

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ TÂN BỔ TRỢ TOÀN DIỆN BỆNH NHÂN UNG THƯ TRỰC TRÀNG XÂM LẤN TẠI CHỖ TẠI VÙNG

Nguyễn Văn Hùng^{1,2,✉}, Nguyễn Nhật Tân², Phạm Duy Mạnh^{1,2}
Trần Trung Bách^{1,2,3}, Dương Thuỳ Linh⁴, Phạm Thị Hoan⁴
Trần Ngọc Dũng⁵, Trịnh Lê Huy^{1,2}

¹Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

³Khoa Xạ 5, Bệnh viện K

⁴Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện 103

⁵Khoa Ngoại tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được thực hiện trên 36 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến trực tràng xâm lấn tại chỗ, điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời kết hợp với hóa chất bổ trợ trước (tân bổ trợ toàn diện - TNT) kết hợp với phẫu thuật. Phác đồ TNT được sử dụng bao gồm 6 chu kỳ hóa trị FOLFIRINOX, tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời, phẫu thuật và hóa trị bổ trợ. Kết quả cho thấy 19,4% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR) và 8,4% có đáp ứng gần hoàn toàn. Phần lớn bệnh nhân (72,2%) có đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định. Các tác dụng phụ huyết học ghi nhận bao gồm thiếu máu ở 52,7% và giảm tiểu cầu ở 41,6% bệnh nhân. Tác dụng phụ ngoài huyết học phổ biến bao gồm viêm niêm mạc (55,6%) và tiêu chảy nhẹ (50%). Tác dụng phụ nghiêm trọng hiếm gặp và không có trường hợp nào ghi nhận tác dụng phụ mức độ 4. Những kết quả bước đầu này chỉ ra rằng TNT là phương pháp điều trị khả thi và an toàn cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển, với tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học tích cực và các tác dụng phụ được kiểm soát tốt.

Từ khóa: Ung thư trực tràng, điều trị tân bổ trợ toàn diện, FOLFIRINOX, đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng là một trong những bệnh ung thư phổ biến ở Việt Nam và toàn cầu. Tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng (trong đó hơn 50% là ung thư trực tràng) trên thế giới ngày càng tăng. Theo GLOBOCAN 2024, Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế ước tính có khoảng 1.926.425 trường hợp mới được chẩn đoán và 904.019 trường hợp tử vong do ung thư đại trực tràng trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng đứng vị trí thứ 5 trong các bệnh lý ung thư thường gặp.¹

Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Hùng

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: dr.hungnguyen.hmu@gmail.com

Ngày nhận: 16/09/2024

Ngày được chấp nhận: 09/10/2024

Trong những năm gần đây, phương pháp điều trị ung thư trực tràng đã có những tiến bộ đáng kể. Mặc dù phẫu thuật vẫn là nền tảng chính trong điều trị triệt căn, việc áp dụng các liệu pháp bổ trợ trước mổ, đặc biệt là hóa xạ trị (CRT), đã cải thiện khả năng kiểm soát tại chỗ và khả năng phẫu thuật ở các bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển. Tuy nhiên, một số kết quả dài hạn vẫn chưa tối ưu, với tỷ lệ di căn xa cao – thường vượt quá 40% ở các trường hợp khối u đã xâm lấn, di căn hạch.² Từ đó, những ý tưởng về điều trị hoá chất dẫn đầu, theo sau là hoá xạ đồng thời hoặc xạ trị và hoá chất củng cố trước phẫu thuật (hay còn gọi chung là điều trị tân bổ trợ toàn diện - TNT) đã nổi lên như là một cách tiếp cận thay thế với

tiềm năng điều trị các tổn thương vi di căn sớm, đưa hoá chất đến tổn thương nguyên phát khi khối u còn hệ thống mạch máu nguyên vẹn, đồng thời tăng khả năng tuân thủ điều trị của người bệnh với phác đồ.³ Nhiều thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, như nghiên cứu RAPIDO và PRODIGE-23 đã chứng minh điều trị tân bổ trợ toàn diện cải thiện tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học, làm giảm tỷ lệ tái phát di căn xa, kéo dài thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ so với điều trị hoá xạ đồng thời trước mổ đơn thuần.^{4,5}

