

© Ю. М. Тимофеев, А. Г. Малихов, 2001
УДК 616.351-006.6-059

Ю. М. Тимофеев, А. Г. Малихов

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЛОСКО-КЛЕТОЧНОГО РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА

НИИ клинической онкологии

Анальный канал является концевым отделом толстой кишки и пищеварительного тракта вообще. Согласно современной Международной анатомической номенклатуре, к прямой кишке («rectum») относится лишь ее тазовая часть; промежностная часть выделяется отдельно как самостоятельная часть пищеварительного тракта и обозначается как заднепроходной, или анальный, канал («canalis analis»). Выделение анального канала как самостоятельного отдела пищеварительного тракта обусловлено его особым эмбрио- и гистогенезом, особенностями анатомического строения, его специфическими функциями, важнейшей из которых является континенция каловых масс и кишечных газов [1]. Длина анального канала колеблется в зависимости от индивидуальных особенностей, зависит от пола, возраста, массы тела, роста пациента, физиологического состояния анальных сфинктеров и составляет в среднем 3—4 см [3].

Несмотря на незначительные размеры анального канала, злокачественные опухоли, возникающие здесь, имеют самое разнообразное гистологическое строение. Это объясняется прежде всего сложным эмбрио- и гистогенезом рассматриваемой зоны. По материалам РОНЦ РАМН, злокачественные опухоли анального канала составляют 11,0% всех злокачественных опухолей прямой кишки [1]. Самые частые и наиболее типичные опухоли анального канала — это плоскоклеточный рак, он составляет 47,2% всех опухолей анального канала.

Среди больных плоскоклеточным раком анального канала преобладают пациенты с запущенными, распространенными стадиями заболевания. Поражение смежных органов и структур выявлено у 44,0% больных, прорастание в заднюю стенку влагалища — у 33,3% всех больных. Таким образом, плоскоклеточный рак анального канала обладает выраженными местнодеструктивными свойствами, склонностью прорастать смежные органы и ткани. Отсюда вытекает одна из самых основных проблем в лечении плоскоклеточного рака анального канала — лечение местнораспространенных форм и профилактика местных рецидивов.

Плоскоклеточный рак анального канала часто метастазирует в лимфоузлы. Поражение регионарных лимфоузлов отмечено у 34,6% больных. Чаще всего поражаются паховые (23,9%) и параректальные (13,2%) лимфоузлы.

Из вышеизложенного становится ясно, какой сложной проблемой является вообще лечение плоскоклеточного рака анального канала, а тем более органосохраняющее, с сохранением анальных сфинктеров.

При лечении плоскоклеточного рака анального канала традиционно и в России, и за рубежом применяли два различных метода лечения: лучевой и хирургический. Химиотерапия

Yu.M.Timofeyev, A.G.Malikhov

PRESERVATION TREATMENT FOR SQUAMOUS-CELL CARCINOMA OF THE ANAL CHANNEL

Institute of Clinical Oncology

Anal channel is a terminal segment of the colon and of the digestive tract in general. According to the modern international anatomic nomenclature the term 'rectum' applies to the pelvic segment of the intestine while the perineal segment is considered an independent portion of the digestive tract and is referred to as anal channel (canalis analis). This specific positioning of the anal channel is accounted for by its peculiar embryo- and histogenesis, anatomic structure, specific functions including the most important continence of feces and intestinal gas [1]. Length of the anal channel varies depending upon the patient's individual features, gender, age, weight, height, anal sphincter physiological state and is 3 to 4 cm on the average [3].

There is a wide variety of histological types of cancer of the anal channel which is mainly due to complicated embryo- and histogenesis of the channel. According to the CRC data cancer of the anal channel is 11.0% of all rectal cancers [1]. Squamous-cell carcinoma is the most common type of cancer of the anal channel (47.2%).

Most patients with squamous-cell carcinoma of the anal channel have advanced disease at presentation. Involvement of adjacent sites and structures is encountered in 44.0%, invasion of back vaginal wall in 33.3% of the patients. Thus, squamous-cell carcinoma of the anal channel demonstrates pronounced local destructive activity and invasion of adjacent organs and tissues. The main problem in the treatment for squamous-cell carcinoma of the anal channel is control of disease local advance and prevention of local recurrence.

Squamous-cell carcinoma of the anal channel often metastasizes into lymph nodes. Regional lymph node involvement is found in 34.6% of the patients. Inguinal (23.9%) and pararectal (13.2%) lymph nodes are the most common sites of regional metastasizing.

