

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА: ПОИСКИ ОПТИМАЛЬНЫХ РЕШЕНИЙ

В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, Т.Н. Борисова, С.Б. Алиева, Д.С. Романов, Е.В. Тимошкина, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, Н.С. Бесова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Глебовская Валерия Владимировна, oncovalery@mail.ru

Реферат

Увеличение числа излеченных больных плоскоклеточным раком анального канала и качество их жизни напрямую связано с совершенствованием технического оснащения радиотерапевтических отделений онкологических клиник.

Более точное определение опухолевого процесса путем использования современных диагностических методов, создающих возможность максимального воздействия на опухоль и выявленные пораженные лимфоузлы с ограничением дозы на критические органы.

За 2000–2015 гг. закончили лечение 301 больной плоскоклеточным раком анального канала в стадии $T_{1-4}N_{0-3}M_{0-1}$, получавшие комплексное лечение с выполнением лучевой терапии в конвенциональном, конформном режиме, включая применение современных технологий — лучевую терапию с модуляцией интенсивности — IMRT и объемно-модулированную лучевую терапию арками — VMAT, в суммарной очаговой дозе 50–60 Гр.

Применение IMRT/VMAT в сравнении с конформной лучевой терапией позволило улучшить: непосредственные результаты: полная регрессия опухоли — 67,5 % vs 55,6 % ($p = 0,071$) и трехлетние отдаленные результаты лечения — общая выживаемость — 92,9 % vs 88,2 % ($p = 0,05$) соответственно, с тенденцией достоверности локорегионарного контроля — 89,9 % vs 81,6 % ($p = 0,179$).

Применение лучевой терапии в ее современном исполнении, с использованием современных методов визуализации позволило достичь высоких непосредственных и отдаленных онкологических результатов с определением границ опухолевого поражения и подведения планируемой дозы к первичной опухоли и пораженным лимфоузлам.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, анальный канал, лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), объемно-модулированная лучевая терапия арками — VMAT, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Глебовская В.В., Ткачев С.И., Борисова Т.Н., Алиева С.Б., Романов Д.С., Тимошкина Е.В., Мамедли З.З., Гордеев С.С., Бесова Н.С. Лучевая терапия плоскоклеточного рака анального канала: поиски оптимальных решений. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(2):19-30.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-19-30

Введение

Эпителиальный рак анального канала является редким онкологическим заболеванием. Не более 4 % опухолей толстой кишки возникают в этой анатомической зоне [1–5]. Настоящую революцию в лечении данного заболевания произвели работы

Нормана Д. Нигро (1983 г.), который показал объективные преимущества химиолучевой терапии, возможность сохранения сфинктерного аппарата у большинства пациентов. Эти результаты послужили основой для дальнейшего исследования схем комбинированного лечения плоскоклеточного рака анального канала [6].

Улучшение результатов лечения может быть связано с рядом факторов, как-то: разработкой и совершенствованием диагностических методов раннего выявления опухолей, широким использованием клинически испытанных эффективных комбинаций лучевого и лекарственного лечения, появлением новых лекарственных препаратов, а также совершенствованием технического оснащения радиотерапевтических отделений онкологических клиник. Разработка и внедрение современных технологий лучевой терапии делает необходимым изучение ее роли в лечении пациентов плоскоклеточным раком анального канала [7–11].

Материал и методы

В НМИЦ им. Н.Н. Блохина с 1980-х гг. ведутся научные исследования, направленные на улучшение результатов комплексного консервативного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала путем применения различных схем химиолучевого лечения с включением радио- и хемосенсибилизаторов. Показания к хирургическому лечению определялись низкой степенью эффекта от воздействия на опухоль проведенной лучевой и лекарственной

терапией или появлением локорегионарного рецидива [12–14].

С 2010 г. расширение и совершенствование парка оборудования радиотерапевтического отделения для проведения лучевого лечения способствовало модификации технологии облучения. Применение современных диагностических методов визуализации, в том числе мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволило создавать четкое объемное 3D представление облучаемой области и выявлять первичную опухоль и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах различных размеров и конфигураций [15–19].

Клинической базой настоящего исследования для изучения непосредственных и отдаленных результатов комплексного лечения послужили данные историй болезни, амбулаторных и лучевых карт 301 больного плоскоклеточным раком анального канала, получавших лечение в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2000 по 2015 гг. У всех больных опухоли по морфологическому строению представлены плоскоклеточным раком. Распределение пациентов по полу и возрасту было одинаковым во всех изучаемых группах, с преобладанием лиц старше 40 лет и соотношением женщин и мужчин 5:1 (рис. 1).