Tại Việt Nam, điều trị TNT bắt đầu được đưa vào thực hành trên lâm sàng tại một số cơ sở điều trị, tuy nhiên chưa có nhiều các nghiên cứu thực hiện nhằm đánh giá kết quả điều trị của phương pháp này trong thực tiễn lâm sàng. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả bước đầu của các bệnh nhân ung thư trực tràng xâm lấn tại chỗ tại vùng được điều trị bằng tân bổ trợ toàn diện. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá hiệu quả, tính an toàn và những lợi thế tiềm năng của chiến lược điều trị này trên nhóm bệnh nhân Việt Nam, từ đó đóng góp vào cơ sở dữ liệu chung hỗ trợ cho việc sử dụng TNT trong quản lý ung thư trực tràng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

36 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán ung thư trực tràng xâm lấn tại chỗ tại vùng được điều trị tân bổ trợ toàn diện và phẫu thuật tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Quân Y 103, Bệnh viện K từ 01/2019 đến 05/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến.
- Bờ dưới khối u cách rìa hậu môn ≤ 10 cm.
- Giai đoạn bệnh cT3, T4 N0-2 M0 theo AJCC 2017.
- Thể trạng toàn thân tốt (PS 0-1).

- Không mắc các bệnh lý cấp và mạn tính nghiêm trọng.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bờ dưới khối u cách rìa hậu môn > 10 cm.
- Đã phát hiện có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán (M1).
- Bệnh ung thư khác kèm theo.
- Bệnh nhân có chống chỉ định đa hoá trị liệu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu

Chùm ca bệnh, cỡ mẫu 36 bệnh nhân với phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Quân Y 103, Bệnh viện K từ 01/2019 đến 05/2024.

Các biến số và chỉ số nghiên cứu

- Đặc điểm về tuổi, giới.
- Tình trạng toàn thân theo thang Performance Status (PS).
- Vị trí, giai đoạn khối u.
- Độc tính huyết học và ngoài huyết học.

Quy trình nghiên cứu: Gồm 8 bước

- Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân và đánh giá trước điều trị.
- Bước 2: Điều trị hóa chất dẫn đầu theo phác đồ FOLFIRINOX (Oxaliplatin 85 mg/m² truyền tĩnh mạch 2 giờ, Leucovorin 400 mg/m² truyền tĩnh mạch 2 giờ, Irinotecan 180 mg/m² truyền tĩnh mạch 90 phút, Fluorouracil 2400 mg/m² truyền tĩnh mạch liên tục 46 giờ) trong 6 chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau 2 tuần.
- Bước 3: Đánh giá đáp ứng sau điều trị hóa chất 6 chu kỳ theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, ghi nhận các tác dụng không mong muốn sau từng chu kỳ điều trị.
- Bước 4: Điều trị hóa xạ trị đồng thời với Capecitabine. Xạ trị 45Gy vùng nguy cơ, sau đó tăng liều vào khối u lên 50,4Gy.

- Bước 5: Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng (mức độ giảm các triệu chứng) và cận lâm sàng (Theo thang RECIST 1.1), ghi nhận tác dụng không mong muốn của hoá xạ đồng thời.

- Bước 6: Sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời, thảo luận với tiểu ban ung thư và phẫu thuật viên để chỉ định phẫu thuật sau kết thúc hóa xạ 6 - 8 tuần.

- Bước 7: Khám lại sau phẫu thuật, cân nhắc điều trị bổ trợ.

- Bước 8: Theo dõi sau điều trị.

Xử lý số liệu

- Nhập và phân tích số liệu phần mềm Rstudio Version 2023.03.0+386.

