных показаний для проведения ЛТ 5×5 Гр в монорежиме не остается, учитывая наличие более эффективных альтернатив. Опубликованные данные по большей частоте локальных рецидивов после 5×5 Гр с консолидирующей ХТ вообще ставят под сомнение возможность имплементации данного метода в рутинной практике. Одним из объяснений, как считают авторы исследования RAPIDO, таких результатов, возможно, является хирургический брак, который возникает в условиях значительного уменьшения опухоли в размерах после проведения ТНТ при исходно местнораспространенных опухолях. В связи с этим рабочая группа допускает использование такого режима только при ЦГР – раке среднеампулярного отдела прямой кишки (с/а РПК), а также при необходимости проведения предоперационной ЛТ у пациентов с верхнеампулярным раком прямой кишки (в/а РПК). Предлагаемый тезис клинических рекомендаций звучит следующим образом: «**Рекомендуется** пациентам после курса лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр с целью достижения максимального эффекта и снижения риска осложнений проводить хирургическое лечение через 12–18 нед с проведением консолидирующей ХТ по схеме FOLFOX (не менее 6 и не более 9 курсов) или XELOX (не менее 4 и не более 6 курсов) (#капецитабин** 2000 мг/м² в сутки внутрь с 1-го по 14-й день, оксалиплатин** 130 мг/м² в 1-й день в/в кап, каждые 3 нед)».

При этом режим 5×5 Гр с интервалом 8–16 нед до хирургического лечения рабочая группа рассматривает как предпочтительный у пациентов с резектабельными метастазами и локализацией первичной опухоли в пределах 5 см от наружного края анального канала и/или с поражением мезоректальной фасции. Интервал возможно использовать для проведения консоли-

дирующей ХТ или хирургического лечения метастазов. Основной риск для таких пациентов составляет системное прогрессирование, а проведение ХЛТ оставляет пациентов без системного воздействия на длительный срок. Новый предлагаемый тезис клинических рекомендаций звучит следующим образом: «**Рекомендуется** пациентам, у которых диагностирован РПК с локализацией 5 см и ниже от наружного края анального канала или поражением мезоректальной фасции с резектабельными отдаленными метастазами с целью улучшения локального контроля, рассматривать проведение предоперационной ЛТ 5×5 Гр с консолидирующей ХТ (схему и количество курсов выбирают индивидуально по решению мультидисциплинарного консилиума) или резекцией метастазов в период ожидания».

С другой стороны, вероятность ответа первичной опухоли на системную ХТ позволяет в некоторых клинических ситуациях отказаться от проведения ЛТ. Существуют ситуации, когда размеры метастазов в печени ассоциированы с высоким риском достижения полного ответа на фоне предоперационной ХТ, в таких ситуациях возможный алгоритм действий заключается в проведении короткого курса ЛТ на первичную опухоль с последующей операцией по удалению метастазов в печени и проведению адъювантной ХТ и операции на первичной опухоли 3-м этапом.

Также предлагается полный отказ от проведения послеоперационной ЛТ/ХЛТ. Доказательная база для послеоперационной ЛТ ограничена исследованиями давностью более 20 лет, ни в одном из которых не использовалась техника тотальной мезоректумэктомии и отсутствовал контроль качества хирургического лечения, при этом предоперационная ЛТ была эффективнее послеоперационной [6]. Рабочая группа считает, что риск системного прогрессирования превышает риск рецидива при выявлении факторов негативного прогноза у пациентов, которым не был проведен предоперационный этап лечения в условиях стандартизации качества хирургии. Необходимо акцентировать внимание на повышении качества МР-диагностики и строгом соблюдении клинических рекомендаций. Это позволит минимизировать количество ситуаций, в которых потенциально может рассматриваться послеоперационная ЛТ/ХЛТ, до единичных, которые могут быть рассмотрены отдельно в рамках специализированных консилиумов. Упоминание данной опции в рекомендациях может негативно сказаться на процессе принятия клинических решений.

