



Оригинальное исследование
УДК 616.351-006.6-037-07
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-4-4>

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЬЮВАНТНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА И АДЕНОКАРЦИНОМЫ АНАЛЬНОГО КАНАЛА

Татьяна Владимировна Зенюкова^{1✉}, Александр Григорьевич Перевощиков²

¹✉Городская поликлиника № 75, Санкт-Петербург, Россия, tzenyukova@bk.ru,
<http://orcid.org/0000-0001-9976-979X>

²Национальный исследовательский медицинский центр онкологии им Н.Н. Блохина РАМН Минздрава России,
Москва, Россия, aper52@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1978-3477>

Аннотация. Статья посвящена определению терапевтического эффекта противоопухолевого препарата (Цисплатина и Блеомицина), используемого в схемах комбинированной полихимиотерапии, пациентов, страдающих раком анального канала.

Цисплатин обладает противоопухолевым эффектом, через фосфолирование киназ Chk 1 Chk 2 он вызывает остановку клеточного цикла в фазе G2 (постсинаптической) (Замай Т.Н. Старков А.К., 2020).

В организме человека Цисплатин находится в трех формах, свободной, связанной с белком плазмы, а также с эритроцитами (Dewit L., 1986) [16].

Блеомицин может уменьшать количество макрофагов в интерстициальной ткани легких, оказывает токсическое действие на ткань легкого, приводит к гипертрофии перибронхиальной соединительной ткани, снижению объема просвета альвеол. Тем самым разрушает иммунные процессы [9, 10, 12]. В ряде случаев его использование приводит к лекарственному пневмониту и необратимому фиброзу легких [11].

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов, страдавших раком анального канала в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН Минздрава РФ. Проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в течение пяти дней, ежедневно, в разовой дозе облучения РОД 5,0 Гр, СОД до 25 Гр при аденокарциноме. Через 3–4 недели после начала лучевого облучения проводилось оперативное пособие в расширенном режиме (Ананьев В.С., Артамонова Е.В., Ачкасов С.И., 2014). Морфологическая оценка степени лечебного патоморфоза определялась по методике Dworak J., 1997, Лавниковой А.Г., 1976.

Математический расчет показателей выполнялся с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат). Используя четырехпольную таблицу, рассчитывали показатель ОШ (отношение шансов), оценивали риск неблагоприятных событий, сравнивая показатели с 1. Статистически значимыми считались значения при $p \leq 0,05$.

Доказана достоверная эффективность приема Цисплатина и Блеомицина в группе больных с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания, наличием отдаленных метастазов ($\chi^2=3,38$, $\chi^2=2,4$ соответственно), $p < 0,05$. Наличие лечебного патоморфоза в группе с применением Цисплатина и Блеомицина, по сравнению с группой с отсутствием Цисплатина определялось чаще ($\chi^2=1,7$, $p < 0,05$).

Необходимо продолжить использование этих лекарственных препаратов, несмотря на его известные побочные эффекты.

Ключевые слова: Цисплатин, Блеомицин, лечебный патоморфоз, дистанционная лучевая терапия, отдаленный метастаз, местный рецидив, терапевтический эффект, перинеуральная инвазия, анальный канал

Для цитирования: Зенюкова Т.В. Терапевтическая эффективность неоадьювантного комбинированного противоопухолевого лечения плоскоклеточного рака и аденокарциномы анального канала / Т.В. Зенюкова, А.Г. Перевощиков // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 4. – С. 18-25. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-4-4>.



THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF THE NEOADUVANTE COMBINE ANTITUMOR TREATMENT OF THE SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND ADENOCARCINOMA OF THE ANAL CANAL

Tatiana V. Zenyukova^{1✉}, Alexander G. Perevoschikov²

^{1✉}Municipal polyclinic № 75, Saint Petersburg, Russia, tzenyukova@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9976-979X>

²N.N. Blochin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, aper52@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1978-3477>

Abstract. The article describes therapeutic effectiveness of the chemotherapy with Cisplatin (c-DDP) in patients with cancer of the anal canal, after combined anti-tumor therapy. Cisplatin (c-DDP) has an anti-tumor effect by the phosphorylation of the Chk 1 Chk 2 kinases, it causes the arrest of the cell cycle in the G2 phase (Zamay T.N., Starkov A.K., 2020).

In the blood Cisplatin (c-DDP) is distributed to the at least three chemical pools a «free» or «filterable» fraction, a protein-bound fraction and an erythrocyte-bound fraction (Dewit L., 1986) [16].

