

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-1-116-124>



Эффективность тотальной неoadъювантной терапии в лечении рака прямой кишки: результаты рандомизированного исследования

Файзулин Р.И.¹, Алексеев М.В.^{1,2}, Рыбаков Е.Г.¹, Балкаров А.А.¹

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, стр. 28, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: сравнить результаты лечения больных раком прямой кишки с применением двух режимов тотальной неoadъювантной терапии (ТНТ): короткого курса лучевой терапии с тремя курсами консолидирующей химиотерапии и пролонгированной химиолучевой терапии с тремя курсами консолидирующей химиотерапии. **ПАЦЕНТЫ И МЕТОДЫ:** с сентября 2022 по февраль 2025 гг. проведено проспективное одноцентровое рандомизированное исследование. В группе А проводился короткий курс лучевой терапии (ЛТ) с тремя курсами консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX с оценкой эффекта через 10–18 недель после окончания ЛТ. В группе Б проводился пролонгированный курс химиолучевой терапии (ХЛТ) с тремя курсами консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX с оценкой эффекта через 10–18 недель после окончания ХЛТ. За обозначенный период в исследование включено 125 человек, из них 64 в группе А и 61 — в группе Б. Первичная точка исследования — частота полных ответов опухоли. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** медиана размера опухоли составила 50 (интерквартильный размах (IQR): 24–123) мм — в группе А и 47 (IQR: 27–76) мм — в группе Б ($p = 0,3$), не было различий по наличию или отсутствию вовлечения циркулярного края резекции ($p = 0,9$) или инвазии экстрамуральных сосудов ($p = 0,8$) до начала лечения. В обеих группах получены сопоставимые результаты по комплаентности ($p = 1,0$), переносимости ($p = 0,7$) и токсичности ($p = 0,8$) лучевой терапии. Также не выявлено статистически значимых различий по комплаентности ($p = 1,0$), переносимости ($p = 0,8$) и токсичности ($p = 0,2$) химиотерапии. Сопоставимы оказались и результаты хирургического лечения по частоте отрицательных границ резекции ($p = 1,0$), качеству мезоректумэктомии ($p = 0,5$), степени ответа опухоли на неoadъювантное лечение ($p = 0,6$) и послеоперационным осложнениям ($p = 0,8$). Частота полных ответов опухоли (как клинических, так и патоморфологических) статистически значимо не различалась в обеих группах: частота полных клинических ответов при прослеженности от 3 до 35 месяцев с медианой в 18 месяцев составила 5/61 (8,2%) в группе А и 11/64 (17,2%) — в группе Б ($p = 0,18$). Частота полных патоморфологических ответов составила 9/53 (14,7%) — против 6/51 (9,3%), соответственно ($p = 0,6$). Общая частота полных ответов — 14/61 (22,9%) в группе короткого курса ЛТ и 17/64 (26,5%) в группе пролонгированной ХЛТ ($p = 0,6$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** сравниваемые режимы ТНТ сопоставимы по комплаентности, переносимости и токсичности. Комбинация короткого ЛТ с курсом консолидирующей химиотерапии в неoadъювантном режиме сопоставима по частоте полных ответов опухоли прямой кишки в сравнении с пролонгированным курсом ХЛТ с курсом консолидирующей химиотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тотальная неoadъювантная терапия; рак прямой кишки; ТНТ; местнораспространенный рак прямой кишки

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Файзулин Р.И., Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г., Балкаров А.А. Эффективность тотальной неoadъювантной терапии в лечении рака прямой кишки: результаты рандомизированного исследования. *Колопроктология*. 2026; т. 25, № 1, с. 116–124. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-1-116-124>

Efficacy of total neoadjuvant therapy for rectal cancer: results of a randomized trial

Rashid I. Fayzulin¹, Mikhail V. Alekseev^{1,2}, Evgeny G. Rybakov¹, Artyom A. Balkarov¹

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, 28, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT AIM: to compare the treatment outcomes of rectal cancer patients using two regimens of total neoadjuvant therapy (TNT): short-course radiotherapy with three cycles of consolidating chemotherapy and long-course chemoradiotherapy with three cycles of consolidating chemotherapy.

PATIENTS AND METHODS: a prospective, Single-Center, Randomized Study. From September 2022 to February 2025, 125 patients were enrolled in the study. Of these, 64 were assigned to Group A and 61 to Group B. In Group A, patients received a short-course radiotherapy (RT) regimen followed by three cycles of consolidating chemotherapy with the XELOX regimen. Treatment response was assessed 10–18 weeks after the completion of radiotherapy. In Group B, patients received a long-course chemoradiotherapy (CRT) regimen followed by three cycles of consolidating chemotherapy with the XELOX regimen. Treatment response was assessed 10–18 weeks after the completion of chemoradiotherapy. The primary endpoint of the study is the rate of complete tumor response (pathological complete response, pCR).

