

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-4-30-38>



Добавление паклитаксела к стандартному режиму химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала: промежуточный анализ результатов проспективного рандомизированного клинического исследования 3 фазы

Гордеев С.С.¹, Нагуслаева А.А.^{1,2}, Черных М.В.¹, Рыбаков Е.Г.³,
Иванов В.А.¹, Загидуллина А.А.², Сейдинович А.², Мамедли З.З.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Каширское шоссе, д. 24, г. Москва, 115478, Россия)

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

³ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: сравнение отдаленных результатов лечения и профиля безопасности химиолучевой терапии (ХЛТ) плоскоклеточного рака анального канала в зависимости от добавления паклитаксела.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в проспективное рандомизированное исследование 3 фазы были включены пациенты с гистологически верифицированным нематастатическим плоскоклеточным раком анального канала, получавшие ХЛТ РОД 2 Гр, СОД 52–58 Гр на фоне химиотерапии митомицином С (10 мг/м² в/в день 1), капецитабином (625 мг/м² 2 раза в сутки внутрь в дни лучевой терапии), паклитакселом (45 мг/м² в/в дни 3, 10, 17, 24, 31). В контрольной группе пациенты получали аналогичный курс ЛТ на фоне химиотерапии митомицином С (12 мг/м² в/в день 1), капецитабином (825 мг/м² 2 раза в сутки внутрь в дни лучевой терапии). Основным оцениваемым параметром была 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ). Оценивали частоту осложнений (по шкале NCI-CTCAE 4.0), частоту достижения полного клинического ответа через 12 недель и через 26 недель после завершения ХЛТ, 3-летнюю общую выживаемость (ОВ).

РЕЗУЛЬТАТЫ: в исследуемую и контрольную группу было включено по 72 пациента. Медиана наблюдения составила 39,5 мес. Полный клинический ответ на 26-недельном контрольном обследовании был зафиксирован у 64 (88,9%) пациентов из группы исследования и у 54 (75,0%) пациентов из группы контроля ($p = 0,049$). Различий в частоте осложнений 3–4 степени в двух группах не было выявлено (41/72 [56,9%] в группе исследования против 19/72 [26,4%] в группе контроля ($p < 0,0001$)). Трехлетняя безрецидивная выживаемость в исследуемой группе составила 87,1%, в группе контроля — 64,4% ($p = 0,001$). Трехлетняя общая выживаемость в исследуемой группе составила 95,5%, в группе контроля — 80,0% ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ХЛТ с добавлением паклитаксела при плоскоклеточном раке анального канала имеет приемлемый профиль токсичности, может способствовать улучшению отдаленных результатов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плоскоклеточный рак, рак анального канала, ХЛТ, Nigro, паклитаксел, полный клинический ответ

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гордеев С.С., Нагуслаева А.А., Черных М.В., Рыбаков Е.Г., Иванов В.А., Загидуллина А.А., Сейдинович А., Мамедли З.З. Добавление паклитаксела к стандартному режиму химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала: промежуточный анализ результатов проспективного рандомизированного клинического исследования 3 фазы. *Колопроктология*. 2022; т. 21, № 4, с. 30–38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-4-30-38>

The addition of paclitaxel in chemoradiotherapy of anal squamous cell carcinoma: a prospective randomized phase 3 trial

Sergey S. Gordeyev¹, Aleksandra A. Naguslaeva^{1,2}, Marina V. Chernykh¹,
Evgeny G. Rybakov³, Valeriy A. Ivanov¹, Albina A. Zagidullina²,

Alen Seydinovich², Zaman Z. Mamedli¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Kashirskoe Shosse, 24, Moscow, 115478, Russia)

²Pirogov National Research Medical University (Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russia)

³Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT *AIM: to compare late outcomes and safety of the addition of paclitaxel to chemoradiotherapy for squamous cell anal carcinoma.*

PATIENTS AND METHODS: a prospective phase 3 randomized trial included patients with histologically verified non-metastatic anal squamous cell carcinoma. Patients received radiotherapy 52–54 Gy (for T1-T2 tumors) and 56–58 Gy (for T3-T4 tumors) in 2 Gy daily fractions during chemotherapy with mitomycin C (10 mg/m² i.v. day 1), capecitabine (625 mg/m² 2 times a day orally on days of radiation therapy), paclitaxel (45 mg/m² i.v. on days 3, 10, 17, 24, 31) during 2013–2019. In the control group patients received a similar course of RT and chemotherapy with mitomycin C (12 mg/m² i.v. day 1), capecitabine (825 mg/m² 2 times a day orally on radiotherapy days). The primary endpoint was 3-year disease-free survival (DFS). Secondary endpoints included complication rate (NCI-CTCAE 4.0), complete clinical response rate at 12 weeks and 26 weeks after completion of CRT, and 3-year overall survival (OS).

RESULTS: the study and control groups included 72 patients each. The median follow-up was 39.5 months. A complete clinical response at the 26-week follow-up was recorded in 64 (88.9%) patients in the study group and in 54 (75.0%) patients in the control group ($p = 0.049$). There were no differences in the incidence of complications of grades 3–4 in the two groups (41/72 [56.9%] in the study group versus 19/72 [26.4%] in the control group ($p < 0.0001$)). Three-year progression-free survival in the study group was 87.1%, in the control group — 64.4% ($p = 0.001$). Three-year overall survival in the study group was 95.5%, in the control group — 80.0% ($p < 0.001$).

