

Интенсификация лучевой терапии с контролем объема облучения с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии у больных плоскоклеточным раком анального канала

В. В. Глебовская, д.м.н., с.н.с. радиологического отделения
С. И. Ткачев, д.м.н., проф., в.н.с. радиологического отделения
А. В. Назаренко, к.м.н., зав. радиологическим отделением
З. З. Мамедли, к.м.н., зав. хирургическим отделением
С. С. Гордеев, к.м.н., врач хирургического отделения
М. Ю. Федянин, д.м.н., химиотерапевтическое отделение
П. В. Булычкин, к.м.н., врач радиологического отделения
Д. С. Романов, к.м.н., врач радиологического отделения
О. П. Трофимова, д.м.н., в.н.с. радиологического отделения
Т. Н. Борисова, к.м.н., с.н.с. радиологического отделения

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Intensification of Radiation Therapy with Control of the Amount of Radiation Using MRI in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal

V. V. Glebovskaya, S. I. Tkachev, A. V. Nazarenko, Z. Z. Mamedli, S. S. Gordeev, M. Yu. Fedyanin, P. V. Bulychkin, D. S. Romanov, O. P. Trofimova, T. N. Borisova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Введение. Повышение увеличения числа излеченных больных плоскоклеточным раком анального канала и качества их жизни напрямую связано с совершенствованием технического оснащения радиотерапевтических отделений онкологических клиник. Цель. Одна из основных задач совершенствования техники и технологий — сокращение длительности химиолучевого лечения, числа и продолжительности вынужденных перерывов, а также, что очень важно, более точное определение опухолевого процесса путем использования современных диагностических методов, включающих МРТ и создающих возможность максимального воздействия на опухоль и выявленные пораженные лимфоузлы с ограничением дозы на критические органы. Материалы и методы. За период с 2000 по 2015 год закончили лечение 301 больного ПРАК в стадии T1–4N0–3M0–1, получавших 2D-конвенциональную ЛТ, 3D-конформную ЛТ, а также современные технологии: лучевую терапию с модуляцией интенсивности IMRT в суммарной очаговой дозе 50–60 Гр в комбинации с химиотерапией, локальной гипертермией. Результаты. Применение IMRT с выбором объема облучения, по данным МРТ, в сравнении с 3D-конформной лучевой терапией привело к улучшению частоты полных ответов опухоли (при первом диагностическом контроле) до 67,5% ($p = 0,071$), сокращению частоты перерывов в курсе лечения до 48% ($p = 0,005$), достоверно увеличило 3-летние показатели общей выживаемости — 92,9% ($p = 0,050$), выживаемости без отдаленного метастазирования — 91,0% ($p = 0,049$) с тенденцией достоверности улучшения локорегионарного контроля — 89,9% ($p = 0,179$). Выводы. Применение лучевой терапии в ее современном исполнении с использованием современных методов визуализации опухолевого поражения и критических структур позволило сократить перерывы в курсе лечения, достичь высоких непосредственных и отдаленных онкологических результатов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак анального канала, лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), магнитно-резонансная томография (МРТ).

Summary

Introduction. 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. Purpose. One of the main tasks of improving technics and technology is reducing duration of chemoradiation therapy, and also number and duration of interruptions, plus more accurate determination of the tumor volume by using modern diagnostic methods, such as MRI, and creating the possibility of maximum impact on the tumor and identified affected lymph nodes while limiting dose to organs at risk. Materials and methods. During the period from 2000 to 2015 year, 301 patients with squamous cell anal carcinoma, stage T1–4N0–3M0–1, were treated by radiation therapy with 2D-RT, 3D-CRT, or IMRT in a total dose of 50–60 Gy, in combination with chemotherapy and local hyperthermia. Results. The use of IMRT with MRI in comparison with 3D-CRT resulted in an increase of frequency of complete tumor response (at the time of first diagnostic control) up to 67.5% ($p = 0.071$); reduction of frequency of interruptions in the treatment course up to 48% ($p = 0.005$); significantly increased the 3-year overall survival rate to 92.9% ($p = 0.050$), distant metastases — free survival — 91.0% ($p = 0.049$), with a trend of improvement in locoregional control — 89.9% ($p = 0.179$). Conclusions. The use of radiation therapy in its modern version, modern methods of visualization of tumor lesions and critical structures has reduced the interruptions in the course of treatment, achieved high immediate and long-term oncological results.

