

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-18-27>

# Трехлетние результаты российского многоцентрового проспективного рандомизированного исследования RuCort3

А.В. Полюновский<sup>1</sup>, Д.В. Кузьмичев<sup>1</sup>, А.А. Трякин<sup>1</sup>, М.В. Черных<sup>1</sup>, О.А. Кузнецова<sup>1</sup>, И.А. Карасев<sup>1</sup>, Д.В. Александров<sup>1</sup>, А.М. Карачун<sup>2</sup>, Е.В. Ткаченко<sup>2</sup>, Е.И. Тюряева<sup>2</sup>, Д.В. Самсонов<sup>2,3</sup>, И.М. Гридасов<sup>4</sup>, С.Е. Прокофьев<sup>4</sup>, З.З. Мамедли<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФБГУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>3</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; Россия, 355047 Ставрополь, ул. Октябрьская, 182а

**Контакты:** Андрей Владимирович Полюновский [Polynovskiy@gmail.com](mailto:Polynovskiy@gmail.com)

**Введение.** Проблема лечения пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки (мрРПК) считается одной из наиболее острых в современной онкопроктологии, оставаясь в центре внимания ведущих исследователей, что обусловлено рядом проблем, таких как частота местных рецидивов и отдаленных метастазов, частота выполнения сфинктеросохраняющих операций, возможность органосохраняющего лечения, повышение частоты полных морфологических ответов и низкая комплаентность к адъювантной химиотерапии (АХТ).

**Цель исследования** – оценка эффективности неoadъювантной последовательной индукционной химиотерапии (ХТ), химиолучевой терапии (ХЛТ) и консолидирующей ХТ по схеме CapOx у больных мрРПК.

**Материалы и методы.** С декабря 2019 г. по июнь 2024 г. в открытое рандомизированное исследование III фазы были включены больные мрРПК из 3 центров. Критериями включения пациентов в исследование были подтвержденная аденокарцинома ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки, стадия заболевания, по данным магнитно-резонансной томографии на аппарате Тесла 3, CRM+/4N0–2M0, возраст 18–75 лет, показатель ECOG 0–1. Пациенты были разделены на 2 группы: исследуемую и контрольную. В исследуемой группе лечение начиналось с 2 курсов индукционной ХТ по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день курса внутривенно капельно, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 14 дней, 7 дней перерыв). Далее проводился пролонгированный курс ХЛТ с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозой (СОД) 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки перорально в дни проведения лучевой терапии. Через 1–2 нед после окончания ХЛТ проводилось еще 2 курса консолидирующей ХТ по схеме CapOx. Через 10–12 нед от момента окончания ХЛТ выполнялось контрольное обследование. В контрольной группе проводили пролонгированный курс ХЛТ с РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки перорально в дни проведения лучевой терапии. Первичной конечной точкой была 3-летняя безрецидивная выживаемость, рассчитанная с момента начала лечения до даты прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент жив без прогрессирования заболевания, рассматривали как цензурированные события. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера.

**Результаты.** В исследование были включены 245 пациентов, полный курс лечения прошли 178 (72,8 %) больных, еще 12 (4,9 %) находятся в процессе лечения или ожидания операции, 24 (9,7 %) исключены из исследования (организационные проблемы, отказ от лечения после рандомизации, выявление синхронной опухоли или метастазов перед началом лечения и др.). Остальные 31 (12,6 %) пациент не завершили запланированный протокол лечения (прогрессирование болезни, смерть, отказ от продолжения лечения). Частота токсических осложнений III–IV степени не превышала 4,7 % в группе ХЛТ и 6,8 % в группе ХЛТ + ХТ и была сопоставима. В связи с достигнутым полным клиническим ответом (clinical complete response, cCR) 19 больных воздержались от хирургического лечения, из них 6 (5,8 %) пациентов в группе ХЛТ и 13 (12,1 %) в группе ХЛТ + ХТ ( $p = 0,05$ ). Медиана наблюдения без признаков прогрессирования в группе cCR составила 1086 дней (36,2 мес). Сфинктеросохраняющие операции в группе ХЛТ + ХТ выполнены 54 (65,8 %) больным, в группе ХЛТ – 41 (53,2 %) ( $p = 0,05$ ). При выборочном анализе группы пациентов с нижеампулярной локализацией нами выявлено также достоверное увеличение частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций в исследуемой группе – 23 (46,9 %) пациента против 16 (31,4 %) в контрольной ( $p = 0,05$ ). Частота послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo, оказалась сопоставима в 2 группах.

Данные достижения клинически значимого морфологического ответа согласно классификации Мандарда в сравниваемых группах показали достоверное увеличение в исследуемой группе – 41,2 % против 29,8 % в контрольной. При анализе приверженности к проведению АХТ в группе ХЛТ полный курс АХТ завершили лишь 31,2 % пациентов, тогда как в исследуемой – 71,2 %, что явилось статистически значимым ( $p = 0,05$ ). При этом в последней 4 запланированных неoadъювантных курса ХТ прошли 95 % больных. Не начали АХТ 32,5 % в группе ХЛТ и 16 % в исследуемой группе. Медиана наблюдения всех пациентов составила 36 мес. Анализ частоты возникновения местных рецидивов в группе ХЛТ показал 2 (1,9 %) рецидива, в группе ХЛТ + ХТ – 3 (2,8 %) (1 рецидив произошел из-за того, что пациент был оперирован в неспециализированной клинике после завершения предоперационного лечения в рамках протокола). Отдаленные метастазы в группе ХЛТ были обнаружены у 20 (19,2 %) пациентов, в исследуемой – у 21 (19,6 %) – без достоверной разницы. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составили 75 % в группе ХЛТ и 77 % в группе ХЛТ + ХТ.