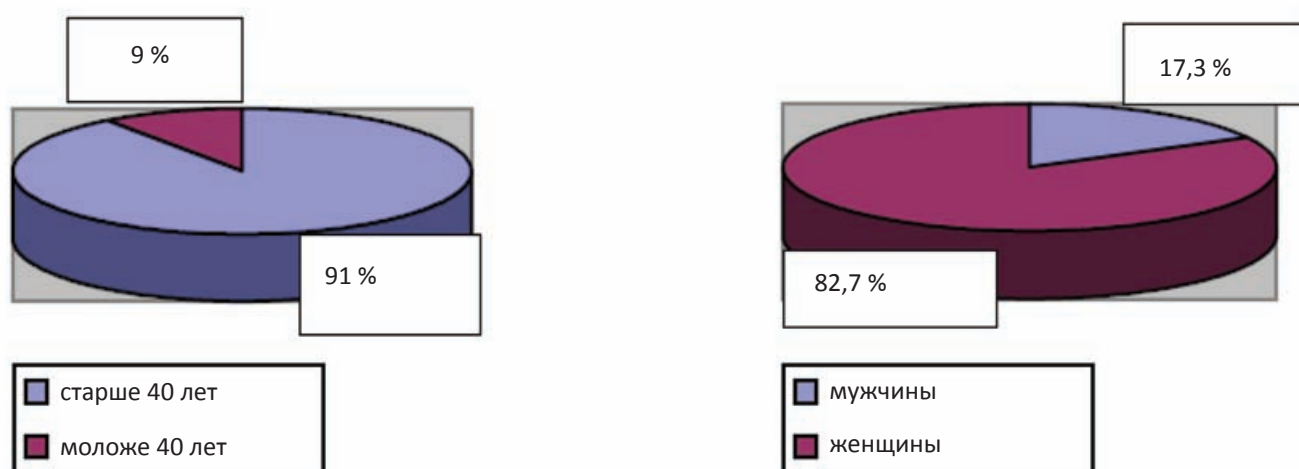


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Fig. 1. Distribution of patients by gender and age

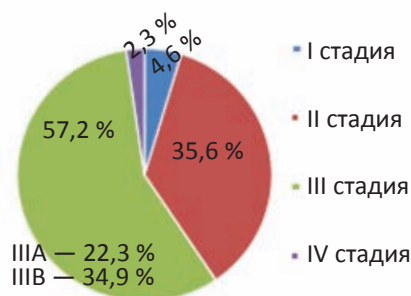


Рис. 2. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса

Fig. 2. Distribution of patients by stage of the tumor process

Превалирующую группу составили больные с местнораспространенным процессом (III/IV стадии — 59,5 %). В том числе III стадия зафиксирована в 57,2 % случаев, из них IIIB стадия составила 34,9 %, II стадия наблюдалась в 35,9 % и I стадия — в 4,6 % случаев (рис. 2).

Все больные, включенные в исследование, были разделены на три основные группы по вариантам лечения с изучением эффективности применения различных технологий лучевой терапии: от конвенциональной 2D до усовершенствованных технологий — 3D конформной лучевой терапии (conformal radiotherapy) и ее современного исполнения — лучевой терапии с модуляцией интенсивности — IMRT (intensity-modulated radiation therapy) / объемно-модулированной лучевой терапии арками — VMAT, в комбинации с химиотерапией, модификатором лучевого и лекарственного лечения. Первая группа (2D конвенциональная лучевая терапия) включала 62 (20,6 %) больных. Вторая группа (3D конформная лучевая терапия) — 110 (36,5 %) больных. Третья группа (интенсивно-модулированная ЛТ (IMRT) или объемно-модулированная лучевая терапия арками (VMAT)) — 129 (42,9 %) больных (рис. 3).

Вариант конформной лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы подразумевает последовательную

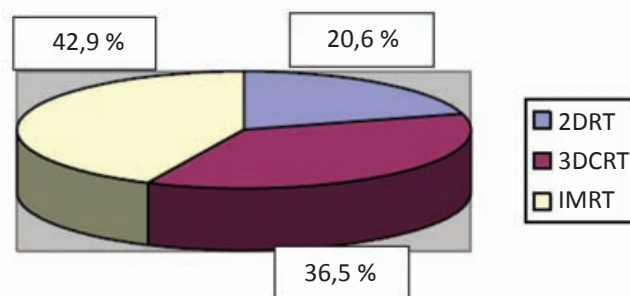


Рис. 3. Распределение больных по технологиям ЛТ: 2DRT, 3DCRT, IMRT/VMAT

Fig. 3. Distribution of patients by radiation technologies: 2DRT, 3DCRT, IMRT/VMAT

редукцию объема облучения и подведение профилактической дозы на регионарные лимфатические узлы таза в суммарной очаговой дозе (СОД) 44 Гр и радикальной дозы на первичную опухоль до СОД 60–70 Гр. Длительность курса составляет 6,5–7 нед.