Bleomycin can reduce the number of macrophages in the intestinal tissue of the lungs, has a toxic effect on the tissue of the lung, leads to hypertrophy of the peribronchial connective tissue, and a decrease in the volume of the lumen of the alveoli thereby disrupting immune processes and developed irreversible pulmonary fibrosis and drug pulmonitis [9, 10, 11, 12].

A retrospective analysis of the patients suffering from cancer of the anal canal was carried out at the N.N. Blochin National Medical Research Center of Oncology, RAMS of the Ministry of Health of the Russian Federation. The patients underwent EBRT for five days, daily, in a single dose of radiation (ROD5,0 Gy), total dose of radiation (SOD) to 25 Gy for adenocarcinoma.

In 3-4 weeks after the beginning of radiation exposure, an operation was performed in an extended mode. The morphological assessment of the degree of therapeutic pathomorphosis was determined by the method of Dworak J., 1997, Lavnikova A.G., 1976.

Mathematical calculation of indicators was carried out using the χ^2 =(chi-square) criterion. Using a four-field table, the OR (odds ratio) was calculated, the risk of adverse events was assessed by comparing the indicators with 1 Values were considered statistically significant.

In case of adenocarcinoma on the days of radiation therapy, microwave hyperthermia was carried out 2 times a week, at a temperature of 41–43°C for 60 minutes with an interval of 72 hours, on days 3, 4 and 5 of radiation exposure together with intra-rectal administration of metronidazole for 3,5 sessions of hyperthermia, in combination with Capecitabine (Xeloda) at a dose of 1300 mg / m² and 5-FU at a dose of 1000 mg / m² / day, 1st, 4th, 29th, 32nd days intravenously (Anan'ev V.S., Artamonov E.V. Achkasov S.I., 2014).

In case of squamous cell carcinoma, total dose of radiation (SOD) 40-44 Gy, an additional boost in SOD10-26 Gy was used. On the 1st and 29th days of RT, Cisplatin (c-DDP) was used in a dose of 60 mg / m² / day, by infusion, drip, as well as Bleomycin at a dose of 15 mg / m² intramuscularly, for 3-4 weeks (Anan'ev V.S., Artamonov E.V. Achkasov S.I., 2014).

Our data were statistically significant in the patient group with Cisplatin and Bleomycini, compared to the control group without Cisplatin and Bleomycini. The data show $\chi^2=3,38$, $\chi^2=2,4$ with survival, without metastasis, respectively. The presence of therapeutic pathomorphosis in the group with the use of Cisplatin (c-DDP), compared to the group without Cisplatin (c-DDP), was determined more frequently ($\chi^2=1,7$, $p<0,05$).

It is necessary to continue prescribing these medications regardless of their side and adverse effects.

Keywords: Cisplatin (c-DDP), Bleomycin, therapeutic pathomorphosis, distant radiotherapy, metastasis, relapse, therapeutic effectiveness, perineural invasion, anal canal

For citation: Zenyukova T.V. Therapeutic effectiveness of the neoadjuvant combine antitumor treatment of the squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the anal canal / T.V. Zenyukova, A.G. Perevoschikov // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 4. – P. 18-25. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-4-4>.

Определение терапевтической эффективности противоопухолевой полихимиотерапии у пациентов в группе выживших, а также с отдаленными метастазами и с местными рецидивами, является актуальным

направлением в клинической онкологии и морфологической диагностике опухолей.

Достаточно часто диагностика рака анального канала является запоздалой, опухоль распространяется

быстро, часто выявляются отдаленные метастазы, местные рецидивы, поражение регионарных лимфоузлов.

При использовании линейных ускорителей (Philips SL-20, Philips SL-75-5, Clinac-2100C), добивались уничтожения опухоли, оставляя при этом фиброз и склерозирование окружающей ткани [13].

Верхняя граница поля облучения локализуется на уровне LV-SI (на уровне пояснично-крестцового сочленения) (рис. 1).

Нижняя граница поля облучения – на расстоянии 2,5 см (по некоторым данным на 3–4 см ниже дистального края первичной опухоли, боковые границы – на уровне тазового кольца, передняя – на 1 см впереди от промонториума и задняя – на 2 см кзади от переднего контура крестца [13, 14].