**Выводы.** Выбранная методика одного из вариантов тотальной неoadъювантной терапии является перспективным направлением в лечении больных мРРПК, позволившим в представленном исследовании продемонстрировать достоверное увеличение частоты значимого лечебного патоморфоза, выполнения сфинктеросохраняющих операций, в том числе нижеампулярной локализации, и органосохраняющего лечения и повышения комплаентности к проведению ХТ.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак прямой кишки, тотальная неoadъювантная химиотерапия, химиолучевая терапия, индукционная/консолидирующая химиотерапия

**Для цитирования:** Полюновский А.В., Кузьмичев Д.В., Трякин А.А. и др. Трехлетние результаты российского многоцентрового проспективного рандомизированного исследования RuCort3. Хирургия и онкология 2025;15(1):18–27. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-18-27>

## Three-year results of the Russian multicenter prospective randomized trial RuCort3

A. V. Polynovskiy<sup>1</sup>, D. V. Kuzmichev<sup>1</sup>, A. A. Tryakin<sup>1</sup>, M. V. Chernykh<sup>1</sup>, O. A. Kuznetsova<sup>1</sup>, I. A. Karasev<sup>1</sup>, D. V. Aleksantsev<sup>1</sup>, A. M. Karachun<sup>2</sup>, E. V. Tkachenko<sup>2</sup>, E. I. Turyaeva<sup>2</sup>, D. V. Samsonov<sup>2,3</sup>, I. M. Gridasov<sup>4</sup>, S. E. Prokofiev<sup>4</sup>, Z. Z. Mamedli<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., village Pesochny, St. Petersburg 197758, Russia;

<sup>3</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Ministry of Defense; 6 Akademika Lebedeva St., 194044 Saint Petersburg, Russia; <sup>4</sup>Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary; 182a Oktyabrskaya St., Stavropol 355047, Russia

**Contacts:** Andrey Vladimirovich Polynovskiy [Polynovskiy@gmail.com](mailto:Polynovskiy@gmail.com)

**Background.** The development of local recurrences and distant metastases make the problem of treating locally advanced rectal cancer one of the main problems in modern oncology. The organ-preserving approach, sphincter-preserving operations, the role of a complete clinical response to therapy and the low compliance of patients with adjuvant treatment remain in the focus of attention of scientists.

**Aim.** Evaluation of the effectiveness of neoadjuvant sequential induction chemotherapy (CT), chemoradiotherapy (CRT), and CapOx consolidating chemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.

**Methods.** From December 2019 to June 2024, an open-label, randomized phase III study enrolled patients with locally advanced rectal cancer from 3 centers. The inclusion criteria for patients in the study were: histologically confirmed adenocarcinoma, lower and middle rectal cancer, magnetic resonance imaging on a Tesla 3 machine CRM+/4N0-2M0, age 18–75 years, ECOG performance status 0–1. Patients were divided into 2 groups: in the study group, treatment began with 2 courses of induction CT according to the CapOx regimen (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> day of the course intravenously by drip, capecitabine 2000 mg/m<sup>2</sup> twice a day at 12-hour intervals for 14 days, 7 days break). Then, a long course of chemoradiotherapy was carried out: 44 Gy to the areas of regional metastasis, 50–54 Gy to the primary tumor against the background of CT with capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> 2 times a day per os on the days of radiation therapy. One to two weeks after the end of CRT, two more courses of consolidation CT were carried out according to the CapOx scheme. A control examination was performed 10–12 weeks after the end of CRT. In the control group, a prolonged course of CRT was carried out: ROD 2 Gy, SOD 44 Gy to the areas of regional metastasis and SOD 50–54 Gy to the primary tumor against the background of CT with capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> 2 times a day per os on the days of radiation therapy. The primary endpoint was 3-year disease-free survival, calculated from the start of treatment to the date of progression and/or death from any cause or the date of last follow-up. Situations when a patient did not die and did not have disease progression were considered as censored events. Survival was calculated using the Kaplan–Meier method.

**Results.** 247 patients were included in the study, 178 (72.1 %) underwent a complete course of treatment, 12 (4.9 %) patients are in the process of treatment or waiting for surgery, 25 (10.1 %) patients were excluded from the study for various reasons: organizational problems, refusal of treatment after randomization, detection of a synchronous tumor or metastases before starting treatment. The remaining 32 (12.9 %) patients did not follow the planned treatment protocol due to progression, death or refusal to continue treatment. The prevalence of acute grade III–V toxicities during preoperative treatment was 6.8 % in the CRT + CT group versus 4.7 % in the CRT group. 19 patients with a complete