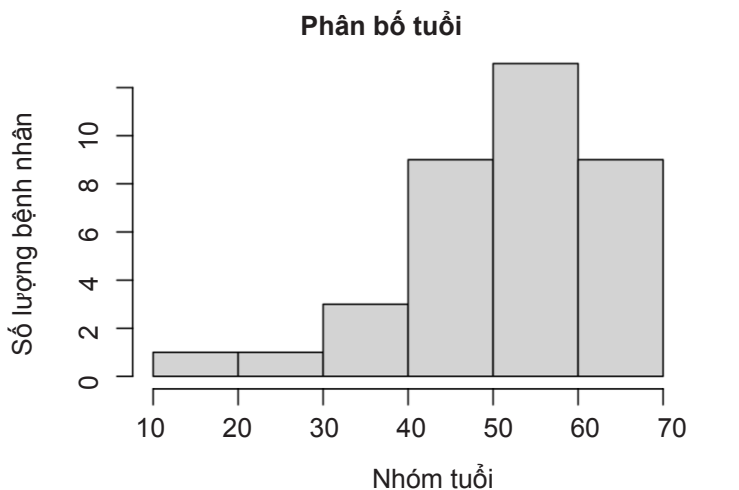
- Sử dụng các thuật toán thống kê, so sánh: trung bình, độ lệch chuẩn, min, max, χ^2 , có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học cấp cơ sở của Trường Đại học Y Hà Nội số 908/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 04/05/2023. Tất cả các bệnh nhân đều đồng ý tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin được thu thập được bảo mật, chỉ nhằm mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Một số đặc điểm bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 1. Phân bố tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu

Trung vị tuổi nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là 53,5, trong đó độ tuổi từ 40 - 60 là phổ biến nhất.

Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	Số lượng n (%)
Giới	
Nam	27 (75)
Nữ	9 (25)
Vị trí khối u	
1/3 dưới	12 (33,3)
1/3 giữa	24 (66,7)

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	Số lượng n (%)
Giai đoạn cT	
cT3b	2 (5,5)
cT3c	14 (38,9)
cT3d	5 (13,9)
T4a	14 (38,9)
T4b	1 (2,8)
Giai đoạn cN	
N0	2 (5,5)
N1	6 (16,7)
N2a	14 (38,9)
N2b	14 (38,9)

Tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế với 75%, so với 25% ở nữ giới. Vị trí khối u tập trung chủ yếu ở 1/3 giữa của trực tràng (66,7%), và ít hơn ở 1/3 dưới (33,3%). Về giai đoạn cT, phần lớn bệnh nhân thuộc giai đoạn cT3 và cT4a, mỗi nhóm chiếm 38,9%, trong khi giai đoạn cT3b

và cT4b chiếm tỷ lệ nhỏ hơn (5,5% và 2,8% tương ứng). Về giai đoạn cN, tỷ lệ bệnh nhân có di căn hạch N2a và N2b cao nhất, mỗi nhóm chiếm 38,9%, trong khi tỷ lệ không có di căn hạch (N0) là 5,5%.

2. Một số kết quả điều trị bước đầu

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng trên mô bệnh học sau phẫu thuật

Tỷ lệ đáp ứng trên mô bệnh học sau phẫu thuật	n (%)
Đáp ứng hoàn toàn (pCR)	7 (19,4%)
Đáp ứng gần hoàn toàn	3 (8,4%)
Các đáp ứng khác	26 (72,2%)

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (pCR) đạt 19,4%, trong khi đáp ứng gần hoàn toàn chiếm 8,4%. 72,2% bệnh nhân sau phẫu thuật có mô bệnh học thuộc nhóm có các mức đáp ứng khác,

bao gồm đáp ứng một phần tại u và hạch hoặc bệnh giữ nguyên. Không có trường hợp nào ghi nhận bệnh tiến triển sau điều trị hỗ trợ trước.

Bảng 3. Độc tính trên hệ huyết học

Độ	Hạ BCĐNTT n (%)	Sốt hạ BC n (%)	Hạ tiểu cầu n (%)	Hạ Hb n (%)
1, 2	12 (33,3)	0 (0)	14 (38,9)	18 (50)
3	4 (11,1)	1 (2,8)	1 (2,8)	1

Độ	Hạ BCĐNTT n (%)	Sốt hạ BC n (%)	Hạ tiểu cầu n (%)	Hạ Hb n (%)
4	2 (5,6)	1 (2,8)	0 (0)	0
Tổng	18 (50)	1 (5,6)	15 (41,6)	19 (52,7)

Đối với độc tính trên hệ huyết học, tác dụng phụ phổ biến nhất ghi nhận được là giảm huyết sắc tố (Hb), chiếm 52,7% ở tất cả các mức độ, tiếp theo là hạ tiểu cầu với 41,6%. Hạ bạch cầu

đa nhân trung tính (BCĐNTT) xảy ra ở 50% bệnh nhân, trong đó mức độ nhẹ (độ 1 và 2) chiếm phần lớn với 33,3%. Sốt do hạ bạch cầu là tác dụng phụ ít gặp nhất, chiếm 5,6%.