В 2015 году рядом авторов был выполнен литературный обзор, посвященный проведенным рандомизированным исследованиям 3 фазы, лечения пациентов, страдающих плоскоклеточным раком анального канала. К ним относится ACTI, EORTC – 22861,

RTOG 8704, ACTII, RTOG 98–11, ACCORDS–03. В некоторых работах было изучена возможность замены Митомицина С на Цисплатин, (ACTII, RTOG 98–11) [2].

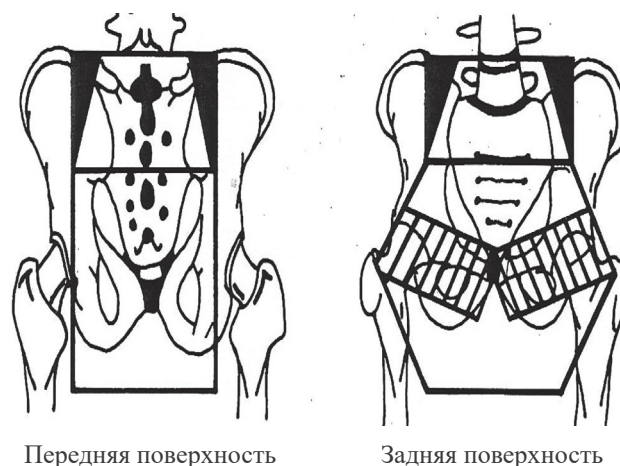


Рис. 1. Схема облучения дистанционной лучевой терапии. Малый таз

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения, а также заключений гистологических срезов опухоли у пациентов, страдающих раком анального канала в ФГБУ «НИМЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН Минздрава РФ.

Пациенты в зависимости от клинической стадии (согласно TNM классификации, 7-я редакция, 2009) подверглись ДЛТ в течение пяти дней, ежедневно, в разовой дозе облучения (РОД) 5,0 Гр, в суммарной дозе облучения (СОД) до 25 Гр при аденокарциноме. Через 3–4 недели после начала лучевого облучения проводилось оперативное пособие в расширенном режиме [1, 3, 5, 6, 7].

При аденокарциноме в дни лучевой терапии проводилась неоадьювантная терапия, включающую СВЧ – гипертермию 2 раза в неделю, при температуре 41°–43 °С, в течение 60 мин. с интервалом 72 ч, в 3,4,5 дни лучевого облучения вместе с внутримышечным введением метронидазола на 3,5 сеансы гипертермии, в сочетании с Капецитабином (Кселода) в дозе 1300 мг/м² и 5-ФУ в дозе 1000 мг/м²/сут., 1-й, 4-й, 29-й, 32-й дни внутривенно [1, 6, 7].

При плоскоклеточном раке совместно с ДЛТ в дозе СОД 40–44 Гр на первичную опухоль и регионарные зоны, через двухнедельный перерыв, применялся дополнительный буст в СОД 10–26 Гр (локальное облучение первичной опухоли с одного промежуточного прямого поля), Суммарная доза облучения в 2 этапа составляет СОД 64–70 Гр.

В 1-ый и 29-ый дни ЛТ использовался Цисплатин в дозе 60 мг/м²/сут., инфузионно, капельно, в сочетании с Блеомицином в дозе 15 мг/м², внутримышечно, в течение 3–4 недель [1, 6, 7].

Известно, что применение Цисплатина и Блеомицина, включено во многие схемы ХЛТ (химиолучевой терапии), они являются давно известными в онколо-

гии препаратами, применяющимися вместо Митомицина С.

На рисунке 2 представлена зависимость проведения расширенного радикального оперативного лечения, в зависимости от морфологического типа опухоли (рис. 2).

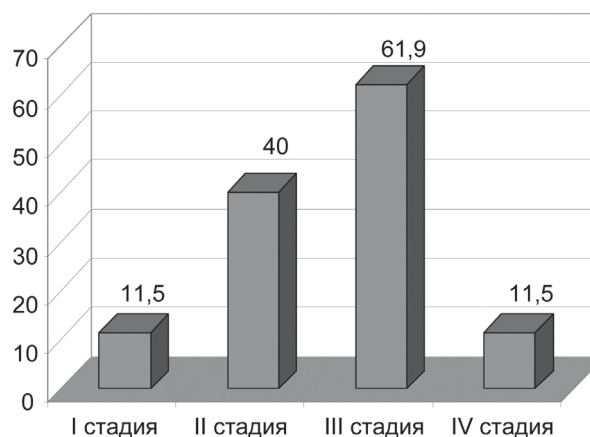


Рис. 2. Структура клинической стадии рака анального канала по TNM классификации 7-я редакция, 2009 (%)

Использовались программы Statistica и компьютерные методы Microsoft Excel 2007, морфологическое исследование гистологических срезов проводилось на микроскопе «Asiostarplus» с увеличением объективов $\times 5$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$. Патоморфологическая стадия оценивалась по TNM классификации, 7-я редакция (UICC), 2009. Наличие лечебного патоморфоза определялось по методике Dworak J., 1997, Лавниковой А.Г., 1976 [13].