clinical response refused surgical treatment. 6 (5.8 %) patients in the CRT group and 13 (12.1 %) patients from the group in the CRT + CT group ( $p = 0.05$ ). The disease free median duration of follow-up in group complete clinical response was 1086 days (36.2 months). Sphincter-sparing operations in the CRT + CT group were performed in 54 (65.8 %) patients versus 41 (53.2 %) in the CRT group ( $p = 0.05$ ). A subgroup analysis of patients with low rectal cancer showed a significant increase in the frequency of sphincter preservation operations in the main group – 23 (46.9 %) *versus* 16 (31.4 %) in the control group ( $p = 0.05$ ). On the basis of the Clavien–Dindo classification, the prevalence of surgical complications was similar between the two groups. The total rate of pCR in the CRT + CT group was 41.2 %, which was significantly higher than that in the CRT group (29.8 %). We demonstrated that patients receiving CRT with neoadjuvant CT were well tolerated, with a compliance rate of 71.2 % than those received adjuvant CT (31.2 %,  $p = 0.05$ ). In particular, 95 % of the patients in the main group underwent 4 planned courses of neoadjuvant CT. 32.5 % of patients in the chemoradiotherapy group did not start adjuvant CT versus 16 % in the study group. The median duration of follow-up was 36 month. Locoregional recurrence was observed in 5 patients: 3 (2.8 %) in the CRT + CT group (1 patient was operated in a non-specialized clinic, after completion of preoperative treatment within the protocol) and 2 (1.9 %) in the CRT group. There was no significant difference in distant metastases: 20 (19.2 %) patients in CRT group and 21 (19.6 %) patients in the study group. There was no significant difference in disease-free survival (75 % in the CRT group *versus* 77 % in the CRT + CT group).

**Conclusion.** Chemoradiotherapy with preoperative CT followed by surgery was efficacious for locally advanced rectal cancer with a significant increase frequency complete clinical response, sphincter-preserving operations, organ-preserving treatment including low rectal cancer and rate patient compliance with CT.

**Keywords:** locally advanced rectal cancer, total neoadjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy, induction/consolidation chemotherapy

**For citation:** Polynovsky A.V., Kuzmichev D.V., Tryakin A.A. et al. Tree-year results of the Russian multicenter prospective randomized trial RuCort3. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):18–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-18-27>

## Введение

Проблема лечения пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки (мРРПК) считается одной из наиболее острых в современной онкопроктологии, оставаясь в центре внимания ведущих исследователей. Это обусловлено высокой частотой встречаемости данного вида заболевания в общемировом масштабе и высокой частотой местных рецидивов и отдаленных метастазов после проведения специализированного лечения [1]. Немаловажной проблемой также являются низкая комплаентность пациентов к проведению адьювантной химиотерапии (АХТ) [2–5], что зачастую связано с тяжелым послеоперационным периодом и потенциальными осложнениями, а также неудовлетворительное качество жизни вследствие калечащих операций с необходимостью формирования постоянных коло-/илеостом. В желании преодолеть данные проблемы предпринимаются попытки интенсифицировать программы предоперационной терапии включением в них курсов химиотерапии (ХТ), что в современной литературе получило название тотальной неoadьювантной терапии (ТНТ) [6, 7]. Однако четких критериев данного подхода (количество, последовательность курсов) по-прежнему нет. В связи с этим в 2019 г. нами было инициировано многоцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению безопасности и эффективности применения индукционной и консолидирующей ХТ CapOx в сочетании с неoadьювантной химиолучевой терапией (ХЛТ) у больных мРРПК, зарегистрированное в реестре клинических испытаний ClinicalTrials (№ NCT04135313). В данной статье приведены 3-летние результаты данного исследования.

## Дизайн исследования

Настоящая работа является открытым проспективным рандомизированным исследованием III фазы по изучению безопасности, переносимости и эффективности 2 курсов индукционной ХТ по схеме CapOx в сочетании с неoadьювантной ХЛТ и 2 курсами консолидирующей ХТ CapOx у больных мРРПК. На рис. 1 представлен дизайн нашего исследования.

В период с декабря 2019 г. по июнь 2024 г. в исследование после письменного информированного согласия были включены пациенты с мРРПК со стадией опухолевого процесса cT3–4N0–2M0, CRM+. Критериями исключения являлись возраст старше 75 лет, предшествующее лечение – химио- или лучевая терапия, первично-множественный рак, состояние пациента ECOG >2, наличие противопоказаний к выполнению магнитно-резонансной томографии малого таза (в связи с невозможностью корректного клинического стадирования). Всем пациентам перед началом лечения проводили комплексное обследование, включающее обязательную мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, а также магнитно-резонансную томографию органов малого таза.

Контрольный осмотр с оценкой эффекта проводили через 10–12 нед после завершения лечения, осмотр включал тот же спектр исследований, что и перед его началом.

Хирургический доступ (открытый или лапароскопический) и объем операции определялся оперирующим хирургом исходя из локализации и степени местной распространенности опухоли.

При регистрации полного клинического ответа (clinical complete response, cCR) пациенты включались в программу активного динамического наблюдения с дальнейшим динамическим контролем каждые 3 мес.

### Режимы неоадьювантного лечения

В исследуемой группе лечение начиналось с 2 курсов индукционной ХТ по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день курса внутривенно капельно, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 14 дней, 7 дней перерыв). Далее проводили пролонгированный курс ХЛТ с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки перорально в дни проведения лучевой терапии. Через 1–2 нед после окончания ХЛТ проводилось еще 2 курса консолидирующей ХТ по схеме CapOx. Через 10–12 нед от момента окончания ХЛТ выполнялось контрольное обследование.

В контрольной группе проводили пролонгированный курс ХЛТ с РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки перорально в дни проведения лучевой терапии. Для того чтобы исключить влияние интервала до операции на результаты лечения, был использован тот же период, что и в исследуемой группе, – 10–12 нед со дня завершения ХЛТ.

### Конечные точки и статистические расчеты

В качестве основных критериев эффективности рассматривалась 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), рассчитывавшаяся с момента начала лечения до даты прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не умер и при этом у него отсутствовало прогрессирование заболевания, рассматривали как цензурированные события. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS v.23 (SPSS Inc., США).