С появлением современных технологий 3D конформной ЛТ, в том числе IMRT, VMAT, на основе объемного 3D планирования и применения современных диагностических методов МРТ-визуализации, появилась возможность уменьшить дозовую нагрузку на нормальные ткани с подведением максимальной дозы на первичную опухоль и выявленные метастазы в лимфоузлах, учитывать геометрические неровности тканей во время лечения, обеспечивая покрытие макро- и микроскопической зон поражения [20–22].

При классическом фракционировании дозы в объем облучения на I этапе входили зона регионарного метастазирования, первичная опухоль и пораженные лимфоузлы. При этом разовая очаговая доза (РОД) составляла 2 Гр. После подведения СОД 44 Гр производилась редукция объема облучения и лучевое воздействие продолжалось только на первичную опухоль до СОД 50–60 Гр и метастатически пораженные лимфоузлы до СОД 50–56 Гр (в зависимости от исходной распространенности заболевания) посредством дистанционного «бу-

ста» [20, 23]. Перерыв в лучевом лечении не планировался. Ограничения дозы на критические структуры определяются согласно данным QUANTEC и протокола RTOG 0529. Для каждого пациента проводится планирование индивидуализированных программ лечения с ограничением на дозолимитирующие органы. Дозная нагрузка на планируемый объем мишени (PTV — Planning Target Volume) и на критические органы представлена в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что средняя доза на мочевой пузырь, тонкую кишку, головки бедренных костей, наружные половые органы достоверно меньше при использовании технологии VMAT по сравнению с 3DCRT. В то же время достоверных различий в дозном покрытии PTV (95 %) первичной опухоли (100,6 и 100,5 % ($p = 0,709$)) и PTV (95 %) регионарных лимфатических узлов (104,74 и 103,26 % ($p = 0,086$)) между двумя исследуемыми технологиями получено не было.

Из данных табл. 2 видно, что средняя доза на критические органы, а также на регионарные лимфатические узлы достоверно меньше при использовании технологии IMRT по сравнению с 3DCRT. В то же время достоверных различий в дозном покрытии PTV (95 %) первичной опухоли (100,6 и 100,5 % ($p = 0,816$)) между двумя исследуемыми технологиями получено не было. Было выявлено достоверное уменьшение дозы радиации на критические органы мочеполовой и пищеварительной систем при технологиях IMRT и VMAT в сравнении с 3DCRT, одновременно с лучшим дозным покрытием PTV (95 %) первичной опухоли и PTV (95 %) регионарных лимфатических узлов при технологии VMAT.

Применение технологий IMRT/VMAT лучевой терапии в лечении больных плоскоклеточным раком анального канала впервые внедрено в России в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и изучается нами с 2010 г.

Таблица 1

Дозная нагрузка на планируемый объем мишени и критические органы за весь курс ЛТ (сравнение 3D CRT и VMAT технологий)

Dose load on the planned target volume and critical organs per course of radiation therapy (technologies 3D CRT and VMAT comparison)

Структура	3DCRT	VMAT	<i>p</i>
Мочевой пузырь	49,17 Гр (47–56,3 Гр)	37,23 Гр (30–55,4 Гр)	0,001
Тонкая кишка	30,9 Гр (24–42,2 Гр)	27,29 Гр (20–35,2 Гр)	0,002
Головки бедренных костей	39 Гр (35,7–47 Гр)	31,1 Гр (26,7–37,4 Гр)	0,001
Наружные половые органы	42,06 Гр (32–48,6 Гр)	30,68 Гр (12,4–38,9 Гр)	0,004
PTV (первичная опухоль)	100,6 % (99,7–101,8 %)	100,5 % (100–102 %)	0,709
PTV (лимфатические узлы)	104,74 % (102,8–106,6 %)	103,26 % (101,9–106,7 %)	0,086

Таблица 2

**Дозная нагрузка на планируемый объем мишени и критические органы
за весь курс ЛТ (сравнение 3D CRT и IMRT технологий)**

**Dose load on the planned target volume and critical organs per course of radiation therapy
(technologies 3D CRT and IMRT comparison)**

Структура	3DCRT	IMRT	p
Мочевой пузырь	49,17 Гр (47–56,3 Гр)	36,16 Гр (26,5–55,3 Гр)	0,001
Тонкая кишка	30,9 Гр (24–42,2 Гр)	26,43 Гр (19,9–33,9 Гр)	0,002
Головки бедренных костей	39 Гр (35,7–47 Гр)	31,32 Гр (26,2–39,1 Гр)	0,001
Наружные половые органы	42,06 Гр (32–48,6 Гр)	29,92 Гр (13,7–34,6 Гр)	0,001
PTV (первичная опухоль)	100,6 % (99,7–101,8 %)	100,5 % (100–103 %)	0,816
PTV (лимфатические узлы)	104,74 % (102,8–106,6 %)	102,02 % (99,31–107,5 %)	0,01

В 2014 г. данная методика была запатентована, как эффективная в лечении больных плоскоклеточным раком анального канала (патент № 2524419 от VI.2014).