Математический расчет показателей выполнялся с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат). Используя четырехпольную таблицу, рассчитывали показатель



ОШ (отношение шансов), оценивали риск неблагоприятных событий, сравнивая показатели с 1. Статистически значимыми считались значения при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Комбинированное противоопухолевое лечение проводилось 109 пациентам, страдающих раком анального канала, из них мужчины составили 30,2% случаев ($n=33$), женщины – 69,8% случаев ($n=76$), средний возраст составил $64,3 \pm 1,08$ года ($n=105$).

В таблице 1 представлена клиничко-морфологическая оценка пациентов, страдающих раком анального канала (табл. 1).

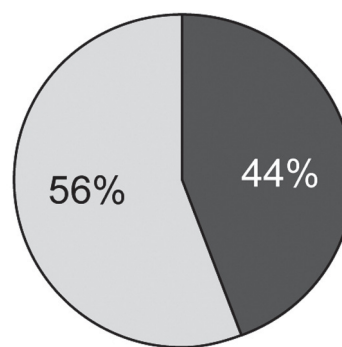
Таблица 1 – Клиничко-морфологическая оценка пациентов, страдающих раком анального канала

Клинический параметр	Морфологическая структура опухоли	
	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома
Возраст пациента медиана до 68 лет / медиана 58 лет		
n	15	38
%	42,8	58,4
Возраст пациента медиана старше 68 лет / медиана старше 58 лет		
n	20	27
%	57,1	41,5
Пол пациента: мужчины/ женщины		
n	4/31	27/38
%	11,4/ 88,5	41,5/58,4
Применение Цисплатина и Блеомицина: да/нет		
n	29/5	65/0
%	82,8/17,1	100/0
ДЛТ на первичную опухоль и регионарные лимфоузлы /внутриполостная лучевая терапия на первичную опухоль		
n	15/17	—/—
%	47/53	—/—
Суммарная доза облучения: медиана <25Гр/ медиана <58 Гр		
n	16	38
%	29,6	70,4
Суммарная доза облучения: медиана >25Гр/ медиана >58 Гр		
n	15	13
%	53,6	46,3
Оперативное лечение: да/нет		
n	27/7	54/11
%	81,2/18,8	83,8/16,2
62/Локализация опухоли: анальный канал: да/нет		
n	35/0	41/24
%	100/0	63,1/36,9
Лечебный патоморфоз: да/нет		
n	11/23	34/31
%	31,4/68,4	52,3/47,6

По классификации TNM, 7-я редакция, I стадия выявлена в 11,5% случаев ($n=11$), II стадия выявлена в 40% случаев ($n=35$), III стадия – в 61,9% случаев ($n=38$), IV стадия – в 11,5% случаев ($n=11$) (рис. 2).

Используя гистологическую классификацию 2010 года злокачественные опухоли анального канала подразделялись на аденокарциному (62,5%/65), плоскоклеточный ороговевающий рак (32,7%/34), плоскоклеточный неороговевающий рак (4,8%/5).

Чаще злокачественная опухоль локализовалась непосредственно в анальном канале (71,5%/73), а также в прямой кишке (28,5%/29). Наличие лечебного патоморфоза определялось в 44,3% случаев ($n=46$), отсутствие лечебного патоморфоза в 55,78% случаев ($n=58$), (рис. 3). Дистанционная лучевая терапия применялась при плоскоклеточном ороговевающем и неороговевающим раке в СОД составила $55,3 \pm 2,53$ Гр, при аденокарциноме – $31,2 \pm 3,8$ Гр, соответственно. Радикальное оперативное лечение применялось как при аденокарциноме так и при плоскоклеточном раке (рис. 4).