CONCLUSION: CRT with paclitaxel for squamous cell anal carcinoma has acceptable toxicity and may improve late treatment outcomes.

KEYWORDS: squamous cell carcinoma, anal cancer, CRT, Nigro, paclitaxel, complete clinical response

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Gordeyev S.S., Naguslaeva A.A., Chernykh M.V., Rybakov E.G., Ivanov V.A., Zagidullina A.A., Seydinovich A., Mamedli Z.Z. The addition of paclitaxel in chemoradiotherapy of anal squamous cell carcinoma: a prospective randomized phase 3 trial. *Koloproktologia*. 2022;21(4):30–38. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-4-30-38>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Нагуслева Александра Андреевна ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское шоссе, 24. Москва, 115478, Россия; тел.: +7 (977) 479-83-23; e-mail: naguslaeva96@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Aleksandra A. Naguslaeva, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia; e-mail: naguslaeva96@gmail.com

Дата поступления — 26.07.2022

Received — 26.07.2022

После доработки — 07.09.2022

Revised — 07.09.2022

Принято к публикации — 09.11.2022

Accepted for publication — 09.11.2022

ВВЕДЕНИЕ

При неметастатическом плоскоклеточном раке анального канала основным методом лечения является проведение химиолучевой терапии с применением митомидина С и фторпиримидинов [1].

На сегодняшний день изучен только один альтернативный режим химиолучевой терапии (ХЛТ) с применением 5-фторурацила и цисплатина, который несколько проигрывает стандартному лечению (5-летняя безрецидивная выживаемость 67,8% против 57,8%; $p = 0,006$; 5-летняя общая выживаемость 78,3% против 70,7%; $p = 0,026$) [3].

Известно, что паклитаксел успешно используется в схемах ХЛТ при лечении плоскоклеточного рака других локализаций — головы и шеи [4–7], пищевода [8, 9], шейки матки [10], при этом его применение

в рамках ХЛТ плоскоклеточного рака анального канала на сегодняшний день не изучено.

Схема ХЛТ с использованием фторпиримидинов и митомидина С связана с высоким риском развития тяжёлых побочных эффектов лечения: частота гематологических осложнений 3–4 степени достигает 26%–61%, негематологических — 62%–74% [2, 3]. Долгое время это не позволяло рассматривать возможность добавления новых компонентов к схеме с исходно низкой переносимостью. Развитие технологий лучевой терапии, в частности, широкое внедрение модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT), позволило снизить частоту осложнений. Так, по данным Chuong M. с соавт. [11], использование IMRT позволило снизить частоту негематологических осложнений 3–4 степени с 59,5% до 21,2% ($p < 0,0001$). Частоту гематологических осложнений может снизить отказ от второго введения

митомидин, без влияния на общую эффективность лечения, что было показано в 2 исследованиях 2 фазы [12, 13].

В основу исследования легла гипотеза о том, что снижение токсичности, достигнутое с помощью технологии IMRT и отказа от второго введения митомидина, позволит нам, добавив новый препарат к стандартному лечению, улучшить эффективность ХЛТ. Безопасность данного подхода была ранее продемонстрирована нами в рамках пилотного исследования, которое послужило основанием для инициации исследования 3 фазы [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение отдаленных результатов лечения и профиля безопасности при добавлении паклитаксела к химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование представляет собой проспективное многоцентровое рандомизированное исследование 3 фазы. В исследуемой группе проводили курс ХЛТ с использованием капецитабина (625 мг/м² 2 раза в день *per os* в дни облучения), митомидина С (10 мг/м² в/в болюсно день 1), паклитаксела (45 мг/м² в/в еженедельно). Дозы капецитабина и митомидина были редуцированы с учётом ожидаемого повышения токсичности схемы лечения. В контрольной группе пациенты получали ХЛТ на фоне использования капецитабина (825 мг/м² 2 раза в день *per os*) и митомидина С (12 мг/м² в/в болюсно день 1). В рамках исследования 3 фазы планировалось включить 157 пациентов в каждую группу для демонстрации повышения 3-летней БРВ с 70% до 85% с достоверностью 0,05 и мощностью 80%. Оно было зарегистрировано в 2015 году (NCT02526953), набор был начат в 2016 году. Однако исследование было досрочно прекращено в 2019 году в связи с тем, что препарат митомидин С не прошел перерегистрацию в России и более недоступен в клинике. Мы представляем предварительные результаты исследования с учётом накопленных данных из 1 центра. При рандомизации использовали стратификацию по критериям Т (Т1–Т2 или Т3–Т4) и N (N0 или N+). Критериями включения были: гистологически верифицированный плоскоклеточный рак анального канала, отсутствие отдаленных метастазов, Индекс Карновского > 70%, возраст от 18 до 75 лет, отсутствие синхронных или метакронных злокачественных новообразований, Hb > 90 г/л, лейкоциты > 3,5 × 10⁹ Ед/л,

тромбоциты > 120 × 10⁹ Ед/л, креатинин < 150 мкмоль/л, билирубин < 30 мкмоль/л.