Результаты

По данным многолетнего опыта НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [14, 24] и результатов зарубежных исследований, проведение хирургического этапа лечения у больных данной локализации имеет плохой прогноз с высоким риском местного и отдаленного прогрессирования.

Учитывая высокую степень лечебного патоморфоза прооперированных больных — у 69,2 % пациентов была III–IV степень, — мы пришли к выводу, что больным с частичной регрессией (менее 75 %) и стабилизацией опухоли после I этапа консервативного лечения необходимо про-

должать курс химиолучевой терапии до радикальных доз. Данные результаты обусловили целесообразность проведения радикального курса химиолучевой терапии вне зависимости от стадии опухолевого процесса. Были проанализированы непосредственные результаты комбинированного лечения 265 больных спустя 12 нед после окончания консервативного лечения (при первом диагностическом контроле), которым был проведен радикальный курс химиолучевого воздействия. С целью объективизации эффекта химиолучевого лечения непосредственные результаты классифицированы нами согласно параметрам оценки RECIST. Продemonстрировано значительное увеличение полных ответов опухоли с уменьшением частичной регрессии и стабилизации в группе IMRT/VMAT технологий. Полная регрессия опухоли наблюдается в 67,5 % в сравнении с 3D конформ-

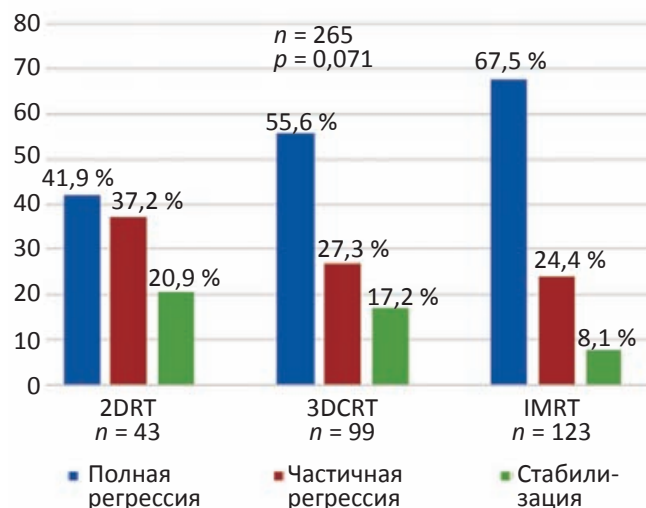


Рис. 4. Непосредственные результаты химиолучевой терапии в зависимости от технологии лучевой терапии согласно параметрам RECIST ($n = 265$)

Fig. 4. Immediate results of chemoradiotherapy depending on the radiation therapy technology according to the parameters of RECIST ($n = 265$)

ной лучевой терапией — 55,6 % ($p = 0,071$) (рис. 4).

Достоверное увеличение частоты полных ответов вне зависимости от применяемой технологии лучевой терапии было зафиксировано в группе больных, в схемах лечения которых отсутствовал перерыв во время курса лечения — 71,2 % ($p = 0,009$). Отдельно выделена неблагоприятная группа больных с наличием перерыва во время курса лечения, который достоверно чаще зафиксирован при конвенциональном — 81,4 % ($p = 0,005$) и конформном режиме лучевого воздействия — 89,9 % ($p = 0,005$) в сравнении с группой применения технологий IMRT/VMAT — 48 % (рис. 5 а, б).

На основании данных корреляционного анализа была построена прогностическая модель, позволяющая индивидуализировать и оценить показатели выживаемости. Медиана наблюдения составила 61 мес

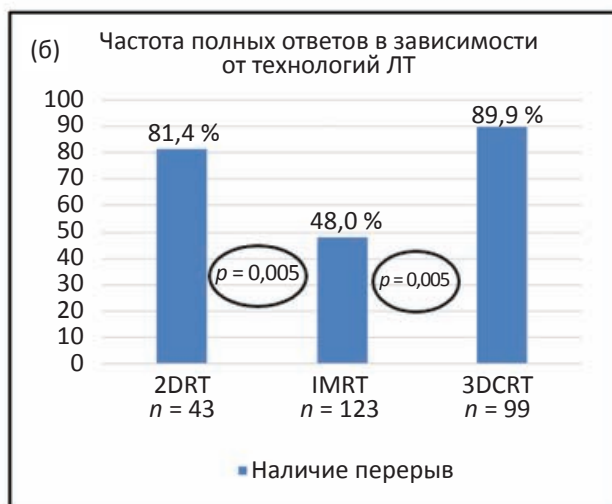
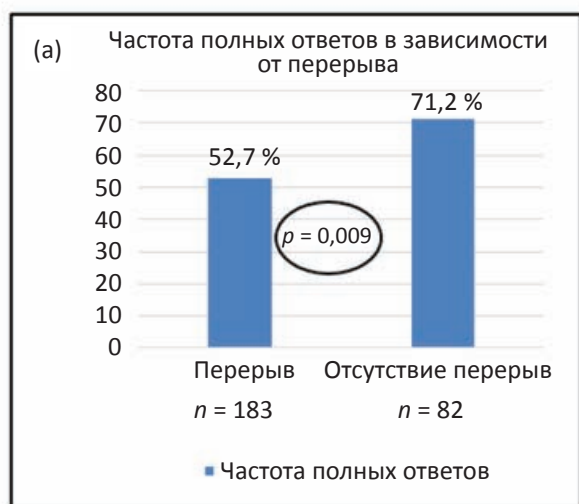