■ лечебный патоморфоз
□ отсутствие лечебного патоморфоза

Рис. 3. Структура наличия лечебного патоморфоза рака анального канала в гистологическом срезе опухоли (%)

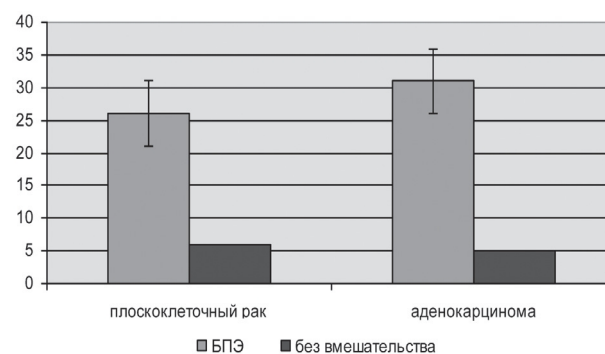


Рис. 4. Применение радикального оперативного лечения пациентов, страдающих раком анального канала, в зависимости от морфологического типа опухоли (n)

Изменение относительного риска наличия терапевтического патоморфоза у пациентов, страдающих раком анального канала в группе с использованием Цисплатина и Блеомицина, по отношению к абсолютному риску группы пациентов, страдающих раком анального канала, без использования Цисплатина и Блеомицина, равна $(29,7\% - 13,6\%) / 13,6\% = 2,5$.

Изменение наличия терапевтического эффекта в группе пациентов, страдающих раком анального канала, с использованием Цисплатина и Блеомицина, относительно абсолютного риска этой группы, равно $(29,7\% - 13,6\%) / 29,7\% = 0,54$. Тогда терапевтический

эффект в группе пациентов, страдающих раком анального канала, с использованием Цисплатина и Блеомицина, выше, по сравнению с группой пациентов, страдающих раком анального канала, без использования Цисплатина и Блеомицина, $\chi^2=3,38$, ДИ 1,69-3,2, $p<0,05$ (рис. 5), (табл. 2).

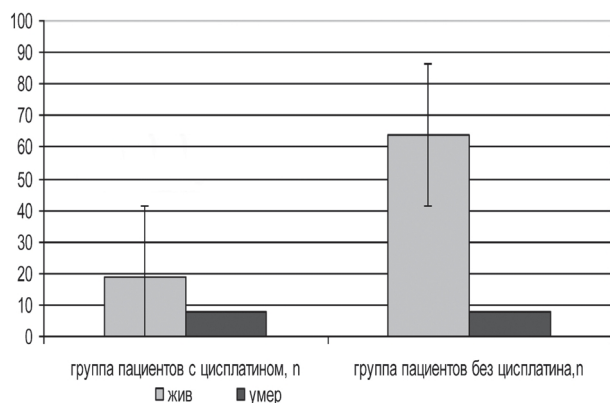


Рис. 5. Терапевтическая эффективность приема Цисплатина и Блеомицина, в зависимости от исхода заболевания (n)

Примечание. $\chi^2=3,38$, $p<0,05$.

Таблица 2 – Терапевтическая эффективность использования Цисплатина и Блеомицина

Пациенты	Выживший	Умерший
Группа 1 (с использованием Цисплатина и Блеомицина), n=27	19 70,3	8 29,7
Группа 2 (без использования Цисплатина и Блеомицина), n=72	64 86,4	8 13,6

Примечание. $\chi^2=3,38$, $p<0,05$.

Отсутствие отдаленных метастазов в группе пациентов, страдающих раком анального канала, с использованием Цисплатина и Блеомицина, определяется достоверно чаще, по сравнению с группой пациентов, страдающих раком анального канала, без использования Цисплатина и Блеомицина, $\chi^2=2,4$, ДИ 0,12-2,28, $p<0,05$, (рис. 6) (табл. 4, 5).

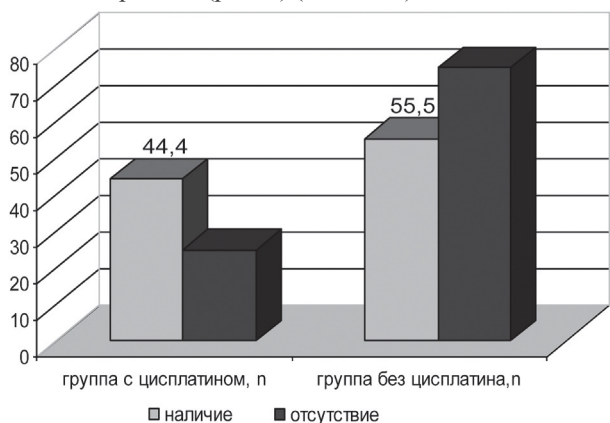


Рис. 6. Терапевтическая эффективность приема Цисплатина и Блеомицина, в зависимости отдаленных метастазов (%)

Примечание. $\chi^2=2,4$, $p<0,05$.