### Результаты

В период с декабря 2019 г. по июнь 2024 г. были исследованы 245 пациентов (см. рис. 1). Полный курс лечения (от начала ХЛТ или 1-го курса индукционной ХТ до выполненного оперативного вмешательства и завершения АХТ или регистрации cCR) прошли 178 больных. Из них 3 пациента исключены из подборки в связи с выявленными отдаленными метастазами перед началом лечения, 1 больной исключен в связи с выявленным синдромом дигидропиримидин дегидрогеназы перед началом лечения, еще 1 ошибочно рандомизирован с верхнеампулярной локализацией и у 2 выявлены синхронные опухоли, в связи с чем они

также были исключены из исследования. Кроме того, 7 пациентов исключены из исследования вследствие нарушения протокола лечения исполнителями протокола, 3 пациента исключены ввиду отказа от лечения сразу после рандомизации, 7 – ввиду незаполненной анкеты участника и невозможности связаться с исполнителем протокола. После завершения предоперационного лечения 4 пациента умерли в период ожидания перед контрольным осмотром: 1 – от инсульта, 2-й – вследствие расслоения аневризмы аорты, еще 2 – от острого инфаркта миокарда. У 8 пациентов зафиксировано прогрессирование заболевания после завершения предоперационного этапа лечения – все они переведены на 2-ю линию ХТ. Еще 12 больных находятся в процессе лечения или ожидают хирургического лечения. Дальнейший анализ результатов проведен на основании данных 209 пациентов из 6 онкологических центров, принявших участие в исследовании. Распределение больных в зависимости от центра, принявшего участие в исследовании, представлено в табл. 1. Характеристики пациентов по полу, возрасту, локализации опухоли и средней протяженности опухоли в лечебных группах сопоставимы.

Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп представлена в табл. 2.

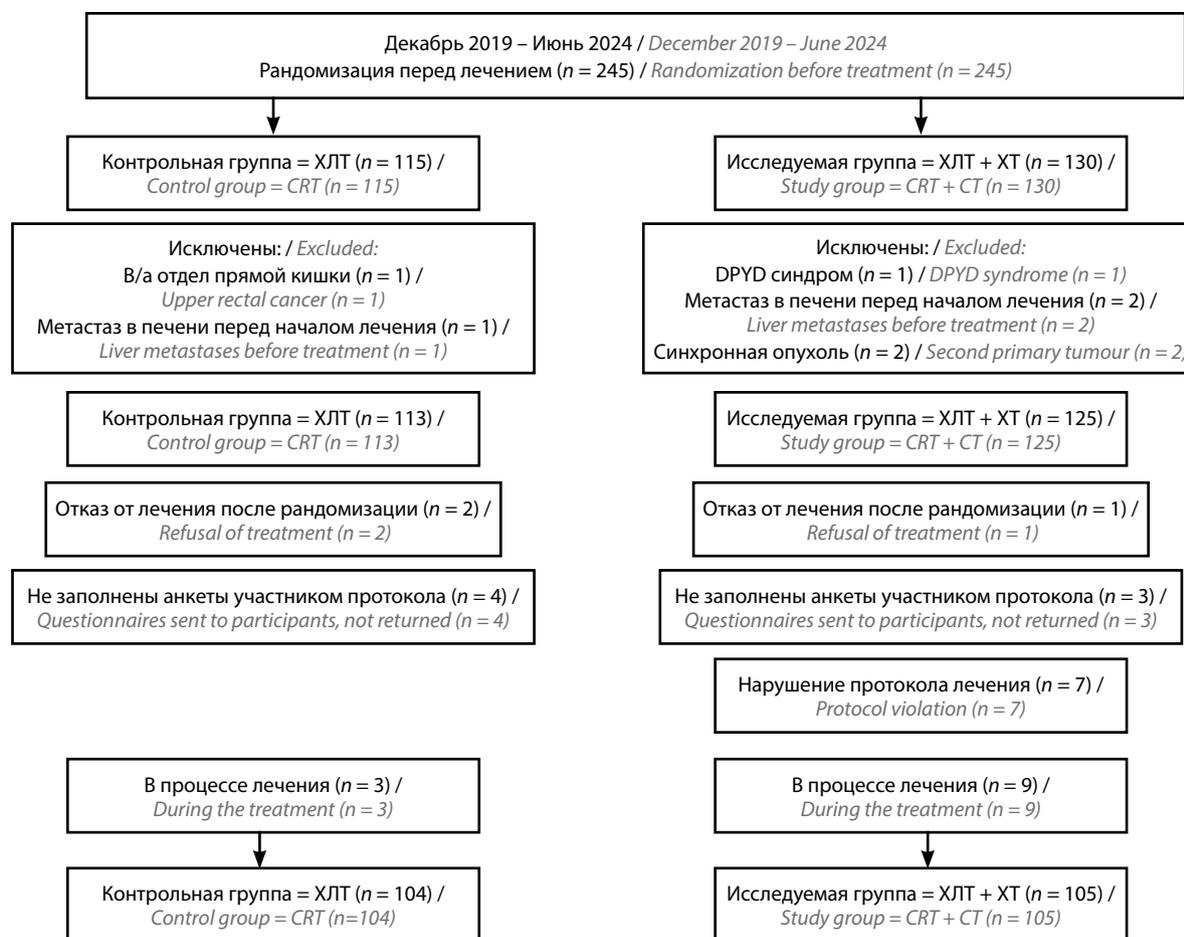
### Токсичность

Для оценки токсичности в контрольной и исследуемой группах мы использовали классификации NCI–CTC v. 5.0 и RTOG. Токсичность при проведении предоперационной терапии в группе ХЛТ наблюдалась у 27 (42,8 %) пациентов, в группе ХЛТ + ХТ – в 36 (49,1 %) случаях (табл. 3). При этом токсичность III–IV степени в контрольной группе составила 4,7 %, а в исследуемой – 6,8 %. Полный цикл лечения завершили 99,3 % пациентов.