Bảng 4. Các độc tính ngoài hệ huyết học

Tác dụng phụ	ĐỘ 1		ĐỘ 2		ĐỘ 3		ĐỘ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nôn	12	33,3	2	5,6	0	0	0	0
Buồn nôn	17	47,2	6	16,7	0	0	0	0
Tiêu chảy	18	50	5	13,8	3	8,3	0	0
Viêm niêm mạc	20	55,6	5	13,8	0	0	0	0
Tăng AST/ALT	12	33,3	2	5,6	1	2,7	0	0
Tăng Creatinin	2	5,6	0	0	0	0	0	0

Về các độc tính ngoài hệ huyết học, tác dụng phụ phổ biến nhất là viêm niêm mạc, xuất hiện ở 55,6% bệnh nhân mức độ 1 và 13,8% mức độ 2; đáng chú ý, không có trường hợp nào viêm niêm mạc mức độ nặng (độ 3 hoặc 4). Tiêu chảy cũng thường gặp, với 50% bệnh nhân ở mức độ 1 và một số ít trường hợp (8,3%) ở mức độ 3. Tăng men gan (AST/ALT) được ghi nhận ở 33,3% bệnh nhân mức độ 1, 5,6% mức độ 2, và chỉ có một trường hợp mức độ 3 (2,7%). Các tác dụng phụ như buồn nôn và nôn chủ yếu ở mức độ nhẹ (độ 1), với rất ít trường hợp tiến triển nặng hơn. Không có tác dụng phụ nào được ghi nhận ở mức độ 4.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành đánh giá hiệu quả bước đầu của liệu pháp điều trị tân bổ trợ toàn diện (Total Neoadjuvant

Therapy - TNT) trên nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển (Xâm lấn tại chỗ, tại vùng). Với cỡ mẫu 36 bệnh nhân, kết quả cho thấy những điểm tương đồng đáng kể với các nghiên cứu quốc tế gần đây, đặc biệt về tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học và các biến chứng sau điều trị.

Trung vị tuổi của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là 53,5 tuổi, tập trung chủ yếu trong khoảng từ 40 đến 60 tuổi. Điều này phù hợp với dữ liệu từ GLOBOCAN, cho thấy ung thư đại trực tràng phổ biến ở nhóm tuổi trung niên và cao tuổi, với tỷ lệ mắc mới tăng cao ở nhóm trên 50 tuổi.¹ Các nghiên cứu gần đây cũng ghi nhận xu hướng gia tăng ung thư trực tràng ở người trẻ tuổi (dưới 50 tuổi), có thể liên quan đến thay đổi lối sống và yếu tố môi trường.⁶ Trong nghiên cứu của Siegel và cộng

sự (2020), tỷ lệ mắc ung thư trực tràng ở người trẻ đã tăng lên đáng kể trong hai thập kỷ qua.⁷ Về giới tính, tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế với 75%, so với 25% ở nữ giới. Điều này tương đồng với các nghiên cứu khác, trong đó nam giới có nguy cơ mắc ung thư trực tràng cao hơn nữ giới, có thể do thói quen hút thuốc lá, uống rượu bia và chế độ ăn uống không lành mạnh.⁸ Theo Arnold và cộng sự (2017), tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng ở nam giới cao hơn nữ giới khoảng 1,4 lần.⁹

Vị trí khối u chủ yếu ở 1/3 giữa của trực tràng (66,7%), trong khi 1/3 dưới chiếm 33,3%. Trong thực hành lâm sàng trước đây, vị trí khối u là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến lựa chọn phương pháp điều trị và khả năng bảo tồn cơ thắt hậu môn. Khối u ở 1/3 dưới thường đòi hỏi phẫu thuật cắt bỏ cơ thắt, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống sau điều trị.¹⁰ Gần đây, nhiều nghiên cứu đã cho thấy vai trò quan trọng của phương pháp điều trị tân bổ trợ toàn diện khi gia tăng tỷ lệ bảo tồn cơ thắt, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau điều trị.³

