

Использование паклитаксела в химиолучевой терапии больных плоскоклеточным раком анального канала: пилотное исследование

С.С. Гордеев, В.А. Горбунова, С.И. Ткачев, В.В. Глебовская, Н.С. Бесова, Ю.Э. Сураева,
М.Ю. Федянин, В.А. Иванов, В.С. Ананьев, А.Г. Малихов, А.О. Расулов

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss.netoncology@gmail.com

Целью исследования явилась оценка эффективности лучевой терапии с модулированной интенсивностью (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) с трехкомпонентной химиотерапией паклитакселом, капецитабином и митомицином С в лечении пациентов, больных раком анального канала, а также изучение профиля токсичности предложенной схемы лечения.

Материалы и методы. Все пациенты, включенные в исследование, имели I–IIIB стадии опухолевого процесса. Больным была проведена лучевая терапия по технологии IMRT последовательными фракциями от 1,8 до 2,2 Гр ежедневно до суммарной очаговой дозы 52–58 Гр (в зависимости от исходной стадии T). Предложенная схема химиотерапии включала прием митомицина С 10 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день, паклитаксела 45 мг/м² в/в в 3, 10, 17, 24 и 31-й дни, капецитабина 625 мг/м² 2 раза в сутки перорально в дни лучевой терапии. Полный ответ на лечение через 26 нед и соблюдение протокола исследования являлись основными оцениваемыми параметрами.

Результаты. В исследование были включены 38 пациентов. Опухолевый процесс I стадии был выявлен у 1 (2,6 %), II – у 5 (13,2 %), IIIA – у 15 (39,5 %) и IIIB – у 17 (44,7 %) больных. Значительное отступление от протокола зарегистрировано у 6 (15,8 %) пациентов, у 11 (28,9 %) отмечено незначительное отступление от схемы лечения, 21 (55,3 %) больной завершил режим химиолучевой терапии в полном соответствии с протоколом исследования. Высокий профиль токсичности (III–IV степени тяжести) зарегистрирован у 23 (60,5 %) пациентов. Неполный клинический ответ через 26 нед после окончания лечения был отмечен у 5 (13,2 %) больных, из них 1 пациентке продолжено динамическое наблюдение, полный ответ достигнут через 9 мес, остальным 4 предложено хирургическое лечение. Медиана наблюдения составила 27 мес. У 1 больной развился рецидив заболевания через 1 год после завершения химиолучевой терапии.

Выводы. Предложенный режим трехкомпонентной химиотерапии по протоколу IMRT имеет допустимую токсичность и позволяет достичь высоких результатов лечения у прогностически неблагоприятной группы пациентов. Для дальнейшей оценки необходимо продолжение исследований.

Ключевые слова: рак анального канала, плоскоклеточный рак, химиолучевая терапия, паклитаксел

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-18-23

The use of paclitaxel in chemoradiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal: a pilot study

S.S. Gordeev, V.A. Gorbunova, S.I. Tkachev, V.V. Glebovskaya, N.S. Besova, Yu.E. Suraeva,
M.Yu. Fedyanin, V.A. Ivanov, V.S. Anan'ev, A.G. Malikhov, A.O. Rasulov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objectives: to assess the feasibility of a combination of the intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with a triplet chemotherapy with paclitaxel, capecitabine, and mitomycin C in the treatment of patients with anal cancer, and to evaluate the toxicity of the proposed treatment regimen.

Materials and methods. All patients included in the study had stage I–IIIB anal cancer. All patients underwent IMRT radiotherapy 52–58 Gy (the dosage is calculated according T symbol) by 1.8 to 2.2 Gy fractions daily. The proposed chemotherapy scheme includes mitomycin C 10 mg/m² on day 1, paclitaxel 45 mg/m² on days 3, 10, 17, 24, 31, capecitabine 625 mg/m² during radiotherapy. A complete response to treatment after 26 weeks, and the compliance to the study protocol were the primary end points of the study.