Критериями исключения были: опухоли перианальной кожи и анального края, метакронные и синхронные опухоли, беременность, кормление грудью, тяжелые сопутствующие заболевания, исключающие проведение химиотерапии и лучевой терапии, предшествующая химиотерапия или лучевая терапия, пациенты с противопоказаниями к магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза, пациенты с положительным ВИЧ-статусом.

Лучевую терапию проводили с использованием технологии IMRT последовательными ежедневными фракциями по 1,8–2,2 Гр.

Планируемая доза на первичную опухоль составляла 52–58 Гр (52–54 Гр для опухолей Т1–2 и 56–58 Гр для опухолей Т3–4), на пораженные лимфатические узлы размером ≤ 3 см — 50–52 Гр, размером > 3 см — 54 Гр. Стадирование проводилось в соответствии с системой TNM (UICC, 2010 г. 7-я редакция) на основании данных МРТ малого таза. Обследование также включало: сбор анамнеза и физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, пальцевое ректальное исследование, аноскопию, компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием.

Токсичность лечения оценивалась по критериям нежелательных явлений (NCI-CTCAE v.4.0), за исключением кожной и мочеполовой токсичности, которые были оценены по критериям RTOG.

Лечение частично или полностью приостанавливали при развитии токсичности 3–4 степени, не купирующейся на фоне адекватной сопроводительной терапии (а также при тромбоцитопении 2 степени) до тех пор, пока токсичность не будет снижена до 2 степени и ниже (при тромбоцитопении лечение возобновлялось при снижении токсичности до 1 степени).

Вынужденные изменения плана лечения были подразделены на значимые и незначимые. Под незначимыми понимали перерыв в лучевой и/или химиотерапии длительностью менее 7 дней. Под значимыми понимали аналогичные перерывы длительностью 7 и более дней. Однократный пропуск введения паклитаксела в исследуемой группе считался незначимым, пропуски введения паклитаксела более 1 раза считались значимым изменением плана лечения.

Все пациенты, включенные в исследование, находились на динамическом наблюдении каждые 3 месяца в течение первых 2 лет и каждые 6 месяцев в течение следующих 3 лет.

Обследование включало: проведение пальцевого ректального исследования, аноскопию, МРТ малого таза, КТ грудной и брюшной полости с в/в контрастированием.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Характеристика	Исследуемая группа		Контрольная группа		P-значение
	N	%	N	%	
Количество пациентов	72	100	72	100	–
Мужской пол	8	11,1	11	15,3	0,46
Женский пол	64	88,9	61	84,7	
Медиана возраста, лет	55 (29–68)		58 (33–81)		0,18
Медиана размера опухоли, см	4,3 (1–11)		4,25 (1–12)		0,946
T1-T2	35	48,6	35	48,6	1
T3-T4	37	51,4	37	51,4	
N0	20	27,8	20	27,8	1
N1-N3	52	72,2	52	72,2	
Стадия I	7	9,7	3	4,2	0,217
Стадия II	8	11,1	13	18	
Стадия IIIA	25	34,7	18	25	
Стадия IIIB	32	44,4	38	52,8	
Низкодифференцированные	19	26,4	16	22,2	0,449
Умереннодифференцированные	49	68	48	66,7	
Высокодифференцированные	4	5,6	8	11,1	

Таблица 2. Токсичность лечения
Table 2. Treatment toxicity

Токсичность	Исследуемая группа, N (%)					Группа контроля, N (%)				
	0 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.	0 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.
Негематологическая токсичность										
Кожные реакции	11 (15,3)	21 (29,2)	33 (45,8)	7 (9,7)	0	4 (5,6)	28 (38,9)	33 (45,8)	7 (9,7)	0
Аллергия	71 (98,6)	1 (1,4)	0	0	0	72 (100)	0	0	0	0
Диарея	31 (43)	9 (12,5)	22 (30,6)	10 (13,9)	0	34 (47,2)	18 (25)	15 (20,8)	5 (6,9)	0
Тошнота	57 (79,1)	11 (15,3)	4 (5,6)	0	0	66 (91,7)	5 (6,9)	1 (1,4)	0	0
Рвота	48 (66,7)	13 (18)	8 (11,1)	3 (4,2)	0	60 (83,3)	10 (13,9)	2 (2,8)	0	0
Проктит	8 (11,1)	22 (30,6)	33 (45,8)	8 (11,1)	1 (1,4)	15 (20,8)	25 (34,7)	28 (38,9)	4 (5,6)	0
Цистит	46 (63,9)	16 (22,2)	9 (12,5)	1 (1,4)	0	49 (68)	14 (19,4)	8 (11,1)	1 (1,4)	0
Вагинит	72 (100)	0	0	0	0	70 (97,2)	0	2 (2,8)	0	0
Ладонно-подошвенный синдром	71 (98,6)	0	0	1 (1,4)	0	72 (100)	0	0	0	0
Повышение АЛТ	67 (93)	2 (2,8)	2 (2,8)	1 (1,4)	0	69 (95,8)	3 (4,2)	0	0	0
Повышение уровня билирубина	70 (97,2)	2 (2,8)	0	0	0	72 (100)	0	0	0	0
Гипертермия	63 (87,5)	6 (8,3)	3 (4,2)	0	0	68 (94,4)	4 (5,6)	0	0	0
Гематологическая токсичность										
Лейкоцитопения	15 (20,8)	11 (15,3)	26 (36,1)	19 (26,4)	1 (1,4)	21 (29,2)	28 (38,9)	15 (20,8)	8 (11,1)	0
Нейтропения	20 (27,8)	15 (20,8)	25 (34,7)	11 (15,3)	1 (1,4)	33 (45,8)	22 (30,6)	10 (13,9)	7 (9,7)	0
Тромбоцитопения	50 (69,4)	17 (23,6)	4 (5,6)	1 (1,4)	0	39 (54,2)	27 (37,5)	5 (6,9)	1 (1,4)	0
Анемия	71 (98,6)	0	0	1 (1,4)	0	69 (95,8)	0	2 (2,8)	1 (1,4)	0