RESULTS: the median tumor size was 50 mm (interquartile range, IQR: 24–123 mm) in Group A and 47 mm (IQR: 27–76 mm) in Group B ($p = 0.3$). There were no significant differences in the presence or absence of involved circular resection margin ($p = 0.9$) or extramural vascular invasion ($p = 0.8$) before treatment initiation. Both groups showed comparable results in terms of compliance ($p = 1.0$), tolerability ($p = 0.7$), and toxicity ($p = 0.8$) of radiotherapy. No statistically significant differences were found in the compliance ($p = 1.0$), tolerability ($p = 0.8$), and toxicity ($p = 0.2$) of chemotherapy. Surgical outcomes were also comparable regarding the rate of negative resection margins ($p = 1.0$), quality of mesorectal excision ($p = 0.5$), degree of tumor response to neoadjuvant treatment ($p = 0.6$), and postoperative complications ($p = 0.8$). The rate of complete tumor responses (both clinical and pathological) did not differ significantly between the groups. With a follow-up ranging from 3 to 35 months (median 18 months), the clinical complete response rate was 5/61 (8.2%) in Group A and 11/64 (17.2%) in Group B ($p = 0.18$). The pathological complete response rate was 9/53 (14.7%) vs. 6/51 (9.3%), respectively ($p = 0.6$). The overall complete response rate was 14/61 (22.9%) in the short-course RT and 17/64 (26.5%) in the long-course CRT group ($p = 0.6$). **CONCLUSION:** the compared TNT regimens are comparable in compliance, tolerability, and toxicity. The combination of SCRT with consolidation chemotherapy in a neoadjuvant regimen is comparable in the frequency of complete responses compared with a CRT with consolidation chemotherapy.

KEYWORDS: total neoadjuvant therapy; rectal cancer; TNT; locally advanced rectal cancer

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Fayzulin R.I., Alekseev M.V., Rybakov E.G., Balkarov A.A. Efficacy of total neoadjuvant therapy for rectal cancer: results of a randomized trial. *Koloproktologia*. 2026;25(1):116–124. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-1-116-124>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Файзулин Р.И., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, стр. 28, Москва, 123423, Россия; e-mail: faizulin_ri@gnck.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Fayzulin R.I., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology Salyama Adilya st., 2/28, Moscow, 123423, Russia; e-mail: faizulin_ri@gnck.ru

Дата поступления — 17.11.2025

Received — 17.11.2025

После доработки — 19.12.2025

Revised — 19.12.2025

Принято к публикации — 17.02.2026

Accepted for publication — 17.02.2026

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время стандартом лечения местнораспространенного рака прямой кишки является проведение неоадьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ), которая позволяет уменьшить размер первичной опухоли, а также снижает риск рецидива заболевания [1].

Новым этапом развития неоадьювантной терапии стала тотальная неоадьювантная терапия (ТНТ), включающая в себя проведение как лучевой, так и химиотерапии в неоадьювантном режиме. Важным преимуществом ТНТ является увеличение частоты полных ответов опухоли на неоадьювантное лечение в сравнении со стандартным режимом пролонгированной химиолучевой терапии. Так, Kasi A. и соавт. в 2020 г. провели метаанализ как рандомизированных, так и нерандомизированных исследований, в котором показали, что частота полных

патоморфологических ответов в режиме ТНТ статистически значимо выше, чем в режиме пролонгированной ХЛТ и составляет 29,9% против 14,9%, соответственно (ОШ 2,44; 95% ДИ 1,99–5,98; $p < 0,001$) [2].

Важно подчеркнуть, что ТНТ может проводиться с применением как индукционной, так и консолидирующей химиотерапии. В рандомизированном исследовании CAO/ARO/AIO-12 продемонстрировано, что предпочтительным для возникновения полных патоморфологических ответов опухоли является применение консолидирующей химиотерапии в сравнении с индукционной. В данном исследовании частота полных патоморфологических ответов опухоли составила 25% в группе ТНТ с консолидирующей химиотерапией против 17% в группе ТНТ с индукционной химиотерапией ($p < 0,001$) [3]. Следует отметить, что в обеих группах пациентам проводился пролонгированный курс ХЛТ суммарной очаговой дозой (СОД) 50,4 Гр.

В рандомизированном исследовании RAPIDO показано преимущество ТНТ, включающей проведение короткого курса крупно-фракционной лучевой терапии СОД 25 Гр с консолидирующей химиотерапией в сравнении с пролонгированным курсом ХЛТ СОД 50,4 Гр. Частота полных патоморфологических ответов в группе ТНТ составила 28%, тогда как в группе пролонгированной ХЛТ — 14% ($p < 0,0001$) [4].