Results. The study included 38 patients. Among patients stage I anal cancer occurred in 1 (2.6 %) case, II – in 5 (13.2 %), IIIA – 15 (39.5 %) and IIIB – in 17 (44.7 %). A significant deviation from the protocol reported in 6 (15.8 %) patients, in 11 (28.9 %) patients a slight alteration from the treatment was documented, and 21 (55.3 %) patients completed the treatment of chemoradiotherapy with full compliance to the study protocol. The high profile of toxicity (grade III–IV) was recorded in 23 (60.5 %) patients. An incomplete clinical response at 26 weeks after treatment was reported in 5 (13.2 %) patients, one whom continued watchful waiting and achieved complete response at 9 months posttreatment. Median followup was 27 months. 1 patient developed a local recurrence 1 year posttreatment.

Conclusions. The proposed triplet chemotherapy regimen using IMRT is feasible and has acceptable toxicity. For further assess the continuous research is needed.

Key words: anal carcinoma, squamous-cell cancer, chemoradiotherapy, paclitaxel

Введение

В базовых принципах лечения плоскоклеточного рака анального канала произошли минимальные изменения со времени внедрения N.D. Nigro и соавт. в 1974 г. схемы химиолучевой терапии (ХЛТ) с применением 5-фторурацила и митомицина [1]. Было завершено только 6 рандомизированных исследований III фазы, показавшие, что ХЛТ превосходит лучевую терапию (ЛТ) [2, 3], а сочетание 5-фторурацила с митомицином эффективнее, чем монотерапия 5-фторурацилом [4], и индукционная химиотерапия и увеличение дозы буста ЛТ не приводят к улучшению результатов лечения. Была изучена только 1 альтернативная схема химиотерапии (5-фторурацил с цисплатином), которая не продемонстрировала каких-либо преимуществ по сравнению со стандартной тактикой лечения [5, 6]. Меньшие по числу пациентов исследования доказали, что капецитабин является подходящей заменой 5-фторурацилу [7–9] и что 2-е введение митомицина не является обязательным [10]. Несмотря на более чем 40 лет исследований, направленных на улучшение результатов терапии, прогрессирование плоскоклеточного рака после радикального лечения до сих пор редкость и наблюдается у трети пациентов [5, 6].

Медленный прогресс в терапии плоскоклеточного рака анального канала может частично объясняться трудностями в организации клинических исследований редких онкологических заболеваний. Тем не менее были накоплены обширные знания о плоскоклеточном раке других локализаций, которые с точки зрения молекулярного строения имеют много общего [11]. Таксаны успешно применяются в ХЛТ опухолей головы и шеи [12–15], рака пищевода [16, 17], рака шейки матки [18]. Существуют также отдельные свидетельства их эффективности в лечении метастатического плоскоклеточного рака анального канала [19–21]. Данные результаты послужили основанием для изучения добавления таксанов в режим полихимиотерапии плоскоклеточного рака анального канала, сохраняя основные компоненты терапии с доказанной эффективностью (фторпиримидины и митомицин). Усиление режима полихимиотерапии потенциально может улучшить как локальный контроль заболевания, так и отдаленные результаты лечения. Полихимиотерапия с использованием 3 препаратов ранее демонстрировала высокий профиль токсичности [22]. Однако ее применение в сочетании с ЛТ с модулированной интенсивностью (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) должно быть более безопасным благодаря уменьшению негематологической токсичности.

Цель данной работы — показать возможность применения и непосредственные результаты лечения рака анального канала по предложенной схеме ХЛТ с митомицином С, капецитабином и паклитакселом.

Материалы и методы

После одобрения проспективного исследования этическим комитетом нашего учреждения мы начали

