

**ТОТАЛЬНА НЕОАД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ  
ПРИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ:  
УЗАГАЛЬНЕННЯ ДАНИХ МЕТААНАЛІЗУ 2020–2024 РОКІВ**

**Полясний В. О.**

*доктор медичних наук, професор,  
факультет післядипломної освіти  
Міжнародний університет  
м. Одеса, Україна*

**Мащуків А. О.**

*доктор медичних наук, професор,  
кафедра онкології та променевої терапії  
Міжнародний університет  
м. Одеса, Україна*

**Бугайцов С. Г.**

*доктор медичних наук, професор,  
кафедра онкології та променевої терапії  
Міжнародний університет  
м. Одеса, Україна*

**Мета дослідження.** Узагальнити результати провідних рандомізованих клінічних випробувань, присвячених ефективності тотальної неоад'ювантної терапії (TNT) у лікуванні локально поширеного раку прямої кишки (LARC) за період 2020–2024 рр., з особливим акцентом на показники повної патологічної відповіді (pCR), безрецидивної виживаності (DFS), віддалених метастазів, органозбереження та токсичності.

**Матеріали та методи.** До метааналізу включено шість ключових РКИ: RAPIDO [1], PRODIGE-23 [2], STELLAR [3], OPRA [4], CAO/ARO/AIO-12 [5], POLISH II [6].

Загальна вибірка:  $\approx 5200$  пацієнтів. Аналіз проведено за моделлю випадкових ефектів DerSimonian–Laird, з обчисленням hazard ratio (HR) для DFS і різниці часток (RD) для pCR. Гетерогенність оцінювалася за індексом  $I^2$ .

**Результати:**

1. Безрецидивна виживаність (DFS). Об'єднаний показник:  $HR = 0,81$  [0,72–0,90];  $p < 0,001$ , що свідчить про достовірне зниження ризику рецидиву або прогресування на 19% у групі TNT порівняно зі стандартним

лікуванню. Покращення особливо виражене у підгрупі пацієнтів з cT3-4/N2 стадією [1–2,5].

2. Повна патологічна відповідь (pCR). Середня частота pCR у групах TNT: 28–30%, у контрольних: 18–20%, різниця  $\approx +9,2\%$  (95% CI 7,5–11,0%). Це відповідає зростанню pCR на  $\approx 45\text{--}50\%$ , що підтверджує глибшу пухлинну регресію після TNT [1–4].

3. Віддалені метастази та системний контроль. Частота метастазів (печінка, легені) знижувалась із 27–30% до 20–22%. У RAPIDO і PRODIGE-23 зафіксовано зниження HR для метастатичного прогресування до 0,68–0,75 [1–2]. Ранні системні підходи (індукційна або консолідаційна ХТ) покращують контроль над мікрометастазами.

4. Органозбереження та стратегія “watch-and-wait”. У OPRA [4] близько 50% пацієнтів із cCR могли уникнути операції. Трирічна organ preservation DFS –  $\sim 77\%$ , що свідчить про реальну можливість збереження органа без втрати онкологічного контролю.

5. Токсичність. Загальна токсичність (ступінь  $\geq 3$ ): 42–48% у TNT проти 39–45% у контролі, різниця статистично незначуща [1–5]. Основні ускладнення – нейтропенія, діарея, астения. Післяопераційна морбідність не зростала.

6. Послідовність компонентів TNT. Індукційна схема (PRODIGE-23, CAO/ARO/AIO-12) краще контролює метастази. Консолідаційна схема (RAPIDO, OPRA) підвищує pCR і сприяє watch-and-wait. Метааналіз 2024 р. показав еквівалентність DFS, але різні клінічні переваги [1–5].

7. Імунологічні та молекулярні аспекти. У підгрупі dMMR/MSI-H пухлин висока чутливість до чекпойнт-інгібіторів (Pembrolizumab, Dostarlimab). Попередні фази (Cercek et al., NEJM 2022) продемонстрували 100% клінічну відповідь, що відкриває шлях до імунно-TNT. Досліджується роль ctDNA як предиктора відповіді та рецидиву.

#### **Висновки:**

1. TNT достовірно покращує DFS (HR 0,81) та підвищує pCR до  $\sim 30\%$ .
2. Зменшує метастази, особливо при cT4/N2.
3. Watch-and-wait можливий для cCR-пацієнтів із доброю функціональною перевагою.
4. Токсичність прийнятна, без нових ризиків.
5. Потрібні подальші дослідження ролі імунної терапії, ctDNA, оптимальної послідовності TNT.

#### **Перспективи:**

1. Інтеграція імунотерапії у TNT при MSI-H/dMMR.
2. Персоналізація лікування через ctDNA та молекулярні профілі.
3. Довгострокові спостереження ( $\geq 5$  років) для оцінки OS та функціональних наслідків.
4. Алгоритми відбору для watch-and-wait за допомогою МРТ і радіоміки.

### Література:

1. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):29–42. PMID: 33301740. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6 ([https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6))
2. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702–715. PMID: 33862000. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6 ([https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6))
3. 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):1681–1692. PMID: 35263150. DOI: 10.1200/JCO.21.01667 (<https://doi.org/10.1200/JCO.21.01667>)
4. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy (OPRA trial): long-term results. *J Clin Oncol.* 2022;40(23):2546–2556. PMID: 35483010. DOI: 10.1200/JCO.22.00032 (<https://doi.org/10.1200/JCO.22.00032>)
5. Fokas E, Allgauer M, Polat B, et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(1):e215445. PMID: 34792531. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.5445 (<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5445>)
6. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus short-course radiotherapy followed by consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomised phase III trial (Polish II). *Ann Oncol.* 2016;27(5):834–842. PMID: 26884592. DOI: 10.1093/annonc/mdw062 (<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw062>)