

Влияние IMRT- и VMAT-технологий на выбор суммарной очаговой дозы лучевой терапии у больных плоскоклеточным раком анального канала

В. В. Глебовская, д.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии
С. И. Ткачев, д.м.н., проф., в.н.с. отделения радиотерапии
Т. Н. Борисова, к.м.н., с.н.с. отделения радиотерапии
О. П. Трофимова, д.м.н., в.н.с. отделения радиотерапии
С. М. Иванов, к.м.н., и.о. зав. отделением радиотерапии
С. Б. Алиева, д.м.н., в.н.с. отделения радиотерапии
Д. С. Романов, к.м.н., врач отделения радиотерапии
З. З. Мамедли, к.м.н., зав. хирургическим отделением
С. С. Гордеев, к.м.н., врач хирургического отделения
Н. С. Бесова, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии

ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Impact of IMRT- and VMAT technologies on selection of total dose of radiation therapy in patients with squamous cell carcinoma of anal canal

V. V. Glebovskaya, S. I. Tkachev, T. N. Borisova, O. P. Trofimova, S. M. Ivanov, S. B. Alieva, D. S. Romanov, Z. Z. Mamedli, S. S. Gordeev, N. S. Besova

Russian Oncological Scientific Centre n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Точное определение опухолевого процесса путем использования современных диагностических методов, создающих возможность максимального воздействия на опухоль и выявленные пораженные лимфоузлы, – определяющее в бережном отношении к здоровым тканям и критическим структурам. За период 2000–2015 годов закончил лечение 301 больной плоскоклеточным раком анального канала в стадии T1-4N0-3M0-1, получавший комплексное лечение с выполнением лучевой терапии в конвенциональном, конформном режиме, включая применение современных технологий – лучевую терапию с модуляцией интенсивности – IMRT и объемно-модулированную лучевую терапию арками – VMAT. Применение IMRT и VMAT в сравнении с конформной лучевой терапией позволило сократить частоту незапланированных перерывов до 48% ($p = 0,005$), что привело к увеличению 5-летних показателей локорегионарного контроля до 83,7% в сравнении с группой, где перерыв был применен – 74,2% ($p = 0,049$); увеличить частоту полных ответов в интервале суммарной очаговой дозы 50–54 Гр – до 28,5%, СОД 56–58 Гр – до 44,3% и СОД 60–64 Гр до 26,1%. А достижение полного ответа привело к достоверному увеличению 5-летних показателей локорегионарного контроля до 92,1% в сравнении с группой отсутствия полного ответа – 76,5%, ($p = 0,001$). Современное консервативное лечение основано на непрерывном лучевом воздействии с отсутствием интервалов между курсами, что радиобиологически считается наиболее эффективным режимом лечения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, анальный канал, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, объемно-модулированная лучевая терапия арками.

Summary

Accurate determination of the tumor with the use of modern diagnostic methods which make the maximum exposure to the tumor and the identified affected lymph nodes possible lead to careful attitude to healthy tissues and critical structures. During the period 2000–2015 301 patients with squamous cell carcinoma of the anal canal stage T1-4N0-3M0-1 completed complex treatment which consisted of radiation therapy in a conventional or conformal mode, including the use of modern technologies – radiation therapy with intensity modulation – IMRT and arc volume-modulated radiation therapy – VMAT. The use of IMRT and VMAT in comparison with conformal radiation therapy allowed to reduce the frequency of unplanned interruptions up to 48% ($p = 0.005$), which led to increase in 5-year rates of local regional control – 83.7% compared with the group where the interruption was applied – 74.2% ($p = 0.049$); also increased the frequency of complete responses in the range of the total dose of 50–54 Gy to 28.5%, 56–58 Gy to 44.3% and 60–64 Gy to 26.1%. The achievement of a complete response led to a significant increase in the 92.1% 5-year locoregional control compared to the group with the absence of a complete response – 76.5% ($p = 0.001$). Modern conservative treatment is based on continuous radiation exposure with the absence of intervals between courses, which is the radiobiologically considered the most effective treatment regimen.

Key words: squamous cell carcinoma, anal canal, intensity-modulated radiation therapy, volume modulated arc therapy, magnetic resonance imaging.

Введение

Низкая заболеваемость плоскоклеточным раком анального канала позволяет назвать его относительно редкой патологией, однако статистические показатели последних десятилетий указывают на его неуклонный рост во всем мире [1, 2, 4]. Согласно статистике, в 2012 году во всем мире

было диагностировано 40 тысяч новых случаев, из которых 88% были связаны с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [3, 5, 6].