его пилотную фазу. Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие. Главными критериями включения стали: гистологически подтвержденный плоскоклеточный рак анального канала и отсутствие отдаленных метастазов, а также индекс по шкале Карновского > 70, возраст от 18 до 70 лет, отсутствие синхронных и метакронных злокачественных новообразований, уровень гемоглобина крови > 90 г/л, уровень лейкоцитов в крови > $3,5 \times 10^9$ /л, уровень тромбоцитов > 120×10^9 /л, уровень сывороточного креатинина < 150 ммоль/л, уровень билирубина < 30 ммоль/л. Включение пациента в исследование обсуждалось командой специалистов: 3 хирургами, радиологом, онкологом и терапевтом. Критериями исключения были: метакронные или синхронные опухоли, беременность или кормление грудью, сопутствующие заболевания (стенокардия, острый инфаркт миокарда в течение последних 5 лет, нарушения сердечного ритма, неврологические и психические нарушения в анамнезе, хронические воспалительные заболевания кишечника и иные некомпенсированные заболевания, препятствующие проведению ЛТ и химиотерапии), предшествующие ЛТ и химиотерапия, противопоказания к магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов таза. Пациенты с положительным статусом вируса иммунодефицита человека не принимали участия в исследовании.

Стадирование заболевания проводили по классификации UICC TNM, 7-е издание [25], согласно данным МРТ органов малого таза. Данные МРТ органов малого таза интерпретировались 2 независимыми специалистами-радиологами. Вовлечение паховых лимфатических узлов подтверждалось только после проведения тонкоигольной биопсии. Иные обследования до лечения включали: сбор анамнеза и физикальный осмотр, рутинные исследования крови, измерение уровня онкомаркера SCC, анализ на вирус иммунодефицита человека, пальцевое ректальное исследование, колоноскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости.

Химиолучевая терапия

Для создания карт облучения IMRT всем пациентам выполняли КТ-симуляцию. Сканирование пациентов проводили в фиксированном положении. Аксиальные КТ-срезы были произведены 2,5–5-миллиметровыми интервалами начиная от позвонка L3 до средней трети бедра с использованием технологии Lightspeed CT. Для планирования лечения была использована система ARIA/Eclipse. Оконтурирование облучаемых и исключаемых из зоны облучения структур проводили по рекомендациям International Commission on Radiological Units. Оконтурирование общего макроскопического объема опухоли (GTV) проводили на каждом аксиальном КТ-срезе на основании выполненной до лечения

МРТ органов малого таза. GTV для первичной опухоли и любых вовлеченных лимфатических узлов были оконтурены раздельно (на основании данных МРТ органов малого таза). Оконтуренный GTV автоматически циркулярно расширяли на 1,5–2,5 см, чтобы достичь предварительного клинического объема мишени (CTV), который позже корректировался радиологом в целях предотвращения вовлечения нецелевых тканей. Выборочное оконтуривание CTV лимфатических узлов проводили по [26]. Все CTV были скорректированы вручную, к данным объемам автоматически было добавлено циркулярное расширение на 1 см для создания планируемого объема мишени (PTV) с учетом смещения органов. Карты облучения были составлены для подведения от 7 до 12 динамически изменяемых полей облучения фотонами от 6 до 18 МэВ. Карты облучения IMRT были заданы таким образом, чтобы к 95 % PTV была подведена назначенная доза, к ≤ 10 % PTV более 110 % назначенной дозы и к ≤ 1 % PTV менее 93 % назначенной дозы.

Облучение по технологии IMRT проводилось ежедневно последовательно фракциями от 1,8 до 2,2 Гр. Симультанный интегрированный буст применяли на усмотрение радиолога. Суммарная очаговая доза (СОД) основывалась на стадии Т. Планируемая доза на область первичной опухоли и на малый таз составляла 52–58 Гр (52–54 Гр для опухолей Т1–2 и 56–58 Гр для опухолей Т3–4) и 44 Гр соответственно. К пораженным лимфатическим узлам размером ≤ 3 см подвели СОД 50–52 Гр, к лимфатическим узлам > 3 см – 54 Гр. Лечение проводили на линейном ускорителе электронов CLINAC 2100.

Режим полихимиотерапии включал использование митомицина С 10 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день, паклитаксела 45 мг/м² еженедельно в/в (всего 5 введений), капецитабина 625 мг/м² 2 раза в сутки перорально в дни лучевой терапии.

Токсичность

Токсичность оценивали ежедневно во время лечения и на 4, 8, 12-й неделе после лечения. Регистрировали наиболее высокие значения токсичности. Токсичность оценивали согласно классификации National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI–CTCAE), версия 4.0 [27], за исключением кожной и урогенитальной токсичности, которую рассчитывали согласно критериям RTOG. ХЛТ прекращали при достижении степени токсичности III или выше, до тех пор, пока она не снижалась до II степени.