При в/а РПК мы предлагаем минимизировать использование предоперационной ЛТ/ХЛТ в пользу только хирургического лечения или НАХТ. Данная практика уже давно распространилась в большинстве специализированных клиник [7, 8]. Большое количество образовательных мероприятий и стажировок для хирургов-онкологов позволяет в настоящее время

говорить о начале стандартизации качества хирургии в стране. Лучевая или химиолучевая терапия остались в качестве опции только для в/а РПК с исходным поражением ЦГР за счет самой опухоли (при этом вовлечение перитонеальной складки не является таковым показанием). Обоснованием возможности только хирургического лечения является анатомия верхнеампулярного отдела прямой кишки, его преимущественное расположение в брюшной полости и наличие серозной оболочки. Соответственно, хирурги не сталкиваются со сложностями работы в узком пространстве малого таза и имеют больше возможностей обеспечения адекватных границ резекции [9]. Следует обратить внимание, что доказательная база для проведения лучевой терапии при в/а РПК исходно была слабой. Только в трех рандомизированных клинических исследованиях был поданализ группы пациентов с данной локализацией опухоли, при этом только в одном из них было показано улучшение локального контроля заболевания (но при этом отсутствовал контроль качества выполнения мезоректумэктомии) [10–12]. Ключевым обоснованием назначения ЛТ/ХЛТ при в/а РПК является улучшение локального контроля, однако риск рецидива значительно ниже при РПК >10 см по сравнению с <10 см (отношение рисков (ОР) 0,495; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,302–0,811; $p = 0,005$) [8]. В качестве альтернативы полному отказу от предоперационного лечения при в/а РПК может выступать использование НАХТ. Учитывая анатомическое сходство верхнеампулярного отдела прямой и ободочной кишки, мы можем экстраполировать данные РКИ III фазы FoxTrot, в котором отмечено повышение вероятности выполнения R0 резекции: 95,2 % (НАХТ) и 90,9 % (хирургия), $p = 0,01$, а также снижение частоты прогрессирования в течение 2 лет наблюдения на 4,6 % ($p = 0,037$) [13], но без улучшения показателей ОВ. В других 3 рандомизированных исследованиях — PRODIGE 22, OPTICAL и NeoCol — даже этих тенденций продемонстрировано не было [14–16]. В связи с этим рабочая группа рассматривает хирургию как предпочтительную опцию у пациентов с в/а РПК, которые являются кандидатами для проведения адъювантной химиотерапии (сN+, сT4). Новый предлагаемый тезис клинических рекомендаций звучит следующим образом: «**Рекомендуется** пациентам с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки (11–15 см от наружного края анального канала) при стадии сT3c–T4b–N0–2M0, сТлюбоеN1–2M0 методом выбора рассматривать хирургическое лечение. С целью повышения общей и безрецидивной выживаемости (БРВ) при наличии неблагоприятных факторов (сосудистая инвазия по данным МРТ) возможным вариантом является НАХТ по схеме FOLFOX (до 6 курсов) или XELOX (до 4 курсов) (#капецитабин** 2000 мг/м² в сутки внутрь с 1-го по 14-й день, оксалиплатин** 130 мг/м² в 1-й день в/в кап, каждые 3 нед)».

Другим важным направлением изменения клинических рекомендаций является сужение показаний к проведению предоперационной ЛТ/ХЛТ при с/а РПК с отсутствием поражения ЦГР в пользу проведения НАХТ. Основной целью такого подхода является снижение частоты поздних осложнений предоперационного лечения и улучшение функциональных результатов. Так, частота поздних осложнений ЛТ III степени и выше составляет 5,8–11 % [17, 18], в то время как НАХТ не оказывает достоверного влияния на качество жизни пациентов в отдаленные сроки после лечения [19]. Предоперационная ЛТ приводит к повышению риска развития метастатических злокачественных новообразований на 13,7 % ($p = 0,001$), урогенитальных осложнений на 9 % ($p = 0,001$) [12, 20]. Данные осложнения не описаны при проведении НАХТ. НАХТ связана только с риском развития осложнений III степени и выше у 24,2–37,6 % пациентов в процессе лечения, что требует осторожности при ее проведении у пожилых и ослабленных пациентов [21]. Кроме того, в 2023 г. представлены результаты 2 рандомизированных исследований, которые в одной из групп отказались от лучевого воздействия при местно-распространенном РПК. В рандомизированном исследовании III фазы PROSPECT сравнили классическую химиолучевую предоперационную терапию с персонализированным подходом: 6 курсов предоперационной терапии по схеме FOLFOX, далее, если опухоль уменьшается на ≥ 20 %, выполняется операция, если менее чем на 20 % — программа лечения дополняется ЛТ с последующей операцией. Только 9,5 % пациентам в исследуемой группе потребовалось проведение предоперационной ЛТ, при этом 5-летняя выживаемость без признаков болезни была не ниже, чем после классической предоперационной ХЛТ. В то же время значимо улучшилась функция кишечника и сексуальная функция в группе экспериментальной терапии. Основная критика работы связана с критериями включения пациентов — T2N+, T3N–, T3N+, кандидатов на сфинктеросохраняющую резекцию без предоперационного лечения на момент рандомизации. Так как у части таких пациентов возможно на первом этапе просто провести хирургическое лечение и им даже не понадобится проводить адъювантную ХТ. Также подобный отбор пациентов объясняет и высокий уровень полных патоморфологических ответов в обеих группах — на уровне 20 % [22]. Учитывая описанные сложности в интерпретации результатов исследования, опцию НАХТ на данный момент мы не рассматриваем как предпочтительную у данной категории пациентов, однако оставляем как допустимую, по решению мультидисциплинарного консилиума, у отобранной группы пациентов. На конференции ESMO представили результаты исследования из Китая CONVERT — пациентам с местно-распространенным РПК без вовлечения ЦГР проводили 4 курса терапии по схеме XELOX до и после операции

