



УДК 618.19-006.6-055.2-0

Т.В. Зенюкова

ПАТОМОРФОЗ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, ул. Каширское шоссе, 24,
тел.: 8-(499)-324-96-44, 8-(499)-324-60-46, e-mail: tzenyukova@bk.ru, г. Москва;

Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35,
8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Обследован 21 пациент с раком анального канала за период 1998–2013 гг., средний возраст составил $56,2 \pm 5,61$ лет, всего 3 мужчин (14,3 %) и 18 женщин – 85,7 %, соответственно. Соотношение по половому признаку мужчины: женщины составило 1:6. Клиническая стадия устанавливалась согласно UICC (7-е издание, 2010). Чаще встречалась III стадия (pT3-T4N0M0) – у 12 пациентов (57,1 % случаев), из них III A (pT3N0M0) – у 4 пациентов (33,3 % случаев) III B (pT3-4N1-2M0) – 8 пациентов (66,7 % случаев). Реже определялась II клиническая стадия (pT2-3N0M0), у 7 пациентов (33,4 % случаев), IV стадия T4N1M1 – у 2 пациентов (9,5 % случаев), соответственно. Отдаленные метастазы определены в печени и головном мозге по одному пациенту, соответственно. Выделена группа с летальным исходом, состоящая из 7 пациентов, из них IIIA–B стадия встречалась в 57,1 % случаев (n=4), II стадия – в 28,6% (n=2), IV стадия определялась у 1 пациента 14,3 %. Всем пациентам выполнено комбинированное лечение согласно протоколу разработанному в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и приказу Минздравсоцразвития РФ от 27.08.08 № 485н «О государственном задании на оказание высокотехнологичной медицинской помощи» с учетом установленной клинической стадией.

Комбинированное лечение включало неоадьювантную химиолучевую терапию с последующим хирургическим вмешательством и адьювантной химиотерапией. Полный терапевтический эффект (наличие лечебного патоморфоза) в общей группе составил 62 % случая, отсутствие эффекта после проведенного лечения составляет 38 % случаев. В группе с летальным исходом наличие терапевтического эффекта составляет 71,4 % случаев, его отсутствие – 28,6 % случаев. В группе выживших полный терапевтический эффект (лечебный патоморфоз) составил 57,2 %, без терапевтического эффекта – 42,8 %, соответственно.

Ключевые слова: степень лечебного патоморфоза, комбинированное лечение, брюшно-анальная экстирпация.

T.V. Zenyukova

PATHOMORPHOSIS OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA AFTER COMBINED TREATMENT

*Blochin Oncology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
Far Eastern State Medical University, Khabarovsk*

Summary

The author assessed 21 patients, throughout 1998 and 2013, mean age $56,2 \pm 5,61$ month, 3 (14,2 % cases) – males and 18 patients (85,7 %) females with anal cancer. The stage of the disease is estimated by UICC (7th edition). II stage is found in 33,3 % cases (n=7), III– in 57,14 % cases (n=12), IV stage the course of therapy on tumors regression grade. Relatively risk is counted 0,2 in the group with lethal outcome relatively to the comparison group.

High level tumor regression grade (TRG) in the experimental group comprised 62 % cases. Low tumor regression grade or absent TRG – in 38 % cases, respectively. In the group with lethal outcomes presented high level tumor regression grade is 71,4 %, it is absent – in 28,6 % cases. In the survival group, a high level of tumor regression grade is 57,2 % cases, without TRG – 42,8 % of cases respectively.

Disease survival for $47,1 \pm 21$ month ($3,9 \pm 1,75$ year) in an experimental group and $42,7 \pm 32,4$ month ($3,56 \pm 2,7$ year) in the group with a lethal outcome, respectively, Unimpressive survival was $96,23 \pm 25,7$ months ($8,02 \pm 2,14$ years) in a general group; and $66 \pm 34,7$ month ($5,5 \pm 2,89$ years) in the group with lethal outcomes, respectively.

Key words: tumor regression grade, combined chemoradiotherapy, abdominal-perianal excision.