Как видно из табл. 3, в обеих группах частота осложнений III–IV степени не превышала 4,7 % в группе ХЛТ и 6,8 % в группе ХЛТ + ХТ и была сопоставима. Тошнота, диарея, рвота и гематологическая токсичность I–II степени преобладали в группе ХТ + ХЛТ и в основном были связаны с проведением ХТ.

### Хирургическое лечение и частота послеоперационных осложнений

Оперативное вмешательство является основным способом лечения больных с диагнозом мРПК. Хирургическое лечение в нашем исследовании выполнено 178 пациентам. В связи с достигнутым cCR 19 больных воздержались от хирургического лечения – из них 6 (5,8 %) – в группе ХЛТ и 13 (12,1 %) – в группе ХТ + ХЛТ ( $p = 0,05$ ). Медиана наблюдения без признаков прогрессирования в группе с cCR составила 1086 дней (36,2 мес); каждые 3 мес больные проходят обязательный осмотр.



**Рис. 1.** Блок-схема включения пациентов в исследование. В контрольной группе 2 больных умерли после химиолучевой терапии (ХЛТ), 12 пациентов отказались от операции, у 6 отмечено прогрессирование, 1 выбрал другую клинику для операции. В исследуемой группе 2 больных умерли после неoadъювантного лечения, 6 отказались от операции, у 2 отмечено прогрессирование. Таким образом, 178 пациентов завершили полный цикл лечения. ХТ – химиотерапия

**Fig. 1.** Flowchart of patient inclusion in the study. In the control group 2 patients died after chemoradiotherapy (CRT), 12 patients refused surgery, 6 had progression, 1 chose another clinic for surgery. In the study group, 2 patients died after neoadjuvant treatment, 6 refused surgery, and 2 had progression. Thus, 178 patients completed the full cycle of treatment. CT – chemotherapy

**Таблица 1.** Распределение больных по центрам – участникам исследования

**Table 1.** Distribution of patients by participating centers of the study

Лечебное учреждение Medical institution	Число пациентов Number of patients	Процент от общего числа пациентов Percentage of the total number of patients
НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина N.N. Blokhin national research medical center of oncology	208	84,2
НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова N.N. Petrov national research medical center of oncology	26	10,5
Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер Stavropol regional clinical oncological dispensary	6	2,4
Калининградская областная больница Kaliningrad regional hospital	3	1,2
НМИЦ онкологии им П.А. Герцена P.A. Herzen national research medical center of oncology	1	0,85
Самарский областной клинический онкологический диспансер Samara regional clinical oncological dispensary	1	0,85

Как видно из табл. 4, сфинктеросохраняющие операции в исследуемой группе выполнены 54 (58,2 %) пациентам по сравнению с 41 (49,5 %) в группе ХЛТ, что явилось статистически значимым. Резекция R0 выполнена во всех случаях (100 %).

При отдельном анализе пациентов с нижеампулярной локализацией опухоли нами также выявлено достоверное увеличение частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций. В контрольной группе из 51 вмешательства выполнено сфинктеросохраняющих операций 16 (31,4 %), в исследуемой – 23 (46,9 %) из 49.

При анализе хирургических осложнений по классификации Clavien–Dindo мы не получили достоверного увеличения частоты осложнений в исследуемой группе ни по частоте летальности, ни по частоте осложнений III–IV степени (табл. 5). В этой группе 1 пациент умер на 2-е сутки послеоперационного пе-

риода от острого инфаркта миокарда и у 1 возникла флегмона передней брюшной стенки.

### Лечебный патоморфоз

Частота достижения полного морфологического ответа (pCR) в контрольной группе составила 11 (13 %) пациентов, в исследуемой – 13 (13,7 %) ( $p = 0,8$ ). При оценке частоты достижения клинически значимого морфологического ответа согласно классификации Мандарда (TRG I и TRG II) в сравниваемых лечебных группах отмечено достоверное увеличение в исследуемой группе: 41,2 % против 29,8 % в контрольной ( $p = 0,04$ ).

### Адъювантная химиотерапия

При анализе приверженности к проведению АХТ в группе ХЛТ полный курс АХТ завершили лишь 31,2 % пациентов, тогда как в исследуемой – 71,2 %, тогда как в исследуемой – 71,2 %, тогда как в исследуемой – 71,2 %, тогда как в исследуемой – 71,2 %.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика пациентов двух групп

