

Для цитирования: *Невольских А.А., Михалёва Ю.Ю., Авдеенко В.А., Титова Л.Н., Березовская Т.П., Гулидов И.А., Петров Л.О., Иванов С.А., Каприн А.Д.* Результаты лучевой терапии в сочетании с капецитабином и оксалиплатином в лечении больных плоскоклеточным раком анального канала: непосредственные и отдаленные результаты. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(4): 22–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-22-33

For citation: *Nevolskikh A.A., Mihaleva Y.Y., Avdeenko V.A., Titova L.N., Berezovskaya T.P., Gulidov I.A., Petrov L.O., Ivanov S.A., Kaprin A.D.* Immediate and long-term results of radiation therapy in combination with capecitabine and oxaliplatin in the treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anus. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(4): 22–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-22-33

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С КАПЕЦИТАБИНОМ И ОКСАЛИПЛАТИНОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ АНАЛЬНОГО КАНАЛА: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

**А.А. Невольских<sup>1,2</sup>, Ю.Ю. Михалёва<sup>1</sup>, В.А. Авдеенко<sup>2</sup>, Л.Н. Титова<sup>1</sup>,  
Т.П. Березовская<sup>1</sup>, И.А. Гулидов<sup>1</sup>, Л.О. Петров<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1,3</sup>,  
А.Д. Каприн<sup>3,4,5</sup>**

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10<sup>1</sup>

Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 249034, Калужская область, г. Обнинск, тер. Студгородок, 1.

E-mail: avdeenko.vita@yandex.ru<sup>2</sup>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия<sup>3</sup>

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6<sup>3</sup>

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>4</sup>

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3<sup>4</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия<sup>5</sup>

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4<sup>5</sup>

### Аннотация

**Введение.** Плоскоклеточный рак анального канала (ПРАК) является редкой локализацией в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями во всем мире. Современным стандартом лечения ПРАК является сочетание лучевой терапии (ЛТ) с химиотерапией митомицином или цисплатином с препаратами фторпиримидинового ряда. Один из эффективных лекарственных режимов с меньшим профилем токсичности – сочетание оксалиплатина и капецитабина в комбинации с ЛТ. **Цель исследования** – ретроспективная оценка результатов комбинированного лечения 74 пациентов с ПРАК с использованием препаратов оксалиплатин и капецитабин. **Методы.** В исследование включены 74 пациента (мужчины – 12,2 %, женщины – 87,8 %) с ПРАК I–III стадии. Всем больным проводили мегавольтную конвенциональную ЛТ до СОД 50 Гр (2×25) и бустом 10 Гр на зону анального канала. С 1 по 14-й и с 22 по 36-й дни облучения назначали пероральный прием капецитабина в дозе 825 мг/м<sup>2</sup> дважды в день в сочетании с внутривенным введением оксалиплатина 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 22, 29-й дни ЛТ. При наличии остаточной опухоли через 6 мес после завершения ХЛТ выполняли хирургические вмешательства. **Результаты.** ЛТ во всех случаях завершена в полном объеме, завершенность химиотерапии составила 78,4 % больных. Лучевые реакции отмечены у всех пациентов, однако реакции III–IV степени – у 11 (14,9 %) больных. В группу динамического наблюдения включены 64 (86,5 %) пациента с полным клиническим ответом. Оценка поздних лучевых повреждений по шкале RTOG (LENT SOMA) проведена у 49 пациентов. У 48 (98,0 %) больных было отмечено хотя бы одно лучевое поврежде-

ние, в том числе осложнения III–IV степени зарегистрированы у 12 (24,5 %) пациентов. Постлучевые изменения костной ткани отмечены у 19 (38,8 %) пациентов, 7 больным потребовалось эндопротезирование тазобедренных суставов. При медиане наблюдения 40 мес (3–82) кумулятивная 3-летняя частота местных рецидивов, общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость составили  $15,3 \pm 4,5$ ;  $73,7 \pm 5,7$  и  $53,5 \pm 6,4$  % соответственно, **Заключение.** Комбинированное лечение ПРАК, основанное на сочетании ЛТ с химиотерапией препаратами оксалиплатин и капецитабин, удовлетворительно переносится пациентами. Необходимы дополнительные клинические исследования с использованием данного режима химиотерапии в сочетании с современными методиками ЛТ.

**Ключевые слова:** рак анального канала, плоскоклеточный рак, химиолучевая терапия, капецитабин, оксалиплатин.

## IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF RADIATION THERAPY IN COMBINATION WITH CAPECITABINE AND OXALIPLATIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ANUS

A.A. Nevolskikh<sup>1,2</sup>, Y.Y. Mihaleva<sup>1</sup>, V.A. Avdeenko<sup>2</sup>, L.N. Titova<sup>1</sup>,  
T.P. Berezovskaya<sup>1</sup>, I.A. Gulidov<sup>1</sup>, L.O. Petrov<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1,3</sup>, A.D. Kaprin<sup>3,4,5</sup>

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia<sup>1</sup>

10, Zhukov St., 249031, Obninsk, Russia<sup>1</sup>

Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – National Research Nuclear University MEPhI,