Оценку ответа на ХЛТ проводили через 12 недель после завершения лечения, и решение вопроса о выполнении оперативного лечения — не ранее 26 недель после ХЛТ.

Полный клинический ответ определяли как полное отсутствие пальпируемого образования при физикальном обследовании и отсутствие опухоли по данным МРТ малого таза. Все, что было менее, чем полный ответ, определялось как частичный ответ.

Прогрессирование определялось как увеличение опухоли более чем на 25% или появление новых очагов.

Основным оцениваемым параметром была: 3-летняя БРВ, дополнительными — 3-летняя ОВ, которые оценивались с помощью лог-рангового теста Каплана-Майера и определялись как время между зачислением в исследование и прогрессированием заболевания или смертью.

Также дополнительными оцениваемыми параметрами были: частота полного клинического ответа, частота прогрессирования, частота возникновения осложнений 3–4 степени, частота значимых изменений плана лечения в каждой из групп, выживаемость без стомы (включая стомы до лечения).

Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22. Для сравнения качественных переменных использовался критерий «хи-квадрат» (χ^2), его двусторонняя асимптотическая значимость. Количественные переменные сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов

В период с 2014 по 2020 гг. в обе группы было набрано по 72 пациента. Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

У большинства пациентов на момент включения в исследование была установлена III стадия заболевания: 57 (79,2%) пациентов в группе исследования и 56 (77,8%) пациентов в группе контроля.

Токсичность

Частота возникновения осложнений лечения представлена в таблице 2.

Общая частота осложнений относительно высокая. Осложнения 3–4 ст. встречались у 41 (56,9%) пациентов в исследуемой группе и у 19 (26,4%) пациентов в группе контроля ($p < 0,0001$). Летальных исходов во время лечения не было зафиксировано ни в одной из групп.

Развившиеся осложнения послужили причиной значимых изменений в плане лечения у 7 (9,7%) пациентов в исследуемой и у 9 (12,5%) пациентов в контрольной группе ($p = 0,176$).

Эффективность

Все пациенты прошли контрольное обследование через 12 и 26 недель и были оценены на предмет наличия полного клинического ответа на ХЛТ.

На 12-недельном контрольном обследовании полный клинический ответ был отмечен у 54 (75%) пациентов из группы исследования и у 44 (61,1%) пациентов из группы контроля ($p = 0,107$).

На 26-недельном контрольном обследовании полный клинический ответ был отмечен у 64 (88,9%) пациентов из группы исследования и у 54 (75%) пациентов из группы контроля ($p = 0,049$).

Частота прогрессирования в группе исследования: 10 (13,9%) пациентов, из них с местным рецидивом — 6 (8,3%) с развитием отдаленных метастазов — 7 (9,7%).

Частота прогрессирования в группе контроля: 15 (20,8%) пациентов, из них с местным рецидивом — 10 (13,9%) с развитием отдаленных метастазов — 9 (12,5%).

Достоверных различий в частоте прогрессирования ($p = 0,38$), рецидивов ($p = 0,427$) и метастазов ($p = 0,792$) не выявлено.