Key words: squamous cell carcinoma of the anal canal, intensity modulated radiation therapy (IMRT), magnetic resonance imaging (MRI).

Введение

За последние 40 лет заболеваемость плоскоклеточным раком анального канала в России, как и в США, увеличивалась примерно на 2% в год

[1, 5, 7]. Большинство пациентов имеют локализованное заболевание, отдаленные метастазы, часто вовлекающие печень, легкие, обнаруживаются толь-

ко у 5–8% пациентов на начальном этапе лечения. Текущее стандартное лечение локализованного заболевания, разработанное на основе многих

клинических испытаний, включает комбинированное химиолучевое лечение с использованием конформной лучевой терапии и препаратов 5-фторурацила (5-FU) / митомицина, капецитабина / митомицина или 5-FU / цисплатина. Эти подходы привели к увеличению 5-летней выживаемости от 60 до 80% и от 60 до 75% локального контроля с сохранением сфинктерного аппарата [2].

Очевидно, что улучшение результатов лечения в значительной степени связано с разработкой и внедрением современных технологий лучевой терапии (ЛТ), что делает необходимым изучение ее роли в лечении пациентов с недавно диагностированным плоскоклеточным раком анального канала (ПРАК) [5, 6, 7, 9].

Для выбора оптимального метода лечения больных ПРАК важно использовать полный комплекс современных исследований. Один из главных при определении распространенности опухолевого процесса в алгоритме диагностических процедур, предлучевой подготовки на современном этапе развития лучевой терапии — это метод мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ), который стал золотым стандартом диагностики [6, 9, 13, 14]. Ценность МРТ в визуализации первичной опухоли и мезоректальной фасции неоспорима. Несмотря на это, существует всеобщее убеждение, что оконтуривание по данным МРТ не входит в стандарты, а исследований, демонстрирующих ее преимущества, нет, за исключением оконтуривания GTV низкорасположенных опухолей. Сопоставляя публикации наших иностранных коллег с собственным опытом, можно заключить, что в большом проценте случаев могут возникнуть трудности при наличии серьезных анатомических различий в границах распространения опухолевого процесса по данным КТ и МРТ. Это порождает множество вопросов, а именно: на данные какого исследования ориентироваться, совмещать ли контуры разных модальностей?

Таким образом возникла необходимость в разработке новой эффективной методики консервативного лечения больных плоскоклеточным ра-

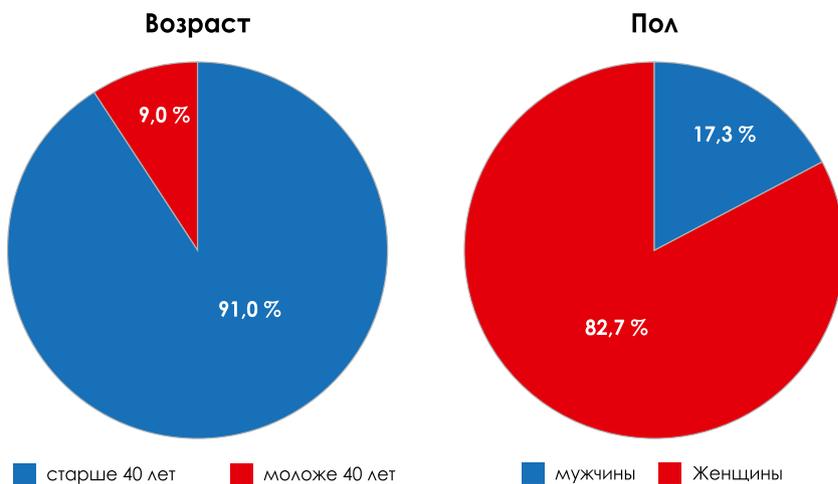


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу и возрасту.