Дальнейшее наблюдение

Всех пациентов, включенных в исследование, направляли на контрольное обследование каждые 3 мес после завершения лечения в течение первых 2 лет. Контрольное обследование включало: МРТ органов таза, пальцевое ректальное исследование и ректоскопию,

измерение уровня онкомаркера SCC, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Рентгенографию органов грудной клетки проводили ежегодно. Эффект оценивали по истечении 12 нед после завершения лечения. Все случаи прогрессирования верифицировались морфологически. Биопсию проводили через 12 нед после завершения ХЛТ. При верификации рецидива выполняли цилиндрическую брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки.

Критерии оценки

Основываясь на числе пациентов, принявших участие в исследовании ($n = 38$), мы определили 2 основных оцениваемых параметра. Если у 31 пациента или более (≥ 80 %) будет наблюдаться полный клинический ответ через 26 нед после окончания лечения, а серьезные отступления от плана лечения будут менее чем у 9 пациентов (< 25 %), это будет трактоваться как достаточное свидетельство эффективности терапии для дальнейшего проведения исследования. Полный клинический ответ был определен как полная резорбция всех пальпируемых проявлений опухоли при физикальном осмотре и отсутствие опухоли по данным МРТ. Любые другие формы ответа классифицировали как частичный ответ. Перерыв в ЛТ или химиотерапии или редукция дозы на период менее 1 нед трактовали как незначительное отступление от плана лечения. Любые другие отклонения рассматривались как значительные отступления от схемы лечения. Подводимую относительную интенсивность дозы химиотерапии (RDI) определяли по методу W.M. Hryniuk и соавт. [28]. Среднюю RDI рассчитывали из RDI каждого цитостатика. Дополнительные оцениваемые параметры включали токсичность, частоту местного рецидивирования, частоту отдаленно-го метастазирования.

Результаты

Характеристики пациентов

С ноября 2013 г. по февраль 2015 г. в исследование были включены 38 пациентов. Демографические характеристики больных и характеристика опухолей представлены в табл. 1.

Большинство (84,2 %) представленных пациентов имели III стадию заболевания и практически половина имели IIIB стадию (44,7 %). Медиана размера первичной опухоли составила 4,3 см; 46,8 % всех пациентов имели стадии опухоли Т3–4. Двум пациентам до лечения была выполнена колостомия по причине наличия наружного опухолевого свища.

Соблюдение протокола

Полностью без отклонений завершил протокол лечения 21 (55,3 %) пациент. Все больные получили заданные дозы облучения. У 11 (28,9 %) отмечались незначительные отступления от плана лечения.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Характеристика	n	%
Число пациентов	38	100
Пол:		
мужчины	5	13,2
женщины	33	86,8
Возраст, лет:		
медиана	55	—
диапазон	34–67	
Размер первичной опухоли, см:		
медиана	4,3	—
диапазон	1–11	
Распространенность первичной опухоли:		
T1	5	13,2
T2	16	42,1
T3	9	23,7
T4	8	21,1
Распространенность метастазов в лимфатические узлы:		
N0	8	21,1
N1	14	36,8
N2	10	26,3
N3	6	15,8
Стадия опухолевого процесса согласно классификации UICC TNM, 7-е изд.:		
I	1	2,6
II	5	13,2
IIIA	15	39,5
IIIB	17	44,7