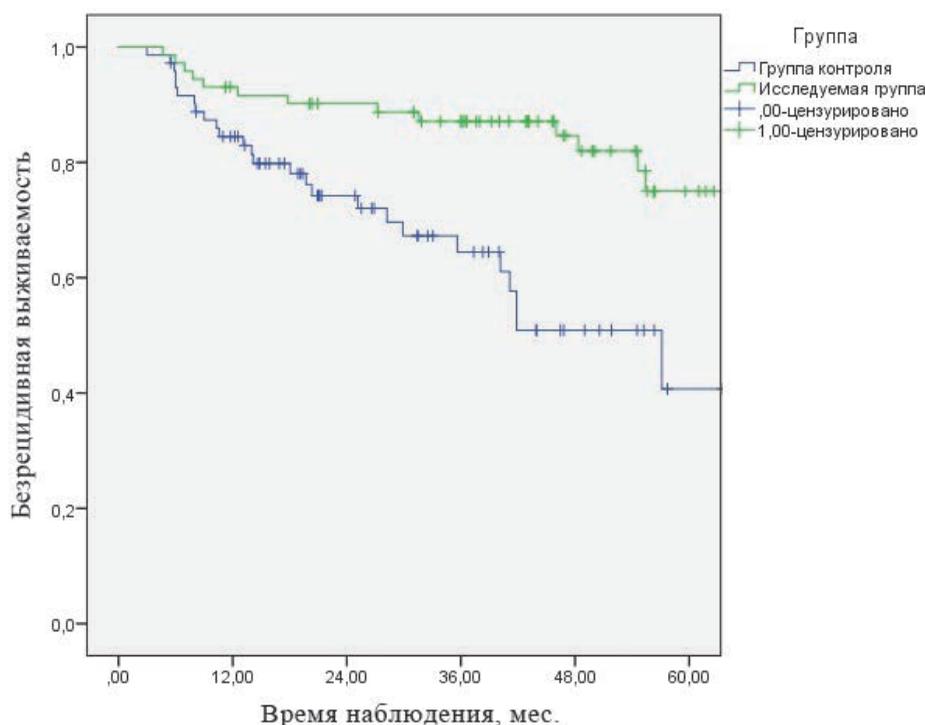


Рисунок 1. График безрецидивной выживаемости

Figure 1. Disease-free survival chart

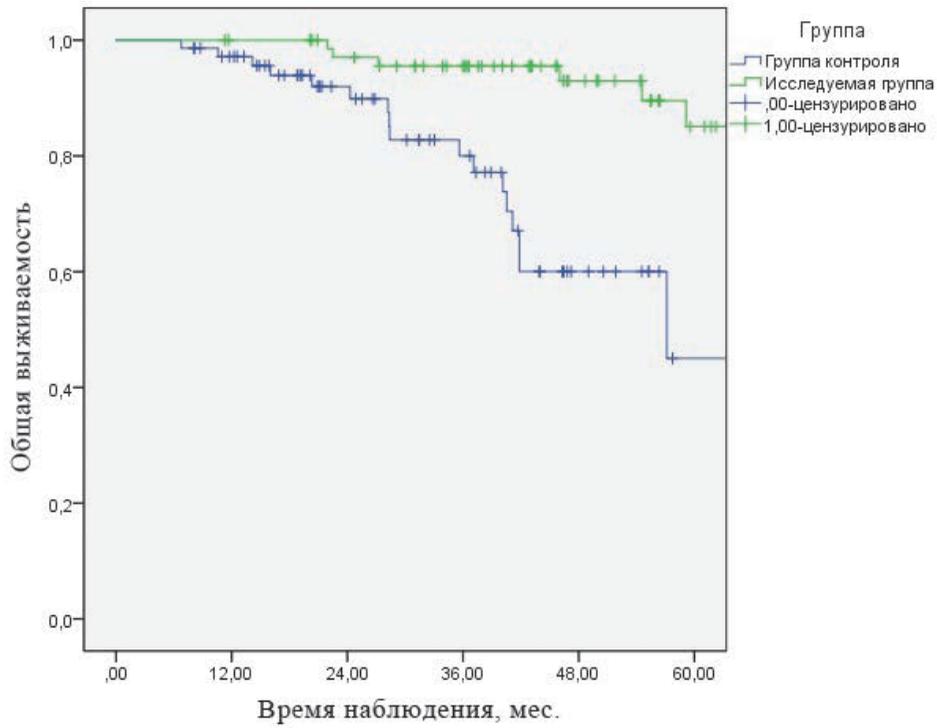


Рисунок 2. График общей выживаемости
Figure 2. Overall survival chart

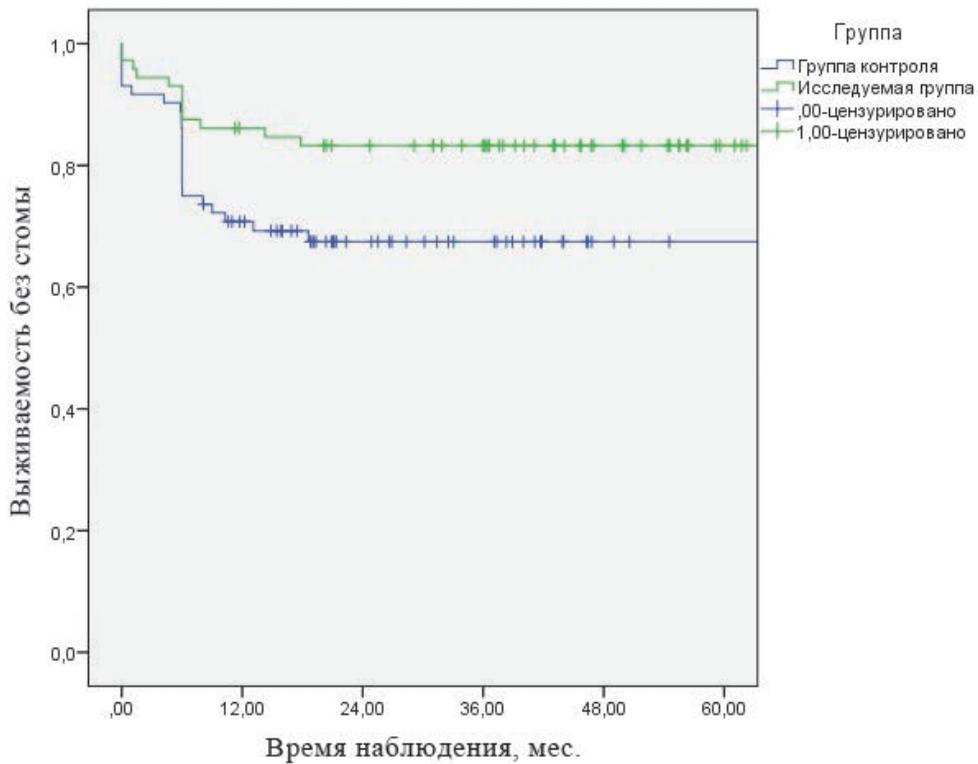


Рисунок 3. График выживаемости без стомы
Figure 3. Colostomy-free survival chart

Медиана наблюдения составила 39,5 месяцев (минимальное время наблюдения — 6,77 мес., максимальное — 94,42 мес.).

Трехлетняя БРВ в исследуемой группе составила 87,1%, в группе контроля — 64,4% ($p = 0,001$). График безрецидивной выживаемости представлен на рисунке 1.

Трехлетняя общая выживаемость в исследуемой группе составила 95,5%, в группе контроля — 80,0% ($p < 0,001$). График общей выживаемости представлен на рисунке 2.

Дополнительным оцениваемым параметром была 3-летняя выживаемость без стомы, которая составила 83,2% в группе исследования против 67,5% в группе контроля ($p = 0,029$). График выживаемости без стомы представлен на рисунке 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование демонстрирует достоверное повышение эффективности лечения ПРАК при добавлении паклитаксела к стандартной схеме ХЛТ.

ХЛТ с использованием фторурацила и митомидина является стандартом лечения для большинства пациентов с ПРАК в течение нескольких десятилетий. Однако частота прогрессирования заболевания или формирования постоянной стомы до сих пор достигают 30% и выше [15]. Мы планировали усилить стандартную ХЛТ, несмотря на вероятность повышения токсичности за счёт добавления третьего препарата. С целью снижения токсичности лечения использовалась технология IMRT с доказанным преимуществом в отношении безопасности [16] перед другими видами ЛТ.

В нашем исследовании частота токсичности 3–4 степени была достоверно выше в исследуемой группе, однако сопоставимой с данными других исследований (56,9% против 26,4%, $p < 0,0001$). В исследовании RTOG 98–11 [3] частота только гематологической токсичности 3–4 ст. составила 61,8% при использовании схемы ХЛТ с фторурацилом и митомидином С. В исследовании АСТ II [2] доля пациентов с нежелательными явлениями 3–4 степени в группе митомидина и фторурацила составила 71%. Вероятно, более высокие показатели токсичности в этом исследовании связаны с использованием протокола лучевой терапии, предполагающим двухфазное облучение с использованием конформной и неконформной лучевой терапии.