Рак анального канала – редкое злокачественное заболевание. На его долю приходится 1-6 % всех злокачественных опухолей анальной зоны [5]. С 1995–2004 годов число больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования прямой кишки увеличилось с 412 до 468, прирост составил 13,5 % [3]. Согласно имеющимся данным, в мире ежегодно регистрируются около 1,2 млн новых случаев колоректального рака. В структуре онкологической смертности колоректальный рак занимает 4-е место. В структуре заболеваемости колоректальный рак находится на 4-м месте в возрасте 55-69 лет, в возрасте 40-54 лет и 70 лет и старше на 5-м, соответственно [9].

В РФ в 2007 году было зарегистрировано 54 738 новых случаев колоректального рака. Около 50-60 % пациентов на момент диагностики заболевания имеют метастазы в печени. Заболеваемость раком анального канала в РФ в 2012 составляет 1,5-2 случая на 100 000 населения. В США ежегодно регистрируется около 4 600 пациентов с плоскоклеточным раком [9, 10].

Морфология большинства опухолей анального канала и периаанальной кожи (70-80 %) представлена плоскоклеточным раком. Авторы отмечают наличие терапевтического эффекта после дистанционного облучения плоскоклеточного рака, в сравнении с аденокарциномой, золотым стандартом последней, является хирургический метод [8].

Актуальным направлением является морфологическая оценка лечебного патоморфоза и связь его с прогнозом заболевания. Известно, что показатели пятилетней выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком у женщин выше, чем у мужчин. Общая выживаемость у женщин составляет 73 %, у мужчин – 59 %, соответственно [10].

После комбинированного лечения по протоколам RTOG/ECOG общая выживаемость составляет 30-60 %, частота местных рецидивов 25-40 % [13]. По данным отечественных авторов общая выживаемость после комбинированной терапии с использованием блеомицина и лучевой терапии составила 72 %, после облучения в монорежиме – 68 %, соответственно [8].

Цель исследования – определение лечебного патоморфоза в срезах толстой кишки от больных плоскоклеточным раком после комбинированного лечения.

Материалы и методы

В группу исследования включен 21 пациент, получивший комбинированное лечение в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с плоскоклеточным ороговевающим раком анального канала с II–IV клинической стадией с 1998 по 2013 гг. Средний возраст больных на момент госпитализации составил $56,2 \pm 5,61$ лет, минимальный возраст – 34 года, максимальный – 82 года, медиана – 75 лет, мода – 49 лет ($n=2$). По половому признаку соотношение мужчины: женщины составляет – 1:6, соответственно.

Клиническая стадия определялась по системе UICC (Sobin D.L., 7-е издание [15]). Чаще встречалась III стадия (pT3-T4N0M0) у 12 пациентов (57,1 % случаев), из них III A (pT3N0M0) регистрировалась у 4 пациентов (33,3 % случаев) III B (pT3-4N1-2M0) – у 8 (66,7 % случаев), соответственно; II клиническая стадия (pT2-3N0M0) определялась – у 7 пациентов (33,4 % случаев), IV стадия T4N1M1 – у 2 пациентов (9,5 % случаев).

Из них отдаленные метастазы определялись в печени в 4,76 ($n=1$) и головном мозге – 4,76 % ($n=1$) [10, 13, 15].

В группе с летальным исходом у 4 пациентов, определялась III B клиническая стадия (в 57,1 % случаев), II стадия – 2 пациента (в 28,4 % случаев), IV стадия – у 1 пациент (в 14,2% случаев), соответственно.

Оценка степени лечебного патоморфоза, проводилась после оперативного вмешательства по классификации Лавниковой Г.А., изложенной в [4]. Учитывались критерии опухолевой регрессии (лечебный патоморфоз) в паренхиме и строме опухоли.

Результаты и обсуждение

Проведено предоперационное облучение лежа первичной опухоли совместно с зоной регионарного метастазирования в дозе $41,3 \pm 2,08$ Гр, ($n=21$), стандартное отклонение с.о.=4,77, мода общей дозы дистанционного облучения – 44 Гр, ($n=13$), минимальное значение дистанционного облучения – 25 Гр, максимальное значение дистанционного облучения 44 Гр; с внутримышечным облучением в общей дозе $15,92 \pm 3,91$ Гр ($n=8$), мода общей дозы внутримышечного облучения 18 Гр ($n=3$), минимальное значение внутримышечного облучения=8,4 Гр, максимальное значение внутримышечного облучения =24 Гр, стандартное отклонение с.о.=5,53 Гр [2].