Obninsk, Russia. E-mail: avdeenko.vita@yandex.ru<sup>2</sup>

1, Studgorodok St., 249034, Kaluga region, Obninsk, Russia<sup>2</sup>

RUDN University, Moscow, Russia<sup>3</sup>

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia<sup>3</sup>

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia<sup>4</sup>

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia<sup>4</sup>

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia<sup>5</sup>

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia<sup>5</sup>

### Abstract

**Introduction.** The current standard of care is concurrent radiation therapy (RT) and chemotherapy with mitomycin or cisplatin in combination with fluoropyrimidine drugs. One possible option for effective chemotherapy regimens with a lower toxicity is the combination of oxaliplatin and capecitabine with RT. **The purpose of the study:** a retrospective evaluation of the results of combined treatment of 74 patients with squamous cell carcinoma of the anus (SCCA) with the use of oxaliplatin and capecitabine. **Material and Methods.** The study included 74 patients (men – 12.2 %, women – 87.8 %) with stage I–III SCCA. All patients underwent megavolt photon RT (2×25), a cumulative dose of 50 Gy and a boost of 10 Gy to the anal canal. From days 1 to 14 and from days 22 to 36 of RT, capecitabine was administered orally at a dose of 825 mg/m<sup>2</sup> twice a day in combination with intravenous administration of oxaliplatin 50 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8, 22, and 29 of RT. If a residual tumor 6 months after completion of chemoradiotherapy was found, patients underwent surgery. **Results.** All 74 patients underwent RT with a cumulative dose of 60 Gy. Chemotherapy, according to the protocol, was completed in 58 (78.4 %) patients. Grade 3–4 toxicity was noted in 11 (14.9 %) patients. In 64 patients (86.5 %), a complete clinical response was registered. At least one late radiation side effects according to the RTOG (LENT SOMA) scale was noted in 48 (98.0 %) patients, including grade 3–4 complications in 12 (24.5 %) patients. With a median follow-up of 40 months (3–82) cumulative three-year local recurrence rate, overall and relapse-free survival were  $15.3 \pm 4.5$  %,  $73.7 \pm 5.7$  % and  $53.5 \pm 6.4$  %, respectively. **Conclusion.** Combined treatment of SCCA, based on the combination of RT with chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine, is feasible and has acceptable acute toxicity. Additional clinical studies are needed using this chemotherapy regimen in combination with modern RT techniques.

**Key words:** anal cancer, squamous cell carcinoma, chemoradiotherapy, capecitabine, oxaliplatin.

## Введение

Рак анального канала является одной из редких локализаций в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире, составляя 1–3 % от всех впервые установленных новообразований желудочно-кишечного тракта [1–3]. Наиболее распространенным гистологическим типом является плоскоклеточный рак анального канала (ПРАК), который регистрируется в 0,5–2,0 случаях на 100 000 населения. К сожалению, говорить об истинных показателях заболеваемости и смертности от рака анального канала на территории Российской Федерации не представляется возможным, так как злокачественные новообразования данной локализации регистрируются в российском канцер-регистре совместно с опухолями прямой кишки и ректосигмоидного соединения [4].

Заболеваемость ПРАК ассоциируется со стереотипом полового поведения, фоновыми заболеваниями аногенитальной области, диспластическими изменениями шейки матки и полового члена [5, 6]. При этом ведущим фактором риска многие авторы считают высокую заболеваемость населения вирусом папилломы человека (ВПЧ). На данный момент 16 и 18 типы ВПЧ являются наиболее онкогенными за счет повышенной экспрессии онкопротеинов E6 и E7, вызывающих усиление активности ДНК-метилтрансферазы, сопровождающееся гиперметилированием промоторов генов – супрессоров опухолевого роста, что приводит к клеточной трансформации и онкогенезу [7, 8].

Хирургический метод лечения при ПРАК, в отличие от других опухолей желудочно-кишечного тракта, не является основным и применяется на первом этапе только в случаях наличия осложнений (непроходимость, свищи, кровотечение) либо для профилактики возникновения осложнений в процессе химиолучевой терапии (ХЛТ). Стандартом лечения больных I–III стадии во всем мире является лучевая терапия (ЛТ) в дозе 50–60 Гр в сочетании с 5-фторурацилом и митомицином [9, 10]. Следует отметить, что альтернативные режимы химиотерапии, основанные на препаратах платины, не показали существенных преимуществ ни в улучшении показателей полного клинического ответа, ни в снижении частоты токсических реакций [11, 12] и рекомендуются к применению при невозможности проведения химиотерапии с использованием митомицина. В ряде клинических исследований показана возможность замены внутривенной инфузии 5-фторурацила на капецитабин без ухудшения эффективности лечения, при этом со снижением уровня гематологической токсичности [13–15].

В настоящее время поиск новых эффективных лекарственных режимов с меньшим профилем токсичности продолжается. Одним из возможных вариантов является сочетание оксалиплатина и капецитабина в комбинации с ЛТ. В работе

C. Eng et al. [16], исследовавших непосредственную эффективность ЛТ в дозе 45–59,2 Гр в сочетании с химиотерапией в режиме XELOX, у 20 больных ПРАК во всех случаях был получен полный ответ на лечение.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России – лучевая терапия при ПРАК в суммарной очаговой дозе 60 Гр в сочетании с химиотерапией препаратами оксалиплатин и капецитабин проводится с 2015 г.

**Целью исследования** является ретроспективная оценка результатов лечения 74 больных ПРАК с использованием данного режима.

## Материал и методы

В исследование включены 74 пациента с ПРАК I–III стадии (UICC, 8-я версия, 2018), которым в период с июня 2015 г. по июль 2021 г. была проведена ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр в сочетании с химиотерапией препаратами оксалиплатин и капецитабин (табл. 1). Соотношение мужчин и женщин – 12,2 и 87,8 %. Возраст больных колебался от 35 до 84 лет (медиана – 56).

Первичное обследование больных помимо стандартных лабораторных и инструментальных методов диагностики включало ректороманоскопию и МРТ органов малого таза с целью оценки местной распространенности процесса, а также СКТ органов брюшной полости и грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования. При отсутствии нарушений проходимости желудочно-кишечного тракта пациентам проводили колоноскопию для исключения другой патологии толстой кишки.

Расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли колебалось в диапазоне от 0 до 4,5 см (медиана – 1,0 см). Размер опухоли составлял от 1,0 до 8,0 см в наибольшем измерении (медиана – 4 см). У большинства пациентов имелась III клиническая стадия заболевания (n=52). У 4 больных инвазивный рак анального канала выявлен при плановом гистологическом исследовании после хирургических вмешательств на перианальной области (геморроидэктомия, удаление кондилом). В результате при дальнейшем обследовании у всех этих пациентов установлена III клиническая стадия.

Сопутствующая патология имелась у 58,1 % больных (табл. 2) и наиболее часто была представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями, эндокринными нарушениями и первично-множественными формами онкологических новообразований. У 11 пациентов (14,9 %) имелось 2 и более сопутствующих заболевания. Декомпрессионная (превентивная) колостома перед началом химиолучевой терапии (ХЛТ) была сформирована у 6 пациентов (8,1 %).