Отсутствие местных рецидивов в группе пациентов, страдающих раком анального канала, без использования Цисплатина и Блеомицина определялось достоверно чаще, по сравнению с группой пациентов, страдающих раком анального канала, с использованием Цисплатина и Блеомицина, $\chi^2=1,47$, ДИ 0,07-1,39, $p<0,05$, (рис. 7, 8, 9), (табл. 3).

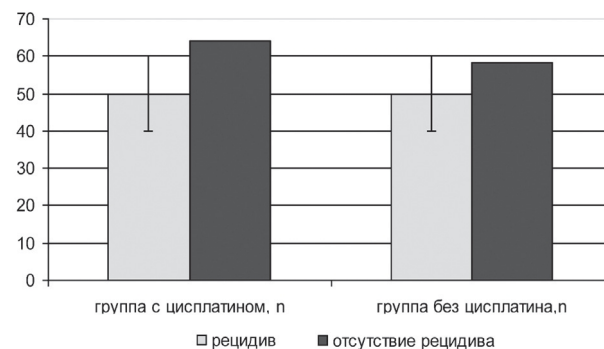


Рис. 7. Терапевтическая эффективность приема Цисплатина и Блеомицина, в зависимости от наличия местных рецидивов (%)

Примечание. $\chi^2=1,47$, $p<0,05$.



Рис. 8. Результаты комбинированного лечения у пациентов, страдающих раком анального канала, в зависимости от применения Цисплатина и Блеомицина (n)

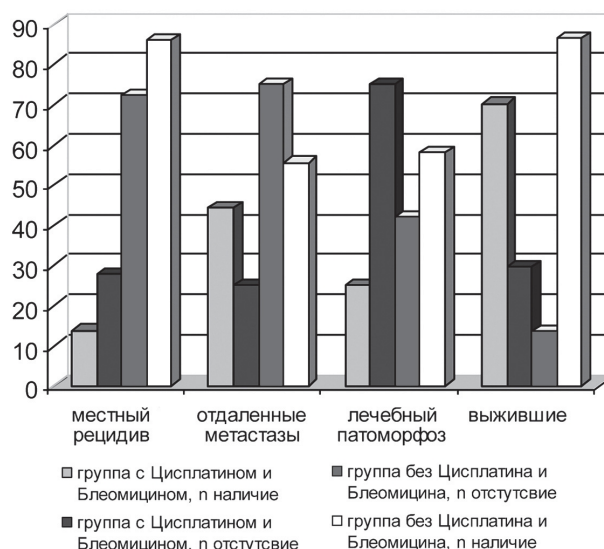


Рис. 9. Результаты комбинированного лечения в зависимости от использования Цисплатина и Блеомицина (%)



Таблица 3 – Частота местных рецидивов в зависимости от использования Цисплатина и Блеомицина

Местный рецидив	Наличие	Отсутствие
Группа 1 (с использованием Цисплатина и Блеомицина), n=18		
n	5	13
%	13,9	27,7
Группа 2 (без использования Цисплатина и Блеомицина), n=46		
n	9	37
%	86,1	72,2

Примечание. $\chi^2=1,47$, $p<0,05$.

Таблица 4 – Частота отдаленных метастазов в зависимости от использования Цисплатина и Блеомицина

Отдаленные метастазы	Наличие (M1)	Отсутствие (M0)
Группа 1 (с использованием Цисплатина и Блеомицина), n=18		
n	4	18
%	44,4	25
Группа 2 (без использования Цисплатина и Блеомицина), n=69		
n	5	64
%	55,5	75

Примечание. $\chi^2=2,4$, $p<0,05$.

Таблица 5 – Относительная частота отсутствия метастазов в группах с и без использования Цисплатина и Блеомицина

Отдаленные метастазы	Наличие (M1)	Отсутствие (M0)	Всего
Группа 1 (с использованием Цисплатина и Блеомицина), n=22	44,4 %	25 %	24,1 %
Группа 2 (без использования Цисплатина и Блеомицина), n=69	55,5 %	75 %	75,8 %

Примечание. $\chi^2=2,4$, $p<0,05$.

Наличие лечебного патоморфоза чаще определялась в группе пациентов, страдающих раком анального канала, без использования Цисплатина и Блеомицина, $\chi^2=1,7$, ДИ 0,085-1,615, $p<0,05$ (рис. 8).