Одновременно растет интерес научного сообщества к данной проблеме как среди хирургов-онкологов, химиотерапевтов, радиотерапевтов,

так и среди специалистов фундаментальных областей – генетиков, биологов. Учитывая анатомическое расположение анального канала и высокий процент локорегионарного рецидивирования после проведенного хирургического лечения, консервативный метод на сегодня

Таблица 1
Распределение больных в группах наблюдения по полу и возрасту

Пол Возраст	Группы лечения					
	2D-RT		3D-CRT		IMRT/VMAT	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных	62	20,6	по	36,5	129	42,9
Женщины	45	72,6	96	87,3	108	83,7
Мужчины	17	27,4	14	12,7	21	16,3
До 40 лет	5	8,1	13	11,8	9	7,0
41–50 лет	11	17,7	20	18,2	27	20,9
51–60 лет	18	29,0	32	29,1	54	41,9
61 год и старше	28	45,2	45	40,9	39	30,2

Таблица 2
Распределение больных по стадиям

Стадия	Группы лечения					
	2D-RT		3D-CRT		IMRT/VMAT	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных	62	20,6	по	36,5	129	42,9
I	2	3,2	7	6,4	5	3,9
□	30	48,4	37	33,6	41	31,8
ША	9	14,5	22	20,0	36	27,9
ШВ	20	32,3	41	37,3	44	34,1
IV	1	1,6	3	2,7	3	2,3

ний день остается ведущим в лечении данной категории больных. В странах Западной Европы и США существуют различные методики проведения химиолучевой терапии больным плоскоклеточным раком анального канала. Современный подход основан на непрерывном лучевом воздействии с отсутствием интервалов между курсами, что радиобиологически считается наиболее эффективным режимом лечения [4–7, 11, 17, 26, 28–30].

Материалы и методы

Научные исследования, направленные на улучшение результатов консервативного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала путем применения различных схем химиолучевой терапии, ведутся в Онкологическом научном центре имени Н. Н. Блохина с 80-х годов. Показания к хирургическому лечению определялись низкой степенью эффекта от воздействия на опухоль проведенной лучевой и лекарственной терапией или по-

явлением локорегионарного рецидива. Отсутствие доступных технологий в отечественной радиотерапии до 2000-х годов позволяло проводить лучевую терапию лишь в конвенциональном режиме с включением высоких суммарных доз лучевого воздействия [8, 9, 10, 18]. Фактически с 2010 года радиотерапия шагнула в новую эпоху проведения лучевого лечения, расширяя и совершенствуя парк оборудования радиотерапевтического отделения, что способствовало модификации технологии облучения [21, 23, 24, 27]. А применение современных диагностических методов визуализации – мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило создать четкий 3D-объем зоны поражения, выявить первичную опухоль и (или) метастазы в регионарных лимфатических узлах, что стало определяющим в бережном отношении к здоровым тканям и критическим структурам [12–16].

Клинической базой настоящего исследования для изучения непо-

средственных и отдаленных результатов комплексного лечения послужили данные историй болезни, амбулаторных и лучевых карт 301 больного плоскоклеточным раком анального канала, получавшего лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2015 год. У всех больных опухоли по морфологическому строению представлены плоскоклеточным раком. Все больные, включенные в исследование, были разделены на три основные группы по вариантам лечения с изучением эффективности применения различных технологий лучевой терапии: от конвенциональной 2D – 62 (20,6%) больных, до усовершенствованных технологий – 3D-конформной лучевой терапии (conformal radiotherapy) – 110 (36,5%) больных, и ее современного исполнения – радиотерапии с модуляцией интенсивности IMRT (intensity-modulated radiation therapy) и объемно-модулированной лучевой терапии арками VMAT – 129 (42,9%) больных в комбинации с химиотерапией, модификатором лучевого и лекарственного лечения. 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 (табл. 1).

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

У больных, лечение которых осуществлялось в конвенциональном 2D-режиме, учитывая наличие длительного перерыва после первого этапа лечения в связи с выраженными химиолучевыми реакциями у преобладающего числа больных, планируемые суммарные дозы за весь курс на первичную опухоль были максимально высокими: из 62 больных суммарные очаговые дозы 60–64 Гр на первичную опухоль при применении последовательного или брахитерапевтического буста

зафиксированы у 12 (27,9%) и 12 (27,9%) больных соответственно; СОД 66–70 Гр – у 7 (16,3%) и 7 (16,3%) больных соответственно (табл. 3). Хирургическое вмешательство на II этапе выполнено 19 (30,6%) больным.

Применение технологии 3D-конформного облучения позволило уменьшить суммарные дозы за весь курс на первичную опухоль: СОД 50–54 Гр – 3 (3,0%) больным методом применения последовательного буста, из них у 2 (66,7%) зафиксированы I и II стадии; СОД уменьшена до 56–58 Гр методом применения последовательного буста у 7 (7,0%) больных с III и IV стадиями болезни; а СОД 60–64 Гр подведена 70 (70,8%) больным методом применения последовательного и брахитерапевтического буста – 30 (42,9%) и 40 (57,1%) больным соответственно, из них у 32 (45,7%) зафиксированы I и II стадии. Только 19 (19,2%) пациентам подведена СОД 66–70 Гр методом применения последовательного и брахитерапевтического буста – 13 (68,4%) и 6 (31,6%) больным соответственно, из них у 6 (31,6%) зафиксированы I и II стадии. Хирургическое вмешательство на II этапе выполнено 11 (10%) больным. Применение последовательного локального облучения способствовало сокращению суммарных доз лучевого воздействия на первичную опухоль до 50–54 Гр у 3 (3,0%) больных, 56–58 Гр – у 7 (7,0%) больных (табл. 4).