Всем больным ПРАК проводили мегавольтную конвенциональную ЛТ на линейных ускорителях Philips SL-20 или Philips SL-75 методикой четырехпольного изоцентрического облучения разовой оча-

Таблица 1/Table 1

**Клиническая характеристика больных (n=74)  
Clinical characteristics of patients (n=74)**

Параметры/Parameters	Число больных/ Number of patients
Пол/Gender	
Мужчины/Males	9 (12,2 %)
Женщины/Females	65 (87,8 %)
Медиана возраста, годы/Median age, years	56 (35–84)
Медиана индекса массы тела, кг/м <sup>2</sup> /Median body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26,6 (17,7–44,6)
Медиана расстояния от анального края до нижнего полюса опухоли, см/ Distance from the anal verge to the distal tumor margin, cm	1,0 (0–4,5)
Медиана протяженности опухоли, см/Median tumor extent, cm	4 (1,0–8,0)
Стадия клиническая (cTNM)/Clinical stage (cTNM)	
I	6 (8,1 %)
IIA	15 (20,3 %)
IIB	2 (2,7 %)
IIIA	19 (25,7 %)
IIIB	5 (6,8 %)
IIIC	27 (36,5 %)
Категория cT/Category cT	
T1	9 (12,2 %)
T2	31 (41,9 %)
T3	20 (27,1 %)
T4	14 (18,9 %)
Состояние лимфатических узлов (cN)/Lymph nodes involvement (cN)	
N0	28 (37,8 %)
N1x	1 (1,4 %)
N1a	40 (54,1 %)
N1b	–
N1c	5 (6,8 %)

Таблица 2/Table 2

**Сопутствующие заболевания  
Concomitant diseases**

Заболевания/Diseases	Число больных/ Number of patients
Онкологические/Cancer	7 (9,5 %)
Сердечно-сосудистые/Cardiovascular	30 (40,5 %)
Пулмональные/Pulmonals	2 (2,7 %)
Урологические/Urological	1 (1,4 %)
ЦНС/CNS	2 (2,7 %)
Эндокринные/Endocrine	7 (9,5 %)
Гинекологические/Gynecological	3 (4,1 %)
Желудочно-кишечный тракт/Gastrointestinal tract	5 (6,8 %)

говой дозой 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 50 Гр. В зону 95 % изодозы включали первичную опухоль и основные лимфатические коллекторы: лимфатические узлы параректальной клетчатки, по ходу общей и внутренней подвздошной артерии, паховые и obturatorные лимфатические узлы. Размеры передне-задних полей составляли 12–15×16–18 см, ширина полей – на 1 см снаружи от тазового кольца, высота полей: верхний край – на уровне L5-S1, нижний край – 2,5 см ниже заднего прохода и опухоли. Размеры боковых полей были в пределах 10–12×16–18 см, ширина полей – от ко-

стей крестца до внутреннего края лобковой кости, высота идентична передне-задним полям.

На следующем этапе проводили буст на опухоль анального канала в разовой очаговой дозе 2 Гр до СОД 10 Гр. Лечение проходило в статическом режиме с 4 полей с углами наклона головки ускорителя на 40–45° или в режиме двухсекторной ротации с углом качания 100–120°. Размеры полей зависели от первоначальных размеров опухоли. Общая доза на анальный канал составляла 60 Гр. Энергия тормозного излучения ускорителя 6–18 МэВ, 100 % мишени располагались в пределах 90 % изодозы.

С 1 по 14-й и с 22 по 36-й дни облучения всем пациентам назначали пероральный прием капецитабина в дозе 825 мг/м<sup>2</sup> дважды в день в сочетании с внутривенным введением оксалиплатина 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 22, 29-й дни ЛТ.

После завершения ХЛТ все пациенты в течение 6 мес находились под динамическим наблюдением, включавшим такие методы диагностики, как ректальное пальцевое исследование, колоноскопия, МРТ органов малого таза, а также СКТ органов брюшной полости и грудной клетки. При наличии остаточной опухоли через 6 мес после завершения ХЛТ или прогрессирования опухоли, зарегистрированной в более ранние сроки, больным выполняли хирургические вмешательства в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. В случае полной регрессии опухоли и регионарных лимфатических узлов больные считались излеченными, хирургическое лечение в таких случаях не выполнялось, и всем пациентам рекомендовали последующее динамическое наблюдение.

Для оценки ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений (осложнений) использовали шкалу RTOG [17]. Степень тяжести поздних постлучевых изменений костной ткани оценивали по шкале LENT SOMA [18]. Характер и частоту хирургических осложнений регистрировали согласно общепринятой классификации Clavien–Dindo.

Для статистической обработки применяли биомедицинские коммерческие пакеты Prism 3.1 и InStat (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA). При описательной статистике основные параметры представлены в виде медиан ряда значений показателей, в скобках указаны минимальные и максимальные значения. Оценку уровня статистической значимости различий между показателями проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Анализ выживаемости больных производили по методу Kaplan–Meier. При оценке показателей общей вы-

живаемости «событием» считали смерть пациента от любой причины. При расчете безрецидивной выживаемости считали «событием» местный рецидив, отдаленное метастазирование или смерть пациента. При расчете выживаемости без неблагоприятных исходов «событием» считали отсутствие ответа на ХЛТ, местный рецидив при динамическом наблюдении за пациентом с полным клиническим ответом или смерть пациента. При расчете выживаемости без стомы «событием» считали формирование пациенту колостомы или илеостомы вне зависимости от причины и сроков.

### Результаты

Всем 74 (100 %) пациентам, вошедшим в исследование, провели ЛТ в СОД, эквивалентной 60 Гр. В одном случае у пациентки был вынужденный десятидневный перерыв в лечении, связанный с анафилактической реакцией в процессе химиотерапии, потребовавшей лечения в условиях отделения реанимации. В дальнейшем ЛТ пациентке была проведена в полном объеме. Химиотерапевтическое лечение, согласно предполагаемой схеме (оксалиплатин – 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 22, 29-й день ЛТ в сочетании с капецитабином 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1–14-й, 22–36-й дни), завершено у 58 (78,4 %) больных. У 16 (21,6 %) пациентов дозировки препаратов и/или длительность химиотерапии были сокращены: в 12 случаях редуцирована доза всех препаратов, в 4 – только оксалиплатина.