Рис. 5. Непосредственные результаты химиолучевой терапии ($n = 265$):
(а) — в зависимости от наличия/отсутствия перерыва в лечении; (б) — частота вынужденных перерывов в лечении в зависимости от технологии лучевой терапии

Fig. 5. Immediate results of chemoradiotherapy ($n = 265$):
(а) — depending on the presence/absence of a break in treatment; (б) — the frequency of forced interruptions in treatment depending on the technology of radiation therapy

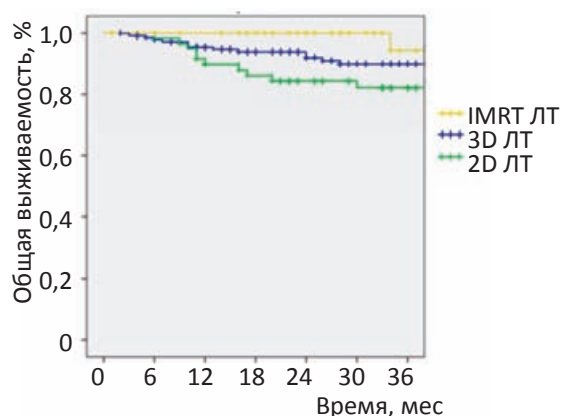


Рис. 6. Общая трехлетняя выживаемость в зависимости от технологий ЛТ

Fig. 6. Three-year overall survival depending on the radiation therapy technology

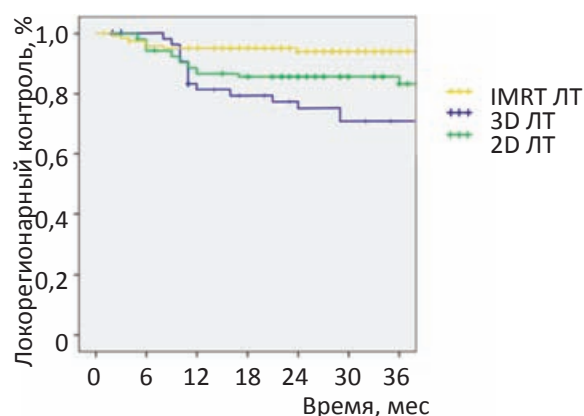


Рис. 7. Результаты трехлетнего локорегионарного контроля в зависимости от технологий ЛТ

Fig. 7. Results of a three-year locoregional control depending on the radiation therapy technology

(13–183 мес). При изучении сроков выживаемости в группе IMRT/VMAT мы ориентировались на трехлетний период наблюдения.

Передовые диагностические методы позволяют определить зону первичного поражения и метастатически пораженных лимфоузлов, а современные технологии конформной лучевой терапии, то есть IMRT и VMAT, вследствие значительного уменьшения лучевого воздействия на нормальные ткани в сравнении с конвенциональным лучевым воздействием, позволяют увеличить облучаемый объем, сохранив онкологический принцип зональности, включить в радикальную дозу помимо первичной опухоли метастатически пораженные лимфоузлы.

Это привело к достоверному увеличению результатов трехлетней выживаемости в группе IMRT/VMAT в сравнении с 3D конформной лучевой терапией, в том числе общей выживаемости — 92,9 % vs 88,2 % ($p = 0,05$) (рис. 6) и с тенденцией достоверности локорегионарного контроля — 89,9 % vs 81,6 % ($p = 0,179$) (рис. 7).

Обсуждение

Консервативное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала, преимущество которого было продемонстрировано в шести рандомизированных исследованиях, заключается в комбинированном методе с использованием лучевой терапии и химиотерапии препаратами 5-фторурацилом и митомицином С. Однако это лечение по-прежнему связано с высокой степенью токсичности. Попытки снизить частоту осложнений путём изменения режима химиотерапии привели к снижению эффективности лечения [25–27]. Было показано, что комбинация лучевой терапии и химиотерапии приводит к увеличению безрецидивной выживаемости (протокол RTOG 8704), но часто с выраженными как острыми, так и поздними осложнениями ввиду высоких суммарных доз лучевой терапии при выполнении ее в конвенциональном режиме с длительным перерывом между этапами лечения, в связи с необходимостью применения большого объема облучаемых тканей для включения всех необходимых лимфатических коллекторов.