Тотальная неоадьювантная терапия имеет превосходство в сравнении со стандартным режимом предоперационной ХЛТ, однако остается открытым вопрос выбора режима лучевой терапии в рамках ТНТ. При поиске литературы не найдено исследований, которые сравнивают результаты лечения местнораспространенного рака прямой кишки в режимах ТНТ с применением короткого курса ЛТ и пролонгированного курса ХЛТ, в связи с чем нами было инициировано данное исследование.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С сентября 2022 по февраль 2025 гг. проведено проспективное, одноцентровое, рандомизированное исследование, в которое включено 125 человек. Исследование двухгрупповое, рандомизация 1:1 производилась при помощи рандомайзера для чисел и данных randomus.ru.

Распределение пациентов:

В группе А пациентам проводился короткий курс лучевой терапии (ЛТ) с тремя курсами консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX с оценкой эффекта через 10–18 недель после окончания ЛТ.

В группе Б проводился пролонгированный курс химиолучевой терапии (ХЛТ) с тремя курсами консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX с оценкой эффекта через 10–18 недель после окончания ХЛТ. Полный клинический ответ (сCR) устанавливался на основании данных пальцевого исследования, колоноскопии, МРТ органов малого таза при отсутствии макроскопических признаков опухоли через 10–18 недель после окончания лучевой/химиолучевой терапии. В случае констатации полного клинического ответа опухоли, пациентам предлагалось динамическое наблюдение, согласно стратегии наблюдения и ожидания («watch and wait»). При отсутствии полного клинического регресса опухоли, пациентам проводилось хирургическое лечение.

Полный патоморфологический ответ (pCR) устанавливался на основании морфологического исследования операционного материала при полном регрессе аденокарциномы и отсутствия метастатически измененных лимфоузлов.

Гипотеза исследования: комбинация короткого курса лучевой терапии с курсом консолидирующей химиотерапии в неоадьювантном режиме не хуже по частоте полных ответов опухоли прямой кишки, в сравнении с пролонгированным курсом химиолучевой терапии с курсом консолидирующей химиотерапии.

Критерии включения:

- Аденокарцинома прямой кишки cT3-T4aN0-2M0;
- Оценка общего состояния больного ECOG 0-2;
- Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- Возраст менее 18 и более 80 лет;
- Рецидив рака прямой кишки;
- Первично-множественные опухоли других локализаций;
- Предшествующая лучевая терапия на органы малого таза;
- Беременность, кормление грудью;
- Наличие отдаленных метастазов;
- Наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации;
- Осложненный характер опухоли (паратуморальный абсцесс, анемия Hb < 100 г/л).

Критерии исключения:

- Отказ пациента от участия в исследовании

Первичная точка: частота полных ответов (клинических и патоморфологических).

Вторичные точки:

- комплаентность к неоадьювантной терапии с применением короткого и пролонгированного курсов ЛТ;
- частота и структура интра- и послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo [5];
- частота осложнений 3–4 степени лучевой терапии по шкале RTOG [6] и химиотерапии по шкале токсичности NCI-CTCAE [7];
- качество мезоректумэктомии;
- частота R0-резекций.

При мощности исследования — 80%, доверительном интервале — 95%, ожидаемой величине эффекта — менее 10% (применение короткого курса ЛТ не хуже, чем пролонгированной ХЛТ в рамках проведения ТНТ), и ожидаемой частоте полных ответов опухоли в 20–30%, размер выборки, согласно гипотезе не меньшей эффективности («non-inferiority trial»), составляет по 250 пациентов на группу. В связи с соответствием величины эффекта ожидаемой (менее 10%) по первичной точке при промежуточном аудите, было принято решение закончить набор пациентов и остановить исследование досрочно.

Протокол рандомизированного клинического исследования рассмотрен и утвержден на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ

Таблица 1. Характеристика групп
Table 1. Characteristics of groups

Параметр		25 Гр + 3 курса XELOX (N = 61)	50,4 Гр + 3 курса XELOX (N = 64)	p
Пол	Муж	36 (59%)	32 (50%)	0,3
	Жен	25 (41%)	32 (50%)	
Возраст, лет, M ± SD (Min–Max)		63,4 ± 10,9 (31–80)	62,2 ± 11,4 (29–83)	0,3
Размер опухоли, мм Me (Q1–Q3)		50 (24–123)	47 (27–76)	0,4
Циркулярный край резекции до лечения	CRM+	31 (51%)	33 (52%)	0,9
	CRM–	30 (49%)	31 (48%)	
Инвазия экстрамуральных сосудов до лечения	EMVI+	23 (38%)	23 (36%)	0,8
	EMVI–	38 (62%)	41 (64%)	