Результаты оценки ранних лучевых реакций в соответствии со шкалой RTOG представлены в табл. 3. У всех пациентов отмечались явления лучевого ректита и кожные лучевые реакции различной степени. Лучевой ректит I степени, не требующий медикаментозной терапии, был выявлен у 33 (44,6 %) пациентов. У 37 (50,0 %) больных зарегистрирован ректит II степени с наличием слизистого отделяемого и необходимостью проведения анальгетической терапии. В 2 случаях у

Таблица 3/Table 3

### Ранние токсические реакции и осложнения (n=74) Early toxic reactions and complications (n=74)

Токсичность/Toxicity	I степень/ Grade 1	II степень/ Grade 2	III степень/ Grade 3	IV степень/ Grade 4	Всего/ Total
Гематологическая/Hematological					
Снижение гемоглобина/Decrease in haemoglobin	10 (13,5 %)	–	–	–	10 (13,5 %)
Снижение нейтрофилов/Decrease in neutrophils	2 (2,7 %)	6 (8,1 %)	3 (4,1 %)	–	11 (14,9 %)
Снижение тромбоцитов/Decrease in platelets	–	–	1 (1,4 %)	–	1 (1,4 %)
Снижение лейкоцитов/Decrease in white blood cells	13 (17,6 %)	13 (17,6 %)	–	–	26 (35,1 %)
Негематологическая/Non-hematological					
Кожа/Skin	63 (85,1 %)	11 (14,9 %)	–	–	74 (100 %)
Верхние отделы ЖКТ/Upper GI	1 (1,4 %)	22 (29,7 %)	6 (8,1 %)	–	29 (39,2 %)
Нижние отделы ЖКТ/Lower GI	33 (44,6 %)	37 (50,0 %)	2 (2,7 %)	2 (2,7 %)	74 (100 %)
Мочеполовая система/Genitourinary	4 (5,4 %)	19 (25,7 %)	–	–	23 (31,1 %)
Сердечно-сосудистая система/Heart	–	9 (12,2 %)	–	–	9 (12,2 %)

Таблица 4/Table 4

**Поздние токсические реакции и осложнения (n=49)**  
**Late toxic reactions and complications (n=49)**

Орган или система/Organ or system	I степень/ Grade 1	II степень/ Grade 2	III степень/ Grade 3	IV степень/ Grade 4	Всего/ Total
Кожа/Skin	40	1	–	–	41 (83,7 %)
Верхние отделы ЖКТ/Upper GI	2	1	–	–	3 (3,1 %)
Нижние отделы ЖКТ/Lower GI	26	–	4	1	31 (63,3 %)
Мочеполовая система/Genitourinary	18	8	1	–	27 (55,1 %)
Костно-суставная система/Bone and joint system	8	2	2	7	19 (38,8 %)

Таблица 5/Table 5

**Отдаленные результаты лечения (n=74)**  
**Long-term treatment outcomes (n=74)**

Стадия/ Stage	Живы/Alive				Умерли/Dead				
	БПЗ/NAD	P/R	M/M	PM/RM	ЗАБ/DP	Др/DCD	P/R	M/M	PM/RM
Группа хирургического лечения (n=10)/Surgical treatment group (n=10)									
I	–	–	–	–	–	–	–	–	–
II	–	–	1	–	–	–	–	–	–
III	3	1	1	–	2	2	–	–	–
Итого/Total	3	1	2	–	2	2	–	–	–
Группа динамического наблюдения (n=64)/Dynamic monitoring group (n=64)									
I	5	–	–	–	–	1	–	–	–
II	10	1	1	–	–	4	–	–	–
III	21	5	3	1	2	4	–	5	1
Итого/Total	36	6	4	1	2	9	–	5	1
Всего/Total	39	7	6	1	4	11	–	5	1

Примечание: БПЗ – живы без признаков заболевания; P – местный рецидив; M – отдаленное метастазирование; PM – сочетание местного рецидива и отдаленного метастазирования; ЗАБ – умерли от прогрессирования ПРАК, но достоверная причина смерти неизвестна; Др – умерли от конкурирующего заболевания.

Note: NAD – No avoidance of disease; R – local recurrence; M – distant metastasis; RM – a combination of local recurrence and distant metastasis; DP – died from the progression, but the reliable cause of death is unknown; DCD – died from a competing disease.

пациентов с наличием кровавистых выделений имели место осложнения III степени. У 2 пациенток в ближайшие сроки после завершения ХЛТ развились ректовагинальные свищи, что было расценено как проявление лучевого ректита IV степени по шкале RTOG.

Кожные лучевые реакции также зарегистрированы у всех пациентов, при этом у 85,1 % – I степени, у 14,9 % – II степени, ранние кожные лучевые реакции III–IV степени не отмечены. Лучевые реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта имели место у 29 (39,2 %) больных и проявлялись, как правило, тошнотой и/или рвотой. При этом реакции III степени отмечены в 6 (8,1 %) случаях. Гематологическая токсичность зарегистрирована у 36 пациентов (48,6 %) и наиболее часто была представлена лейкопенией I–II степени (35,1 %). Нейтропения возникла в 11 (14,9 %) случаях, в том числе III степени – у 3 (4,1 %) пациентов.

В целом, лучевые реакции III–IV степени отмечены у 11 (14,9 %) больных, при этом у 2 из них зарегистрировано сразу 2 реакции III степени. В одном случае у пациента были явления лучевого

ректита III степени в сочетании с тромбоцитопенией, в другом – сочетание лучевого ректита III степени с гастроинтестинальной токсичностью с необходимостью зондового питания и парентеральной поддержки.

Хирургическое лечение на сроке 2,5–7 мес (медиана – 4) после завершения ХЛТ выполнено 10 (13,5 %) пациентам, у которых по данным контрольного обследования отмечен продолженный рост опухоли. В 9 случаях больные имели III клиническую стадию, в одном – IIb. У 9 пациентов оперативное вмешательство было выполнено в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, в одном случае у пациента с опухолевым вовлечением предстательной железы, правого семенного пузырька и внутреннего сфинктера справа, с наличием параректального абсцесса была проведена эвисцерация малого таза с реконструктивно-пластическим компонентом с отведением мочи по Брикеру.

Послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 5 (50 %) пациентов, они не превышали I степени по классификации Clavien–Dindo.

В 3 случаях отмечено формирование влагалищно-промежностного свища, в 2 – воспаление в области промежностной раны, потребовавшее смены антибактериальной терапии.

При патоморфологическом исследовании у 9 (90 %) пациентов выявлены инвазивные формы роста ПРАК. У одного больного, оперированного через 4 мес после ХЛТ, установлена картина полного опухолевого патоморфоза (0 степень по CAP 2017).

У 64 (86,5 %) пациентов через 6 мес после ХЛТ зарегистрирован полный клинический ответ, в связи с чем они были включены в группу динамического наблюдения.