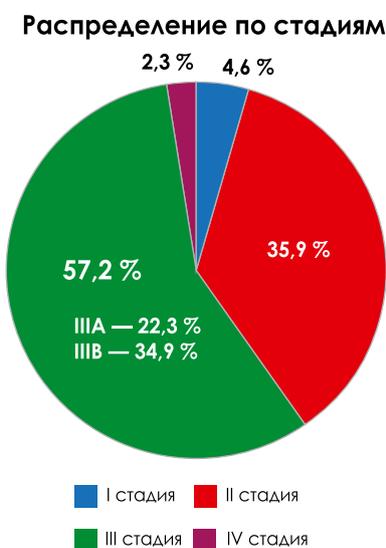


Рисунок 2. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса.

ком анального канала, включающей применение современных диагностических методов визуализации — МРТ, современных технологий лучевой терапии в комбинации с эффективной лекарственной терапией, а также основного онкологического принципа зональности — включение в облучаемый объем первичной опухоли, метастатически пораженных лимфоузлов при профилактическом воздействии на все зоны регионарного лимфооттока.

Материалы и методы

Клинической базой для изучения непосредственных, ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения послужили данные историй болезни, амбулаторных и лучевых

карт 301 больного с локализованным и местнораспространенным плоскоклеточным раком анального канала, получавших лечение в отделении радиологическом НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России в период с 2000 по 2015 годы. 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).

Превалирующую группу составили больные с местнораспространенным процессом — III–IV стадии — 59,5%, что значительно усложняет подбор методик и возможности лечения, 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, разделены на три основные группы по вариантам лечения с изучением эффективности применения различных технологий лучевой терапии от конвенциональной 2D до усовершенствованных технологий: 3D-конформной ЛТ (conformal radiotherapy) и ее современного исполнения — радиотерапии с модуляцией интенсивности — IMRT (intensity-modulated radiation therapy), в комбинации с химиотерапией и модификатором лучевого и лекарственного лечения. Первая группа — 2D-конвенциональная лучевая

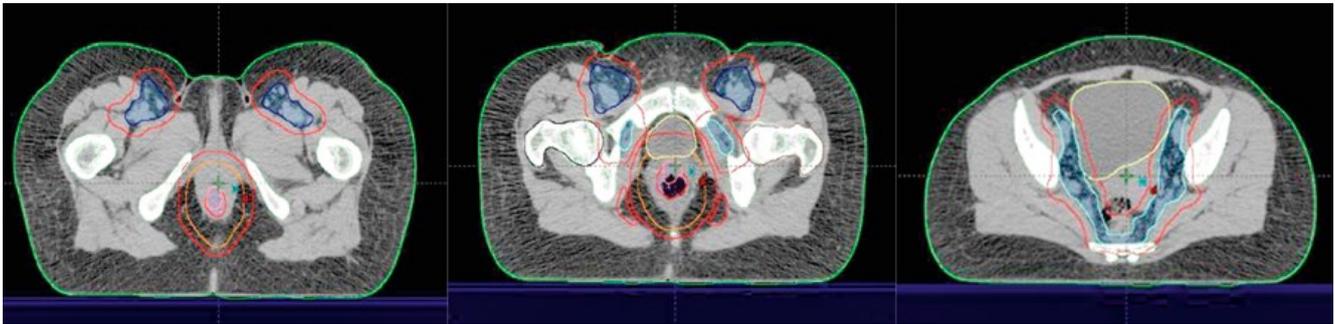


Рисунок 3. Сагиттальный срез — поэтапное оконтуривание: первичная опухоль; паховые, тазовые лимфоузлы; критические структуры.