или проводили предоперационную ХЛТ. Прелесть работы в том, что в какой-то момент времени исследователи начали включать и пациентов с нижеампулярными опухолями. И хотя авторы статистически не доказали меньшую эффективность ХТ по сравнению с ХЛТ в отношении 3-летней выживаемости без локальных рецидивов, однако частота рецидивов была всего 3,7 и 2,6 % соответственно, а ВБП и ОВ не различались между группами. Оба проведенных исследования позволяют в случае невозможности проведения предоперационной ЛТ при отсутствии факторов риска рассматривать проведение 12 нед ХТ [23]. Данные результаты требуют подтверждения при большей продолжительности наблюдения, поэтому рабочая группа не допускает исключения ХЛТ из плана лечения при нижеампулярном РПК, а также при ЦГР+ РПК. Предлагаемый новый тезис клинических рекомендаций звучит следующим образом: «**Рекомендуется** пациентам с локализацией опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки (5,1–10,0 см от наружного края анального канала) при отсутствии поражения ЦГР в качестве альтернативной схемы предоперационного лечения рассматривать проведение НАХТ по схеме FOLFOX (6 курсов) или XELOX (4 курса) (#капецитабин** 2000 мг/м² в сутки внутрь с 1-го по 14-й день, оксалиплатин** 130 мг/м² в 1-й день в/в кап, каждые 3 нед)» с последующей оценкой возможности хирургического лечения».

Недавно опубликованный опыт подтверждает возможность отказа от лучевого лечения при опухолях cT1-3N0-1M0 без вовлечения мезоректальной фасции. С 2011 года за 5 лет частота применения ЛТ в данной клинической ситуации уменьшилась с 87 до 36 %. При сравнении пациентов с и без лучевого воздействия 4-летняя частота локальных рецидивов не различалась – 5,8 % против 5,5 % ($p = 0,99$) соответственно; при этом 4-летняя ОВ была значимо выше в группе без ЛТ – 79,6 % против 86,4 % ($p < 0,001$) [24].

Опция НАХТ при местно-распространенном РПК без вовлечения мезоректальной фасции остается прерогативой специализированных центров. Единственная подгруппа, в которой назначение системной противоопухолевой терапии на первом этапе в виде применения ингибиторов иммунных контрольных точек является вариантом выбора, это пациенты с опухолями с микросателлитнонестабильным фенотипом. Предпочтение предлагается отдавать курсу ЛТ 5 × 5 Гр с консолидирующей химиотерапией или ХЛТ с последующей консолидирующей ХТ. Обоснованием является большая актуальность обеспечения системного по сравнению с локальным контролем при РПК с отсутствием поражения ЦГР. Новый предлагаемый тезис клинических рекомендаций звучит следующим образом: «**Рекомендуется** пациентам с локализацией опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки (5,1–10,0 см от аноректальной линии) при стадии cT3c-T4a-N0-2M0,

при отсутствии поражения ЦГР в качестве альтернативной схемы предоперационного лечения рассматривать проведение лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр с консолидирующей химиотерапией по схеме FOLFOX (не менее 6 и не более 9 курсов) или XELOX (не менее 4 и не более 6 курсов) (#капецитабин** 2000 мг/м² в сутки внутрь с 1-го по 14-й день, оксалиплатин** 130 мг/м² в 1-й день в/в кап, каждые 3 нед)».