Оценку поздних лучевых повреждений по шкале RTOG удалось провести у 49 пациентов (табл. 4). У 48 (98,0 %) больных отмечено хотя бы одно осложнение, в 36 (73,5 %) случаях – 2 и более лучевых повреждения. Как минимум 1 осложнение III–IV степени зарегистрировано у 12 (24,5 %) пациентов, в том числе 2 и более лучевых повреждения III–IV степени зарегистрированы у 3 больных (6,1 %). Наиболее часто отмечали лучевые повреждения со стороны кожного покрова, представленные алопецией, сухим шелушением и снижением потоотделения, – у 41 (83,7 %) больного. Лучевые повреждения со стороны прямой кишки зарегистрированы в 31 (63,3 %) случае, со стороны мочеполовой системы – у 27 (55,1 %) пациентов. Постлучевые изменения костно-суставной системы отмечены у 19 (38,8 %) пациентов. Лучевой остит костей таза и крестца, соответствовавший 1 степени, зарегистрирован у 8 (16,3 %) пациентов. В 2 (4,1 %) случаях отмечены изменения II степени в виде некроза головок бедренных костей. У 2 (4,1 %) пациентов изменения сопровождались нарушением целостности костей таза (III степень), еще 7 больным потребовалось эндопротезирование тазобедренных суставов – IV степень лучевых повреждений.

Медиана наблюдения за всей группой составила 40 (3–82) мес. Показатели общей и безрецидивной трехлетней выживаемости ( $n=74$ ) составили  $77,4 \pm 5,0$  и  $54,1 \pm 5,9$  % соответственно. Выживаемость без неблагоприятных исходов на сроке 3 года составила  $74,1 \pm 5,3$  %.

Нами проведен отдельный анализ отдаленных результатов в группах хирургического лечения и динамического наблюдения (табл. 5). Из 10 пациентов, которым выполнены хирургические вмешательства по поводу остаточной опухоли, живы – 6, умерли – 4. Местный рецидив был у 1 пациента (10 %), отдаленные метастазы – у 2 (20 %). Причиной смерти 2 пациентов явились сопутствующие заболевания (тромбоэмболия легочной артерии, рак предстательной железы), в 2 других случаях причиной смерти, по данным региональных канцер-регистров, стало основное заболевание, однако достоверную информацию о том, было это местное прогрессирование или отдаленные метастазы, получить не представлялось возможным.

В группе динамического наблюдения живы на момент исследования 47 (73,5 %) пациентов (табл. 5). Из них местные рецидивы возникли у 6, отдаленные метастазы – у 4, признаки местного прогрессирования и отдаленного метастазирования зарегистрированы у 1 больного. Умерли 17 пациентов: от отдаленного метастазирования – 5, от сочетания местного рецидива и отдаленного метастазирования – 1, от конкурирующего заболевания (второе онкологическое заболевание в 3 случаях, инсульт – в 2, вирусная пневмония – в 2, инфаркт миокарда – в 2) – 9 пациентов. Следует отметить, что у одного пациента, умершего от злокачественного новообразования соединительной и мягких тканей нижней конечности, ранее был установлен рецидив ПРАК на сроке 14 мес. В 2 случаях, согласно региональным канцер-регистрам, пациенты умерли от прогрессирования ПРАК, но достоверная причина смерти неизвестна.

При медиане наблюдения 40 мес (3–82) в группе динамического наблюдения местное прогрессирование установлено у 9 (14,1 %) пациентов. Все местные рецидивы были выявлены в сроки от 4 до 19 мес (медиана – 14 мес). Местные рецидивы возникли в 1 из 22 (4,5 %) случаев при I–II стадии ПРАК и в 8 из 42 (19,0 %) случаев при III стадии ( $p=0,176$ ).

Кумулятивная 3-летняя частота местных рецидивов составила  $15,3 \pm 4,5$  %. Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость составили  $73,7 \pm 5,7$  и  $53,5 \pm 6,4$  % соответственно. Выживаемость без стомы в общей группе составила  $71,0 \pm 5,4$  %, в группе динамического наблюдения –  $82,2 \pm 4,9$  %. У всех пациентов при хирургическом лечении была выведена стома.

### Обсуждение

Плоскоклеточный рак анального канала относится к группе редких злокачественных новообразований, стандартом лечения которого на данный момент является сочетание ЛТ и химиотерапии. Благодаря рандомизированным исследованиям III фазы ACT I [19], RTOG 87-04 [20], EORTC 22861 [21], ACCORD 03 [22] «золотым стандартом» лечения ПРАК стало сочетание препаратов митомицин и 5-фторурацил в комбинации с ЛТ.

Одними из первых были получены результаты межгруппового рандомизированного исследования III фазы RTOG 87-04 [20] по оценке роли митомицина в сочетании с 5-фторурацилом и ЛТ. Авторами проанализированы данные о лечении 291 пациента в двух группах: в первой 145 больных получили ЛТ с 5-фторурацилом, во второй 146 пациентов – ЛТ с 5-фторурацилом и митомицином. В результате остаточные опухолевые клетки по данным биопсии после лечения зарегистрированы в 14 и 8 % случаев соответственно ( $p=0,135$ ). Число колостомий, выполненных по поводу продолженного роста, местного рецидива или хирургических осложнений,

при 4-летнем наблюдении было значимо ниже в группе больных, получавших митомицин (9 и 22 %,  $p=0,002$ ). Существенной разницы по частоте общей 4-летней выживаемости не отмечено, но показатель 4-летней безрецидивной выживаемости был значительно выше у пациентов в группе, где применяли митомицин, – 73 и 51 % ( $p=0,0003$ ).

Радиосенсибилизирующие свойства препаратов платины при плоскоклеточных злокачественных опухолях способствовали включению в схемы лечения цисплатина при различных локализациях. В настоящее время этот препарат входит в состав основных режимов ХЛТ при лечении плоскоклеточного рака пищевода, шейки матки и ряда других локализаций [23, 24]. Данное обстоятельство способствовало проведению клинических исследований, в которых результаты ХЛТ с использованием платины и препаратов фторпиримидинового ряда сравнивали с митомицином при лечении больных ПРАК. Частота полных ответов при использовании цисплатина в сочетании с ЛТ при лечении больных ПРАК колеблется в пределах 76–90 %, а частота токсических реакций сравнима с токсическими реакциями при аналогичных схемах ХЛТ с митомицином [12, 25, 26]. Вместе с тем, в рандомизированных клинических исследованиях III фазы, целью которых было сравнение эффективности митомицина и цисплатина в ХЛТ ПРАК, были показаны некоторые преимущества митомицина. В исследовании III фазы US GI RTOG 98-11 [26] проанализированы результаты лечения 649 пациентов с ПРАК в двух группах: в первой 325 пациентам проводили ЛТ в сочетании с 5-фторурацилом и митомицином, во второй – в сочетании с 5-фторурацилом и цисплатином ( $n=324$ ). В результате как общая (78,3 и 70,7 %;  $p=0,026$ ), так и безрецидивная 5-летняя выживаемость (67,8 и 57,8 %;  $p=0,006$ ) были выше при применении митомицина.