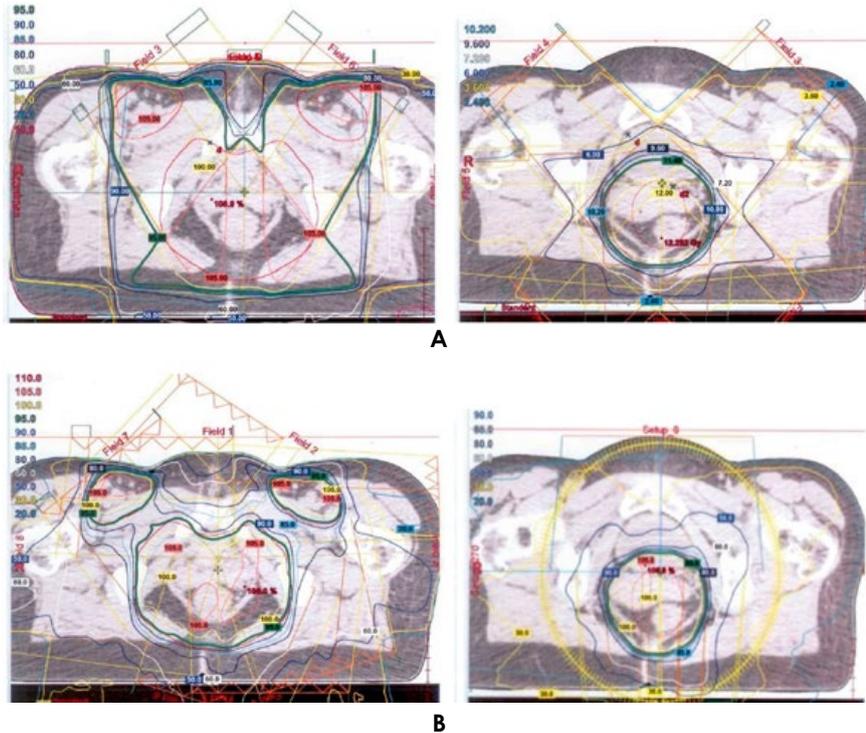


Рисунок 4 (А, В). Изодозное распределение в аксиальной плоскости при лучевом воздействии на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования: А) 3D-конформная лучевая терапия (7-польная методика) + локальный объем облучения (7-польная методика); В) IMRT-статическое облучение (8-польная методика); VMAT (Rapid Arc) — ротационная методика — локальный объем облучения.

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.

Вариант конформной ЛТ в режиме классического фракционирования дозы подразумевает последовательную редукцию объема облучения и подведение профилактической дозы на регионарные лимфатические узлы таза — СОД 44 Гр, более высокой дозы на первичную опухоль до СОД 60–70 Гр. Длительность курса составляет 6,5–7 недель с уменьшением сплит-курсов.

Знание особенностей лимфооттока из зоны анального канала имеет большое значение для определения зон регионарного метастазирования, объема и доз подводимой лучевой терапии. Лимфатическая система указанной зоны изучена в ряде отечественных и зарубежных работ. Лимфатический отток осуществляется по трем направлениям: к паховым лимфатическим узлам, тазовым лимфоузлам (обтураторные, внутренние и наружные подвздошные), а также к лимфоузлам параректальной клетчатки и лимфоузлам, расположенным вдоль нижней брыжеечной артерии. Лимфатическая система анального канала тесно связана с лимфатиче-

ской системой прямой кишки, а также других соседних органов — влагалища, предстательной железы, мочевого пузыря и др. [10, 11, 12, 13, 14, 17].

При классическом фракционировании дозы с применением современных IMRT-технологий и оконтуриванием на основе современной визуализации МРТ на первом этапе проводится предлучевая топометрическая подготовка. Она осуществляется в положении больного лежа на спине с использованием фиксирующих приспособлений под ноги, в режиме свободного дыхания. Далее в программе планирования лучевой терапии с применением данных диагностической мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной не ранее месяца до начала лечения, производятся выбор объемов облучения и оконтуривание критических органов, предписываются дозы, которые планируется подвести к данным структурам (рис. 3).

Затем формируется план лучевой терапии в соответствии с предписанными на объем облучения и критические структуры дозами. На столе линейного ускорителя электронов производится верификация положения объема облучения с применением компьютерной томографии в конечном пучке. Лучевая терапия проводится фотонами энергией 6 и (или) 18 МэВ с применением статических и (или) ротационных методик с применением дозо-объемного моделирования (рис. 4).