Стратегия проведения лучевой терапии в ее современном исполнении – режиме IMRT и VMAT позволила большинству больных с I и II стадией – 31 (72,0%) и 55 (67,9%) больным с III и IV стадиями болезни сократить СОД на первичную опухоль до 50–58 Гр. Хирургическое лечение на втором этапе проведено 6 (4,7%) больным, а 123 (95,3%) больным – локальное облучение первичной опухоли (табл. 5). Применение IMRT- и VMAT-технологий позволило 60 (46,5%) пациентам осуществить лучевое воздействие на пораженные лимфоузлы: ≤ 3 см в СОД 50–52 Гр; ≥ 3 см в 54–56 Гр (табл. 6).

Результаты

По данным многолетнего опыта Российского онкологического науч-

ного центра (8–10, 18) и публикаций зарубежных исследований, проведение хирургического этапа лечения

Таблица 3
Зависимость суммарных доз первичной опухоли от применения локального режима 2D-конвенциональной лучевой терапии

Признак	2D-RT (43 из 62 больных)							
	50–54 Гр		56–58 Гр		60–64 Гр		66–70 Гр	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных			5	11,6	24	55,8	14	32,5
Последовательный буст	-	-	5	11,6	12	21,9	7	16,3
SIB	-	-	-	-	-	-	-	-
Брахитерапия	-	-	-	-	12	21,9	7	16,3

Таблица 4
Зависимость суммарных доз первичной опухоли от применения локального режима 3D-конформной лучевой терапии

Признак	3D-CRT (99 из 110 больных)							
	50–54 Гр		56–58 Гр		60–64 Гр		66–70 Гр	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных	3	3,0	7	7,0	70	70,8	19	19,2
III стадии	2	66,7	0	0	32	45,7	6	31,6
ШЛ.ШВ IV стадии	1	33,3	7	100	38	54,3	13	68,4
Последовательный буст	3	100	7	100	30	42,9	13	68,4
SIB	-	-	-	-	-	-	-	-
Брахитерапия	0	0	0	0	40	57,1	6	31,6

Таблица 5
Зависимость суммарных доз первичной опухоли от применения локального режима IMRT- и VMAT-лучевой терапии

Первичная опухоль	HV1RT – (123 из 129 больных)							
	50–54 Гр		56–58 Гр		60–64 Гр		66–70 Гр	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных	29	23,6	57	46,3	35	28,5	2	1,6
I II стадии	9	31,0	22	39,3	10	28,6	1	50
ШЛ.ШВ IV стадии	20	69,0	35	61,4	25	69,4	1	50
Последовательный буст	12	41,4	18	31,6	35	100	2	100
SIB	17	58,6	39	69,6	-	-	-	-

Таблица 6
Зависимость суммарных доз пораженных лимфоузлов от применения технологии IMRT- и VMAT-лучевой терапии

Mts лимфоузлы	IMRT (60 из 129 больных)					
	50–52 Гр		54–56 Гр		60 Гр и более	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных	19	31,7	37	61,7	4	6,6
LT I стадии	-	-	2	5,4	-	-
ШЛ.ШВ IV стадии	19	100	35	94,6	4	100
Последовательный буст	9	47,4	18	48,6	4	100
SIB	10	52,6	19	51,4	-	-

Таблица 7
Применение суммарной очаговой дозы в зависимости от технологий лучевой терапии (IMRT против 3D-CRT; IMRT против 2D-RT)

СОД на первичную опухоль	MRT/VMAT		3D-CRT		P
«Высокая» СОД 66–70 Гр	2	1,6	19	19,2%	0,001
«Средняя» СОД 60–64 Гр	36	29,3	70	70,8%	0,001
«Низкая» СОД 50–58 Гр	85	69,1	10	10,0%	0,001
«Высокая» СОД 66–70 Гр	2	1,6	12	19,4%	0,001
«Средняя» СОД 60–64 Гр	36	29,3	24	38,8%	0,632
«Низкая» СОД 50–58 Гр	85	69,1	7	11,2%	0,001

Таблица 8
Зависимость частоты полных ответов от суммарной очаговой дозы и технологий лучевой терапии

Технологии ЛТ	50–54 Гр		56–58 Гр		60–64 Гр		66–70 Гр		Всего больных	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2-DRT	3	16,7	-	-	7	38,9	8	44,4	18	100
3D-CRT	9	15,2	-	-	43	72,9	7	11,9	59	100
IMRT/VMAT	25	28,5	39	44,3	23	26,1	1	1,1	88	100

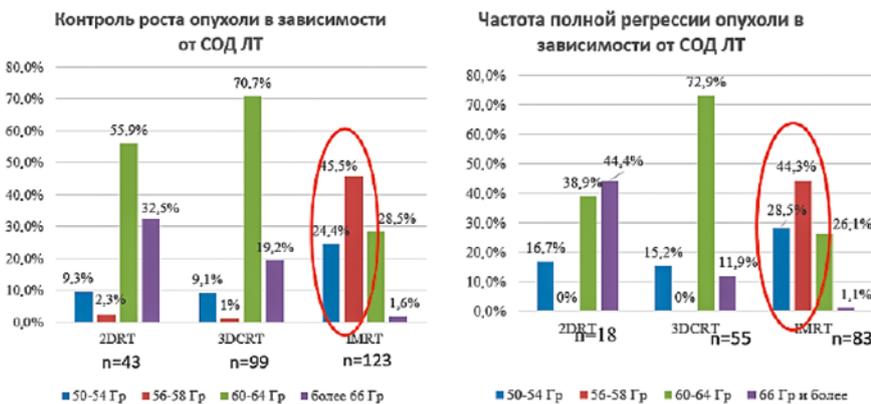


Рисунок 1: А – контроль роста опухоли; В – наличие полного ответа опухоли в зависимости от суммарной дозы лучевой терапии (n = 265).