Возможность замены 5-фторурацила в процессе ХЛТ при ПРАК на пероральные его формы представляется более удобной и практичной опцией. Капецитабин широко применяется в сочетании с ХЛТ при разных формах злокачественных новообразований, в том числе при раке прямой кишки. В ряде нерандомизированных исследований показана возможность применения режимов с капецитабином [14, 27]. Так, в ретроспективном исследовании D. Meulendijks et al. [27] представлены результаты лечения 105 пациентов с местнораспространенным ПРАК. У 47 больных проведена ЛТ в сочетании с 5-фторурацилом и митомицином, у 58 – ЛТ в сочетании с капецитабином и митомицином. В результате полный ответ зарегистрирован у 89,1 и 89,7 % пациентов с 5-фторурацилом и капецитабином соответственно. Показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости статистически не различались – 76 и 79 % ( $p=0,69$ ), 78 и 86 % ( $p=0,115$ ) соответственно.

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих 5-фторурацил и капецитабин в рамках ХЛТ при ПРАК, возможность замены инфузионных форм фторпиримидинов на пероральные предусматривается как отечественными, так и зарубежными клиническими рекомендациями [9, 10].

Сочетание оксалиплатина с капецитабином, применяемое при раке прямой кишки, мало изучено в рамках клинических исследований при ПРАК. В настоящее время имеются данные только одного исследования II фазы с небольшим количеством больных, опубликованного C. Eng et al. в 2019 г. [16]. Целью этой работы стало изучение токсичности и эффективности ХЛТ у больных ПРАК с использованием оксалиплатина и капецитабина. Изначально планировалось включение в исследование 60 пациентов, однако из-за сложностей с набором было включено только 20 пациентов. Обследование проводили в режиме классического фракционирования в дозе 45–59,2 Гр (медиана – 55 Гр), подводимых в течение 6 нед (32–34 фракции). При этом при лечении первых 12 пациентов применяли конформную ЛТ, а у следующих 8 – методику IMRT с симультанным интегрированным бустом. При лечении первых 11 пациентов применяли режим химиотерапии, при котором капецитабин назначали на протяжении всех 6 нед ЛТ в дни облучения, а оксалиплатин – в 1, 8, 14, 22, 29 и 36-й дни ЛТ. Авторы отметили высокую токсичность данной схемы лечения: токсические реакции III степени отмечены у 7 (63 %) из 11 пациентов. Лидирующим побочным эффектом была диарея III степени, возникшая у 5 (56 %) больных. После редукции дозы химиопрепаратов, отмены приема капецитабина и инфузии оксалиплатина на 3–4 нед облучения частота токсических реакций снизилась до 22 %. Диарея III степени отмечена только у 1 (11 %) больного.

У всех пациентов, вошедших в исследование, на сроке 12–14 нед установлен полный клинический ответ. При медиане наблюдения 47,6 мес у 2 пациентов развился местный рецидив и у 1 были признаки отдаленного метастазирования. Трехлетняя выживаемость без стомы составила 90 %. Первичной конечной точкой в исследовании была выживаемость без неблагоприятных исходов, под которой авторы понимали отсутствие ответа на противоопухолевое лечение или прогрессирование в процессе лечения, рецидив или смерть пациента, связанную с лечением. Она составила 90 %, при этом достоверных различий между 1 и 2-й группами выявлено не было (90,9 и 88,8 % соответственно; 95 % ДИ 0,07–13,46;  $p=0,984$ ). Авторы делают вывод о высокой эффективности ХЛТ в сочетании с оксалиплатином и капецитабином и считают необходимым ее дальнейшее изучение в более крупных проспективных клинических исследованиях.

Сравнивая результаты проведенного нами клинического исследования с работой американских коллег, следует, прежде всего, отметить различия в схемах лечения. Они касаются как схемы химиотерапии, так и методики ЛТ. Курсовые дозы химиопрепаратов в 1-й группе работы С. Eng et al. [16] были значительно выше, а во 2-й группе сравнимы, за небольшим исключением, с нашим исследованием. Суммарная общая доза лучевой терапии в нашем исследовании была на 5 Гр выше по сравнению с исследованием коллег. Однако более важным отличием являлся неконформный характер ЛТ, которую получали наши пациенты. Сравнивая полученные нами результаты с данной работой в целом, следует отметить, что, несмотря на высокую частоту ранних лучевых реакций в целом (100 % кожные реакции и 100 % лучевые ректиты), реакции III–IV степени отмечены у 14,9 % больных, что сопоставимо с 22 % во 2-й группе и значительно ниже по сравнению с 63 % в 1-й группе в работе С. Eng et al. [16].

В нашем исследовании показатели общей 3-летней выживаемости составили 77,4 %, тогда как в работе американских авторов все пациенты были живы на сроке 3 года после завершения ХЛТ. Невысокие показатели общей 3-летней выживаемости в нашем исследовании, возможно, связаны как с высокой коморбидностью наших пациентов, так и с в целом неблагоприятной санэпидобстановкой: часть пациентов проходила лечение в 2020–21 гг. – в период пандемии коронавирусной инфекции. Кроме того, пропорция пациентов с III клинической стадией в нашем исследовании составила 70,3 % по сравнению с 45 % в работе С. Eng et al. [16]. В нашем исследовании на момент постановки диагноза у 14 (18,9 %) пациентов имелась T4 категория опухоли, тогда как в работе американских коллег таких пациентов не было вообще.