В объем облучения на I этапе входили зона регионарного метастазирования, первичная опухоль, пораженные лимфоузлы. При этом РОД составляла 2 Гр ежедневно пять раз в неделю. 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 последовательного дистанционного буста. Перерыв в лучевом лечении не планировали, и продолжительность всего курса ХЛТ составляла 28–35 фракций. Планирование объема облучения осуществлялось с учетом данных компьютерно-томографических исследований и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, выполненных не ранее месяца до начала лечения. Ограничения на критические структуры предписаны в соответствии с рекомендациями QUANTEC.

Знание топографических данных анального канала имеет большое значение для определения местного распространения опухолевого процесса и для планирования проведения современной лучевой терапии.

Результаты

Данные проведенного анализа позволили определить показатели общей выживаемости, локорегионарного контроля, отдаленного метастазирования у больных ПРАК после проведения комплексного консервативного лечения. На основании корреляционного анализа удалось построить прогностическую модель, позволяющую индивидуализировать и оценить показатели выживаемости у каждого конкретного пациента. Медиана наблюдения составила 61 месяц (13–183 месяца). При изучении сроков выживаемости мы ориентировались на срок до 5 лет, исключая группу IMRT, в которой 5-летний срок прослеженности еще не наступил, в данной группе мы ориентировались на 3-летний период наблюдения.

Прослеживается четкая взаимосвязь при переходе от конвенциональной к конформной ЛТ с улучшением переносимости курса лечения, уменьшением сплит-курсов, числа вынужденных перерывов. Стандартный объем ЛТ включает: СОД на регионарные лимфоузлы 44 Гр, на первичную опухоль СОД варьирует в пределах 60–70 Гр, а длительность курса со-

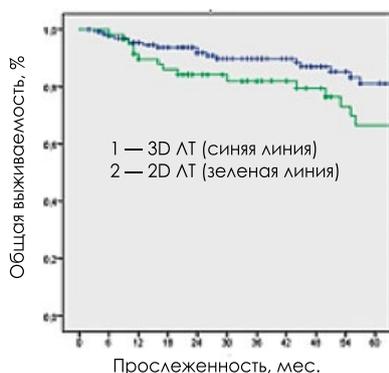


Рисунок 5. Общая 5-летняя выживаемость в зависимости от технологий ЛТ (3D-CRT vs 2D-RT).

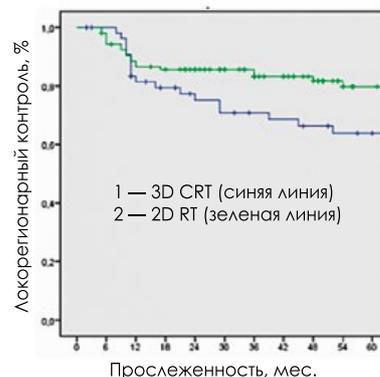


Рисунок 6. Результаты 5-летнего локорегионарного контроля в зависимости от технологий ЛТ (3D-CRT vs 2D-RT).

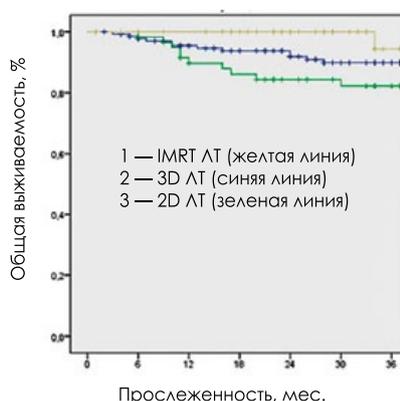


Рисунок 7. Общая 3-летняя выживаемость в зависимости от технологий ЛТ.

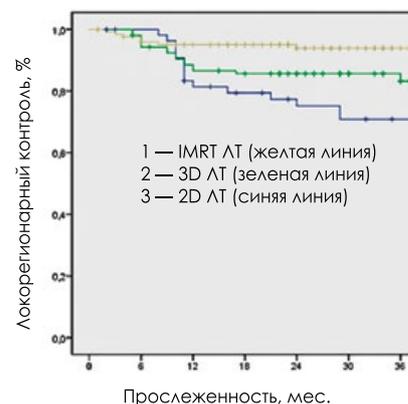


Рисунок 8. Результаты 3-летнего локорегионарного контроля в зависимости от технологий ЛТ.