В группе пациентов, страдающих раком анального канала, без использования Цисплатина и Блеомицина, наличие лечебного патоморфоза составляет 68 % случаев (n=11) и в группе пациентов, страдающих раком анального канала, с использованием Цисплатина и Блеомицина – 32 % случаев (n=23). То есть определяется тенденция наличия лечебного патоморфоза в гистологическом срезе в группе пациентов, без использования Цисплатина и Блеомицина (рис. 10).

Так изменение относительного риска наличия лечебного патоморфоза в группе пациентов, страдающих раком анального канала, с использованием Цисплатина и Блеомицина, к абсолютному риску группы пациентов, страдающих раком анального

канала, без использования Цисплатина и Блеомицина, ниже, чем его изменение относительно абсолютного риска группы пациентов, страдающих раком анального канала, без использования Цисплатина и Блеомицина.

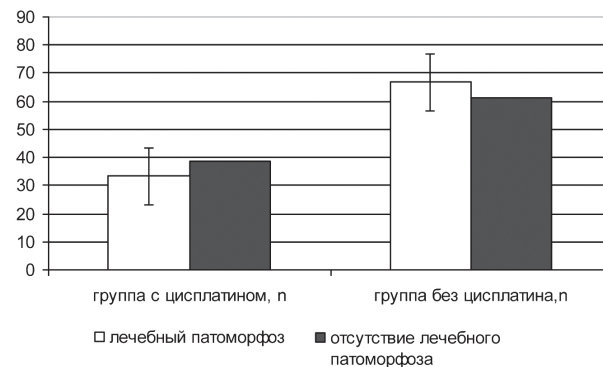


Рис. 10. Лечебный патоморфоз в гистологическом срезе опухоли, в зависимости от использования Цисплатина и Блеомицина (%)

Отсутствие периневральной инвазии в гистологическом срезе злокачественной опухоли рака анального канала, в 2 раза выше в группе пациентов, страдающих раком анального канала, с использованием Цисплатина и Блеомицина, по сравнению с группой пациентов, страдающих раком анального канала, без использования Цисплатина и Блеомицина, $\chi^2=1,85$, ДИ 0,1–1,9, $p<0,05$ (табл. 6).

Таблица 6 – Частота периневральной инвазии злокачественной опухоли в гистологических срезах

Периневральная инвазия	Наличие	Отсутствие	Всего
Группа 1 (с использованием Цисплатина и Блеомицина), n=22			
n	3	19	22
%	14	86	28
Группа 2 (без использования Цисплатина и Блеомицина), n=55			
n	4	51	55
%	7,2	92,7	72

Примечание. $\chi^2=1,85$, $p<0,05$.

Тогда абсолютный риск наличия лечебного патоморфоза в группе пациентов, страдающих раком анального канала, без использования Цисплатина и Блеомицина выше, по сравнению к абсолютному риску терапевтического эффекта группы с применением Цисплатина и Блеомицина (0,428<0,75).

$$|0,24-0,42|/0,42 < |0,24-0,42|/0,24$$

$$|0,18| / 0,42 < |0,18| / 0,24$$

$$0,428 < 0,75, p < 0,05$$

Снижение относительного риска составляет 0,42.

Относительный риск наличия лечебного патоморфоза составляет $0,24/0,42=0,57$. Изменение относительного риска составляет 0,42. Т. е. $0,42 < 0,54$. Отмечается снижение относительного риска (табл. 7).

Таблица 7 – Частота определения лечебного патоморфоза злокачественной опухоли, в зависимости от использования Цисплатина и Блеомицина

Лечебный патоморфоз опухоли	Наличие	Отсутствие	Всего
Группа 1 (с использованием Цисплатина и Блеомицина), n=45	11	34	45
n	25	75	45
%			
Группа 2 (без использования Цисплатина и Блеомицина), n=54	23	31	54
n	42	58	55
%			

Примечание. $\chi^2=1,7$, $p<0,05$.

Выводы

1. Пациенты, страдающие раком анального канала, подвергшиеся комбинированному противоопухолевому лечению, чаще всего имеют благоприятный исход заболевания. Среди гистологических вариантов наиболее часто встречается аденокарцинома в возрасте с медианой до 68 лет – в 58,4% случаев, после 68 лет – в 41,5% случаев, (всего n=65), по сравнению с плоскоклеточным раком: в возрасте до 58 лет – 42,8% случаев, после 58 лет – в 57,1% случаев (всего n=34).