Оценивая результаты лечения больных ПРАК, важно, учитывая высокую эффективность ХЛТ и потенциальную возможность плохого ответа и рецидива в целом, проводить оценку отдаленных результатов по такому собирательному показателю, как выживаемость без неблагоприятных исходов («time to treatment failure»), которая в работе С. Eng et al. составила 90 % [16]. В нашей работе данный показатель равнялся  $74,1 \pm 5,3$  %, что на 16,9 % меньше по сравнению с данными американских коллег. Причины подобных различий, по-видимому, те же, что и причины различий в выживаемости. Пациенты в исследовании американских коллег – это тщательно отобранная группа больных, среди которых не было ни пациентов с T4 категорией, ни пациентов с III стадией рака. Этого нельзя сказать о нашей работе. Из 23 пациентов с I–II стадией заболевания в нашем исследовании неблагоприятные исходы были зарегистрированы

в 1 случае (4,5 %), тогда как при III стадии данный показатель составил 19 % (8 из 42). Несмотря на отсутствие достоверных различий, нет сомнений, что местная распространенность процесса является ключевым фактором, влияющим на возникновение местных рецидивов у больных ПРАК.

Проводя комплексную оценку результатов нашей работы в целом, следует сказать об оценке частоты поздних лучевых повреждений. Она стала возможной у 49 пациентов и показала значительную частоту поздних лучевых повреждений кожи (83,7 %), прямой кишки (63,3 %), мочеполовой системы (55,1 %) и костно-суставного аппарата таза (38,8 %). При этом лучевые повреждения III–IV степени выявлены у 24,5 % больных, что является значимым показателем. Учитывая то, что у большей части пациентов после ХЛТ наступает полное излечение, важным моментом является профилактика подобных повреждений. Применение современных методик ЛТ, снижение дозы облучения у пациентов с начальными стадиями заболевания до 50–55 Гр в перспективе позволят сократить частоту поздних лучевых повреждений и улучшить качество жизни этой категории больных.

#### Заключение

Таким образом, лучевая терапия по методике классического фракционирования СОД 60 Гр в сочетании с химиотерапией препаратами капецитабин и оксалиплатин удовлетворительно переносится пациентами с ПРАК. Несмотря на то, что ранние лучевые реакции и осложнения были зарегистрированы во всех случаях, в основном они были представлены I степенью, при этом частота реакций III–IV степени составила 14,9 %. Полный клинический ответ через 6 мес после лечения зарегистрирован у 64 (86,5 %) пациентов. Показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости составили 77,4 и 54,1 % соответственно, а выживаемость без неблагоприятных исходов, характеризующая в целом местный контроль при ПРАК, составила 74,1 %.

Недостатком нашей методики является неконформный характер ЛТ. Это стало причиной значительного количества поздних лучевых повреждений III–IV степени (24,5 %). Применение конформной ЛТ, в том числе технологии IMRT, позволит снизить частоту и тяжесть лучевых реакций и повреждений, обеспечивая при этом лучшие показатели функциональной сохранности естественного замыкательного аппарата прямой кишки и выживаемости больных. Следует сказать, что наша работа является первым в Российской Федерации исследованием, в котором ЛТ в сочетании с оксалиплатином и капецитабином были применены у пациентов с ПРАК. Мы считаем перспективным дальнейшее изучение данного режима ЛТ в рамках проспективных клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Morton M., Melnitchouk N., Bleday R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Probl Cancer.* 2018; 42(5): 486–92. doi: 10.1016/j.cupr.2018.11.001.
3. Гордеев С.С., Расулов А.О., Назаренко А.В., Ткачев С.И., Сураева Ю.Э., Федянин М.Ю. Плоскоклеточный рак анального канала как редкое заболевание: «Драгоценная порода». Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 2015; 26(2): 5–14. [Gordeev S.S., Rasulov A.O., Nazarenko A.V., Tkachev S.I., Surayeva Y.E., Fedyanin M.Y. Squamous cell carcinoma of the anal canal as a rare disease: precious breed. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 2015; 26(2): 5–14. (in Russian)].
4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 250 p. (in Russian)].
5. Leeds I.L., Fang S.H. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review. *World J. Gastrointest Surg.* 2016; 27(8(1)): 41–51. doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.41.
6. Walhart T. Human Papillomavirus Biology, Pathogenesis, and Potential for Drug Discovery: A Literature Review for HIV Nurse Clinical Scientists. *J. Assoc. Nurses AIDS Care.* 2015; 26(6): 693–702. doi: 10.1016/j.jana.2015.07.001.
7. Gupta S.M., Mania-Pramanik J. Retraction Note: Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *J Biomed Sci.* 2019; 26(1): 50. doi: 10.1186/s12929-019-0545-6.
8. Bodily J., Laimins L.A. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol.* 2011; 19(1): 33–9. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002.
9. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Anal Carcinoma (Version 2.2022 – September 2, 2022). URL: <http://www.nccn.org> [cited 2022 Oct 16].
10. Клинические рекомендации [Internet]. Плоскоклеточный рак анального канала, анального края, перианальной кожи [Clinical guidelines [Internet]. Squamous cell carcinoma of the anal canal, anal margin, perianal skin. (in Russian)]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/555\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/555_2) [cited 2023 Mar 1].
11. Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L., Pedersen J., Benson A.B., Thomas C.R., Mayer R.J., Haddock M.G., Rich T.A., Willett C. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(16): 1914–21. doi: 10.1001/jama.299.16.1914.
12. James R.D., Glynne-Jones R., Meadows H.M., Cunningham D., Myint A.S., Saunders M.P., Maughan T., McDonald A., Essapen S., Leslie M., Falk S., Wilson C., Gollins S., Begum R., Ledermann J., Kadalayil L., Sebag-Montefiore D. 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(6): 516–24. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70086-X.
13. Jones C.M., Adams R., Downing A., Glynne-Jones R., Harrison M., Hawkins M., Sebag-Montefiore D., Gilbert D.C., Muirhead R. Toxicity, Tolerability, and Compliance of Concurrent Capecitabine or 5-Fluorouracil in Radical Management of Anal Cancer With Single-dose Mitomycin-C and Intensity Modulated Radiation Therapy: Evaluation of a National Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 101(5): 1202–11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.033.
14. Glynne-Jones R., Meadows H., Wan S., Gollins S., Leslie M., Levine E., McDonald A.C., Myint S., Samuel L., Sebag-Montefiore D.; National Cancer Research Institute Anal Sub Group and Colorectal Clinical Oncology Group. EXTRA—a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(1): 119–26. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.012.
15. Deenen M.J., Dewit L., Boot H., Beijnen J.H., Schellens J.H., Cats A. Simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy with concomitant capecitabine and mitomycin C for locally advanced anal carcinoma: a phase 1 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85(5): 201–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.008.
16. Eng C., Jácóme A.A., Das P., Chang G.J., Rodríguez-Bigas M., Skibber J.M., Wolff R.A., Qiao W., Xing Y., Sethi S., Ohinata A., Crane C.H. A Phase II Study of Capecitabine/Oxaliplatin With Concurrent Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Clin Colorectal Cancer.* 2019; 18(4): 301–6. doi: 10.1016/j.clcc.2019.06.003.
17. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. 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; 31(5): 1341–6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
18. LENT SOMA tables table of contents. *Radiation Oncol.* 1995; 35(1): 17–60. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(95\)90055-1](https://doi.org/10.1016/0167-8140(95)90055-1).
19. Northover J., Glynne-Jones R., Sebag-Montefiore D., James R., Meadows H., Wan S., Jitlal M., Ledermann J. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13 year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer.* 2010; 102(7): 1123–8. doi: 10.1038/sj.bjc.6605605.
20. Flam M., John M., Pajak T.F., Petrelli N., Myerson R., Doggett S., Quivey J., Rotman M., Kerman H., Coia L., Murray K. 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(9): 2527–39. doi: 10.1200/JCO.1996.14.9.2527.
21. Bartelink H., Roelofsens F., Eschwege F., Rougier P., Bosset J.F., Gonzalez D.G., Peiffert D., van Glabbeke M., Pierari M. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol.* 1997; 15(5): 2040–9. doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.2040.
22. Peiffert D., Tournier-Rangard L., Gérard J.P., Lemanski C., François E., Giovannini M., Cvitkovic F., Mirabel X., Bouché O., Lupon E., Conroy T., Montoto-Grillot C., Mornex F., Lusinchi A., Hannoun-Lévi J.M., Seitz J.F., Adenis A., Hennequin C., Denis B., Ducreux M. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(16): 1941–8. doi: 10.1200/JCO.2011.35.4837. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2012; 30(31): 3903.
23. Клинические рекомендации [Internet]. Рак пищевода и кардии. [Clinical guidelines [Internet]. Cancer of the esophagus and cardia]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/237\\_5](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/237_5) [cited 2023 Mar 1].
24. Клинические рекомендации [Internet]. Рак шейки матки. [Clinical guidelines [Internet]. Cervical cancer.]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1) [cited 2023 Mar 1].
25. Rao S., Sclafani F., Eng C., Adams R.A., Guren M.G., Sebag-Montefiore D., Benson A., Bryant A., Peckitt C., Segelov E., Roy A., Seymour M.T., Welch J., Saunders M.P., Muirhead R., O'Dwyer P., Bridgewater J., Bhide S., Glynne-Jones R., Arnold D., Cunningham D. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAct. *J Clin Oncol.* 2020; 38(22): 2510–8. doi: 10.1200/JCO.19.03266.
26. Gunderson L.L., Moughan J., Ajani J.A., Pedersen J.E., Winter K.A., Benson A.B., Thomas C.R., Mayer R.J., Haddock M.G., Rich T.A., Willett C.G. Anal carcinoma: impact of TN category of disease on survival, disease relapse, and colostomy failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87(4): 638–45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.035.
27. Meulendijks D., Dewit L., Tomaso N.B., van Tinteren H., Beijnen J.H., Schellens J.H., Cats A. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer.* 2014; 111(9): 1726–33. doi: 10.1038/bjc.2014.467.