**Table 2.** Comparative characteristics of patients in the study groups

	Контрольная группа (ХЛТ), $n = 104$ Standard of care group (CRT), $n = 104$	Исследуемая группа (ИндХТ + ХЛТ + консХТ), $n = 105$ Experimental group (indCT + CRT + consCT), $n = 105$	$p$
Пол, $n$ (%): Gender, $n$ (%): женский female мужской male	42 (41) 62 (59)	34 (32) 71 (68)	0,905
Возраст, $n$ (%): Age, $n$ (%): молодой (18–44 года) young (18–44 years old) средний (45–59 лет) average (45–59 years old) пожилой (60–74 года) elderly (60–74 years old)	12 (11,5) 35 (33,7) 57 (54,8)	13 (12,4) 40 (38,1) 52 (49,5)	0,95
Расстояние от анального края, $n$ (%): Distance from anal edge, $n$ (%): 0–5 см 0–5 cm 5,1–10 см 5,1–10 cm	72 (69,2) 32 (30,8)	74 (72,5) 31 (29,5)	0,9
Медиана протяженности опухоли (мин.; макс.), мм Median extent of the tumor, (min.; max.), mm	60 (29; 115)	61 (25; 117)	0,98
Стадия сТ по классификации TNM, $n$ (%): cT stage according to the TNM classification, $n$ (%): сТ3 (CRM+) сТ4	62 (59,6) 42 (40,4)	58 (55,2) 47 (44,8)	0,87

**Примечание.** Здесь и в табл. 3–5: ХЛТ – химиолучевая терапия, индХТ – индукционная химиотерапия, консХТ – консолидирующая химиотерапия, сТ – определенный диагностическим методом первичный опухолевый очаг, TNM (tumor, nodus, metastasis) – классификация стадирования опухоли.

**Note.** Here and in Tables 3–5: CRT – chemoradiotherapy, indCT – induction chemotherapy, consCT – consolidation chemotherapy, cT – the primary tumor focus, determined by the diagnostic method, TNM (tumor, nodus, metastasis) – classification of tumor staging.

**Таблица 3.** Осложнения химиотерапии и химиолучевой терапии, *n* (%)

**Table 3.** Complications of chemotherapy and chemoradiotherapy, *n* (%)

Осложнение Complication	Контрольная группа (ХЛТ) Standard of care group (CRT)			Исследуемая группа (индХТ + ХЛТ + консХТ) Experimental group (indCT + CRT + consCT)			<i>p</i>
	I–II степень Grade I–II	III–IV степень Grade III–IV	V степень Grade V	I–II степень Grade I–II	III–IV степень Grade III–IV	V степень Grade V	
Максимальная зарегистрированная токсичность Maximum reported toxicity	24 (38,1)	3 (4,7)	0	30 (40,1)	5 (6,8)	0	–
Тошнота Nausea	1 (1,6)	0	0	11 (15)	1 (1,4)	0	0,001
Диарея Diarrhea	1 (1,6)	1 (1,6)	0	6 (8,2)	2 (2,7)	0	–
Рвота Vomiting	0	1 (1,6)	0	5 (6,8)	2 (2,7)	0	0,05
Гематологическая токсичность Hematological toxicity	1 (1,6)	0	0	9 (14,5)	1 (1,6)	0	0,05
Проктит Proctitis	23 (36)	0	0	30 (41)	0	0	–

**Таблица 4.** Оперативные вмешательства в контрольной и исследуемой группах и достигнутые полные клинические ответы (cCR)

**Table 4.** Surgical interventions in the control and study groups and achieved complete clinical responses (cCR)

Оперативное вмешательство Surgical intervention	Контрольная группа (ХЛТ) Standard of care group (CRT)	Исследуемая группа (индХТ + ХЛТ + консХТ) Experimental group (indCT + CRT + consCT)	<i>p</i>
Сфинктеросохраняющая операция, <i>n</i> (%) Sphincter-preserving operation, <i>n</i> (%)	41 (53,2)	54 (65,8)	0,05
Брюшно-промежностная экстирпация, <i>n</i> (%) Abdominal-perineal extirpation, <i>n</i> (%)	36 (46,8)	28 (34,2)	–
cCR, <i>n</i> (%)	6 (7,2)	13 (13,7)	0,07
<i>Всего, n</i> <i>Total, n</i>	83	95	–

что явилось статистически значимым ( $p = 0,05$ ). При этом в исследуемой группе 4 запланированных неоадьювантных курса ХТ прошли 95 % больных. Не начали АХТ 32,5 % пациентов в группе ХЛТ, 16 % – в исследуемой.

### Отдаленные результаты

Медиана наблюдения всех пациентов составила 36 мес. При анализе частоты возникновения местных рецидивов в группе ХЛТ выявлено 2 (1,9 %) рецидива, в группе ХЛТ + ХТ – 3 (2,8 %) (1 рецидив произошел вследствие того, что пациент оперировался в неспециализированной клинике после завершения предоперационного лечения в рамках протокола). Отдаленные метастазы в группе ХЛТ обнаружены у 20 (19,2 %) па-

циентов, в исследуемой – у 21 (19,6 %), итого без достоверной разницы. Показатели 3-летней БРВ составили 75 % в группе ХЛТ и 77 % – в группе ХЛТ + ХТ соответственно (рис. 2).