Другой подход для уменьшения побочных эффектов химиолучевой терапии — применение более совершенных технологий лучевой терапии. Наиболее крупные протоколы RTOG 9811 и АСТ II основаны на 3D конформной лучевой терапии, применение которой продемонстрировало высокие результаты с эскалацией дозы лучевой терапии более 50 Гр и ограничением перерывов во время лечения, что объясняет увеличение пятилетней безрецидивной выживаемости до 68 % при ранних формах заболевания и до 58 % при местнораспространенных стадиях (RTOG 9811). Еще более высокие показатели безрецидивной выживаемости в исследовании АСТ II, в котором лучевая терапия проводилась без перерыва, что позволило добиться увеличения трехлетней безрецидивной выживаемости до 75 % [7, 26]. Таким образом, основываясь на результатах опубликованных кооперированных рандомизированных исследований, можно заключить, что в среднем у 30 % больных выявляют продолженный рост или рецидив заболевания в достаточно короткий промежуток времени после окончания курса химиолучевой терапии. Прослеживается четкая взаимосвязь между проведением лучевой терапии в конформном 3D режиме с улучшением переносимости курса лечения, уменьшением числа вынужденных перерывов в сравнении с применением конвенциональной лучевой терапии. Доказательств преимущества неoadъювантной химиотерапии нет, но ее можно использовать в случаях осложненного развития заболевания (наличия абсцесса или свища) [3].

Исследование L. Kachnic et al [9] включало 43 пациента, которым курс лучевой терапии проводили единым планом в комбинации с химиотерапией. При выборе режима химиотерапии чаще всего применялись два цикла 5ФУ (1000 мг/м²/сут с 96-часовой инфузией, 1–5 дни и 29–33 дни DP-IMRT) и ММС (10 мг/м² в виде болюса, 1 и 29 день DP-IMRT) — у 35 пациентов. При анализе частоты проявления

ранней токсичности III степени десквамация кожи была отмечена только в 10 % случаев. Токсичность в органах желудочно-кишечного тракта зафиксирована в 7 % случаев, мочевыделительной системы — также в 7 % случаев. Однако острая гематологическая токсичность отмечена в 65 % случаев, что привело к перерыву в лечении 17 больных (40 %). Локальный контроль в течение 2 лет составил 95 %, двухлетняя общая выживаемость — 94 %.

В проспективном исследовании Ali Hosni et al [8] лечение проведено 101 пациенту. Медиана наблюдения составила 56,5 мес; из включенных в исследование пациентов 49,5 % мужчин. Превалирующую группу составили больные с местнораспространенным процессом первичной опухоли (T₃/T₄) — 34,7 и 35,6 % соответственно у всех больных с N +. Все пациенты получали лучевую терапию IMRT. Средняя доза облучения составила 63 Гр. Режим химиотерапии был 5-фторурацил / митомицин-С (недели 1 и 5). Были проанализированы пятилетние показатели: общая выживаемость составила 83,4 %; безрецидивная выживаемость — 75,7 %; локальное прогрессирование выявлено в 13,9 % наблюдений (у пациентов с опухолью небольшого размера T₁₋₂ и местнораспространенным процессом с T₃₋₄ оно составило 0 и 39,2 % соответственно). Рецидивы первичной опухоли зафиксированы у 14 больных, которым была подведена суммарная доза 63 Гр, а опухоли по размеру составляли не менее 5 см и находились в большом объеме дозы облучения; регионарное прогрессирование зафиксировано в 4,6 % случаев; отдаленное метастазирование выявлено в 5 % случаев.

Наше исследование на большом клиническом материале продемонстрировало, что применение современных технологий IMRT/VMAT конформной лучевой терапии, объем воздействия которой обоснован данными мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, в комбинации с химиотерапией является в настоящее вре-

мя методом выбора у больных плоскоклеточным раком анального канала.

Подводя сравнительную оценку эффективности лечения больных плоскоклеточным раком анального канала можно отметить, что более высокие ближайшие результаты лечения явились следствием более выраженного местного противоопухолевого эффекта, обусловленного сочетанным применением современных диагностических методов, современных технологий конформной лучевой терапии с избирательным увеличением дозы на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфоузлы.

Заключение

Лучевая терапия с модуляцией интенсивности в сравнении с 3D конформной лучевой терапией позволила достичь лучшей конформности и гомогенности дозового распределения, создала возможность подведения радикальных доз к опухоли и пораженным лимфоузлам с формированием объема облучения любого размера и формы, а также позволила достоверно уменьшить лучевую нагрузку на критические структуры.

Полученные непосредственные и отдаленные результаты позволяют рекомендовать программу комплексного химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком анального канала к широкому внедрению в практическое здравоохранение в радиотерапевтические клиники Российской Федерации, имеющие современное диагностическое (компьютерная томография, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография) и лечебное оборудование (современные линейные ускорители электронов с многосекторными коллиматорами, возможность осуществлять верификацию положения пациента и облучаемого объема на столе с помощью компьютерной томографии в коническом пучке) с возможностью применения эффективной лекарственной терапии.