Таблица 2. Результаты проведения лучевой терапии
Table 2. Results of radiation therapy

Критерий	Результат	25 Гр + 3 курса XELOX (N = 61)	50,4 Гр + 3 курса XELOX (N = 64)	p
Комплаентность	Удовлетворительная	61 (100%)	64 (100%)	–
Переносимость	Удовлетворительная	59 (96%)	60 (94%)	0,7
Токсичность (RTOG)	1–2 степени	1 (2%)	3 (4%)	0,8
	3–4 степени	1 (2%)	1 (2%)	

Таблица 3. COMPLAINTS к консолидирующей химиотерапии
Table 3. Compliance with consolidating chemotherapy

Критерий	Результат	25 Гр + 3 курса XELOX (N = 61)	50,4 Гр + 3 курса XELOX (N = 64)	p
Комплаентность	Прошли 3 курса х/т	54 (88%)	57 (89%)	1,0
	Прошли 1–2 курса ХТ	4 (7%)	4 (6%)	
	Отказ от ХТ	3 (5%)	3 (5%)	

колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России 26.09.2022 года.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 13.3 (TIBCO, США) и RStudio (R v. 4.4.1 (R Core Team, Вена, Австрия)). Проверка на нормальное распределение осуществлялась критерием Колмогорова–Смирнова и с помощью визуальной оценки гистограммы распределения частот признака. При условии Гауссова распределения непрерывные данные описывались средними значениями и стандартными отклонениями в виде $M \pm SD$; в остальных случаях — медианой и межквартильным размахом в виде Me (IQR). Сравнение групп по количественным признакам вне зависимости от характера распределения осуществлялась U-критерием Манна–Уитни, по качественным — χ^2 Пирсона при ожидаемых значениях более 10 для всех ячеек для четырехпольных таблиц и более 5 — не менее чем для 20% ячеек в многопольных, в остальных случаях применяли двусторонний точный критерий Фишера. При оценке безрецидивной выживаемости высчитывали промежуток времени от даты начала лечения до даты рецидива или последнего контроля. Оценка выживаемости

проводилась путем построения кривых Каплана–Майера, сравнение групп осуществляли логранговым тестом. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 125 пациентов, из которых в группе короткого курса ЛТ — 61 пациент, а в группе пролонгированной ХЛТ — 64 пациента.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, размеру опухоли, наличию или отсутствию вовлечения циркулярного края резекции или инвазии экстрамуральных сосудов до начала лечения (Табл. 1).

В обеих группах получены сопоставимые результаты по комплаентности, переносимости и токсичности лучевой терапии (Табл. 2). Все пациенты прошли полный курс ЛТ/ХЛТ, при этом токсичность 3–4 степени по шкале RTOG зарегистрирована у 2% пациентов из каждой группы.

Комплаентность к химиотерапии статистически значимо не различалась в обеих группах. По разным причинам консолидирующая химиотерапия не была проведена у 5% пациентов из каждой группы (Табл. 3).

Таблица 4. Переносимость и токсичность консолидирующей химиотерапии
Table 4. Tolerability and toxicity of consolidation chemotherapy

Критерий	Результат	25 Гр + 3 курса XELOX (N = 58)	50,4 Гр + 3 курса XELOX (N = 61)	p
Переносимость	Удовлетворительно	48 (82%)	52 (85%)	0,8
Токсичность (NCI-CTCAE)	1–2 степени	5 (9%)	8 (13%)	0,19
	3–4 степени	5 (9%)	1 (2%)	

Переносимость химиотерапии (ХТ) оценивалась у 119 из 125 пациентов, которым был проведен хотя бы 1 курс ХТ: группы оказались сопоставимы по переносимости ХТ. Токсичность 3–4 степени по шкале NCI-CTCAE выявлена у 2% пациентов из группы Б (ХЛТ), тогда как в группе А (ЛТ) — у 9% пациентов (Табл. 4). Среди 125 пациентов, включенных в исследование, у 25 (20%) был диагностирован полный клинический ответ. Из них 9/61 (15%) пациентов в группе А и 16/64 (25%) пациентов в группе Б (Рис. 1).

При прослеженности от 3 до 35 месяцев с медианой в 18 месяцев, частота полных клинических ответов составила 5/61 (8,2%) в группе короткого курса ЛТ и 11/64 (17,2%) в группе пролонгированной ХЛТ ($p = 0,18$). У 9 (36%) из 25 пациентов, которым диагностирован сCr и предложена тактика «watch and wait», зарегистрировано прогрессирование заболевания ($p = 0,7$).