у больных с данной локализацией имеет плохой прогноз с высоким риском местного и отдаленного прогрессирования. Учитывая высокую степень лечебного патоморфоза прооперированных больных – 69,2% и III–IV степени, мы пришли к выводу, что больным с частичной регрессией (менее 75%) и стабилизацией опухоли после первого этапа консервативного лечения необходимо продолжить курс химиолучевой терапии до радикальных доз. Данные результаты сподвигли нас к проведению радикального курса химиолучевой терапии вне зависимости от стадии опухолевого процесса. Нами проанализирова-

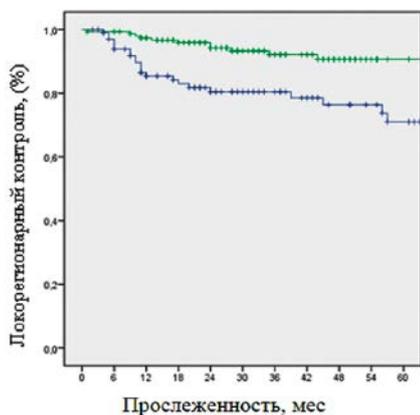
ны непосредственные результаты комбинированного лечения 265 больных спустя 12 недель после окончания консервативного лечения (при первом диагностическом контроле), которым был проведен радикальный курс химиолучевого воздействия. С целью объективизации эффекта химиолучевого лечения непосредственные результаты классифицированы нами согласно параметрам оценки RECIST.

Низкие суммарные дозы на первичную опухоль 50–58 Гр достоверно чаще применялись при IMRT- и VMAT-технологиях – 69,1% в сравнении как с 2D-конвенциональной лучевой

терапией – 11,2% ($p = 0,001$), так и с 3D-конформной лучевой терапией – 10% ($p = 0,001$). Средние суммарные дозы на первичную опухоль 60–64 Гр достоверно чаще применялись при 3D-технологиях – 70,8% в сравнении как с IMRT – 29,3% ($p = 0,001$), так и с 2D-RT – 38,8% ($p = 0,002$). Высокие суммарные дозы 66–70 Гр достоверно чаще применялись при 3D-технологиях – 19,2% в сравнении как с IMRT – 1,6% ($p = 0,001$), так и с 2D-RT – 19,4%. Достоверность между технологиями 2D и 3D в частоте применения высоких суммарных доз лучевого воздействия отсутствует: 19,4 и 19,2% соответственно ($p = 0,837$) (табл. 7).

Анализ непосредственного эффекта подведенной суммарной очаговой дозы лучевой терапии – 1) 50–54 Гр; 2) 56–58 Гр; 3) 60–64 Гр; 4) 66–70 Гр – при различных вариантах применения конвенциональной, конформной и IMRT-технологий лучевого воздействия продемонстрировал: в группах 2D-RT и 3D-CRT пик частоты полных ответов зафиксирован только при высоких дозах. При 2D-RT частота полных регрессий распределена в равных пропорциях в интервале СОД 60–64 Гр и 66–70 Гр у 7 (16,3%) и 8 (18,6%) больных соответственно. С увеличением количества полных регрессий в группе 3D-CRT при подведении СОД 60–64 Гр – у 43 (43,4%) больных. А применение технологии IMRT и VMAT позволило добиться высоких показателей полного ответа при низких суммарных дозах – на СОД 50–54 Гр – у 25 (20,3%) больных, с максимальным увеличением полной регрессии опухоли в пределах СОД 56–58 Гр – у 39 (31,7%) больных и 23 (18,7%) больных при СОД 60–64 Гр.

Проанализирован контроль роста опухоли, который включает в себя полную регрессию, частичную ремиссию и стабилизацию в зависимости от суммарной очаговой дозы. При СОД в интервале 60–64 Гр контроль роста опухоли составил 55,9% (24 больных) при 2D-RT, 70,7% (70 больных) при 3D-CRT и 28,5% (35 больных) при IMRT- и VMAT-технологии. А контроль роста опу-



1 - полный ответ опухоли – зеленая линия
2 - отсутствие полного ответа – синяя линия

Рисунок 2. Результаты 5-летнего локорегионарного контроля в зависимости от полного ответа опухоли.

холи при СОД в пределах 50–54 и 56–58 Гр возможно определить только в группе больных, которым лучевая терапия проведена технологией IMRT- и VMAT, что составило 24,4% (30 больных) и 45,5% (56 больных) соответственно. Таким образом, мы видим значительное преимущество технологий IMRT и VMAT в показателях контроля роста опухоли при низких суммарных дозах (рис. 1а).