Облучение проводилось по рекомендациям зарубежных коллег [10]. При вовлечении паховых и подвздошных лимфоузлов облучение проводилось в переднезаднем направлении выше SII-SIII (для T2) и LIV-SI (для T3-4). При интактных лимфоузлах рентгенотерапия проводилась в наклонном направлении по средне-дорзальной (средне-задней) и средне-боковой поверхностям. Верхняя граница облучаемого поля располагалась на уровне LIV–SI для T2N0 и LIII–IV – для T3-T4N0. Нижний край поля находился на уровне анального отверстия с использованием наклонного направления [10].

По данным прошлого столетия разовая доза облучения составляла 1,8 Гр в течение 5 дней в неделю, (всего 4 недели), максимальная доза облучения составила 25–44 Гр на область кресцово-подвздошного сочленения. Оптимальная доза облучения составила 41,3 Гр. При наличии резидуальных изменений опухоли, доза облучения на ложе опухоли и лимфоузлов паха достигала 45 Гр и выше.

Совместная химиотерапия включала цисплатин в суммарной дозе 180–480 мг, среднее значение дозы $252,84 \pm 27,64$ мг, стандартное отклонение с.о.=60,2 мг ($n=19$), мода – 240 мг ($n=14$). Цисплатин вводился инфузионно, капельно, в средней разовой дозе $35,45 \pm 12,39$ мг/кг ($n=11$), мода 1 общей дозы цисплатина – 30 мг/кг ($n=4$), мода 2 – 20 мг/кг ($n=4$). Совместно с цисплатином вводился блеомицин в общей дозе $114,1 \pm 14,6$ мг, стандартное отклонение с.о.=25,3 ($n=12$), вводился парентеральным способом, мода общей дозы блеомицина – 120 мг ($n=8$), медиана общей дозы блеомицина – 120 мг, минимальное значение общей дозы блеомицина – 60 мг, максимальное значение общей дозы блеомицина – 165 мг, разовая доза блеомицина – $18,3 \pm 5,52$ мг/кг ($n=9$). При этом минимальное значение разовой дозы блеомицина составило 15 мг/кг, максимальное значение разовой дозы блеомицина – 40 мг/кг, мода разовой дозы блео-

омицина – 15 мг (n=7), стандартное отклонение с.о.=8,39) [1, 2, 6, 8, 10].

В группе с летальным исходом использовалась предоперационная химиотерапия. Среднее значение цисплатина составило $289,14 \pm 33,23$ мг (n=7), стандартное отклонение с.о.=87,93, разовая доза цисплатина $38,75 \pm 12,3$ мг, стандартное отклонение с.о.=24,6 (n=4). Противоопухолевый антибиотик блеомицин применялся у 4 больных, общая доза составляет $75 \pm 27,18$ мг (n=4), стандартное отклонение с.о.=71,93 мг, разовая доза блеомицина $6,42 \pm 3,03$ мг (n=3), стандартное отклонение с.о.=8,01 мг (n=3). Доза дистанционного неoadьювантного облучения в группе с летальным исходом составила $49,21 \pm 5,34$ Гр, стандартное отклонение с.о.=14,1 Гр (n=7).

Хирургическое вмешательство выполнялось 6 пациентам через 3-4 недели после химиолучевой терапии. Состояло из брюшно-промежностной экстирпации (5 пациентов) в 83,3 % случаев, брюшно-анальной резекции – в 16,7 % случаев (1 пациент); одному пациенту БПЭ проводилась после операции Брикера (1 пациент).

Дополнительная химиотерапия применялась при III–IV клинических стадиях. В 19 % случаях использовались фторпроизводные пиримидина: кселода $22,3 \pm 12,3$ грамм перорально (n=3) или 5-фторурацил ($3,4 \pm 1,2$ мг) внутривенно (n=3). При этом среднее значение общей дозы электронацепторного соединения метронидазола (МЗ) составило 31,5 мг (n=4), который применялся в виде аппликаций на слизистую прямой кишки.

Митомидин С и Этопозид применялись в 2 случаях. Предоперационная схема FAS применялась при IА клинической стадии и первично-множественных новообразованиях (ПМЗО). Он включает доксирубицин 50 мг/кг, 5-фторурацил 500 мг/кг, циклофосфан 500 мг/кг (n=2). Схема XELOX применялась после операции в качестве адьювантной, включала оксаллиплатин и кселоду (n=2).