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân thuộc giai đoạn cT3 và cT4a (mỗi nhóm chiếm 38,9%), trong khi giai đoạn cT4b chiếm tỷ lệ thấp hơn. Về giai đoạn hạch, tỷ lệ bệnh nhân có di căn hạch N2a và N2b cao (38,9%), đây là nhóm bệnh nhân nguy cơ cao với khả năng di căn xa. Điều này tương đồng với các nghiên cứu như RAPIDO và PRODIGE 23, nơi nhóm bệnh nhân giai đoạn tiến triển chiếm tỷ lệ lớn trong các thử nghiệm về TNT.^{4,5}

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học (pathological complete response - pCR) trong nghiên cứu của chúng tôi là 19,4%. Kết quả này tương đương với các nghiên cứu quốc tế, trong đó tỷ lệ pCR dao động từ 20% đến 28% khi áp dụng TNT.¹¹ Trong nghiên cứu RAPIDO, tỷ lệ pCR đạt 28%, cao hơn so với nhóm điều trị

chuẩn. Điều này cho thấy TNT có thể cải thiện đáng kể tỷ lệ pCR so với hóa xạ trị đồng thời, được ghi nhận lần lượt là 14% và 12% trong nghiên cứu RAPIDO và PRODIGE 23. Đáp ứng gần hoàn toàn chiếm 8,4%, trong khi phần lớn bệnh nhân (72,2%) có các đáp ứng khác. Mặc dù tỷ lệ pCR chưa đạt mức tối ưu, kết quả này vẫn cho thấy sự cải thiện so với phác đồ điều trị truyền thống. Nghiên cứu của Fokas và cộng sự (2019) cũng cho thấy việc áp dụng TNT có thể tăng tỷ lệ pCR và kiểm soát tại chỗ tốt hơn.¹²

Các biến chứng huyết học được ghi nhận, với hạ bạch cầu trung tính chiếm 50%, chủ yếu ở mức độ nhẹ (độ 1 và 2). Biến chứng giảm huyết sắc tố (hb-hemoglobin) (52,7%) và hạ tiểu cầu (41,6%) tương đối phổ biến, phù hợp với các nghiên cứu về TNT do ảnh hưởng của phác đồ đa hóa trị liệu lên tủy xương.¹³ Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân xuất hiện sốt do hạ bạch cầu chiếm tỷ lệ thấp (5,6%), cho thấy khả năng quản lý tốt các biến chứng do hóa trị. Đây là một tín hiệu tích cực, khi các biến chứng nặng có thể ảnh hưởng đến việc tiếp tục liệu trình điều trị và kết quả lâu dài. Về các độc tính ngoài huyết học, viêm niêm mạc là tác dụng phụ phổ biến nhất (55,6% ở mức độ nhẹ). Tiêu chảy và tăng men gan cũng được ghi nhận nhưng chủ yếu ở mức độ nhẹ và trung bình. Không có trường hợp nào gặp tác dụng phụ mức độ 4, cho thấy phác đồ mFOLFIRINOX được dung nạp tốt. Các kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Habr-Gama cũng như Corony và cộng sự, trong đó độc tính ngoài huyết học chủ yếu ở mức độ nhẹ và không ảnh hưởng lớn đến chất lượng sống của bệnh nhân.^{5,14}

Do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ (36 bệnh nhân) vì vậy kết quả có thể chưa phản ánh đầy đủ, thời gian theo dõi cũng chưa đủ dài để đánh giá các chỉ số sống còn dài hạn như tỷ lệ sống tổng thể (overall survival) và tỷ lệ sống không bệnh (disease-free survival).