У 6 (15,8 %) пациентов зарегистрированы значительные отступления от протокола лечения, что отвечает заранее определенным целям работы. Значительные отступления от плана лечения были вызваны: проктитом IV степени ($n = 1$), проктитом III степени ($n = 1$), лейкопенией IV степени и нейтропенией IV степени ($n = 1$), лейкопенией III степени и нейтропенией III степени ($n = 1$), диареей III степени ($n = 1$) и аллергической реакцией на паклитаксел ($n = 1$). Запланированный курс ЛТ завершили 32 (84,2 %) из 38 пациентов. У оставшихся 6 (15,8 %) больных зарегистрированы следующие перерывы в лечении: 3 дня ($n = 1$), 7 дней ($n = 2$), 8 дней ($n = 1$), 9 дней ($n = 1$) и 18 дней ($n = 1$). Запланированный курс химиотерапии завершили 25 (65,8 %) из 38 пациентов. У 9 (23,7 %) больных зарегистрированы следующие перерывы в приеме капецитабина: 1 нед ($n = 7$), 2 нед ($n = 2$). Все 5 инфузий паклитаксела получили 29 (76,3 %) из 38 пациентов; 6 (15,8 %) больных получили только 4 инфузии, 2 (5,3 %) – 3 инфузии и 1 (2,6 %) – 2 инфузии. У 8 (21,1 %) пациентов отмена химиотерапии на последней неделе лечения была единственным отступлением от протокола. В итоге 33 (86,8 %) из 38 пациентов имели относительную интенсивность дозы более 85 %.

Токсичность

У 20 (52,6 %) больных отмечена токсичность III степени и у 3 (7,9 %) – IV степени. Случаев токсичности V степени не зарегистрировано. Все явления токсичности указаны в табл. 2.

Таблица 2. Токсичность, %

Токсичность	Степень				Всего
	I	II	III	IV	
Максимальная заявленная степень	0	39,5	52,6	7,9	100
Негематологическая токсичность	2,6	44,7	47,4	5,3	100
Кожная токсичность	31,6	39,5	26,3	2,6	100
Тошнота	18,4	10,5	5,3	0	34,2
Рвота	18,4	2,6	0	0	21,0
Диарея	21,1	31,6	21,1	0	73,8
Мочеполовая токсичность	18,4	21,1	2,6	0	42,1
Повышение уровня билирубина в крови	2,6	0	0	0	2,6
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	5,3	5,3	2,6	0	13,2
Ладонно-подошвенный синдром	0	0	2,6	0	2,6
Лихорадка	5,3	5,3	0	0	10,6
Гематологическая токсичность	23,7	42,1	23,7	2,6	92,1
Лейкопения	18,4	34,2	23,7	2,6	78,9
Нейтропения	18,4	42,1	13,2	2,6	76,3
Тромбоцитопения	23,7	5,3	0	0	29,0

Эффективность

Все пациенты прошли контрольные обследования через 12 и 26 нед после завершения лечения и были оценены по показателю ответа на лечение. Медиана наблюдения составила 27 (9,3–35,2) мес. Полный ответ отмечался у 27 (71,1 %) из 38 больных на контрольном обследовании через 12 нед и у 33 (86,8 %) из 38 пациентов на 26-й неделе, что отвечает заданным конечным целям. У 1 пациентки с исходной стадией T3N3M0 полный ответ на 26-й неделе не был достигнут, наблюдение продолжено до 9 мес, когда впервые была отмечена полная резорбция опухоли; период наблюдения составил 21 мес, признаков прогрессирования заболевания не отмечено. Брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки по поводу продолженного роста заболевания выполнены 3 больным (стадии T4N0M0, T4N3M0, T3N1M0). У одного из них были зарегистрированы синхронные метастазы в легкие, у другого метастазы в легкие появились через 2 мес после хирургического

лечения, 3-я пациентка наблюдается в течение 10 мес после операции без признаков прогрессирования. У 1 больной с неполным ответом и исходной стадией T4N1M0 лечение ограничено паллиативной химиотерапией из-за функциональной непереносимости операции. У 1 пациентки (стадия T3N2M0) появился изолированный метастаз в печень, была выполнена резекция печени через 3 мес после завершения ХЛТ. Пациентка наблюдается без признаков прогрессирования заболевания в течение 9 мес после операции. У 1 больной с исходной стадией T2N1M0 развился рецидив заболевания через 1 год после проведения ХЛТ. Выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, пациентка наблюдается в течение 8 мес без признаков прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Это исследование — единственное, в котором изучалась 3-компонентная схема ХЛТ с применением паклитаксела в лечении рака анального канала. Схема была разработана с учетом того, что снижение токсичности, достигаемое с помощью IMRT, позволяет расширить схему терапии путем добавления нового препарата. Данная концепция ранее обсуждалась D. Sebag-Montefiore и соавт. [22]. Мы использовали незначительно сниженные дозировки капецитабина и митомицина С для того, чтобы обеспечить безопасность лечения.