It is clear from the above-said that the treatment of squamous-cell carcinoma of the anal channel is a difficult problem, more so the treatment with preservation of the anal sphincters.

There are two common approaches to the treatment of squamous-cell carcinoma of the anal channel, i.e. radiotherapy and surgery. Chemotherapy was always considered a supplementary modality mainly as therapy of despair in advanced disease [2]. The surgery consists of abdominoperineal extirpation of the rectum with removal of the anal sphincter and colostomy. This method is radical but mutilating and deteriorates considerably the patient's quality of life.

Both surgery and radiotherapy were applied at the CRC RAMS in the treatment for squamous-cell carcinoma of the anal channel. Unfortunately it is hardly possible to carry out large randomized comparison of different modalities in the

носила лишь вспомогательный характер, обычно как «терапия отчаяния» при запущенных формах [2]. Хирургический метод — это брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с удалением анального сфинктера и формированием колостомы. Метод радикальный, но калечащий, резко ухудшающий качество жизни больных.

В РОНЦ РАМН проводили и чисто хирургическое, и чисто лучевое лечение плоскоклеточного рака анального канала. К сожалению, большие рандомизированные исследования для сопоставления различных методов лечения плоскоклеточного рака анального канала невозможны в силу редкости этого заболевания. Однако нами были подобраны и сопоставлены две практически одинаковые группы: 42 больных, которым проводили чисто лучевое лечение, и 45 больных, которым произведена только брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

5-летняя выживаемость составила: после чисто лучевого лечения — 6,9%, после экстирпации прямой кишки — 39,4%, частота рецидивов после лучевого лечения — 85,7%, после экстирпации — 62,2%, разница статистически достоверна. На первый взгляд экстирпация прямой кишки является более радикальным методом лечения плоскоклеточного рака анального канала и дает большие шансы на излечение, чем лучевой метод. Тем не менее следует указать на недостатки хирургического метода: это калечащий характер операции и высокая частота рецидивов. Очевидно, улучшение отдаленных результатов лечения плоскоклеточного рака анального канала следует искать на пути комбинации лучевого и хирургического методов, а также применения модификаторов ионизирующего воздействия.

С 1983 г. в РОНЦ РАМН разработан и внедрен в практику метод комбинированного лечения плоскоклеточного рака анального канала с использованием радиомодификаторов. В качестве радиомодификатора использовалась локальная СВЧ-гипертермия (аппараты «Плот», «Ялик», «Яхта» и др.) с достижением температуры в опухоли 42—43°C. Применялась ротационная дистанционная гамма-терапия или статическое облучение из 4 полей (2 — подвздошно-паховые, 2 — ягодичные). Паховые лимфоузлы облучались по стандартной методике.

Больным проводилось лучевое лечение по расщепленному курсу с использованием так называемого «поэтапного планирования лучевого лечения».

На первом этапе проводился курс терморадииотерапии. Разовая очаговая доза 4 Гр, суммарная — 32 Гр. Ритм облучения — два раза в неделю. За 3 ч до облучения в течение 1 ч проводился сеанс СВЧ-гипертермии. После 2-недельного перерыва производилась клиничко-морфологическая оценка эффективности лучевого воздействия с биопсией остатков опухоли. В случае обнаружения жизнеспособных опухолевых клеток в биоптате больному производилась экстирпация прямой кишки. В случае отсутствия их — продолжение лучевого лечения РОД 2 Гр ежедневно до СОД 60—70 Гр за два этапа без использования радиомодификаторов.

Согласно указанной схеме, получили лечение 45 больных плоскоклеточным раком анальной зоны. У 11 (24,4%) больных отмечалась полная резорбция опухоли, этим больным проведено сфинктеросохраняющее лечение, т. е. без хирургического

лечения для squamous-cell carcinoma of the anal channel because the disease is rather rare. However, we managed to compose and compare two rather well-balanced groups, i.e. 42 patients undergoing radiotherapy alone and 45 patients undergoing abdominoperineal extirpation of the rectum.

The 5-year survivals were 6.9% in the radiotherapy group vs 39.4% in the rectum extirpation group, recurrence rates were 85.7% after radiotherapy vs 62.2% after extirpation, the differences being statistically significant. Extirpation of the rectum seems to be a more radical approach that gives a better chance for cure of squamous-cell carcinoma of the anal channel. However the surgery has certain disadvantages such as mutilation and high rate of recurrence. Improvement of follow-up results in the treatment of squamous-cell carcinoma of the anal channel may be achieved by combination of surgery and radiotherapy as well as the use of modifiers of ionizing radiation.