В группе А прогрессирование заболевания диагностировано в 4 случаях: у двоих пациентов — местный рецидив, еще у двоих — местный рецидив и отдаленные метастазы. В группе Б выявлено 5 случаев прогрессирования: у одного пациента отмечено появление метастазов в легких, у 4 других — местный рецидив без отдаленных метастазов.

Из 125 пациентов, включенных в исследование, на ноябрь 2025 г. зарегистрировано 20 случаев прогрессирования заболевания. Так, в группе короткого курса лучевой терапии — 10/61 (16,3%), а в группе пролонгированной ХЛТ — 10/64 (15,6%). При анализе 12-месячной безрецидивной выживаемости — вероятность отсутствия рецидива в группе А составила 84,8% (95% ДИ: 74,5–96,4), в группе Б — 96% (95% ДИ: 90,7–100). Медиана дожития достигнута не была, и группы статистически значимо не различались между собой по безрецидивной выживаемости ($p = 0,54$) (Рис. 2).

По состоянию на ноябрь 2025 года под динамическим наблюдением, без признаков возврата заболевания находится 5/61 (8,2%) пациентов из группы А, и 11/64 (17,2%) — из группы Б. Один пациент из группы А, у которого диагностирован полный клинический ответ, принял решение воздержаться от стратегии наблюдения и ожидания и был оперирован — у него диагностирован полный патоморфологический ответ.

Частота полных патоморфологических ответов составила 9/53 (14,7%) против 6/51 (9,3%), соответственно ($p = 0,6$). Общая частота полных ответов — 14/61 (22,9%) в группе короткого курса ЛТ и 17/64

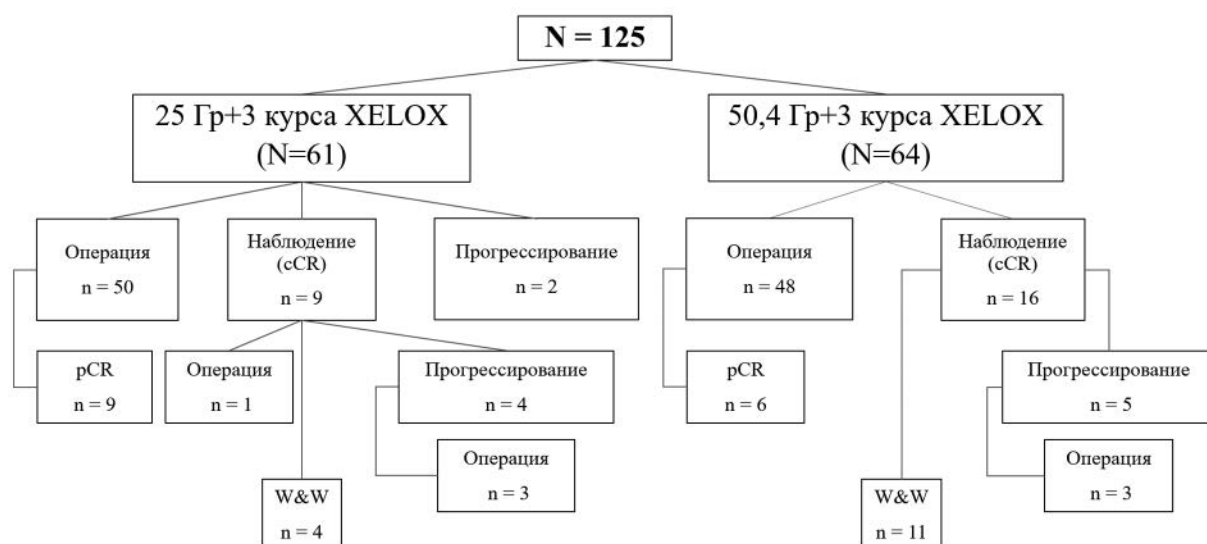


Рисунок 1. Блок-схема распределения пациентов с полным клиническим ответом

Figure 1. Patient allocation flow chart of patients with clinical complete response

Таблица 5. Частота полных ответов
Table 5. Rate of complete responses

Параметр	25 Гр + 3 курса XELOX (N = 61)	50,4 Гр + 3 курса XELOX (N = 64)	p
pCR	9/53 (14,7%)	6/51 (9,3%)	0,6
cCR (медиана прослеженности, месяцев: 18 (3-35))	5 (8,2%)	11 (17,2%)	0,18
Рецидив после полного клинического ответа	4/9 (44%)	5/16 (31%)	0,7
Общая частота полных ответов	14 (22,9%)	17 (26,5%)	0,6

Таблица 6. Результаты хирургического лечения
Table 6. Results of surgical treatment