### Обсуждение

Основной целью нашей работы было увеличение показателя БРВ. В настоящий момент нами получены следующие данные – 87 % в группе ХЛТ + ХТ против 83 % в группе ХЛТ, что демонстрирует потенциальный выигрыш в увеличении данного показателя при добавлении 4 курсов неоадьювантной ХТ к стандартной ХЛТ. В настоящий момент в источниках литературы нет четких критериев необходимой схемы ХТ (CapOx, FOLFOX и др.), количества и последовательности

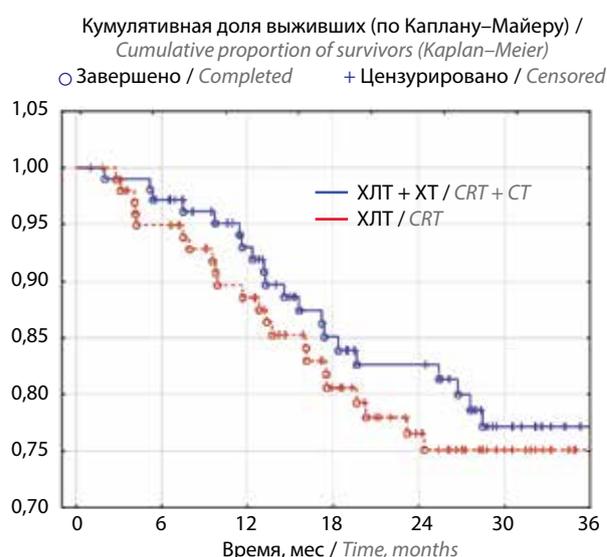
**Таблица 5.** Распределение послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo, n (%)

**Table 5.** Distribution of postoperative complications according to Clavien–Dindo classification, n (%)

Осложнение Complication	Контрольная группа (ХЛТ) Standard of care group (CRT)	Исследуемая группа (индХТ + ХЛТ + консХТ) Experimental group (indCT + CRT + consCT)	<i>p</i>
Grade I	2 (3,85)	2 (3)	0,74
Grade II	3 (5,77)	7 (10,6)	
Grade IIIa	3 (5,77)	4 (6,06)	
Grade IIIb	5 (9,62)	3 (4,55)	
Grade IVb	0	1 (1,52)	
Grade V	0	1 (1,52)	

курсов ХТ; при этом все исследования трактуются как ТНТ [8–10]. Также в метаанализе ряда работ указывается на необходимость проведения ХТ длительностью не менее 4 циклов (3 мес) в режиме CapOx, что реализовано и в нашей работе [11]. М. Gabbani и соавт. в крупном метаанализе 2022 г. проанализировали 14 рандомизированных исследований, посвященных ТНТ, в котором также приводят результаты, подтверждающие увеличение БРВ у больных с ТНТ – до 70,6 % для 3-летней выживаемости и до 65,4 % для 5-летней БРВ [12]. В нашем исследовании мы пока не достигли медианы наблюдения 5 лет.

Частота достижения клинически значимого морфологического ответа согласно классификации Мандарда (TRG I и TRG II) в сравниваемых лечебных группах показала достоверное увеличение в исследуемой группе: 41,2 % против 29,8 % в контрольной. При анализе полученных данных мы обратились к данным литературы. В ряде метаанализов, посвященных ТНТ при мРПК, были продемонстрированы перспективные результаты относительно частоты достижения pCR. Так, в метаанализе F. Petrelli и соавт. 2020 г., в который вошло 3579 больных раком прямой кишки из 28 исследований (3 ретроспективных и 25 проспективных), совокупная частота pCR составила 22,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 19,4–25,7) [13]. Также в 10 работах с доступными данными было обнаружено, что ТНТ увеличивает относительный шанс достижения pCR на 39 % (отношение рисков 1,40, 95 % ДИ 1,08–1,8;  $p = 0,01$ ). В метаанализе S. Liu и соавт. 2021 г., включавшем 8 рандомизированных исследований II–III фазы у 2196 пациентов с мРПК, было продемонстрировано значительное повышение частоты pCR по сравнению с группой стандартной ХЛТ (отношение рисков 1,77; 95 % ДИ 1,28–2,45;  $p = 0,0005$ ) [14]. Столь важное значение частоте достижения pCR придается как наиболее значимому критерию эффективности неоадьювантного лечения, который в ряде исследований показал достоверное влияние на отдаленные результаты. В метаанализе, проведенном М. Maas и соавт., оценивалось влияние pCR на показатель БРВ.



**Рис. 2.** Безрецидивная 3-летняя выживаемость (отношение рисков 1,16, 5 % доверительный интервал 0,45–0,56;  $p = 0,6$ )

**Fig. 2.** Disease-free 3-year survival (risk ratio 1.16, 5 % confidence interval 0.45–0.56;  $p = 0.6$ )

У 484 из 3105 пациентов был зарегистрирован pCR. Медиана наблюдения составила 48 мес. Показатель 5-летней БРВ соответствовал 83,3 % для пациентов, у которых был зарегистрирован pCR, и 65,6 % у пациентов без pCR ( $p = 0,0001$ ). Авторы пришли к выводу, что пациенты с pCR после ХЛТ имеют более высокие онкологические результаты, чем пациенты без pCR [15].

Помимо системной профилактики, ТНТ интенсифицирует воздействие на первичную опухоль, тем самым позволяя достичь максимального регресса. Это особенно важно для низкорасположенных новообразований, при которых необходимо выполнять сфинктеросохраняющие операции или органосохраняющее лечение; при достижении pCR – реализовать стратегию watch and wait. Н. Нама и соавт. сообщают, что после 10 лет наблюдения за пациентами, которые отказались от операции на фоне cCR, частота общей выживаемости составила 97,7 %, а частота БРВ – 84 % [16]. В современной онкопроктологии сфинктеросохраняющее/

органосохраняющее лечение — это приоритетная задача, направленная на улучшение качества жизни и социально-трудовую реабилитацию больных [17]. В нашем исследовании мы получили достоверное увеличение частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций как во всей исследуемой группе в сравнении с контрольной (58,2 % против 49,5 %,  $p = 0,05$ ), так и при поданализе групп с нижеампулярной локализацией (46,9 % против 31,4 %,  $p = 0,03$ ). Это свидетельствует о высокой эффективности достижения опухолевого регресса при интенсификации предоперационной ХЛТ 4 курсами ХТ.