Список литературы / References

1. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. *Cancer*. 2004;101:281–8. DOI: 10.1002/cncr.20364.
2. Wilkinson JR, Morris EJ, Downing A, Finan PJ, Aravani A, Thomas JD, Sebag-Montefiore D. The rising incidence of anal cancer in England 1990–2010: a population-based study. *Colorectal Dis*. 2014;16:234–9. DOI: 10.1111/codi.12553.
3. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:516–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70086-X.
4. Рыбаков Е.Г. Диагностика и лечение эпидермоидных новообразований ано-перианальной области. Дисс. докт. мед. наук. 2008. [Rybakov EG. Diagnosis and treatment of epidermoid neoplasms of the anoperianal region. Dr. Sci. Med. 2008. (In Russ.)].
5. Valentini V, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiotherapy Oncology*. 2008;87:449–74.
6. Nigro ND, Seydel HG, Considine B Jr, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51:1826–9.
7. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98–11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/ mitomycin versus fluorouracil/ cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30:4344–51.
8. Ali Hosni, et al. The ongoing challenge of large anal cancers: prospective long term outcomes of intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy. *Radiation Medicine Program, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON, Canada*. *Oncotarget*, 2018;9(29):20439–50.
9. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappen J, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86:27-33. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.023.
10. Cozzi L. Radiation therapy of anal canal cancer: from conformal therapy to volumetric modulated arc therapy. BMC Cancer. 2014;14(1):833.
 11. Ткачев СИ, Барсуков ЮА, Трофимова ОП, Назаренко АВ, Царюк ВФ, Глебовская ВВ. Полирадиомодификация — перспективный вариант улучшения результатов комбинированного лечения больных злокачественными опухолями. Радиационная онкология и ядерная медицина. 2011(1):7-13. [Tkachev SI, Barsukov Yu.A., Trofimova OP, Nazarenko AV, Tsaryuk VF, Glebovskaya VV. Polyradiomodification is a promising option for improving the results of combined treatment of patients with malignant tumors. Radiation Oncology and Nuclear Medicine. 2011;(1):7-13. (In Russ.)].
 12. Голдобенко ГВ, Кныш ВИ, Ткачев СИ, Тимофеев ЮМ, Перевошиков АГ, Юрьева ТВ. Терморрадиотерапия плоскоклеточного рака прямой кишки. Советская медицина. 1987;(12):35-8. [Goldobenko GV, Knysh VI, Tkachev SI, Timofeev YuM, Perevoshchikov AG, Yuryeva TYu. Thermoradiotherapy of squamous cell carcinoma of the rectum. Soviet Medicine. 1987;(12):5-8. (In Russ.)].
 13. Малихов АГ. Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. Дисс. канд. мед. наук. 2003. [Malikhov AG. Combined and comprehensive treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. PhD Med. 2003. (In Russ.)].
 14. Ткачев СИ. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местнораспространенных новообразований. Дисс. докт. мед. наук. 1994. [Tkachev SI. The combined use of radiation therapy and local hyperthermia in the treatment of locally advanced neoplasms. Dr. Sci. Med. 1994. (In Russ.)].
 15. Mell LK, Schomas DA, Salama JK, et al. Association between Bone Marrow Dosimetric Parameters and Acute Hematologic Toxicity in Anal Cancer Patients Treated with Concurrent Chemotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(5):1431-7.
 16. Freese C, Sudhoff M, Lewis LM, et al. The Volume of PET-Defined, Active Bone Marrow Spared Predicts Acute Hematologic Toxicities in Anal Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. October 1, 2017;99(2)Suppl.:E148-E149.
 17. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(3):353-62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
 18. Mahantshetty U, Krishnatry R, Chaudhari S, Kanaujia A, et al. Comparison of 2 Contouring Methods of Bone Marrow on CT and Correlation with Hematological Toxicities in Non-Bone-Marrow-Sparing Pelvic Intensity-Modulated Radiotherapy with Concurrent Cisplatin for Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(8):1427-34.
 19. Myerson RJ, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74:824-30.
 20. Глебовская ВВ, Ткачев СИ, Расулов АО. Результаты комплексного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала с использованием передовых технологий радиотерапии. Вопросы онкологии. 2015(4):656-60. [Glebovskaya VV, Tkachev SI, Rasulov AO. The results of the complex treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal using advanced radiotherapy technologies. Problems in Oncology. 2015;(4):656-60. (In Russ.)].
 21. Глебовская ВВ, Ткачев СИ, Назаренко АВ, Трофимова ОП, Булычкин ПВ, Тимошкина ЕВ и др. Стресс-переломы — редкое осложнение? Собственные наблюдения при современных методах диагностики и лучевой терапии. Медицинский алфавит. Серия журналов «Диагностика и онкотерапия». 2018;1(10). [Glebovskaya VV, Tkachev SI, Nazarenko AV, Trofimova OP, Bulychkin PV, Timoshkina EV, et al. Is stress-fracture a rare complication? Own observations with modern diagnostic methods and radiation therapy. Medical Alphabet. A series of magazines «Diagnosis and Oncotherapy.» 2018;1(10). (In Russ.)].
 22. Lawton C, Michalski J, El-Naqa I, Buyyounouski M, Lee WR, Menard CM. RTOG GU radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74:383-7.
 23. Ткачев СИ, Глебовская ВВ, Язгунович ИП. Современная технология подготовки и проведения лучевой терапии больных плоскоклеточным раком анального канала. Онкологическая колопроктология. 2013(3):48-53. [Tkachev SI, Glebovskaya VV, Yazhgunovich IP. Modern technology for the preparation and conduct of