Параметр		25 Гр + 3 курса XELOX (N = 54)	50,4 Гр + 3 курса XELOX (N = 51)	p
Границы резекции	R0	49 (91%)	47 (92%)	1,0
	R1	5 (9%)	4 (8%)	
Качество мезоректумэктомии	Quirke 1	10 (19%)	6 (12%)	0,5
	Quirke 2	8 (15%)	6 (12%)	
	Quirke 3	36 (66%)	39 (76%)	
Степень ответа опухоли по Ryan	0	9 (17%)	6 (12%)	0,6
	1	8 (15%)	12 (25%)	
	2	24 (47%)	23 (47%)	
	3	11 (21%)	8 (16%)	
Послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo	C-D I-II	16 (30%)	12 (23%)	0,8
	C-D IIIA	1 (2%)	0	
	C-D IIIB	1 (2%)	1 (2%)	

(26,5%) — в группе пролонгированной ХЛТ ($p = 0,6$) (Табл. 5).

Сопоставимы оказались результаты хирургического лечения по частоте отрицательных границ резекции, качеству мезоректумэктомии, степени ответа опухоли

на неоадьювантное лечение и послеоперационным осложнениям (Табл. 6).

В структуре осложнений следует отметить, что осложнения I-II степени по Clavien–Dindo были представлены парезом желудочно-кишечного

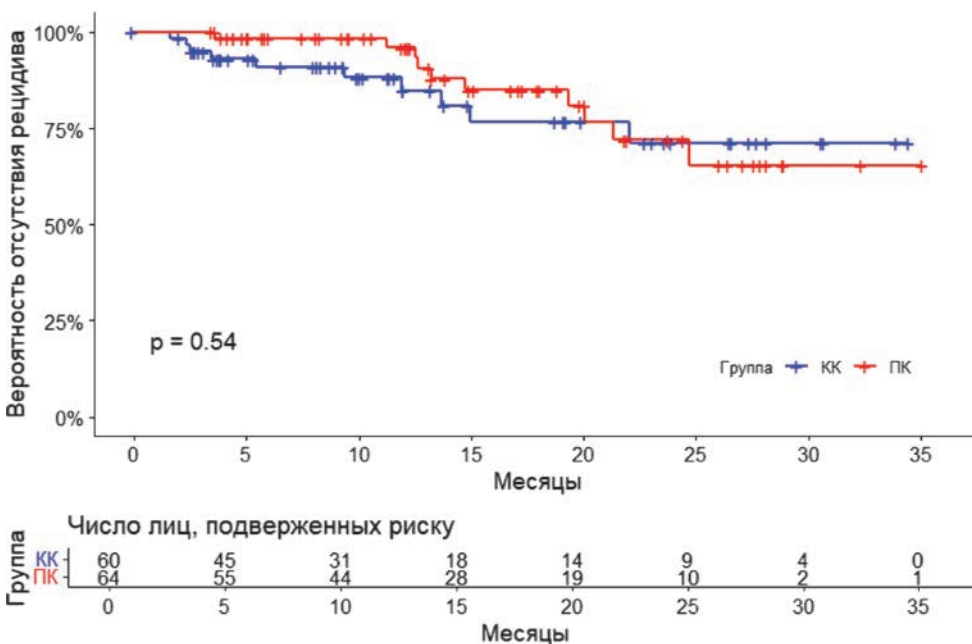


Рисунок 2. Кривые Каплана-Майера по трехлетней безрецидивной выживаемости по группам короткого курса лучевой терапии и пролонгированной ХЛТ

Figure 2. Kaplan-Meier curves for three-year disease-free survival among groups with short-course radiation therapy and long-course chemoradiotherapy

тракта и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, при этом отдельно стоит выделить осложнения III степени.

В группе А двоим пациентам потребовалось повторное хирургическое вмешательство. Осложнение IIIA — желудочное кровотечение (Forrest 1B) [8] из острой эрозии в области тела желудка (зарегистрировано на 3 сутки после хирургического вмешательства) — купировано путем установки эндоскопической клипсы. Осложнение IIIB — несостоятельность колоректального анастомоза на 6-е сутки после лапароскопически-ассистируемой низкой передней резекции прямой кишки, илеостомии по Торнболлу. При повторном хирургическом вмешательстве потребовалось разобщение колоректального анастомоза. В группе Б осложнение IIIB по Clavien–Dindo зарегистрировано у одного пациента — несостоятельность колоанального анастомоза после лапароскопической брюшно-анальной резекции прямой кишки, илеостомии по Торнболлу. Пациенту выполнено повторное хирургическое вмешательство в объеме релапаротомии и разобщения колоанального анастомоза на 8-е сутки после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из критериев эффективности неoadъювантной терапии является степень лечебного патоморфоза опухоли, в том числе, и частота полных клинических ответов опухоли. Так, по результатам исследования Haber-Gama A., после проведения пролонгированного курса неoadъювантной ХЛТ, 10-летняя выживаемость достигла 97,7%, а безрецидивная — 84%. При этом частота полных клинических ответов составила 26,8% [9].