Внутриполостная СВЧ гипертермия проводилась согласно методике, изложенной Барсуковым Ю.А. [2], на аппарате «Ялик» и «Яхта-4», проводилась на 3, 4, 5 сеансах предоперационной лучевой терапии с частотой электромагнитных колебаний 460 МГц в течение 60 мин. при достижении температуры в опухоли до 43,5–44С. СВЧ применялась в 71,4 % случаях (n=15).

Объем операции определялся клинической стадией пациента. Брюшно-промежностная экстирпация, выполнена 19 пациентам (90,4 % случаев), брюшно-анальная резекция – в 4,8 % случаев (n=1), совместно с операцией Дюкена – в 3 случаях (14,2 %), отсутствие операции в 4,8 % случаев с IА стадией (n=1). Комбинированные операции представлены БПЭ с резекцией стенки влагалища – 15,7 % случаев (n=3), БПЭ с иссечением свищей – в 4,8 % (n=1), мастэктомия в связи с ПМЗО, РМЖ – в 4,8 % случаев (n=1) соответственно.

При плоскоклеточном ороговевающем раке анального канала незначительная степень лечебного патоморфоза (или его отсутствие) относилась к I степени лечебного патоморфоза. Она обнаружена в 8 случаях (38,2 %), из них, без признаков лечебного патоморфоза выявлено 4 случая (19,1 %); наличие лечебного патоморфоза (II–III степень) определялась у 12 пациентов (57,1 %), соответственно, IV степень определена у 1 пациента (4,6 %).

Полный терапевтический эффект (наличие лечебного патоморфоза) в общей группе составил 62 % случаев, отсутствие эффекта после проведенного лечения – 38 % случаев, соответственно. В группе с летальным исходом наличие терапевтического эффекта (лечебного патоморфоза) составляет 71,4 % случаев, его отсутствие – 28,6 % случаев. В группе выживших полный терапевтический эффект (лечебный патоморфоз) составил 57,2 %, без терапевтического эффекта – 42,8 % случаев, соответственно.

Степень лечебного патоморфоза (II, III, IV) от образцов из группы выживших и группы с летальным исходом определены как больные с наличием лечебного патоморфоза. I степень лечебного патоморфоза и его отсутствие относилась к группе без терапевтического эффекта. Данные представлены в таблице.

Таблица

Таблица сопряженности показателя лечебного патоморфоза в группах выживших и группе с летальным исходом

Исследуемая группа (n=21)	Болезнь/исход с положительным терапевтическим эффектом		Без терапевтического эффекта
Группа больных плоскоклеточным раком, после лучевого патоморфоза, n=13 (1 случай без оперативного лечения)	7 случаев (1 без операции)	8 пациентов	6 пациентов
	A		B
Группа больных плоскоклеточным раком, с летальным исходом, n=7	5 пациентов		2 пациента
	C		D

Непосредственной причиной смерти явились острая сердечно-сосудистая недостаточность (инфаркт миокарда в 2 случаях из 7 (28,4 %); острое нарушение мозгового кровообращения в 1 случае, (14,2 %), тромбоэмболия легочной артерии встречалась в 1 случае (14,2 %), соответственно), кровотечение из язвы анастомоза – в 1 случае (14,2 %), прогрессирование заболевания – в 2 случаях (28,5 % случаев). Эти результаты отличаются от данных зарубежных источников, согласно которым основной причиной смерти является прогрессирование заболевания [14].

Количество митозов определялось на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином в 10 полях зрения. Анализ проводился на 7 пациентах. Среднее значение составило $2,61 \pm 0,32$ митоза в поле зрения, стандартное отклонение с.о.=0,42, доверительный интервал [2,29; 2,93], минимальное значение митоза – 1,2 в поле зрения, максимальное значение митозов 4,8 в поле зрения, мода 1,8 в поле зрения (n=2), медиана 2 митоза в поле зрения (n=7). Полученные данные соответствуют средней пролиферативной активности после противоопухолевого лечения.

Дополнительным маркером эффективности проводимой терапии является продолжительность безрецидивной и общей выживаемости.