Учитывая полученные данные, нами проанализирована зависимость частоты полных ответов от суммарной очаговой дозы и технологий лучевого воздействия. Максимальное количество полных ответов при конвенциональной лучевой терапии наступило в пределах СОД 60–70 Гр у 15 (83,3%) больных, при этом у большего количества – 8 (44,4%) больных – в интервале максимальной СОД 66–70 Гр. В группе применения конформного лучевого воздействия количество полных ответов зафиксировано у максимального количества – 43 (72,9%) больных уже при более низкой СОД 60–64 Гр. А в группе IMRT- и VMAT-технологий полная регрессия опухоли наступила у 87 (98,8%) больных в интервале СОД 50–64 Гр, при этом наибольшее количество полных ответов зафиксировано на СОД 56–58 Гр – 44,3% (39 больных) и равнозначное количество полных ответов – 28,5% (25 больных) при СОД 50–54 Гр и при СОД 60–64 Гр – 26,1% (23

Таблица 9
Влияние полных ответов первичной опухоли на показатели локорегионарных рецидивов (265 больных)

	Полный ответ первичной опухоли		P
	Отсутствует	Наличие	
Рецидив	32 (29,4%)	7 (4,5%)	0,005
Всего	109	156	

Таблица 10
Частота встречаемости перерыва в курсе лечения в зависимости от используемых технологий ЛТ: 2D, 3D, IMRT

	Перерыв в лечении		Всего больных		P
	Абс.	%	Абс.	%	
2D-RT	35	81,4	43	100	0,2
3D-CRT	89	89,9	99	100	
MRT	59	48	123	100	0,005

Таблица 11
Зависимость полных ответов опухоли в группах наличия и отсутствия перерыва в курсе лечения при всех трех используемых технологиях: 2D, 3D, IMRT (n = 265)

Эффект	Наличие перерыва		Отсутствие перерыва		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Наличие полных ответов опухоли	99	52,7	47	71,2	0,009
Всего больных	183	100	82	100	

Таблица 12
Влияние перерыва на результаты локорегионарного рецидивирования (265 больных)

	Перерыв в лечении		P
	Отсутствует	Наличие	
Рецидив	8 (9,8%)	34 (18,6%)	0,035
Всего	82	183	

больных). Таким образом, применение современных IMRT- и VMAT-технологий лучевой терапии позволило получить большее количество полных регрессий опухоли при низких суммарных дозах (рис. 1б, табл. 8).

Анализируя результаты частоты возникновения локорегионарного рецидивирования в зависимости от ответа опухоли на лечение, нами выявлено, что достижение полного ответа ассоциируется с увеличением 5-летнего локорегионарного контроля – 92,1% в сравнении с группой отсутствия полного ответа – 76,5%, что подтверждено статистически, $p = 0,001$ (рис. 2). А по данным корреляционного анализа, отсутствие полных ответов опухоли в группе радикального курса химиолучевой терапии также повлияло на достоверное увеличение рецидивов – как местных, так

и регионарных – 29,4%, $p = 0,005$ (табл. 9).

Достоверное увеличение частоты полных ответов, вне зависимости от применяемой технологии

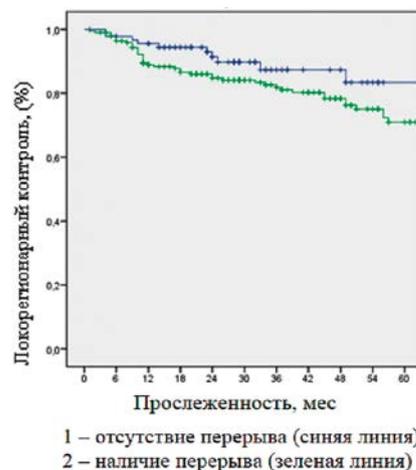


Рисунок 3. Результаты 5-летнего локорегионарного контроля в группе радикального курса химиолучевой терапии в зависимости от наличия перерыва.

лучевой терапии, зафиксировано в группе больных, в схемах лечения которых отсутствовал перерыв во время курса лечения – 47 (71,2%) в сравнении с 99 (52,7%) больными соответственно, $p = 0,009$ (табл. 11). Отдельно выделена неблагоприятная группа больных с наличием перерыва во время курса лечения, который достоверно чаще зафиксирован при конвенциональном – 81,4% (35 больных) ($p = 0,005$) и конформном режиме лучевого воздействия – 89,9% (89 больных) ($p = 0,005$) в сравнении с группой применения IMRT- и VMAT-технологий – 48,0% (59 больных) (табл. 10).

Отсутствие перерыва достоверно увеличило 5-летние показатели локорегионарного контроля – 83,7% в сравнении с группой, где перерыв был применен – 74,2%, $p = 0,049$ (рис. 3). Полученные данные подтверждены корреляционным анализом, в котором продемонстрировано, что наличие перерывов в группе радикального курса химиолучевой терапии привело к достоверному увеличению локорегионарного рецидивирования – 18,6%, $p = 0,035$ (табл. 12).