При раке нижеампулярного отдела прямой кишки, а также при РПК с поражением ЦГР основной целью предоперационного лечения становится достижение максимальной регрессии опухоли (с целью повышения резектабельности) или достижение полного клинического ответа. В настоящее время накоплены доказательства уровня 1А для проведения тотальной НАХТ в таких клинических ситуациях. ХЛТ с консолидирующей ХТ позволяет повысить частоту полных клинических ответов на лечение с 12 до 22 % [25], а в исследовании OPRA – практически до 40 % [26]. Новые предлагаемые тезисы клинических рекомендаций звучат следующим образом: «**Рекомендуется** пациентам с локализацией опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки (5,1–10,0 см от наружного края анального канала) при стадии cTлюбоеN0–2M0 при наличии поражения ЦГР в качестве предпочтительной схемы предоперационного лечения рассматривать проведение ХЛТ с консолидирующей ХТ по схеме FOLFOX (не менее 6 и более 9 курсов) или XELOX (не менее 4 и не более 6 курсов) (#капецитабин** 2000 мг/м² в сутки внутрь с 1-го по 14-й день, оксалиплатин** 130 мг/м² в 1-й день в/в кап, каждые 3 нед)», а также «**Рекомендуется** пациентам с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки (0–5 см от наружного края анального канала) при стадии cTлюбоеN1-2M0, cT2-4N0M0 в качестве предпочтительной схемы предоперационного лечения рассматривать проведение ХЛТ с консолидирующей ХТ по схеме FOLFOX (не менее 6 и не более 9 курсов) или XELOX (не менее 4 и не более 6 курсов) (#капецитабин** 2000 мг/м² в сутки внутрь с 1-го по 14-й день, оксалиплатин** 130 мг/м² в 1-й день в/в кап, каждые 3 нед)».

Следует обратить внимание, что во всех тезисах, в которых присутствует упоминание тотального неoadьюванта, уточняется минимальное число курсов ХТ, которое необходимо провести. Это связано с результатами метаанализа исследований, посвященных данному вопросу, который показал, что для достижения улучшения выживаемости без признаков болезни необходимо проведение как минимум 12 нед ХТ [27], а для большей вероятности достижения полного клинического ответа и его длительного сохранения желательно проведение не менее 18 нед лечения [28, 29].

Мы сохраняем очень осторожное отношение к внедрению активной выжидательной тактики у пациентов с полным клиническим ответом РПК на ЛТ/ХЛТ.

Тезисы клинических рекомендаций остаются прежними, данный подход остается допустимым только при ранних формах РПК при условии обязательного контроля со стороны курирующего учреждения или учреждения с большим опытом подобного лечения. В то время как данная тактика показала хорошие результаты в условиях узкоспециализированных клиник [30], результаты общей клинической практики оставляют желать лучшего. Так, по данным популяционного исследования, проведенного в США (с общим числом 2482 пациента), только 2,5–3,4 % пациентов полностью соблюдали рекомендованный протокол мониторинга. При этом пациенты в группе активной выжидательной тактики реже проходили анализ на РЭА (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,50–0,65), колоноскопию (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,66–0,87) по сравнению с теми, кому был выполнен хирургический этап лечения. И менее 50 % врачей поликлиники назначали указанные в клинических рекомендациях исследования для мониторинга [31, 32]. В России до сих пор не было проведено исследований, посвященных комплаентности пациентов к соблюдению режима мониторинга после лечения РПК. В данных условиях использование активной выжидательной тактики, несмотря на все потенциальные преимущества, остается малообоснованным и должно оставаться уделом высокоспециализированных клиник.

Адьювантная химиотерапия при раке ободочной кишки

Согласно современному алгоритму выбора адьювантной ХТ при II стадии необходимо учитывать наличие неблагоприятных факторов прогноза, так как для всей группы таких пациентов эффективность профилактики минимальна [33]. Все имеющиеся факторы (индекс T4, наличие сосудистой, лимфоваскулярной, перинеуральной инвазий, операция на фоне перфорации, R1-резекция, изучение менее 12 лимфатических узлов (ЛУ) и т.д.) пришли из ретроспективных исследований, но тем не менее закрепились в клинической практике. Одним из ключевых факторов, определяющих адекватное стадирование, качество хирургии и патоморфологического исследования, является число изученных ЛУ [34]. Вопрос: что будет, если повысить пороговое значение данного показателя до 20, – сохранится ли прогностическое влияние?