Общая выживаемость во всей группе больных с плоскоклеточным ороговевающим раком составила $96,23 \pm 25,7$ мес. ($8,01 \pm 2,14$ года), минимальное значение общей выживаемости – 6 мес. (0,5 года) максимальное значение общей выживаемости – 204 мес. (17,1 года) стандартное отклонение с.о.=59 мес. (4,92 года), медиана наблюдения составила 82 мес. (6,83 года), мода равна 179 мес. (14,9 года) (n=2), довери-

тельный интервал (ДИ) равен [33,2 мес.; 84,7 мес.] или [2,76; 7,05 года], (n=21).

Среднее значение общей выживаемости в группе с летальным исходом составляет $66 \pm 34,7$ мес. (5,5 $\pm$ 2,89 года), медиана общей выживаемости – 67 мес. (5,58 года), мода общей выживаемости – 66 мес. (5,5 года) (n=2); с.о. общей выживаемости = 45,96 мес. (3,83 года), минимальное значение общей выживаемости – 6 мес. (0,5 года), максимальное значение общей выживаемости – 204 мес. (17,1 года), доверительный интервал (ДИ) равен [31,3 мес.; 100,7 мес.] или [2,61 года; 8,39 года] при n=7.

Безрецидивная выживаемость в группе выживших составила 47 ± 21 мес. (3,91 $\pm$ 1,75 года), минимальное значение безрецидивной выживаемости – 2 мес. (0,16 года), максимальное значение безрецидивной выживаемости – 179 мес. (14,9 года), медиана наблюдения безрецидивной выживаемости – 30 мес. (2,5 года), доверительный интервал (ДИ) равен [27 мес.; 68 мес.]; [2,25 года; 5,67 года] (n=21).

Безрецидивная выживаемость в группе с летальным исходом составила $42,7 \pm 32,4$ месяца (3,56 $\pm$ 2,96 года), медиана наблюдения безрецидивной выживаемости составила 31 мес. (2,58 года), стандартное отклонение безрецидивной выживаемости с.о.=42,9 мес. (3,57 года), минимальное значение безрецидивной выживаемости равно 2 мес. (0,2 года), максимальное значение безрецидивной выживаемости составляет 120 мес. (10 лет), доверительный интервал (ДИ) равен [33,2 мес.; 84,7 мес.]; [2,76 года; 7,05 года] (n=7).

Общая и безрецидивная выживаемость в настоящем исследовании выше в сравнении с результатами иностранных коллег. По данным Glimelius B. [10], средний показатель общей выживаемости составлял 45 мес. (3,75 года), при дистальном положении опухоли 54 мес. (4,5 года) – соответственно. По нашим данным средний показатель общей выживаемости (ОВ) составил $96,23 \pm 25,7$ мес. безрецидивной выживаемости (БРВ) $47,1 \pm 32,4$ мес. В группе с летальным исходом ОВ составила $66 \pm 34,7$ мес., БРВ – $42,7 \pm 32,4$ мес.

Наличие лечебного патоморфоза II-III степени в группе выживших составляла 33,3 % случаев (7 пациентов), I степень – в 28,5 % случаев (у 6 пациентов из 21 пациента), без оперативного лечения – 1 случай (4,7 % случаев). Отсутствие лечебного патоморфоза определялось у 8 из 21 пациента (в 38,1 % случаев).

В группе с летальным исходом выявлено 5 пациентов с II-III степенью лечебного патоморфоза – 71,4 % случаев, у 1 пациента определялась I степень лечебного патоморфоза (14,3 % случаев) или его отсутствие – 1 пациент (14,3 %), соответственно (1/21).

Используемые морфологические показатели доказывают эффективность проводимой терапии. Однако лечение характеризуется невысокой выживаемостью в виду смерти по неосновным видам нозологий. Поэтому необходимо адаптировать протоколы лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Расчет абсолютного риска выполнялся по аналогии с методикой Ребровой О.Ю. [7]. Под группой наблюдения будем понимать группу выживших больных после лечения. Под группой контроля будем понимать группу больных с летальным исходом после лечения. Абсолютный риск в группе выживших $AP_v = A/(A+B)$. Абсолютный риск в группе с летальным исходом $AP_l = C/(C+D)$ (таблица). AP_v (абсолютный риск в группе выживших) равен $8/(8+6)=0,571$ или 57,1 %.