Выводы

Применение современных технологий лучевой терапии с модуляцией интенсивности с осуществлением гомогенного распределения дозы запланированного объема облучения, минимизацией дозы на критические структуры позволило сократить частоту незапланированных перерывов в курсе лечения до 48% ($p = 0,005$), что привело к увеличению 5-летних показателей локорегионарного контроля 83,7% в сравнении с группой, где перерыв был применен – 74,2% ($p = 0,049$). Проведение лучевого воздействия многопольными статическими и ротационными технологиями в комбинации передовых диагностических методов позволило избирательно увеличить радикальную дозу на пораженные ткани, сохранив онкологический принцип зональности включить в объем облучения, помимо первичной опухоли, метастатически пораженные лим-

фоузлы. Это позволило увеличить частоту полных ответов в интервале суммарной очаговой дозы 50–54 Гр – до 28,5%, СОД 56–58 Гр – до 44,3% и СОД 60–64 Гр – до 26,1%. А достижение полного ответа привело к достоверному увеличению 5-летних показателей локорегионарного контроля до 92,1% в сравнении с группой отсутствия полного ответа – 76,5%, ($p = 0,001$). Полученные результаты позволяют рекомендовать программу комплексного химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком анального канала к внедрению в практическое применение радиотерапевтических клиник, имеющих 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

Исторически в странах Западной Европы и США выбор консервативного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала основывался на данных шести рандомизированных исследований, в основе разработки которых – комбинированный метод с использованием лучевой терапии и химиотерапии. Первые три, проводившиеся с 1987 года, – АСТ I, EORTC 22861, RTOG 8704 использовали суммарную очаговую дозу лучевой терапии от 45 до 55 Гр без очевидно доказуемого результата. А повышение безрецидивной выживаемости продемонстрировано за счет добавления лекарственной терапии – 5-фторурацила и митомидина С к лучевой терапии [4, 5, 19, 20].

В первых двух исследованиях III фазы АСТ I и EORTC 22861 на первом этапе подводились низкие суммарные дозы лучевой терапии – 45 Гр, затем – длительный

6-недельный перерыв. А после его окончания, во время второго этапа лечения, суммарную очаговую дозу 15 Гр на место первичной опухоли подводили только пациентам с полной резорбцией опухоли. Лучевую терапию проводили в конвенциональном режиме. Результаты были крайне неудовлетворительные: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила всего 34% в группе лучевой терапии и 47% в группе химиолучевой терапии, рецидивы через 5 лет зафиксированы более чем в 50% случаев при проведении одной лучевой терапии и в 32% – в группе химиолучевой терапии [5, 19, 20].

Исследование RTOG 8704 подтвердило превосходство комбинации химиотерапии препаратами 5-фторурацила и митомидина С с лучевой терапией в сравнении с группой лучевой терапии с 5-фторурацилом. Радиотерапию также выполняли в конвенциональном режиме. Отличие же ее заключалось в том, что запланированный перерыв между первым и вторым этапом курса химиолучевой терапии сокращали с 6 до 4 недель, а дозу лучевой терапии на первом этапе, при отсутствии значимой токсичности, увеличивали до 50 Гр. После перерыва, при отсутствии полного ответа опухоли, на втором этапе подводили суммарную дозу 9 Гр на остаточную опухоль в комбинации с химиотерапией. Тем самым большему количеству пациентов удалось подвести высокую суммарную дозу с применением лекарственного лечения. Это привело к увеличению 4-летней безрецидивной выживаемости до 73%. Однако в группе химиолучевой терапии с применением 5-фторурацила и митомидина С в 26% случаев отмечалась крайне высокая – IV степень токсичности в сравнении с группой, где митомидин не был применен – всего 7% [1, 4, 19, 20].

Наиболее крупные рандомизированные исследования III фазы, проводимые с 1998 по 2008 год, – RTOG 9811, АСТ II и ACCORD-03. Преимущество их в том, что

они основаны на использовании конформной лучевой терапии (conformal radiotherapy), которая у части больных позволила эскалировать дозу лучевой терапии свыше 50 Гр и максимально ограничить перерывы (сплит-курсы) во время консервативного лечения. В исследовании RTOG-9811 суммарная очаговая доза лучевой терапии на первом этапе лечения составляла 45 Гр при разовой очаговой дозе 1,8 Гр на первичную опухоль; СОД на непораженные лимфоузлы составляла 36 Гр. При опухолях в стадии T₃ и T₄ или в стадии T₂ и наличии остаточной опухоли после первого этапа лечения (СОД 45 Гр) проводилось локальное облучение на втором этапе в суммарной очаговой дозе от 9 до 20 Гр [5, 20]. Суммарная очаговая доза за весь курс лучевой терапии при I и II стадии составляла 54–59 Гр, при III стадии – более 66 Гр. При этом одним из условий исследования было ограничение перерыва между первым и вторым этапом лечения до 10 суток. У пациентов с опухолью менее 5 см и клинически негативными лимфоузлами 3- и 5-летний безрецидивный период достиг 74 и 68 % соответственно, а 3- и 5-летняя общая выживаемость – 86 и 80 % соответственно. У пациентов с опухолью более 5 см в диаметре и клинически позитивными лимфоузлами 5-летний безрецидивный период составил всего лишь 58 % [5, 20, 26]. При плохом прогнозе, когда размер опухоли более 5 см, исследование RTOG-9811 предлагает проводить облучение более высокими суммарными дозами – свыше 60 Гр.