В совместной работе нидерландских и южнокорейских исследователей проведен анализ 12 730 пациентов со II и III стадиями рака толстой кишки (РТК). За 10 лет в клиниках удалось достичь ситуации, когда у 99 % пациентов изучалось более 12 ЛУ. Оказалось, что в такой ситуации следующее прогностическое пороговое значение ЛУ составляет 20. Причем именно для II стадии данный фактор оказывал наиболее значимое влияние на прогноз, как в азиатской популяции (6-летняя

ОВ составила в группе ≥ 20 ЛУ 88,9 % против 82,7 % в группе < 20 ЛУ; ОР 1,59; 95 % ДИ 1,2–2,09), так и в европейской популяции пациентов (6-летняя ОВ составила в группе ≥ 20 ЛУ 76,9 % против 68,7 %; ОР 1,43; 95 % ДИ 1,26–1,6) [35]. Полученные данные позволяют перейти к следующему шагу по улучшению качества патоморфологической оценки операционного материала при РТК и рассматривать возможность назначения адьювантной ХТ при II стадии при изучении 12–20 лимфатических узлов.

В плане назначения адьювантной ХТ при II стадии РТК необходимо учитывать и статус микросателлитной нестабильности. С одной стороны, это фактор благоприятного прогноза, и в большинстве рекомендаций предлагается оставлять данных пациентов под динамическим наблюдением. Однако за последние 2 года представлены результаты больших ретроспективных исследований, которые показывают неоднозначность данной рекомендации, так как клинические и патоморфологические факторы риска при MSI-ассоциированном РТК по-разному определяют прогноз течения болезни. Был представлен анализ течения болезни и эффективности адьювантной ХТ при T4N0M0 с MSI. Авторы показали, что прогноз пациентов с T4N0M0 с MSI или MSS одинаков и пациенты с MSI выигрывают от адьювантной ХТ, что, в принципе, и было представлено в рекомендациях RUSSCO еще несколько лет назад [36]. В другой работе 2022 года при анализе результатов лечения 9634 пациентов с MSI-ассоциированным РТК II стадии только наличие лимфоваскулярной инвазии и/или показателя G3 не влияли на прогноз болезни, остальные общепринятые факторы неблагоприятного исхода, применяемые при II стадии для назначения адьювантной химиотерапии, компрометировали показатели выживаемости [37]. Эти данные привели к указанию в клинических рекомендациях необходимости дифференцированно подходить к назначению адьювантной химиотерапии при MSI-ассоциированном РТК II стадии, в зависимости от клинических прогностических факторов – при лимфоваскулярной инвазии и/или G3 возможно динамическое наблюдение, при других факторах рекомендуется проведение 4 курсов ХТ по схеме XELOX.

На ASCO 2023 были обновлены результаты проспективной программы из Японии – CIRCULATE-Japan, а точнее его подысследования – GALAXY. Отобрав 2083 пациента с II–IV стадией после радикального хирургического лечения, авторы оценили наличие минимальной резидуальной болезни с помощью цоДНК методом Signatera. При отсутствии в плазме крови цоДНК к 4 нед двухлетняя выживаемость без признаков болезни составила более 95 %, тогда как при положительных результатах теста – 50 % (ОР 12; 95 % ДИ 9,1–15, $p < 0,0001$). При этом наихудший прогноз был среди пациентов с положительной цоДНК с наличием мутации в гене *BRAF* – 25 %. В то же время авторы