ставляет 6,5–7 недель. Применение нами лучевой терапии в конформном 3D-режиме позволило, в сравнении с конвенциональной ЛТ, учитывать геометрические неровности во время лечения, обеспечивая покрытие макро- и микроскопической зоны поражения, и привело к достоверному увеличению 5-летних показателей эффективности лечения: общей выживаемости — 80 vs 67,2% ($p = 0,030$) (рис. 5), локорегионарного контроля — 79,6 vs 67,3% ($p = 0,047$) (рис. 6).

Передовые диагностические методы МРТ позволили выявить более четко границы первичной опухоли и метастатически пораженных лимфоузлов, а современные технологии конформной ЛТ — IMRT, вследствие значительного уменьшения лучевого воздействия на нормальные ткани в сравнении с конвенциональным лучевым воздействием, позволили избирательно увеличить дозу на пораженные ткани и сохранив онкологический принцип зональности

включить, помимо первичной опухоли, зону регионарного лимфогенного метастазирования и метастатически пораженные лимфоузлы. А комбинация применения современных методов визуализации и современных вариантов конформной лучевой терапии позволила в сравнении с 3D-CRT сократить вынужденные перерывы в курсе химиолучевого лечения до 48 vs 89,9% ($p = 0,005$), улучшить непосредственные результаты комплексного консервативного лечения, увеличивая частоту полных ответов опухоли (при первом диагностическом контроле) до 67,5 vs 55,6% ($p = 0,071$).

Это позволило достоверно увеличить трехлетние результаты в сравнении с 3D-конформной лучевой терапией: общей выживаемости — 92,9 vs 88,2% ($p = 0,050$) (рис. 7), выживаемости без отдаленного метастазирования — 91 vs 86,8% ($p = 0,049$) с тенденцией достоверности локорегионарного контроля — 89,9 vs 81,6% ($p = 0,179$) (рис. 8).

Выводы

На большом клиническом материале продемонстрировано, что использование современных диагностических методов визуализации МРТ, современных IMRT-технологий конформной лучевой терапии позволило достоверно улучшить непосредственные и отдаленные результаты комплексного консервативного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности, объем воздействия которой обоснован данными мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, в комбинации с химиотерапией является в настоящее время методом выбора у больных плоскоклеточным раком анального канала.

Преимущества высоких технологий лучевой терапии значительно возрастают при использовании при топометрической подготовке передовых методов визуализации (КТ в сочетании с МРТ), что позволяет создать четкое объемное 3D-представление облучаемой области и выявить первичную опухоль и (или) метастазы в регионарных лимфатических узлах различных размеров и конфигураций.

Топометрическая подготовка больных перед проведением радикального курса химиолучевой терапии должна основываться на данных многосрезовой компьютерной томографии с шагом 2,5 мм, а положение пациента должно быть неизменным как при подготовке, так и при проведении сеанса лучевой терапии — на спине, с иммобилизацией нижних конечностей, наполненным мочевым пузырем за 20–30 минут до проведения многосрезовой компьютерной томографии и ежедневного сеанса радиотерапии.

Радикальный курс химиолучевого лечения необходимо проводить без запланированного перерыва.

Полученные непосредственные и отдаленные результаты позволяют рекомендовать программу комплексного химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком анального канала к широкому внедрению в практическое здравоохране-

ние в радиологические клиники Российской Федерации, имеющие современное диагностическое (компьютерная томография, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография) и лечебное оборудование (современные линейные ускорители электронов с многолепестковыми коллиматорами, возможность осуществлять верификацию положения пациента, облучаемого объема на столе с помощью компьютерной томографии в коническом пучке) с возможностью применения эффективной лекарственной терапии.