The CRC RAMS developed and applied since 1983 a method of combined modality treatment for squamous-cell carcinoma of the anal channel including the use of radiomodifiers. Local SHF-hyperthermia was used as a radiomodifier (Plot, Yalik, Yahta and other apparatus) that provided a tumor temperature 42–43°C. Radiotherapy consisted of rotational distant gamma-therapy and static irradiation from 4 fields (2 ileoinguinal and 2 gluteal). Irradiation of inguinal lymph nodes was performed according to standard schedules.

The radiotherapy was given by fractions using stage-by-stage radiotherapy planning. The first step consisted of thermoradiotherapy at a single tumor dose 4 Gy and a total tumor dose 32 Gy, two times a week. One-hour SHF-hyperthermia sessions were given at 3 hours before irradiation. Clinical and morphological assessment of residual tumor specimens was made at 2 weeks after treatment. Patients having viable tumor cells underwent extirpation of the rectum, cases without such cells in the specimens continued radiotherapy at a single tumor dose 2 Gy daily to a total tumor dose 60–70 Gy by two cycles without radiomodifiers.

This treatment was given to 45 patients with squamous-cell carcinoma of the anal channel. Of them 11 (24.4%) presented with complete tumor resorption and further had sphincter preservation treatment (without extirpation of the rectum). The 5-year survival was 75.1%, recurrence rate was 15.8%, i.e. 3.9-fold lower than after extirpation and 5.4-fold lower than after radiotherapy alone, the difference being statistically significant. Therefore, thermoradiotherapy in patients with squamous-cell carcinoma of the anal channel reduces considerably percentage of recurrence, improves the 5-year survival and allows sphincter preservation in a large portion of the patients.

Since 1991 the CRC RAMS has applied a still more effective and sparing chemoradiotherapy schedule in squamous-cell carcinoma of the anal channel including local SHF-hyperthermia and antioxidant administration. This approach consists of 4 components.

1. *Radiotherapy*, a principal modality in the treatment for squamous-cell carcinoma of the anal channel.

2. *Local SHF-hyperthermia*, a modifier of ionizing radiation and an amplifier of radiotherapy and chemotherapy effects.

3. *Chemotherapy*. Chemotherapy alone is low effective in squamous-cell carcinoma of the anal channel. However, in the

вмешательства, без экстирпации прямой кишки. 5-летняя выживаемость после терморадיותרпии составила 75,1%, рецидивы наступили у 15,8% больных, т. е. в 3,9 раза меньше, чем после экстирпации прямой кишки, и в 5,4 раза меньше, чем после чисто лучевого лечения, разница статистически достоверна. Таким образом, применение терморадיותרпии у больных плоскоклеточным раком анального канала позволяет значительно уменьшить число рецидивов, улучшить 5-летнюю выживаемость, у значительной части больных — провести сфинктеросохраняющее лечение.

С 1991 г. в РОНЦ РАМН разработана еще более эффективная и более щадящая схема химиолучевого лечения плоскоклеточного рака анального канала с применением локальной СВЧ-гипертермии и антиоксидантов. Она включает в себя 4 компонента.

1. *Лучевое лечение.* Является основным компонентом в лечении плоскоклеточного рака анального канала.

2. *Локальная СВЧ-гипертермия.* Представляет собой модификатор ионизирующего воздействия, средство усиления лучевой терапии, а также химиотерапии.

3. *Химиотерапия.* Как самостоятельный метод лечения плоскоклеточного рака анального канала химиотерапия малоэффективна. Но в данной схеме химиотерапия направлена на усиление лучевого воздействия, а также предотвращение возможной диссеминации опухоли при проведении СВЧ-гипертермии.

4. *Антиоксиданты.* Их действие в данной схеме направлено на предотвращение или уменьшение лучевых реакций, а также токсического воздействия химиотерапии. Химиолучевое воздействие в данной схеме очень мощное. Практически у всех больных в той или иной степени возникают более или менее выраженные реакции на проведение этой терапии: лимфопения, влажный эпидермит, лучевой эпителиит влажной, ректит и пр. Применение антиоксидантов если не предотвращает появление этих реакций, то уменьшает их интенсивность, не доводя до критического состояния.