Следует отметить, что приверженность к проведению АХТ не всегда адекватна (полный курс лечения завершают около 50 % пациентов, а 20–30 % и вовсе его не начинают) [18]. В нашем исследовании в группе ХЛТ полный курс АХТ завершили лишь 31,2 % больных, тогда как в исследуемой — 71,2 %, что явилось статистически значимым и подтверждается данными литературы [12]. При этом в исследуемой группе 4 запланированных неoadъювантных курса ХТ прошли 95 %. Не начали АХТ 32,5 % в группе ХЛТ, 16 % — в исследуемой.

## Заключение

Представленная в нашем исследовании программа лечения больных мРПК с использованием индукционной и консолидирующей ХТ как варианта ТНТ продемонстрировала перспективные непосредственные и отдаленные результаты лечения. Отмечено увеличение 3-летней БРВ (без статистической достоверности), а также частоты достижения клинически значимого морфологического ответа (TRG I–II). В исследуемой группе отмечено статистически достоверное увеличение частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций как во всей группе, так и у пациентов с нижеампулярной локализацией, что является социально значимым фактором, влияющим на качество жизни больных.

В июне 2024 г. было принято решение о завершении дальнейшего набора пациентов для наблюдений. С учетом мировых тенденций и данных последних исследований дальнейшие перспективы лечения пациентов с мРПК видятся в отказе от индукционной ХТ в пользу консолидирующей ХТ, увеличении курсов неoadъювантной ХТ в режиме консолидации до 4–6.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.).
2. Breugom A.J., van den Broek C.B.M., van Gijn W. et al. The value of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients after preoperative radiotherapy or chemotherapy followed by TME-surgery: the PROCTOR/SCRIPT study. *Eur J Cancer* 2013;49:1.
3. Cionini L., Sainato A., de Paoli A. et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010;96:113–4.
4. Glynne-Jones R., Chau I. Neoadjuvant therapy before surgical treatment. *EJC Suppl* 2013;11(2):45–59.
5. Rödel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:679–87.
6. Ludmir E.B., Palta M., Willett C.G. et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: an emerging option. *Cancer* 2017;123:1497–506. DOI: 10.1002/cncr.30600
7. Franke A.J., Parekh H., Starr J.S. et al. Total neoadjuvant therapy: a shifting paradigm in locally advanced rectal cancer management. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:1–12.
8. 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* 2020;22(1):29–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6
9. Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):702–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6
10. 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;40(15):1681–92. DOI: 10.1200/JCO.21.01667
11. 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
12. Gabbani M., Giorgi C., Napoli G. et al. Outcomes of locally advanced rectal cancer patients treated with total neoadjuvant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Colorectal Cancer* 2022;21(4):297–308. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.07.005
13. Petrelli F., Trevisan F., Cabiddu M. et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann Surg* 2020;271(3):440–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003471
14. Liu S., Jiang T., Xiao L. et al. Total neoadjuvant therapy versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2021;26(9):e1555–e6. DOI: 10.1002/onco.13824
15. Maas M., Nelemans P.J., 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;11:835–44.
16. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
17. 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):10. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.10
18. Cionini L., Sainato A., de Paoli A. et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010;96:S113–4.

#### Вклад авторов

А.В. Полюновский: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка материала, написание текста;  
З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев: разработка концепции и дизайна статьи;  
А.А. Трякин, М.В. Черных, А.М. Карачун, И.М. Гридасов: редактирование статьи;  
О.А. Кузнецова, И.А. Карасев, Д.В. Алексанцев, Д.В. Самсонов, Е.В. Ткаченко, Е.И. Тюряева, С.Е. Прокофьев: сбор материала.

#### Authors' contributions

A.V. Polynovsky: development of the concept and design of the article, collection, processing material and writing text;  
Z.Z. Mamedli, D.V. Kuzmichev: development of the concept and design of the article, collection of material;  
A.A. Tryakin, M.V. Chernykh, A.M. Karachun, I.M. Gridasov: article editing;  
O.A. Kuznetsova, I.A. Karasev, D.V. Aleksantsev, D.V. Samsonov, E.V. Tkachenko, E.I. Turyaeva, S.E. Prokofiev: collection of material.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Полюновский / A.V. Polynovsky: <https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>  
Д.В. Кузьмичев / D.V. Kuzmichev: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>  
А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>  
М.В. Черных / M.V. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>  
О.А. Кузнецова / O.A. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>  
И.А. Карасев / I.A. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>  
Д.В. Алексанцев / D.V. Aleksantsev: <http://orcid.org/0000-0002-6478-0005>  
А.М. Карачун / A.M. Karachun: <http://orcid.org/0000-0001-6641-7229>  
Е.В. Ткаченко / E.V. Tkachenko: <http://orcid.org/0000-0001-6375-8335>  
Е.И. Тюряева / E.I. Turyaeva: <http://orcid.org/0009-0001-4546-447X>  
Д.В. Самсонов / D.V. Samsonov: <http://orcid.org/0000-0002-2642-5440>  
И.М. Гридасов / I.M. Gridasov: <http://orcid.org/0009-0007-2933-1734>  
С.Е. Прокофьев / S.E. Prokofiev: <https://orcid.org/0009-0000-6867-4448>  
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 interest.

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Compliance with patient rights.** All patients signed informed consent to participate in the study.