Существующие научные данные [17, 18] демонстрируют значительное снижение локорегионального контроля у пациентов с более длительным перерывом в лучевой терапии. Поэтому в своей практике мы стремились снизить длительность перерыва

в лечении благодаря сопроводительной терапии. Наши результаты показывают, что, несмотря на токсичность, около 90% пациентов в обеих группах смогли завершить протокол ХЛТ без значимых перерывов в лечении.

В исследовании АСТ II [2] 3-летняя БРВ в группе митомидина и фторурацила составила 74%. В нашем же исследовании данный показатель в аналогичной группе (группе контроля) был ниже (64,4%). Возможно, такой результат связан с тем, что в нашем исследовании исходно 78% пациентов имели местнораспространенный процесс, в то время как в исследовании АСТ II только 32% пациентов имели N + (для пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов в АСТ II 3-летняя БРВ составила 68%). Тем значительнее выглядит показатель трехлетней БРВ для группы с добавлением паклитаксела (87,1%).

В АСТ II оценивался показатель 3-летней выживаемости без стомы (72%), который незначительно отличается от нашего показателя в группе контроля (67,5%). На графике выживаемости без стомы кривая резко расходится в точке 6 месяцев наблюдения, что оправдано, учитывая различные уровни частоты полного ответа в группах.

Наше исследование имеет несколько недостатков. В первую очередь, исследование не достигло исходно запланированной мощности из-за исчезновения одного из ключевых препаратов. Также в нашем исследовании отсутствуют детализованные данные о поздних осложнениях ХЛТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, ХЛТ с добавлением паклитаксела при ПРАК имеет приемлемый профиль токсичности и может приводить к улучшению результатов лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Это исследование не потребовало дополнительного финансирования

FUNDING: This study required no additional funding

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Гордеев С.С., Черных М.В.

Сбор и обработка материалов: Гордеев С.С., Нагуслева А.А., Черных М.В., Иванов В.А.