Более высокие результаты отмечены в исследовании АСТ II, в котором применение лучевой терапии в конформном режиме без перерыва позволило добиться увеличения 3-летней безрецидивной выживаемости до 75 %. Суммарная очаговая доза за весь курс составляла 50,4 Гр, разовой дозой за фракцию 1,8 Гр вне зависимости от стадии опухолевого процесса. На первом этапе лечения СОД составляла 30,6 Гр, а объем лучевого воздействия вклю-

чал первичную опухоль, регионарные лимфоузлы. На втором этапе подводилась СОД не менее 20 Гр на первичную опухоль и все подзональные на поражение лимфоузлы с отступом 3 см от окружающих здоровых тканей. Границы облучения включали область уровня бифуркации общих подвздошных сосудов и распространялись на 3 см дистальнее нижней границы опухоли, а латеральное поле ограничивалось границей паховых лимфатических узлов. Однако у 10 % больных была отмечена поздняя токсичность после химиолучевой терапии, из них 5 % потребовалось формирование колостомы с целью купирования осложнений [4, 20]. А в исследовании RTOG-9811 в связи с высокими показателями – 62 % гематологической токсичности III степени при двукратном введении митомицина С возникла необходимость применения длительного перерыва в курсе химиолучевого лечения. Учитывая то, что гематологическая токсичность наиболее опасна и связана с введением митомицина С, в исследовании АСТ II авторы применяли его однократно, что тут же было подтверждено снижением гематологической токсичности III степени до 25 % случаев [1, 5, 16, 22, 25]. В выводах авторы признают отсутствие через 6 месяцев существенных различий в показателях выживаемости без признаков заболевания между схемами лечения – на основе митомицина С и Цисплатина. Однако митомицин вызвал больший процент гематологической токсичности. А оптимальная и безопасная суммарная доза лучевой терапии так и осталась предметом дискуссий.

В Онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина до начала 1990-х годов лучевая терапия проводилась на аппаратах «Рокус» дистанционной гамма-терапии широкими полями с включением всех зон лимфооттока и значительной части близлежащих органов, с визуализацией границ полей облучения по анатомии костных структур на рентгеновских снимках, использованием стандартных че-

тырех противолежащих полей, что привело к длительным перерывам и подведению суммарных доз свыше 70 Гр. Внедрение конформной лучевой терапии позволило учитывать геометрические неровности во время лечения, обеспечивая покрытие макро- и микроскопической зоны поражения. Данная технология активно изучается и реализуется нами в отделении радиотерапии с 2001 года. Пролечено более 100 пациентов [8, 9, 10, 17, 18].

Исследование L. Kachnic *et al.* [7] включало 43 пациентов, которым курс лучевой терапии проводили единым планом в комбинации с химиотерапией. При выборе режима химиотерапии чаще всего применялись два цикла препаратами 5-фторурацил (1 000 мг/м² в сутки с 96-часовой инфузией, 1–5-й и 29–33-й дни ЛТ) и ММС (10 мг/м² в виде болюса, 1-й и 29-й день ЛТ) – у 35 пациентов. При анализе частоты ранней токсичности III степени десквамация кожи была отмечена только в 10 % случаев. Токсичность желудочно-кишечного тракта зафиксирована в 7 % случаев, мочевыделительной системы также в 7 % случаев. Однако острая гематологическая токсичность отмечена в 65 % случаев, что привело к перерыву в лечении 17 (40 %) больных. Локальный контроль в течение 2 лет составил 95 %. Двухлетняя общая выживаемость – 94 %.

В проспективном исследовании Ali Hosni с соавт. [6] лечение проведено 101 пациенту. Медиана наблюдения составила 56,5 месяца; из включенных в исследование пациентов – 49,5 % мужчины. Превалирующую группу составили больные с местнораспространенным процессом первичной опухоли (символ T₃/T₄) – 34,7 и 35,6 % соответственно; у всех больных с N+. Все пациенты получали IMRT-лучевую терапию. Средняя доза облучения составила 63 Гр. Режим химиотерапии был 5-фторурацил / митомицин С (1-я и 5-я недели). Были проанализированы 5-летние показатели: общая выживаемость, которая составила 83,4 %; безрецидивная выживаемость – 75,7 %;

локальное прогрессирование – выявлено в 13,9% (у пациентов с опухолью небольшого размера T₁₋₂ и местнораспространенным процессом T₃₋₄ составило 0,0 и 39,2% соответственно). Рецидивы первичной опухоли зафиксированы у 14 больных, которым была подведена суммарная доза 63 Гр, а опухоли по размеру составляли 5 см и более и находились в большом объеме дозы облучения; регионарное прогрессирование зафиксировано в 4,6% случаев; отдаленное метастазирование выявлено в 5,0% случаев.

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

С развитием мультигенных тестов в онкологии появилась возможность изучения связей между различными генными сигнатурами и клиническим исходом заболевания, что позволяет получить новую информацию в дополнение к традиционным клинико-морфологическим параметрам. С появлением новым иммунотерапевтических препаратов будущее консервативное лечение, вероятно, примет на вооружение и эти стратегии.

Список литературы

- Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. *Cancer*. 2004; 101: 281–8. <https://doi.org/10.1002/cncr.20364>.
- Wilkinson JR, Morris EJ, Downing A, Finan PJ, Aravani A, Thomas JD, Sebag-Montefiore D. The rising incidence of anal cancer in England 1990–

2010: a population-based study. *Colorectal Dis*. 2014; 16: O234–9. <https://doi.org/10.1111/codi.12553>.