показали, что если к 12 нед происходит конверсия цоДНК с положительного результата на негативный результат теста, то прогноз улучшается [38]. Эти результаты лишней раз доказывают значимость оценки цоДНК при РТК после операции и возможность отказа от адъювантного лечения при негативных значениях теста, что подтверждается прошлыми результатами исследования DYNAMIC — проспективное рандомизированное исследование по выбору адъювантной ХТ, в зависимости от наличия информации по цоДНК. В данной работе 441 пациент со II стадией РТК были рандомизированы в отношении 1:2 в группы стандартного назначения адъювантной ХТ по наличию клинических факторов негативного прогноза и исследовательского подхода — в случае отсутствия цоДНК на 4-й и 7-й нед после операции — динамическое наблюдение, в случае наличия цоДНК в одном из 2 заборов крови — проведение адъювантной ХТ. Основная цель исследования — доказать, что исследовательский подход не менее эффективен в отношении 2-летней БРВ (границы не меньшей эффективности 8,5 %), но при этом позволит уменьшить число пациентов, которым проводится адъювантная ХТ (с 30 до 10 %). Выбор режима адъювантной ХТ был дан на откуп врачам-исследователям. В итоге в контрольной группе ХТ была назначена 28 %, из них в 90 % фторпиримидинами в монорежиме; в исследуемой группе послеоперационное лечение назначалось значимо реже — только 15 % пациентов ($p = 0,0017$), в большинстве своем комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов. При этом в группе клинически низкого риска шанс назначения адъювантной ХТ между группами был одинаков (ОР 1,2; 95 % ДИ 0,57–2,5), а в группе высокого риска — значимо ниже (ОР 2,14; 95 % ДИ 1,48–3,21). Показатели БРВ не различались, и на сроках наблюдения 2 года не меньшая эффективность была доказана — 93,5 % в группе биомаркерного выбора терапии и 92,4 % в контрольной группе (95 % ДИ для различий в 1,1 % от 4,1 до 6,2 %). Исследователи не представили данных по сравнению обоих подходов к выживаемости в отдельных прогностических подгруппах [39]. Тем не менее это первое проспективное рандомизированное позитивное исследование в онкологии такого масштаба, доказывающее клиническую применимость цДНК не только как прогностического маркера, но и как маркера выбора адъювантного лечения.

Таким образом, решено было внести в рекомендации и положение, что при II стадии болезни в случае наличия информации о выявлении в послеоперационном периоде циркулирующей опухолевой ДНК (определенную методом, доказавшим в проспективном исследовании свое прогностическое значение), рекомендуется рассмотреть назначение адъювантной ХТ 4–8 курсов по схеме XELOX или 12 курсов по схеме FOLFOX. А в случае негативных значений цоДНК

при стадии T3N0M0 с клиническими факторами риска — обсудить с пациентом вариант наблюдения.

В то же время остается ряд вопросов, один из которых — сроки оценки цоДНК после операции, так как если забирать для анализа плазму крови через 4 нед с даты операции, результаты теста и назначение адъювантной терапии в итоге приходится на срок 80 дней. В то же время известно, что чем позже начинать адъювантную ХТ, тем менее выражен ее профилактический эффект. На этот вопрос ответило крупное исследование, представленное на ASCO GI 2023, по сравнению частоты выявления цоДНК при заборе крови в различные временные точки после операции — через 0–2, 3–4, 5–6, 7–8, 9–10, 11–12 нед. Проведен анализ данных 14 425 пациентов с колоректальным раком I–III стадий, при этом у 450 пациентов была доступна полная информация по заболеванию. Оказалось, что частота выявления цоДНК в первые 2 нед максимальна и составляет 21,5 %, но в дальнейшем стабилизируется на уровне 17 %. В то же время в группе с полной информацией процент положительного теста в первые 2 нед составил 18,4 % и значимо не менялся до 9 нед [40]. То есть допустимо сделать вывод, что забор крови для оценки цоДНК можно спокойно делать через 2 нед после операции, когда обычно пациент приходит за результатами гистологического исследования.

Попытка назначить всем НАХТ при III стадии рака ободочной кишки до настоящего времени не увенчалась успехом: в исследовании FOXTROT было достигнуто улучшение выживаемости без признаков болезни, но не ОВ [13]; в исследовании OPTICAL достигнуто улучшение ОВ без влияния на выживаемость без признаков болезни (ВБПБ) [14], и в исследовании PRODIGE 22 ни тот ни другой показатель выживаемости улучшить не удалось [41]. Не стало исключением и еще одно рандомизированное исследование — NEOCOL, среди пациентов с T3 РТК с глубиной инвазии в окружающую клетчатку более 5 мм, T4, N0–2 проведение предоперационной ХТ с включением оксалиплатина и фторпиримидинов не улучшило ни ВБПБ, ни ОВ [15]. Тем не менее положение по возможности применения НАХТ при местно-распространенном раке ободочной кишки решено оставить.