Обсуждение

Ежегодная заболеваемость плоскоклеточным раком анального канала во всем мире составляет 1 случай на 100 тысяч человек. За последние 5 лет заболеваемость выросла более чем в 1,5 раза. Обобщенные данные по статистике заболеваемости и смертности от ПРАК в Российской Федерации отсутствуют. В связи с четкой тенденцией роста заболеваемости вопросы лечения ПРАК являются высокозначимой медико-социальной проблемой. Современное лечение, которое включает комбинированный метод с использованием лучевой и химиотерапии, продемонстрировано в шести рандомизированных исследованиях. Однако связано с высокой степенью как острой, так и поздней токсичности ввиду высоких суммарных доз ЛТ, с длительным перерывом между этапами лечения. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составляют 75%, 5-летней БРВ достигают всего лишь 68% при ранних формах заболевания и 58% при местнораспространенных стадиях [6].

Лучевая терапия, как основа комплексного лечения больных ПРАК, в комбинации с системной химиотерапией, безусловно, играет важную роль в оптимизации ведения пациентов [3, 4, 8, 16]. До настоящего времени в Онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина принятой тактикой лечения плоскоклеточного рака анального канала являлась комплексная терапия, включающая проведение одновременной лучевой терапии в комбинации с различными

вариантами химиотерапевтического лечения и использования модификатора лучевого и лекарственного лечения. Показания к хирургическому лечению определялись низкой степенью эффекта от воздействия на опухоль проведенной терморадихимиотерапии или появлением локорегионарных рецидивов [10, 15, 16]. Проведены все эволюционные этапы в технологиях лучевой терапии. При 2D-дистанционной гамма-терапии применение широких полей с включением всех зон лимфооттока и значительной части близлежащих органов из-за визуализации границ полей облучения по анатомии костных структур на рентгеновских снимках. Это приводит к облучению значительных объемов здоровых органов и тканей. Применение 3D-конформной лучевой терапии позволяет оконтурить лечебные объемы и органы риска на каждом КТ-срезе с возможностью экранировать окружающие здоровые органы и ткани, создавать дозное распределение, соответствующее объему и форме опухоли [5, 6, 7, 17].

С 2010 года расширение и совершенствование парка оборудования радиологического отделения для проведения лучевого лечения способствовало модификации технологии облучения. Применение современных диагностических методов визуализации МРТ позволило создать четкое объемное 3D-представление облучаемой области и выявить первичную опухоль и (или) метастазы в регионарных лимфатических узлах различных размеров и конфигураций. С появлением современных IMRT-технологий конформной лучевой терапии на основе объемного 3D-планирования появилась возможность уменьшить дозовую нагрузку на нормальные ткани с подведением максимальной дозы на первичную опухоль и выявленные метастазы в лимфоузлах, учитывать геометрические неровности во время лечения, обеспечивая покрытие макро и микроскопической зоны поражения [7, 9, 13, 17].

Разработка комплексного лечения больных ПРАК на основе IMRT ЛТ путем персонализации

дозы в максимально сокращенные общие сроки лечения в настоящее время, как и у нас, продолжается в Великобритании, в протоколах АСТ III и АСТ IV, ведется в США, странах Западной Европы. Технология IMRT позволяет формировать объем облучения любого размера и формы, уменьшая лучевую нагрузку на критические структуры и обеспечивая при этом равномерное и адекватное покрытие планируемой зоны облучения. Используемая на линейном ускорителе электронов технология VMAT носит название Rapid Arc и дословно переводится как «быстрая дуга». Она отражает две ключевые особенности: ротационное движение излучателя (одновременно с вращением изменяются и все параметры пучка, включая форму и интенсивность излучения) и быстроту процесса — среднее ускорение сеанса лечения по сравнению с 3D-CRT и IMRT до 80%. Это обеспечивает большую пропускную способность аппарата в день. Кроме этого, во время фракции облучения у пациента уменьшена возможность смещения опухоли и критических структур, меньше стресс и лучше защита здоровых тканей. Каждое из описанных выше достижений в лучевой терапии позволило повысить конформность РТВ и впоследствии снизить дозу облучения прилегающих здоровых тканей. Эти методы позволяют формировать индивидуальный подход для каждого пациента с наибольшей эффективностью. Однако все исследования на сегодняшний день имеют малое количество прослеженных больных и короткие сроки наблюдения.