- Nigro ND, Seydel HG, Considine B Jr, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983; 51:1826–1829.
- 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., 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, 2x2 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).
- 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.
- Ali Hosnil 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.
- 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>.
- Голдобенко Г.В. Термордиотерапия плоскоклеточного рака прямой кишки/ Голдобенко Г.В., Кныш В.И., Ткачев С.И., Тимофеев Ю.М., Перовщиков А.Г., Юрьева Т.В. // *Советская медицина*. 1987. 12. С. 35–38.
- Малихов 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.
- Рыбаков Е.Г. Диагностика и лечение эпидермоидных новообразований аноперинальной области. Дисс. докт. мед. наук. 2008.
- Loren K. Mell, David A. Schomas, Joseph K. Salama et al. Association Between Bone Marrow Dosimetric Parameters and Acute Hematologic Toxicity in Anal Cancer Patients Treated with Concurrent Chemotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy / *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2008, Volume 70, Issue 5, Pages 1431–1437.
- C. Freese, M. Sudhoff, L.M. Lewis et al. The Volume of PET-Defined, Active Bone Marrow Spared Predicts Acute Hematologic Toxicities in Anal Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation Therapy / *University of Cincinnati, Cincinnati, OH / International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, October 1, 2017, Volume 99, Issue 2, Supplement, Pages E148–E149.
- Hiram A. Gay, H. Joseph Barthold, Elizabeth O'Meara et al. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas / *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 July 2012; 83 (3): 353–362. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
- Umesh Mahantshetty, Rahul Krishnatry, Suresh Chaudhari, Aarti Kanaujia et al. Comparison of 2 Contouring Methods of Bone Marrow on CT and Correlation with Hematologic Toxicities in Non-Bone-Marrow-Sparing Pelvic Intensity-Modulated Radiotherapy With Concurrent Cisplatin for Cervical Cancer / *International Journal of Gynecological Cancer & Volume* 22, Number 8, October 2012; 22: 1427Y1434.
- Myerson RJ et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas / *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 74: 824–830.
- Valentini V, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiation Oncology* 2008, 87: 449–474.
- Тимофеев Ю.М. Злокачественные опухоли анального канала. Дисс. докт. мед. наук. М. 1990.
- Fiam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epi-dermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527–2539.
- Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. US Intergroup Anal Carcinoma Trial: Tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1116–1121.
- Ткачев С.И., Глебовская В.В., Ягжунвич И.П. / Современная технология подготовки и проведения лучевой терапии больных плоскоклеточным раком анального канала // *Онкологическая колопроктология* 2013 г. № 3 С. 48–53.
- Tepper J.E. Improving local control in rectal cancer: radiation sensitizers or radiation dose / *Tepper J.E., Wang A.Z. // J Clin Oncol*. 2010. 28. P. 1623–1632.
- Глебовская В.В., Ткачев С.И., Расулов А.О. Результаты комплексного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала с использованием передовых технологий радиотерапии // *Вопросы онкологии* 2015 № 4. Стр. 656–660.
- Глебовская В.В., Ткачев С.И., Назаренко А.В., Трофимова О.П., Булычкин П.В., Тимошкина Е.В., Романов Д.С., Зайченко О.С. / Стресс-переломы – редкое осложнение? Собственные наблюдения при современных методах диагностики и лучевой терапии // *Медицинский Алфавит. Серия журналов Диагностика и онкотерапия*. Т. 1. № 10. 2018.
- Lawton C. RTOG GU radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer / *Lawton C., Michalski J., El-Naqa I., Buyyounouski M., Lee W.R., Menard C.M. // Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009. 74. 383–7.
- Cozzi L. Radiation therapy of anal canal cancer: from conformal therapy to volumetric modulated arc therapy/ *Cozzi L. // BMC Cancer*. 2014. 14 (1). P. 833.
- Ткачев С.И., Барсуков Ю.А., Трофимова О.П., Назаренко А.В., Царюк В.Ф., Глебовская В.В. / Поириддиомодификация – перспективный вариант улучшения результатов комбинированного лечения больных злокачественными опухолями // *Радиационная онкология и ядерная медицина* 2011. № 1. Стр. 7–13.
- Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016; 4: e609–16. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7).
- Ярмоненко С.П. Клиническая радиобиология / Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Конопляников А.Г. // М. Медицина. 1992.
- Dubois J.B. Planning Study to Compare Plans Using Volumetric Arc Therapy or IMRT for the Treatment of Anal Canal Cancer. All CRLC Val-d'Aurelle-Paul-Lamarque / *Dubois J.B., S. Vieillot, C. Liacer Moscardo, C. Lemanski, D. Azria, P. Fenoglio A. // Montpellier*. 2011.

Для цитирования: Глебовская В.В., Ткачев С.И., Борисова Т.Н., Трофимова О.П., Иванов С.М., Алиев С.Б., Романов Д.С., Мамедли З.З., Гордеев С.С., Бесова Н.С. Влияние IMRT- и VMAT-технологий на выбор суммарной очаговой дозы лучевой терапии у больных плоскоклеточным раком анального канала. *Медицинский алфавит*. 2020; (29): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-13-20>.

For citation: Glebovskaia V.V., Tkachev S.I., Borisova T.N., Trofimova O.P., Ivanov S.M., Alieva S.B., Romanov D.S., Mamedli Z.Z., Gordeev S.S., Besova N.S. Impact of IMRT-and VMAT technologies on selection of total dose of radiation therapy in patients with squamous cell carcinoma of anal canal. *Medical alphabet*. 2020; (29): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-13-20>.