Остановимся подробно на каждом компоненте.

1. *Лучевая терапия.* Дистанционная лучевая терапия проводится РОД 1,2 Гр 2 раза в день с интервалом 4—6 ч. Облучение проводится с 4 статических полей, в зону облучения включаются первичная опухоль, паховые лимфоузлы. СОД на первом этапе составляет 45,6 Гр (19 сеансов за 4 нед.).

2. *Локальная гипертермия* проводится со 2-й недели облучения 2 раза в неделю. В эти дни суточная доза 2,4 Гр подводится без дробления по схеме: локальная гипертермия — 3 ч перерыв — облучение. Локальная СВЧ-гипертермия проводится на аппаратах «Яхта-3» и «Яхта-4» при помощи внутриполостной антенны излучателя с частотой электромагнитных колебаний соответственно 915 и 430 МГц. Время перегрева опухоли 60 мин. Температура в опухоли 42,5—43° С.

3. *Химиотерапия:* а) цисплатин в дозе 20 мг/м² (но не более 30—40 мг) внутривенно капельно на фоне водной нагрузки сразу же после облучения, 2 раза в неделю, всего 8 сеансов (1, 3-й день недели); б) блеомицин по 15 мг внутримышечно 2 раза в неделю (2, 4-й день недели), всего 8 инъекций.

4. *Антиоксиданты:* а) ретинола ацетат (витамин А) 5000 МЕ 2 раза в день внутрь; б) α-токоферол (витамин Е) 0,5 г 4 раза в день внутрь; в) трентал 0,4 г 3 раза в день внутрь;

regimen in question chemotherapy is to amplify radiation effect and to prevent tumor dissemination as a result of SHF-hyperthermia.

4. *Antioxidants.* Administration of antioxidants is to reduce or prevent radiation reactions as well as chemotherapy toxicity. Chemoradiotherapy effect in this regimen is very strong and induces more or less pronounced reactions practically in all patients including lymphopenia, wet epidermitis, vaginal radiation epithelitis, rectitis etc. Administration of antioxidants may prevent or at least reduce severity of these reactions.

Let us consider each component in a greater detail.

1. *Radiotherapy.* Distant radiotherapy is given at a single tumor dose 1.2 Gy 2 times daily at a 4-6-hour interval. Irradiation is conveyed from 4 static fields, the irradiation area includes the primary, inguinal lymph nodes. Total tumor dose at stage 1 is 45.6 Gy (19 sessions for 4 weeks).

2. *Local hyperthermia* is given beginning from week 2 of irradiation, 2 times weekly. On these days the daily dose 2.4 Gy is delivered without fractioning by schedule: local hyperthermia - 3-hour interval - irradiation. Local SHF-hyperthermia is performed using Yahta-3 and Yahta-4 apparatus and an intracavitary antenna radiating electromagnetic oscillations at 915 and 430 MHz. Time of tumor hyperthermia is 60 min. Tumor temperature is 42.5-43°C.

3. *Chemotherapy.* а) cisplatin, 20 mg/m² (but not more than 30-40 mg) by intravenous drip with water loading immediately after irradiation, 2 times weekly, a total of 8 administrations (week days 1 and 3); б) bleomycin, 15 mg, intramuscularly, 2 times weekly (week days 2, 4), 8 injections.

4. *Antioxidants.* а) retinol acetate (vitamin A) 5,000 IU 2 times daily per os; б) α-tocopherol (vitamin E) 0.5 g 4 times daily per os; в) trental 0.4 g 3 times daily per os; г) ascorbic acid (vitamin C) 1.0 g 2 times daily per os; д) cytochrome 10 ml 2 times daily intramuscularly. The antioxidants are administered for 5 weeks beginning at 1 week prior to chemoradiotherapy.

After stage 1 is completed the patients have a 2-week interval without treatment after which clinical and morphological assessment of the treatment effect is made. In cases with complete or at least 75% tumor resorption radiotherapy is continued without radiomodifiers and without chemotherapy up to a total tumor dose 60-70 Gy by 2 cycles. No responders (tumor resorption less than 75%) undergo abdominoperineal extirpation of the rectum.

A total of 32 patients with squamous-cell carcinoma of the anal channel received treatment by the above-mentioned schedule. Of them 20 (62.5%) presented with complete tumor resorption, the 5-year survival was 71.4%.