AP_l (абсолютный риск в группе с летальным исходом) равен $5/(5+2)=0,714$ или 71,4 %. Для определения различия между вмешательствами вводится показатель CAP – снижение абсолютного риска [7], определяемый формулой $CAP = |A/(A+B) - C/(C+D)|$. Тогда в данном случае $CAP = |0,571 - 0,714| = 0,143$. Это означает повышение абсолютного риска в группе с летальным исходом.

Изменение относительного риска по отношению к абсолютному риску группы смерти определено на основании коэффициента COR по формуле $|A/(A+B) - C/(C+D)| / (C/(C+D))$. Он равен $0,14/0,71=0,2$. Найдем изменение относительного риска по отношению к абсолютному риску группы выживших по формуле $|A/(A+B) - C/(C+D)| / (A/(A+B))$, т. е. $0,14/0,57=0,24$. Так как изменение относительного риска по отношению к абсолютному риску группы смерти ниже, чем изменение абсолютного риска группы выживания ($0,2 < 0,24$), то терапевтический эффект в группе смерти выше по отношению к абсолютному риску в группе выживания.

Выводы

1. Полный терапевтический эффект в общей группе составил 62 % случаев, отсутствие эффекта после проведенного лечения – 38 % случаев из 21 пациента. В группе с летальным исходом наличие терапевтического эффекта составляет 71,4 % случаев, его отсутствие – 28,6 % случаев.

2. Применение метода сравнения по данным таблицы сопряженности 2×2 (таблица), позволяет объективно сравнивать количественные и качественные параметры (степень лечебного патоморфоза) и определять эффективность лечения в двух группах [7].

3. Проведенный анализ показал, что терапевтический эффект в группе с летальным исходом выше, чем в группе выживших. При этом причиной смерти больных являлось не основное заболевание, а иные нозологии. Поэтому необходимо адаптировать протоколы лечения с учетом индивидуальных особенностей организма больного.

4. Значение общей выживаемости в общей группе в 1,78 раза выше по сравнению с результатами зарубежных коллег [10]. Общая выживаемость в настоящем исследовании составила $96,23 \pm 25,7$ мес. (8,01 $\pm$ 2,14 лет) по сравнению с данными Glimelius B [10], где значение общей выживаемости составило 54 мес. (4,5 года). По данным других источников общая выживаемость больных раком анального канала с использованием идентичных схем лечения колебалась от 65 % до 89 %, а безрецидивная выживаемость достигала 75 % [3].

5. Следовательно, разработанная предоперационная совместная химиолучевая терапия и хирургическое вмешательство адаптированные для пациента, могут достигать большего эффекта в практике по сравнению с ранее проводимыми схемами. По данным прошлых исследований, разработанных в ФГБУ Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН доказана эффективность схем химиолучевого лечения на основе платины совместно с блеомицином и лучевым воздействием вместе с радиомодификаторами, СВЧ гипертермией [2]. Поэтому настоящее исследование является актуальным и требует дальнейшего продолжения.