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 (МРТ), современных технологий конформной

лучевой терапии, радиохимиомодификатора — локальной гипертермии и современных лекарственных препаратов.

Использование современных диагностических методов визуализации — компьютерной томографии и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, современных линейных ускорителей электронов и систем компьютерного дозиметрического планирования, создающих 3D-программы изодозного распределения, а также ряд других условий позволяют создать возможность более точного определения распространенности процесса, границ опухолевого поражения и подведения планируемой дозы к первичной опухоли и пораженным лимфоузлам, уменьшить поглощенные дозы на критические структуры, сократить незапланированные перерывы в курсе химиолучевой терапии с помощью современных IMRT-технологий конформной радиотерапии.

Список литературы

- Shiels M. S., Kreimer A. R., Coughlin A. E. Anal cancer incidence in the United States, 1977–2011: distinct patterns by histology and behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:1548–1556.
- Benson A. B. III, Venook A. P., Al-Hawary M. M. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Anal Carcinoma. Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16:852–871. To view the most recent version of these guidelines visit NCCN.org.
- Rao S, Sclafani F, Eng C. Inter AACT: a multicenter open label randomized phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease — an International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. Presented at the 2018 ESMO Congress; October 19–23 2018; Munich, Germany.
- Morris V. K., Salem M. E., Nimeiri H. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9763): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18:446–453.
- Ali Hosni I 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, Vol. 9, (No. 29), pp: 20439–20450.
- James R. D., Glynn-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., 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70086-X).

- Kachnic L. A., Winter K., Myerson R. J., Goodyear M. D., Willins J., Esthappan J., Haddock M. G., Rotman M., Parikh P. J., Safran H., Willett C. G. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.09.023>.
- Garg M. K., Zhao F., Sparano J. A., Palefsky J., Whittington R., Mitchell E. P., Mulcahy M. F., Armstrong K. L., Nabbout N. H., Kalnicki S., El-Rayes B. F., Onitilo A. A., Moriarty D. J., et al. Cetuximab Plus Chemoradiotherapy in Immunocompetent Patients With Anal Carcinoma: A Phase II Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group Trial (E3205). *J Clin Oncol*. 2017; 35:718–26.
- Gunderson L. L., Winter K. A., Ajani J. A., Pedersen J. E., Moughan J., Benson A. B., Thomas C. R. Jr, Mayer R. J., Haddock M. G., Rich T. A., Willett C. G. 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.
- Кныш В. И., Тимофеев Ю. М., Злокачественные опухоли анального канала. — М., 1997.
- Bartelink H., Roelofs F., Eschwege F., Rougier P., Bosset J. F., Gonzalez D. G., Peiffert D., van Glabbeke M., Pierart 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. V. 15. № 5. — P. 2040–2049.
- Рыбаков Е. Г. Диагностика и лечение эпидермоидных новообразований ано-периаанальной области / Рыбаков Е. Г. // Дисс. докт. мед. наук. — 2008.
- Mell LK, Schomas DA, Salama JK et al (2008) 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* 70(5):1431–1437.
- Valentini V, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiotherapy Oncology* 2008, 87:449–474.
- Малыхов А. Г. «Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала». Дисс. канд. мед. наук. — М., 2003.
- Ткачев С. И. «Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местнораспространенных новообразований» Дисс. докт. мед. наук, 1994.
- Myerson R J 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: 824–830.

Для цитирования. Глебовская В. В., Ткачев С. И., Назаренко А. В., Мамедли З. З., Гордеев С. С., Федянин М. Ю., Бульчич П. В., Романов Д. С., Трофимова О. П., Борисова Т. Н. Интенсификация лучевой терапии с контролем объема облучения с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии у больных плоскоклеточным раком анального канала // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия»*. — 2019. — Т. 2. — 17 (392). — С. 32–37.