Статистическая обработка: Гордеев С.С., Нагуслева А.А., Иванов В.А.

Написание текста: Нагуслева А.А., Загидуллина А.А., Сейдинович А.

Редактирование: Рыбаков Е.Г., Мамедли З.З.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Sergey S. Gordeyev, Marina V. Chernykh*

Collection and processing of the material: *Sergey S. Gordeyev, Aleksandra A. Naguslaeva, Marina V. Chernykh, Valeriy A. Ivanov*

Statistical processing: *Sergey S. Gordeyev, Aleksandra A. Naguslaeva, Valeriy A. Ivanov*

Writing of the text: *Aleksandra A. Naguslaeva, Albina A. Zagidullina, Alen Seydinovich*

Editing: *Evgeny G. Rybakov, Zaman Z. Mamedli*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Гордеев Сергей Сергеевич — старший научный сотрудник, к.м.н., врач-онколог хирургического отделения №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-9303-8379.

Нагуслаева Александра Андреевна — ординатор ФГАОУ ВО «РНМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-5457-5166

Черных Марина Васильевна — к.м.н., заведующая отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-4944-4035

Рыбаков Евгений Геннадьевич — д.м.н., профессор РАН, научный руководитель хирургического отделения №3 ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3919-9067.

Загидулина Альбина Азатовна — студент ФГАОУ ВО «РНМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-6008-8492.

Сейдинович Ален — студент ФГАОУ ВО «РНМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-5441-8424.

Мамедли Заман Заурович — к.м.н., заведующий хирургическим отделением №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-9289-1247.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Sergey S. Gordeyev — 0000-0002-9303-8379.

Aleksandra A. Naguslaeva — 0000-0001-5457-5166

Marina V. Chernykh — 0000-0003-4944-4035

Evgeny G. Rybakov — 0000-0002-3919-9067

Albina A. Zagidullina — 0000-0002-6008-8492

Alen Seydinovich — 0000-0002-5441-8424

Zaman Z. Mamedli — 0000-0002-9289-1247

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордеев С.С., Бесова Н.С., Глебовская В.В. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака анального канала и кожи периаанальной области. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3s2-1):440-449. DOI: [10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-24](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-24)
2. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, 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 May;14(6):516-24. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70086-X)
3. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA 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 Dec 10;30(35):4344-51. DOI: [10.1200/JCO.2012.43.8085](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.8085)
4. Clark JI, Hofmeister C, Choudhury A, Matz G, et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001 Nov 1;92(9):2334-40. DOI: [10.1002/1097-0142\(20011101\)92:9<2334::aid-cncr1580>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2334::aid-cncr1580>3.0.co;2-3)
5. Forastiere AA, 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 Feb 15;19(4):1088-95. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.4.1088](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.4.1088)
6. Moreno-Jimenez M, Valero J, Lopez-Picazo JM et al. Concomitant cisplatin, paclitaxel, and hyperfractionated radio-therapy in locally advanced head and neck cancer: comparison of two different schedules. *Am J Clin Oncol*. 2010 Apr;33(2):137-43. DOI: [10.1097/COC.0b013e31819d369d](https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31819d369d)
7. Hitt R, Paz-Ares L, Brandáriz A, et al. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell car-

- cinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial. *Ann Oncol*. 2002 Oct;13(10):1665-73. DOI: [10.1093/annonc/mdf268](https://doi.org/10.1093/annonc/mdf268)
8. Owens R, Cox C, Gomberg S, et al. Outcome of Weekly Carboplatin-Paclitaxel-based Definitive Chemoradiation in Oesophageal Cancer in Patients Not Considered to be Suitable for Platinum-Fluoropyrimidine-based Treatment: A Multicentre, Retrospective Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020 Feb;32(2):121-130. DOI: [10.1016/j.clon.2019.09.058](https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.09.058)
9. Xia Y, L, Yh, Chen, Y, et al. A phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin in advanced oesophageal carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 23, 458-465 (2018). DOI: [10.1007/s10147-018-1240-4](https://doi.org/10.1007/s10147-018-1240-4)
10. Higgins R, Bussey M, Naumann W, et al. Concurrent carboplatin and paclitaxel with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Aug;197(2):205.e1-5; discussion 205.e5-7. DOI: [10.1016/j.ajog.2007.04.047](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.04.047)
11. Chuong MD, Freilich JM, Hoffe SE, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Gastrointest Cancer Res*. 2013 Mar;6(2):39-45. PMID: 23745158; PMCID: PMC3674462.
12. White EC, Goldman 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 Nov;117(2):240-5. DOI: [10.1016/j.radonc.2015.08.015](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.08.015)
13. Yeung R, McConnell Y, Roxin G, et al. One compared with two cycles of mitomycin C in chemoradiotherapy for anal cancer: analysis of outcomes and toxicity. *Curr Oncol*. 2014 Jun;21(3):e449-56. DOI: [10.3747/co.21.1903](https://doi.org/10.3747/co.21.1903)
14. Gordeyev S, Ivanov V, Fedianin M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer with peritumoral abscesses and fistulas. *Strahlenther Onkol*. 2022 Feb;198(2):201-208. DOI: [10.1007/s00066-021-01878-y](https://doi.org/10.1007/s00066-021-01878-y)
15. Szpilewska K, Juzwizyn J, Bolanowska Z, et al. Acceptance of dis-

ease and the quality of life in patients with enteric stoma. *Pol Przegl Chir.* 2018 Feb 28;90(1):13–17. DOI: [10.5604/01.3001.0011.5954](https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.5954)