Tuy nhiên việc áp dụng TNT trong điều trị ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển đã được chứng minh trong nhiều thử nghiệm lâm sàng pha III có thể mang lại lợi ích trong việc tăng tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học, kiểm soát tại chỗ và giảm nguy cơ di căn xa. Trong nghiên cứu RAPIDO, TNT giúp giảm nguy cơ thất bại điều trị (disease-related treatment failure) từ 30,4% xuống còn 23,7%.⁴ Nghiên cứu PRODIGE 23 cho thấy TNT cải thiện tỷ lệ sống không bệnh tiến triển (disease-free survival) sau 3 năm từ 68,5% lên 75,7%.⁵ Trong tương lai, cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá chính xác hiệu quả về ung thư học và độ an toàn của điều trị tân bổ trợ toàn diện. Việc nghiên cứu thêm các yếu tố tiên lượng và sinh học phân tử cũng như các phương pháp điều trị mới như miễn dịch, xạ trị IMRT cũng có thể giúp cá nhân hóa điều trị, tối ưu hóa kết quả cho từng bệnh nhân.²

IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi trên 36 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển đã cung cấp những bằng chứng bước đầu về hiệu quả và độ an toàn của TNT (Tân bổ trợ toàn diện) ở bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn xâm lấn tại chỗ, tại vùng. Tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học tích cực và tỷ lệ biến chứng độ 3, 4 thấp cho thấy TNT là một lựa chọn khả thi và an toàn trong điều trị ung thư trực tràng tại Việt Nam. Tuy nhiên, cần tiến hành thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và theo dõi dài hạn để đánh giá chính xác hơn về tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ để có các kết luận chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer*

Journal for Clinicians. 2024; 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.

2. Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020; 17(7): 414-429. doi:10.1038/s41575-020-0275-y.

3. Lee SH. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: evidence and challenge. *Ann Coloproctol*. 2023; 39(4): 301-306. doi:10.3393/ac.2023.00269.0038.

4. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery. *Ann Surg*. 2023; 278(4): e766-e772. doi:10.1097/SLA.0000000000005799.

5. Conroy T, Castan F, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol*. 2024; 35(10): 873-881. doi:10.1016/j.annonc.2024.06.019.

6. Virostko J, Capasso A, Yankeelov TE, Goodgame B. Recent trends in the age at diagnosis of colorectal cancer in the US National Cancer Data Base, 2004-2015. *Cancer*. 2019; 125(21): 3828-3835. doi:10.1002/cncr.32347.

7. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(3): 145-164. doi:10.3322/caac.21601.

8. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014; 383(9927): 1490-1502. doi:10.1016/S0140-6736(13)61649-9.

9. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer

incidence and mortality. *Gut*. 2017; 66(4): 683-691. doi:10.1136/gutjnl-2015-310912.

10. Ruo L, Guillem JG. Major 20th-century advancements in the management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42(5): 563-578. doi:10.1007/BF02234129.

11. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010; 11(9): 835-844. doi:10.1016/S1470-2045(10)70172-8.

12. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total

Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022; 8(1): e215445. doi:10.1001/jamaoncol.2021.5445.

13. Sakr A, Elsherbeiny M, Moneim RA, Shaaban S, Aldaly M. Neoadjuvant FOLFIRINOX followed by Chemoradiotherapy for Middle and Lower Rectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020; 21(6): 1717-1723. doi:10.31557/APJCP.2020.21.6.1717.

14. Habr-Gama A, São Julião GP, Perez RO. Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015; 29(1): 135-151. doi:10.1016/j.hoc.2014.09.004.

Summary

PRELIMINARY RESULTS OF TOTAL NEOADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

A prospective study was conducted on 36 patients diagnosed with locally invasive rectal adenocarcinoma, treated with total neoadjuvant therapy (TNT) combined with surgery. The TNT regimen included six cycles of FOLFIRINOX chemotherapy, followed by concurrent chemoradiotherapy, surgery, and adjuvant chemotherapy. Results showed that 19.4% of patients achieved a pathological complete response (pCR), and 8.4% had a near-complete response. The majority of patients (72.2%) showed partial response or stable disease. Hematological toxicities included anemia in 52.7% and thrombocytopenia in 41.6% of patients. Common non-hematological toxicities included mucositis (55.6%) and mild diarrhea (50%). Severe toxicities were rare, with no grade 4 toxicities reported. These preliminary findings suggest that TNT is a feasible and safe treatment option for patients with advanced rectal cancer, offering favorable pathological response rates and well-managed toxicities.

Keywords: Rectal cancer, total neoadjuvant therapy, FOLFIRINOX, pathological complete response.