Заключение

Таким образом, в рамках данного обзора литературы мы представили аргументы, послужившие причиной изменения ряда тезисов клинических рекомендаций. Произошли значимые изменения в разделе неадъювантного лечения РПК, в первую очередь за счет широкого применения НАХТ и ТНТ. Тем не менее вопрос нельзя считать до конца решенным. На сегодняшний день нет убедительных данных о влиянии какого-либо из режимов НАХТ на ключевой для онколога показатель — выживаемость. В связи с этим нет причин широко применять НАХТ у пациентов старшей

возрастной группы, а также у пациентов с высоким риском развития осложнений. Наиболее перспективным использованием данного подхода видится как

альтернатива ЛТ у ЦГР-пациентов, а также с целью повышения вероятности достижения полного клинического ответа при сочетании с ХЛТ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Sakamoto T., Shimura M., Kitano S. et al. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 2007;243(1):132–9. DOI: 10.1148/radiol.2431051825
2. Engstrom P.F., Arnoletti J.P., Benson A.B. 3rd et al. Rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(8):838–81. DOI: 10.6004/jnccn.2009.0057
3. De Caluwé L., Van Nieuwenhove Y., Ceelen W.P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(2):CD006041. DOI: 10.1002/14651858.CD006041.pub3
4. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B. et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):29–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6
5. Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P. et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared to long-course chemoradiotherapy and surgery—a five-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg* 2023;278(4):e766–72. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005799
6. Song J.H., Jeong J.U., Lee J.H. et al. Preoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemoradiotherapy for stage II–III resectable rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiat Oncol J* 2017;35(3): 198–207. DOI: 10.3857/roj.2017.00059
7. Battersby N.J., How P., Moran B. et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: the MERCURY II study. *Ann Surg* 2016;263(4):751–60. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001193
8. Marinello F.G., Frasson M., Baguena G. et al. Selective approach for upper rectal cancer treatment: total mesorectal excision and preoperative chemoradiation are seldom necessary. *Dis Colon Rectum* 2015;58(6):556–65. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000349
9. Rosenberg R., Maak M., Schuster T. et al. Does a rectal cancer of the upper third behave more like a colon or a rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2010;53(5):761–70. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181cdeb25a
10. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5644–50. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.144
11. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0
12. Van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3
13. Morton D., Seymour M., Magill L. et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2023;41(8):1541. DOI: 10.1200/JCO.22.00046
14. Hu H., Huang M., Li Y. et al. Perioperative chemotherapy with mFOLFOX6 or CAPOX for patients with locally advanced colon cancer (OPTICAL): A multicenter, randomized, phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3500
15. Jensen L.H., Kjaer M.L., Holländer N.H., Larsen F.O. Phase III randomized clinical trial comparing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and standard treatment in patients with locally advanced colon cancer: The NeoCol trial. *J Clin Oncol* 2023;41(17_suppl):LBA3503. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA3503
16. Karoui M., Rullier A., Piessen G. et al. Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a phase II multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). *Ann Surg* 2020;271(4):637–45. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003454
17. 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(31):3827–33. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597
18. Cisel B., Pietrzak L., Michalski W. et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1298–303. DOI: 10.1093/annonc/mdz186
19. Dijkstra E.A., Hospers G.A.P., Kranenbarg E.M. et al. Quality of life and late toxicity after short-course radiotherapy followed by chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer – The RAPIDO trial. *Radiother Oncol* 2022;171:69–76. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.04.013
20. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer – a systematic overview. *Acta Oncol* 2007;46(4):504–16. DOI: 10.1080/02841860701348670
21. Grothey A., Sobrero A.F., Shields A.F. et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018;378(13):1177–88. DOI: 10.1056/NEJMoa1713709
22. Schrag D. PROSPECT: A randomized phase III trial of neoadjuvant chemoradiation versus neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with selective use of chemoradiation, followed by total mesorectal excision (TME) for treatment of locally advanced rectal cancer (LARC)(Alliance N1048). *American Society of Clinical Oncology* 2023.
23. Mei W.-J., Wang X.Z., Li Y.F. et al. Neoadjuvant chemotherapy with CAPOX versus Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer with Uninvolved Mesorectal Fascia (CONVERT): initial results of a phase III trial. *Ann Surg* 2023;277(4):557–64. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005780
24. Hazen S.-M.J., Sluckin T.C., Intven M.P.W. et al. Abandonment of Routine Radiotherapy for Nonlocally Advanced Rectal Cancer and Oncological Outcomes. *JAMA Oncol* 2024;10(2):202–11. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.5444
25. Sychev S., Ponomarenko A., Chernyshov S. et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a network meta-analysis of randomized