В исследуемой группе отмечена умеренная токсичность химиолучевой терапии: половина пациентов испытывали токсичность III степени и 3 (7,9 %) пациента — IV степени тяжести. Несмотря на токсичность, 86,8 % пациентов завершили курс лечения без перерывов. Токсичность в этом исследовании была значительно выше, чем в нескольких других исследованиях, в которых использовалась технология IMRT [23, 24]. Негематологическая токсичность III–IV степени в нашем исследовании составила 52,7 % по сравнению с 21,1 % в работе M.D. Chuong и соавт. [24]. Однако гематологическая токсичность III–IV степени в нашем исследовании была ниже, чем в этом исследовании, и выше, чем в исследовании M.P. Mitchell и соавт. (26,3 % против 28,8 %) [23]. В исследовании RTOG 0529 токсичность схемы лечения со стандартной 2-компонентной химиотерапией была даже выше: у 16,0 % пациентов была зарегистрирована токсичность IV степени против 7,9 % в нашем исследовании и у 30,0 % пациентов была гематологическая токсичность III–IV степени против 26,3 % в нашем исследовании [29]. Широкий разброс результатов применения IMRT в опубликованных работах не дает объективной возможности сравнения с нашими данными. Число пациентов, которым потребовался перерыв в лечении, в нашем исследовании сопоставимо с другими данными работ, где использовали технологии IMRT: 7,7 % пациентов по данным M.D. Chuong и соавт., 9 % по дан-

ным M.P. Mitchell и соавт.; и значительно меньше, чем в исследованиях L.A. Kachnic и соавт. (40 %) [30], K. Han и соавт. (45 %) [31] и RTOG 0529 (51 %) [29]. Отклонения от режима полихимиотерапии наблюдали чаще, однако 86,8 % пациентов имели RDI > 85 %. Относительно высокая частота перерывов в химиотерапевтическом лечении может быть частично объяснена завышением показаний для его выполнения во время ранней фазы исследования. Причинами для редукции доз химиотерапии послужили тромбоцитопения II степени и кожная токсичность III степени. После того как первые 15 пациентов завершили протокол лечения, мы пересмотрели эти показания и отменяли химиолучевую терапию только при возникновении тромбоцитопении III степени и кожной токсичности IV степени. Из 10 последних набранных в исследование пациентов только 1 нуждался в перерыве в лечении.

Мы обнаружили только 1 осложнение, которое было бы специфично для паклитаксела. Это была аллергическая реакция, включавшая отек тканей, сыпь и нарушение дыхания во время 2-й инфузии. Осложнение было успешно купировано, дальнейшие инфузии паклитаксела у данного пациента отменены.

У 86,8 % пациентов в настоящем исследовании документирован полный ответ на лечение на контрольном осмотре через 6 мес после окончания терапии. Похожие результаты были получены в группе с использованием митомицина С в исследовании АСТ II фазы (90,5 %), но в нашей работе было значительно большее число пациентов с пораженными лимфатическими узлами (78,9 % против 31,0 % в исследовании АСТ II) [5]. Отдаленные результаты лечения в нашем исследовании можно считать благоприятными, учитывая то, что у 44,7 % больных исходно была установлена IIIВ стадия заболевания.

Заключение

Настоящая работа является 1-м исследованием, которое успешно демонстрирует возможность использования 3-компонентной химиотерапии по протоколу IMRT и применения паклитаксела в химиолучевой терапии рака анального канала. Тем не менее существует ряд ограничений: малый объем выборки и небольшой период наблюдения. Таким образом, 3-компонентная схема химиотерапии по протоколу IMRT для лечения плоскоклеточного рака анального канала является выполнимой и может улучшить результаты лечения. Основываясь на результатах данного пилотного исследования, мы начали клиническое исследование III фазы, сравнивающее предложенную схему лечения с IMRT в комбинации с капецитабином и митомицином С.

Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, регистрационный номер NCT02526953.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nigro N.D., Vaitkevicius V.K., Conside B.Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17(3):354–6.
2. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348(9034):1049–54.
3. Bartelink H., Roelofsen F., Eschwege F. et al. 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.
4. Flam M., John M., Pajak T.F. 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(9):2527–39.
5. James R.D., Glynn-Jones R., Meadows H.M. 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(6):516–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70086-X.
6. Gunderson L.L., Winter K.A., Ajani J.A. 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(35):4344–51. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.8085.
7. Thind G., Johal B., Follwell M., Kennecke H.F. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I–III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014;9:124. DOI: 10.1186/1748-717X-9-124.
8. Meulendijks D., Dewit L., Tomaso N. et al. 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.
9. Glynn-Jones R., Meadows H., Wan S. et al. 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.
10. White E.C., Eriksson K., Aleshin A. et al. Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin-C. *Radiother Oncol* 2015;117(2):240–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.08.015.
11. Saito Ramalho A., Dantas Lopes A., Talans A. et al. Molecular targets for therapeutic interventions in human papillomavirus-related cancers (review). *Oncol Rep* 2010;24(6):1419–26.
12. Clark J.I., Hofmeister C., Choudhury A. et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2334–40.
13. Forastiere A.A., Leong T., Rowinsky E. et al. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1088–95.
14. Moreno-Jimenez M., Valero J., Lopez-Picazo J.M. et al. Concomitant cisplatin, paclitaxel, and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: comparison of two different schedules. *Am J Clin Oncol* 2010;33(2):137–43. DOI: 10.1097/COC.0b013e31819d369d.
15. Hitt R., Paz-Ares L., Brandariz A. et al. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2002;13(10):1665–73.
16. van Meerten E., Muller K., Tilanus H.W. et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94(10):1389–94.
17. Meluch A.A., Greco F.A., Gray J.R. et al. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J* 2003;9(4):251–60.
18. Higgins R., Bussey M., Naumann W. Concurrent carboplatin and paclitaxel with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):205.e1–5; discussion 205.e5–7.
19. Abbas A., Nehme E., Fakhri M. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Anticancer Res* 2011;31(12):4637–40.
20. Alcindor T. Activity of paclitaxel in metastatic squamous anal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(7):717. DOI: 10.1007/s00384-008-0467-3.
21. Byer J., Mahipal A., Dinwoodie W.R. Efficacy of carboplatin and paclitaxel therapy in patients with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the anal canal. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 34; abstr 539).
22. Sebag-Montefiore D., Meadows H.M., Cunningham D. et al. Three cytotoxic drugs combined with pelvic radiation and as maintenance chemotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the anus (SCCA): long-term follow-up of a phase II pilot study using 5-fluorouracil, mitomycin C and cisplatin. *Radiother Oncol* 2012;104(2):155–60. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.06.006.
23. Mitchell M.P., Abboud M., Eng C. et al. Intensity-modulated Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy for Anal Cancer: Outcomes and Toxicity. *Am J Clin Oncol* 2014;37(5):461–6. DOI: 10.1097/COC.0b013e31827e52a3.
24. Chuong M.D., Freilich J.M., Hoffe S.E. et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Gastrointest Cancer Res* 2013;6(2):39–45.
25. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. New York: John Wiley & Sons, 2011.
26. Myerson R.J., Garofalo M.C., El Naqa I. et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: an RTOG consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):824. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.070.
27. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Available at: http://evs.nci.nih.gov/sci-hub.org/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
28. Hryniuk W.M., Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *J Clin Oncol* 1990;8(12):1935–7.
29. Kachnic L.A., Winter K., Myerson R.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(1):27–33. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.023.
30. Kachnic L.A., Tsai H.K., Coen J.J. et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):153–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.030.
31. Han K., Cummings B.J., Lindsay P. et al. Prospective evaluation of acute toxicity and quality of life after IMRT and concurrent chemotherapy for anal canal and perianal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(3):587–94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.061.