Литература

1. Боярдис М.М. Руководство по использованию комбинированных лекарственных средств. – Медицина, 2000. – С. 123.
2. Барсуков Ю.А. Полирадиомодификация в комбинированном лечении рака анального канала – М., 2009. – С. 39-40.
3. Давыдов М.А., Аксель М.Е. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году. – М., 2001. – С. 136-137.
4. Краевский Н.Н. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. – М., 1992. – Т. 1. – С. 151.
5. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М. Злокачественные опухоли анального канала. – М., 1997. – 350 с.
6. Зенюкова Т.В., Перевошиков А.Г., Козлов Н.А., Гордеев С.С., Барсуков Ю.А. Ядерный пролиферативный антиген и степень лечебного патоморфоза в клетках аденокарциномы анального канала после комплексного лечения // Российский онкологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 42-46.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2002. – С. 167-174.
8. Щелыгин Ю.А. и др. Опухоли анального канала и перианальной кожи. – Практическая медицина, 2011. – С. 50-59.
9. Chissov V.L., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in 2012 (in Russian) // Federal State Budgetary Institution MNIOI im. Gersena P.A. of Ministry of Health of Russia. – 2014. – С. 26, 44, 54, 133, 137.
10. Glimelius B., Pahlman L. Radiation therapy of anal epidermoid carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys. 1987. – Vol (13). – P. 305-312.
11. Dewit L., Combined treatment of radiation and cis-diamminedichloplatin (II): A erwie of experimental and clinical data // Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys. – 1986. – Vol. (3). – P. 403-426.
12. Herskovic A., Martz K., A. Sarraf. M., Leichman L., Brindle, Vaitkevicius, Cooper J. Byhardt R., Davis L., Emami B. Combined chemotherapy and radiation compared radiotherapy alone in patient with cancer of the esophagus // N. Engl. J. Med. – 1992. – P. 1593-1598.
13. Madnu J.J., Marshal F.N. Feasibility of Non surgical Definitive managerment of Anal Canal Carcinoma // Int J. Radiation oncology Biol. Phys. – 1987. – Vol. (13). – № 3. – P. 299-303.
14. Mandard D., et al. Pathological assessment of the tumor regression after preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma // Cancer. – 1997. – P. 1018-1026.
15. UICC Unit Internation Canser Commite. – 1983. – Vol. 1-3, № 1-2. – P. 15.
16. Dworak O., Keiholz L., Hoffman A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis (1997)12(1):19-23. doc:10.1007/s003840050072.

Literature

1. Boyardis M.M. Guideline on the combine therapy prescription // Medicine. – 2000. – P. 123.
2. Barcukov U.A. Polyradiomodification in combine therapy treatment of anal cancer // Medicine. – 2009. – P. 39-40.
3. Davidov M.I., Axel M.E. Morbidity and mortality from malignant tumours in 2000 year. – M., 2001. – P. 136-137.
4. Kraevskii N.N. Postmortem diagnostics of human tumours. – M., 1992. – Vol. 1. – P. 151.
5. Knish V.I., Timofeyev Yu.M. Malignant Tumours of the Anal Canal. – M., 1997 (in Russian).
6. Zenukova T.V. Perevoschikov A.G., Kozlov N.A., Gordeev S.S., Barsukov U.A. Indicators of tumours proliferative activity and therapeutic pathomorphism in adenocarcinoma of anal canal after combine therapy // Russian oncology Journal. – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 42-46.
7. Rebrova O.U. Statistical analysis of the medical data. Application of «Statistica» software suite. – Media-Sfera. – M., 2002. – P. 167-174.
8. Sheligin U.A., et al. The tumours of anal canal and perianal skin // Practical medicine, 2011. – P. 50-59.
9. Chissov V.L., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in 2012 (in Russian) // Federal State Budgetary Institution MNIOI in the name of Gersen P.A. of Ministry of Health of Russia. – 2014. – P. 26, 44, 54, 133, 137.
10. Glimelius B., Pahlman L. Radiation therapy of anal epidermoid carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys. – 1987. – Vol. 13. – P. 305-312.
11. Dewit L., Combined treatment of radiation and cis-diamminedichloplatin (II): A rewire of experimental and clinical data // Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys. – 1986. – Vol. 3. – P. 403-426.
12. Herskovic A., Martz K., A. Sarraf. M., Leichman L., Brindle, Vaitkevicius, Cooper J., Byhardt R., Davis L., Emami B. Combined chemotherapy and radiation compared radiotherapy alone in patient with cancer of the esophagus // N. Engl. J. Med. – 1992. – P. 1593-1598.
13. Madnu J.J., Marshal F.N., Feasibility of Non surgical Definitive management of Anal Canal Carcinoma // Int J. Radiation oncology Biol. Phys. – 1987. – Vol. 13, № 3. – P. 299-303.
14. Mandard D., et al. Pathological assessment of the tumor regression after preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma // Cancer. – 1997. – P. 1018-1026.
15. UICC Unit Internation Canser Committe. – 1983. – Vol. 1-3, № 1-2. – P. 15.
16. Dworak O., Keiholz L., Hoffman A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // Int. J. Colorectal. Dis. – 1997. – № 12 (1). – P. 19-23. – doc:10.1007/s003840050072.

Координаты для связи с авторами: Зенюкова Татьяна Владимировна – соискатель Российского научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, тел. 8-(4212)-43-59-41, e-mail: tzenyukova@bk.ru.