- trials. *Ann Coloproctol* 2023;39(4):289–300. DOI: 10.3393/ac.2022.00920.0131
26. Verheij F.S., Omer D.M., Williams H. et al. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *J Clin Oncol* 2023;42(5):500–6. DOI: 10.1200/JCO.23.01208
27. Liao C.-K., Kuo Y.T., Lin Y.C. et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy followed by consolidation chemotherapy before surgery for treating locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol* 2022;29(5):3708–27. DOI: 10.3390/curroncol29050297
28. Verheij F.S., Omer D.M.R., Williams H. et al. Sustained organ preservation in patients with rectal cancer treated with total neoadjuvant therapy: Long-term results of the OPRA trial. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.352
29. Romesser P.B., Park B.K., Nemirovsky D. et al. Organ preservation and total neoadjuvant therapy for rectal cancer: Investigating long-course chemoradiation versus short-course radiation therapy. *J Clin Oncol* 2023;41(4_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.10
30. Van der Valk M.J., Hilling D.E., Bastiaannet E. et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018;391(10139):2537–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X
31. Ellis C.T., Cole A.L., Sanoff H.K. et al. Evaluating surveillance patterns after Chemoradiation-only compared with conventional Management for Older Patients with rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2019;228(5):782–91. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.01.010
32. Giordano P., Efron J., Vernava A.M. 3rd et al. Strategies of follow-up for colorectal cancer: a survey of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Tech Coloproctol* 2006;10(3):199–207. DOI: 10.1007/s10151-006-0280-3
33. Федянин М., Гладков О., Гордеев С. и др. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2-1):425–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482
- Fedyanin M., Glakov O., Gordeev S. et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumours* 2023;13(3s2-1):425–82. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482
34. Федянин М., Трякин А.А., Буланов А.А. и др. К вопросу о числе лимфатических узлов, необходимых к изучению при раке толстой кишки II стадии. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(1):42–50. DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-42-50
- Fedyanin M., Tryakin A.A., Bulanov A.A. et al. On the question of the number of lymph nodes required for study in stage II colon cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(1):42–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-42-50
35. Jeon J., Shen L., Kim Y. et al. The number of lymph nodes examined as a poor prognosis factor in stage II and stage III colon cancer patients undergoing curative surgery. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3612
36. Ahmed F., Selfridge J., Kakishet H. et al. SO-19 The outcome of resected stage II colon cancer patients with deficient mismatch repair T4 tumors: A National Cancer Database analysis. *Ann Oncol* 2023;34(1_suppl):S170. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.04.491
37. Fleming P., Chen Ch., Moore D.F. et al. High-risk MSI-H stage II colon cancer: Treatment patterns and outcomes. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e15588
38. Oki E., Kotani D., Nakamura Y. et al. Circulating tumor DNA dynamics as an early predictor of recurrence in patients with radically resected colorectal cancer: Updated results from GALAXY study in the CIRCULATE-Japan. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3521
39. Tie J., Cohen J.D., Lahouel K. et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med* 2022;386(24):2261–72. DOI: 10.1056/NEJMoa2200075
40. Cohen S.A., Kasi P.M., Aushev V.N., Hanna D. Kinetics of postoperative circulating cell-free DNA and impact on minimal residual disease detection rates in patients with resected stage I–III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(4_suppl):5. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.5
41. Karoui M., Gallois C., Piessen G. et al. Does neoadjuvant FOLFOX chemotherapy improve the prognosis of high-risk Stage II and III colon cancers? Three years' follow-up results of the PRODIGE 22 phase II randomized multicentre trial. *Colorectal Dis* 2021;23(6):1357–69. DOI: 10.1111/codi.15585

Вклад авторов

С.С. Гордеев, М.Ю. Федянин: написание статьи;

М.В. Черных, Е.Г. Рыбаков, А.М. Карачун, А.А. Невольских, А.А. Трякин: научная редакция статьи;

З.З. Мамедли: утверждение окончательного варианта статьи к печати.

Authors' contribution

S.S. Gordeev, M.Yu. Fedyanin: writing an article;

M.V. Chernykh, E.G. Rybakov, A.M. Karachun, A.A. Nevolskikh, A.A. Tryakin: scientific editorial of the article;

Z.Z. Mamedli: approval of the final version of the article for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

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

М.В. Черных / M.V. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>

Е.Г. Рыбаков / E.G. Rybakov: <https://orcid.org/0000-0002-3919-9067>

А.М. Карачун / A.M. Karachun: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>

А.А. Невольских / A.A. Nevolskikh: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>

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

З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.