In conclusion, the above-described thermoradiochemotherapy is in our opinion the most effective and most promising treatment approach in squamous-cell carcinoma of the anal channel today. It is rather well tolerated by patients, does not induce severe complications and allows sphincter preservation treatment to be performed in a considerable percentage of the patients.

г) аскорбиновая кислота (витамин С) 1,0 г 2 раза в день внутрь; д) цитохром 10 мл 2 раза в день внутримышечно. Антиоксиданты назначают в течение 5 нед начиная за 1 нед до начала химиолучевого лечения.

После первого этапа лечения делается перерыв на 2 нед с последующей клинико-морфологической оценкой проведенного лечения. В случае полной резорбции опухоли или хотя бы не менее 75% — продолжение лучевой терапии без модификаторов и без химиотерапии до СОД 60—70 Гр за 2 этапа. При отсутствии выраженного эффекта (резорбция опухоли менее 75%) — брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

Согласно указанной схеме, было пролечено 32 больных плоскоклеточным раком анального канала. У 20 (62,5%) из них наблюдалась полная резорбция опухоли, 5-летняя выживаемость составила 71,4%.

Таким образом, в настоящее время нам представляется самой эффективной и самой перспективной указанная схема терморadioхимиотерапии плоскоклеточного рака анального канала. Она достаточно хорошо переносится больными, не

дает выраженных осложнений, позволяет у значительной части больных провести органосохраняющее лечение, т. е. сохранить анальный сфинктер и естественный пассаж каловых масс.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кныш В. И., Тимофеев Ю. М. Злокачественные опухоли анального канала. — М., 1997.
2. Одарюк Т. С., Царьков П. В., Нечушкин М. И. и др. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1998. — № 2. — С. 44—51.
3. Тимофеев Ю. М., Зикийходжаев Д. З. Злокачественные опухоли анального канала. — Душанбе, 1997.

Поступила 24.11.2000 / Submitted 24.11.2000

© Коллектив авторов, 2001

УДК 616.155.392+616-006.441]-08-053.2:616.36

А. Г. Аббасова., Н. В. Любимова, А. В. Киселев, А. Л. Россина,
С. А. Маякова, И. Е. Гаврилова, А. В. Попа

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ (м ВФМ-90) ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ И НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ У ДЕТЕЙ

НИИ детской онкологии и гематологии, НИИ клинической онкологии, кафедра детских инфекций РГМУ им. Н. И. Пирогова

В настоящее время лечение детей со злокачественными опухолями направлено не только на увеличение выживаемости, но и на повышение качества жизни.

Наиболее распространенным злокачественным заболеванием у детей является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), составляющий 30% онкопатологии, признаком которого является злокачественная пролиферация лимфоидных клеток предшественников.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — системные злокачественные опухоли иммунной системы, субстратом которых являются клетки внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки.

Лейкозы уже на первых этапах развития являются диссеминированными опухолями, так как поражают всю систему кроветворения. Лечение ОЛЛ и НХЛ по программам (м ВФМ-90), ассоциированным с четко определенным уровнем риска и типом трансформированных клеток, выявляемых с помощью

A.G.Abbasova, N.V.Lyubimova, A.V.Kiselev, A.L.Rossina,
S.A.Mayakova, I.E.Gavrilova, A.V.Popa

HEPATOTOXICITY OF PROGRAM THERAPY (MBFM-90) FOR ACUTE LEUKEMIA AND NON-HODGKIN'S LYMPHOMA IN CHILDREN

Chair of Pediatric Infections, N.I.Pirogov Medical University;
Institute of Pediatric Oncology and Hematology; Institute of Clinical Oncology

The treatment of children with cancer is aimed both to increase survival and improve life quality.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood malignancy accounting for 30% of all cancer cases. The disease is characterized by malignant proliferation of lymphoid precursor cells. Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is a systemic malignant tumor of the immune system with cells of extramedullary lymphoid tissue of various histogenesis and differentiation being a substrate [1,4].

Leukemia disseminates already at very first disease stages because the whole hemopoietic system is affected. The treatment for ALL and NHL by programs (mBMF-90) associated with a well-defined risk and type of transformed cells as detected by monoclonal antibodies results in stable remission lasting for 5 years in 78-80% of patients.

The therapy consists of a complex of cytostatics with different mechanisms of action aimed to kill as much of the tumor cell clone as possible. Poor treatment outcomes are due to high