radiation therapy for patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncological Coloproctology*. 2013;(3):48-53. (In Russ.).

24. Тимофеев ЮМ. Злокачественные опухоли анального канала. Дисс. докт. мед. наук. 1990. [Timofeev YuM. Malignant tumors of the anal canal. Dr. Sci. Med. 1990. (In Russ.).]
25. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527-39.
26. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. US Intergroup Anal Carcinoma Trial: Tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1116-21.
27. Tepper JE, Wang AZ. Improving local control in rectal cancer: radiation sensitizers or radiation dose. *J Clin Oncol*. 2010(28):1623-32.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Article was prepared with equal participation of the authors.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторах

Глебовская Валерия Владимировна — д.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 6077-2405, AuthorID: 787579.

Ткачёв Сергей Иванович — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 2150-6017, AuthorID: 863806.

Борисова Татьяна Николаевна — к.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 3210-5408, AuthorID: 847719.

Алиева Севил Багатуровна — д.м.н., в.н.с. отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 9204-1100, AuthorID: 130311.

Романов Денис Сергеевич — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 1662-8411, AuthorID: 904545.

Тимошкина Екатерина Валерьевна — врач отделения радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Мамедли Заман Заурович — к.м.н., зав. хирургическим отделением НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 8124-4255, AuthorID: 802783.

Гордеев Сергей Сергеевич — к.м.н., врач хирургического отделения НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 6577-5540, AuthorID: 841348.

Бесова Наталия Сергеевна — к.м.н., с.н.с. химиотерапевтического отделения НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-код: 7464-5830, AuthorID: 274379.

RADIOTHERAPY

**Radiotherapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal:
Search for Optimal Solutions****V.V. Glebovskaya, S.I. Tkachev, T.N. Borisova, S.B. Alieva, D.S. Romanov, E.V. Timoshkina,
Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeev, N.S. Besova**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478

Abstract

The increase in the number of cured patients with squamous cell anal carcinoma and the quality of life is directly related to the improvement of radiotherapy departments technical equipment in oncological clinics.

Main goals are more accurate determination of the tumor volume by using modern diagnostic methods, and creating the possibility of maximum impact on the tumor and identified affected lymph nodes while limiting dose to organs at risk.

During the period from 2000 to 2015, 301 patients with squamous cell anal carcinoma, stage $T_{1-4}N_{0-3}M_{0-1}$, were complex treated by radiation therapy with 2DRT, 3DCRT, or IMRT/VMAT in a total dose of 50–60 Gy.

The use of IMRT / VMAT in comparison with conformal radiation therapy allowed to improve: immediate results (complete tumor regression) 67.5 vs 55.6 % ($p = 0.071$) and 3-year long-term treatment results (overall survival) 92.9 vs 88.2 % ($p = 0.05$), respectively, with a tendency for the reliability of local-regional control 89.9 vs 81.6 % ($p = 0.179$).

The use of radiation therapy in its modern version, using modern imaging methods allowed to achieve high immediate and long-term oncological results with the definition of the boundaries of the tumor lesion and summing the planned dose to the primary tumor and the affected lymph nodes.

Key words: *squamous cell carcinoma, anal canal, intensity-modulated radiation therapy (IMRT), volume modulated arc therapy (VMAT), magnetic resonance imaging (MRI)*

For citation: Glebovskaya VV, Tkachev SI, Borisova TN, Alieva S B, Romanov DS, Timoshkina EV, Mamedli ZZ, Gordeev SS, Besova NS. Radiotherapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: Search for Optimal Solutions. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(2):19-30. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-19-30

Information about the authors:

V.V. Glebovskaya, <https://orcid.org/0000-0002-8062-570X>

S.I. Tkachev, <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>, sitkachev@gmail.com

S.B. Alieva, <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>, drsevil@mail.ru

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

N.S. Besova, <https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>