В мультицентровом рандомизированном исследовании STELLAR отражены результаты применения тотальной неoadъювантной терапии в режиме короткого курса крупнофракционной ЛТ СОД 25 Гр с консолидирующей химиотерапией: частота полных клинических ответов составила 11,1% в группе ТНТ, тогда как при применении пролонгированной ХЛТ СОД 50 Гр — 4,4% [10].

С целью оценки ответа опухоли на неoadъювантное лечение и выявления полного клинического ответа (сCR) опухоли применяют: пальцевое и эндоскопическое исследования, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. Сочетание этих трех методов исследования позволяет спрогнозировать отсутствие остаточной опухоли в 98% случаев [11]. Так, ориентиром для постановки сCR при пальцевом ректальном исследовании является гладкая слизистая оболочка прямой кишки или наличие

мягкого, эластичного рубца. Эндоскопическим критерием полного клинического ответа опухоли является плоский, белесоватый рубец без изъязвления, возможно наличие телеангиоэктазий [12]. По данным МРТ полный клинический ответ характеризуется наличием рубца в области ранее располагавшейся опухоли, не ограничивающим диффузию на T2, а также отсутствием визуально измененных лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке [13].

В проведенном нами рандомизированном исследовании, при сравнении ТНТ с применением короткого и пролонгированного курсов ЛТ, статистически значимых различий как при анализе частоты полных клинических, так и патоморфологических ответов не получено — непосредственные результаты лечения сопоставимы в обеих группах.

Тотальная неoadъювантная терапия открывает возможности для динамического наблюдения пациентов с полным клиническим ответом и в ряде случаев позволяет избежать хирургического лечения, придерживаясь стратегии наблюдения и ожидания [14,15]. Следует заметить, что данная стратегия является экспериментальной и применима только в специализированных медицинских учреждениях, а стандартом лечения рака прямой кишки остается хирургическое лечение, зачастую сопровождающееся необходимостью формирования кишечной стомы.

В настоящее время, актуальным остается вопрос определения категории пациентов, у которых после проведения ТНТ следует ожидать полного клинического ответа. По данным Guida A.M. и соавт., наиболее важными прогностическими факторами, используемыми для оценки прогноза полного регресса опухоли, являются: клиническая стадия по классификации TNM, экстрамуральная сосудистая инвазия, а также потенциальное вовлечение циркулярного края резекции [16]. Следует заметить, что в таких крупных рандомизированных исследованиях, как RAPIDO [4], PolishII [17], KCSGCO 14-03 [18], WAIT [19], PRODIGE-23 [20], статистически значимых различий относительно клинической стадии опухоли до начала лечения и полным ответом, не было получено. Наличие инвазии экстрамуральных сосудов оценивалось в исследовании RAPIDO, однако её связь с ответом опухоли на ТНТ не была изучена. При анализе полученных нами данных, среди предикторов полного ответа опухоли выявлены глубина инвазии первичной опухоли, а также статус лимфоузлов до начала лечения.

Исследуемые режимы тотальной неoadъювантной терапии сопоставимы при оценке непосредственных результатов лечения. В связи с чем, как короткий курс ЛТ, так и пролонгированная ХЛТ с консолидирующей химиотерапией могут применяться для лечения

больных раком прямой кишки, и, как минимум, у каждого пятого пациента может быть достигнут полный ответ опухоли.

Среди ограничений исследования стоит выделить отсутствие ослепления, что могло повлиять на субъективную оценку токсичности лучевой и химиотерапии. Исследование проводилось в узкопрофильном специализированном центре, что может ограничивать обобщаемость результатов на более широкую популяцию. Также следует отметить небольшой период наблюдения пациентов, что не достаточно для оценки отдаленных онкологических результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Короткий курс лучевой терапии с курсом консолидирующей химиотерапии сопоставим по частоте полных клинических и патоморфологических ответов опухоли в сравнении с пролонгированной химиолучевой терапией с курсом консолидирующей химиотерапии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Алексеев М.В., Файзулин Р.И.*

Сбор и обработка материалов: *Файзулин Р.И.*

Статистическая обработка: *Файзулин Р.И., Балкаров А.А.*

Написание текста: *Файзулин Р.И.*

Редактирование: *Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Mikhail V. Alekseev, Rashid I. Fayzulin*