16. Dell'Acqua V, Surgo A, Arculeo S, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of squamous cell anal canal cancer: acute and early-late toxicity, outcome, and efficacy. *Int J Colorectal Dis.* 2020 Apr;35(4):685–694. DOI: [10.1007/s00384-020-03517-x](https://doi.org/10.1007/s00384-020-03517-x)

17. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall

treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 1;68(3):654–61. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2007.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.010)

18. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jul 1;50(3):675–80. DOI: [10.1016/s0360-3016\(01\)01510-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01510-3)

REFERENCES

1. Gordeyev S.S., Besova N.S., Glebovskaya V.V., et al. Practical recommendations for the treatment of cancer of the anal canal and skin of the perianal region. *Malignant tumors.* 2020;10(3s2-1):440–449. (in Russ.). DOI: [10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-24](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-24)
2. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, 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 May;14(6):516–24. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70086-X)
3. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA 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 Dec 10;30(35):4344–51. DOI: [10.1200/JCO.2012.43.8085](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.8085)
4. Clark JI, Hofmeister C, Choudhury A, Matz G, et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001 Nov 1;92(9):2334–40. DOI: [10.1002/1097-0142\(20011101\)92:9<2334::aid-ncr1580>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2334::aid-ncr1580>3.0.co;2-3)
5. Forastiere AA, 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 Feb 15;19(4):1088–95. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.4.1088](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.4.1088)
6. Moreno-Jimenez M, Valero J, Lopez-Picazo JM et al. Concomitant cisplatin, paclitaxel, and hyperfractionated radio-therapy in locally advanced head and neck cancer: comparison of two different schedules. *Am J Clin Oncol.* 2010 Apr;33(2):137–43. DOI: [10.1097/COC.0b013e31819d369d](https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31819d369d)
7. Hitt R, Paz-Ares L, Brandáriz 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 Oct;13(10):1665–73. DOI: [10.1093/annonc/mdf268](https://doi.org/10.1093/annonc/mdf268)
8. Owens R, Cox C, Gomberg S, et al. Outcome of Weekly Carboplatin-Paclitaxel-based Definitive Chemoradiation in Oesophageal Cancer in Patients Not Considered to be Suitable for Platinum-Fluoropyrimidine-based Treatment: A Multicentre, Retrospective Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020 Feb;32(2):121–130. DOI: [10.1016/j.clon.2019.09.058](https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.09.058)
9. Xia Y, L, Yh, Chen, Y, et al. A phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin in advanced oesophageal carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 23, 458–465 (2018). DOI: [10.1007/s10147-018-1240-4](https://doi.org/10.1007/s10147-018-1240-4)
10. Higgins R, Bussey M, Naumann W, et al. Concurrent carboplatin and paclitaxel with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Aug;197(2):205.e1–5; discussion 205.e5–7. DOI: [10.1016/j.ajog.2007.04.047](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.04.047)
11. Chuong MD, Freilich JM, Hoffe SE, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Gastrointest Cancer Res.* 2013 Mar;6(2):39–45. PMID: 23745158; PMCID: PMC3674462.
12. White EC, Goldman 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 Nov;117(2):240–5. DOI: [10.1016/j.radonc.2015.08.015](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.08.015)
13. Yeung R, McConnell Y, Roxin G, et al. One compared with two cycles of mitomycin C in chemoradiotherapy for anal cancer: analysis of outcomes and toxicity. *Curr Oncol.* 2014 Jun;21(3):e449–56. DOI: [10.3747/co.21.1903](https://doi.org/10.3747/co.21.1903)
14. Gordeyev S, Ivanov V, Fedianin M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer with peritumoral abscesses and fistulas. *Strahlenther Onkol.* 2022 Feb;198(2):201–208. DOI: [10.1007/s00066-021-01878-y](https://doi.org/10.1007/s00066-021-01878-y)
15. Szpilewska K, Juzwiszyn J, Bolanowska Z, et al. Acceptance of disease and the quality of life in patients with enteric stoma. *Pol Przegl Chir.* 2018 Feb 28;90(1):13–17. DOI: [10.5604/01.3001.0011.5954](https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.5954)
16. Dell'Acqua V, Surgo A, Arculeo S, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of squamous cell anal canal cancer: acute and early-late toxicity, outcome, and efficacy. *Int J Colorectal Dis.* 2020 Apr;35(4):685–694. DOI: [10.1007/s00384-020-03517-x](https://doi.org/10.1007/s00384-020-03517-x)
17. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 1;68(3):654–61. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2007.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.010)
18. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jul 1;50(3):675–80. DOI: [10.1016/s0360-3016\(01\)01510-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01510-3)