Поступила/Received 30.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 10.08.2023

Принята к публикации/Accepted 17.08.2023

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Невольских Алексей Алексеевич**, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; профессор кафедры хирургических болезней, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3787-6139. ORCID: 0000-0001-5961-2958.

**Михалёва Юлия Юрьевна**, врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-9449-2135.

**Авдеенко Виолетта Андреевна**, студентка 6-го курса медицинского факультета, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-2678-016X.

**Титова Людмила Николаевна**, кандидат медицинских наук, врач отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9242-2303.

**Березовская Татьяна Павловна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения магнитно-резонансной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5837-3465. ORCID: 0000-0002-3549-4499.

**Гулидов Игорь Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2492-5581.

**Петров Леонид Олегович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4559-3613.

**Иванов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Каприн Андрей Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, главный онколог РФ, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Невольских Алексей Алексеевич**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи.

**Михалёва Юлия Юрьевна**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Авдеенко Виолетта Андреевна**: сбор материала исследования, статистическая обработка данных, аналитика, написание статьи.

**Титова Людмила Николаевна**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Березовская Татьяна Павловна**: пересмотр данных магнитно-резонансной томографии по теме научной статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Гулидов Игорь Александрович**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Петров Леонид Олегович**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Иванов Сергей Анатольевич**: анализ научной работы, рецензирование.

**Каприн Андрей Дмитриевич**: анализ научной работы, рецензирование.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Aleksey A. Nevolskikh**, MD, DSc, Deputy Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia; Professor of the Department of Surgical Diseases, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – National Research Nuclear University MEPHI (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5961-2958.

**Yulia Yu. Mihaleva**, MD, Oncologist of the Department of Radiotherapy and Surgery for Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9449-2135.

**Violetta A. Avdeenko**, 6th year student, the Faculty of Medicine, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – National Research Nuclear University MEPHI (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2678-016X.

**Lyudmila N. Titova**, MD, PhD, Oncologist of the Department of Proton and Photon Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia).

**Tatiana P. Berezovskaya**, MD, Professor, Leading Researcher, Department of Magnetic Resonance Imaging, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3549-4499.

**Igor A. Gulidov**, MD, Professor, Head of the Department of Proton and Photon Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia).

**Leonid O. Petrov**, MD, PhD, Department of Radiotherapy and Surgery for Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia).

**Sergey A. Ivanov**, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Andrej D. Kaprin**, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Oncologist of the Russian Federation, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Alexey A. Nevolskikh**: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content, writing of the manuscript.

**Yulia Yu. Mihaleva**: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Violetta A. Avdeenko**: data collection, statistical data analysis, writing of the manuscript.

**Lyudmila N. Titova**: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Tatiana P. Berezovskaya**: revision of magnetic resonance imaging data on the topic of a scientific article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Igor A. Gulidov**: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Leonid O. Petrov**: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Sergey A. Ivanov**: analysis of scientific work, scientific management.

**Andrej D. Kaprin**: analysis of scientific work, scientific management.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*