Collection and processing of the material: *Rashid I. Fayzulin*

Statistical processing: *Rashid I. Fayzulin, Artyom A. Balkarov*

Writing of the text: *Rashid I. Fayzulin*

Editing: *Mikhail V. Alekseev, Evgeny G. Rybakov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Файзулин Р.И. — 0000-0003-0719-7910

Алексеев М.В. — 0000-0002-3399-0608

Рыбаков Е.Г. — 0000-0002-3919-9067

Балкаров А.А. — 0000-0001-7342-5753

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Rashid I. Fayzulin — 0000-0003-0719-7910

Mikhail V. Alekseev — 0000-0002-3399-0608

Evgeny G. Rybakov — 0000-0002-3919-9067

Artyom A. Balkarov — 0000-0001-7342-5753

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ludmir EB, Palta M, Willett CG, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option. *Cancer*. 2017 May 1;123(9):1497–1506. doi: [10.1002/cncr.30600](https://doi.org/10.1002/cncr.30600) Epub 2017 Mar 10. PMID: 28295220.
- Kasi A, Abbasi S, Handa S, et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2030097. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.30097](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30097) PMID: 33326026; PMCID: PMC7745099.
- Fokas E, Allgauer M, Polat B, et al. German Rectal Cancer Study Group. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 1;37(34):3212–3222. doi: [10.1200/JCO.19.00308](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00308) Epub 2019 May 31. PMID: 31150315.
- 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 Jan;22(1):29–42. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6) Epub 2020 Dec 7. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):e42. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30781-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30781-6) PMID: 33301740.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):187–96. doi: [10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2) PMID: 19638912.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341–6. doi: [10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C) PMID: 7713792.
- Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE — Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 Jan;112(1):90–92. English, Spanish. doi: [10.1016/j.ad.2019.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.009) Epub 2020 Sep 3. PMID: 32891586.
- Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974 Aug 17;2(7877):394–7. doi: [10.1016/S0140-6736\(74\)91770-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91770-x) PMID: 4136718.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):711–7; discussion 717–8. doi: [10.1097/01.sla.0000141194.27992.32](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32) PMID: 15383798; PMCID: PMC1356472.
- Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol*. 2022 May 20;40(15):1681–1692. doi: [10.1200/JCO.21.01667](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01667) Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263150; PMCID: PMC9113208.
- Emmertsen KJ, Laurberg S. Rectal Cancer Function Study Group. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013 Sep;100(10):1377–87. doi: [10.1002/bjs.9223](https://doi.org/10.1002/bjs.9223) PMID: 23939851.
- 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 Dec;53(12):1692–8. doi: [10.1007/](https://doi.org/10.1007/)

DCR.0b013e3181f42b89 PMID: 21178866.

13. Goffredo P, Quezada-Diaz FF, Garcia-Aguilar J, et al. Non-Operative Management of Patients with Rectal Cancer: Lessons Learnt from the OPRA Trial. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 30;14(13):3204. doi: [10.3390/cancers14133204](https://doi.org/10.3390/cancers14133204) PMID: 35804975; PMCID: PMC9264788.
14. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. IWWD Consortium. 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 Jun 23;391(10139):2537–2545. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31078-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31078-X) PMID: 29976470.
15. 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(7):501–513.
16. Guida AM, Sensi B, Formica V, et al. Total neoadjuvant therapy for the treatment of locally advanced rectal cancer: a systematic minireview. *Biol Direct*. 2022 Jun 13;17(1):16. doi: [10.1186/s13062-022-00329-7](https://doi.org/10.1186/s13062-022-00329-7) PMID: 35698084; PMCID: PMC9195214.
17. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Polish Colorectal Study Group. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):834–42. doi: [10.1093/annonc/mdw062](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw062) Epub 2016 Feb 15. PMID: 26884592.
18. Kim SY, Joo J, Kim TW, et al. A Randomized Phase 2 Trial of Consolidation Chemotherapy After Preoperative Chemoradiation Therapy Versus Chemoradiation Therapy Alone for Locally Advanced Rectal Cancer: KCSG CO 14-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jul 15;101(4):889–899. doi: [10.1016/j.ijrobp.2018.04.013](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.013) Epub 2018 Apr 12. PMID: 29976501.
19. Moore J, Price T, Carruthers S, et al. Prospective randomized trial of neoadjuvant chemotherapy during the 'wait period' following preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of the WAIT trial. *Colorectal Dis*. 2017 Nov;19(11):973–979. doi: [10.1111/codi.13724](https://doi.org/10.1111/codi.13724) PMID: 28503826.
20. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):702–715. doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6) Epub 2021 Apr 13. PMID: 33862000.