2. Терапевтический эффект комбинированного противоопухолевого лечения, в группе пациентов, страдающих раком анального канала, с использованием Цисплатина и Блеомицина, выше, по сравнению с группой пациентов, страдающих раком анального

канала, без использования Цисплатина и Блеомицина. Различия статистически достоверны в группе выживших ($\chi^2=3,38$) и группе с наличием отдаленных метастазов ($\chi^2=2,4$), $p<0,05$.

3. Микроскопические изменения в гистологическом срезе злокачественной опухоли, пациентов, страдающих раком анального канала, с использованием Цисплатина и Блеомицина, характеризуются снижением частоты определения перинеуральной инвазии опухоли, $\chi^2=1,85$. Однако наличие лечебного патоморфоза опухоли в гистологических срезах в группе пациентов, страдающих раком анального канала, с использованием Цисплатина и Блеомицина, не выявил статистически значимых различий, $\chi^2=1,7$, $p<0,05$.

Ранее проводимые клинические исследования определили, что на степень злокачественности опухоли влияют такие молекулярно-биологические маркеры, как CDX-2, Цитокератин 20 (СК20), а также p53. Известно, что экспрессия молекулярно-биологических маркеров, обуславливает новый морфологический вариант опухоли, после проведенного, комбинированного противоопухолевого лечения. Поэтому необходимо продолжить данные исследования, в том числе изучать действие химиопрепаратов, применяемых в стандартах и протоколах комбинированного лечения, их терапевтическую эффективность [4, 5, 6].

Список источников

1. Барсуков Ю.А. Полирадиомодификация в комбинированном лечении рака анального канала. – М., 2009. – 96 с.
2. Гордеев С.С., Расулов А.О., Назаренко А.В., Ткачев С.И., Сураева Ю.Э., Федонин М.Ю. Плоскоклеточный рак анального канала как редкое заболевание и «драгоценная» порода // Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». – 2015. – Т. 26, № 2. – С. 5-13.
3. Замай Т.Н. Старков А.К., Снижение токсичности цисплатина путем его конъюгации с арабиногалактаном // Биологические мембраны. – 2020. – Т. 37, № 1. – С. 69-75.
4. Зенюкова Т.В. Перевощиков А.Г. Белки клеточного цикла, индуцирующие опухолевую прогрессию при раке анального канала, их прогностическое значение // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 97. – С. 46-51.
5. Зенюкова Т.В., Перевощиков А.Г., Кузьмичев Д.В., Барсуков Ю.А. Ядерный пролиферативный антиген и степень лечебного патоморфоза в клетках аденокарциномы после комплексного лечения // Российский онкологический журнал. – 2014. – Т. 5. – С. 42-46.
6. Зенюкова Т.В. Морфологические и иммуноморфологические критерии диагностики и прогноза при аноректальном раке // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 7. – С. 142-146.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака ободочной кишки / В.С. Ананьев, Е.В. Артамонова, С.И. Ачкасов. – М., 2014. – С. 5-7.
8. Кузьмичев Д.В. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с использованием новых вариантов полирадиомодификации. – М., 2009. – 121 с.
9. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Жильников Д.И. Влияние субстанции созданной на основе эхинохрома А, на изменения легких новорожденных крыс, обусловленных введением блеомицина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 41-45.
10. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Жильников Д.И. Влияние препарата, содержащего эхинохром А, токоферол и аскорбиновую кислоту, на легкие крыс, подвергнутых введению липополисахарида // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 63-66.
11. Онкология для практикующих врачей: учебное пособие. – М.: Авторская Академия; Товарищество научных изданий КМК. – 2009. – С. 45.



12. Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А., Демидова О.В. Влияние введения блеомицина крысам в конце молочного периода на структуру легких и свободнорадикального окисления в них (отсроченное последствие) // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 81-84.
13. Шельгин Ю.А., Нечушкин М.И., Рыбаков Е.Г. Опухоли анального канала и перианальной кожи. – М., 2011. – 125 с.
14. Dworak O., Keiholz L., Hoffman A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // Int. J. Colorectal Dis. – 1997. – Vol. 12, № 1. – P. 19-23. doc:10.1007/s003840050072.
15. Glimelius B. Radiation therapy of the epidermoid carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys. – 1987. – Vol. 13. – P. 307-312.
16. Jamieson E.R., Lippard S.J. Structure, recognition and processing of cisplatin – DNA adducts // Chem. Rev. 1999. – P. 2467-2498.

References

1. Barsukov Yu.A. Polyradiomodification in combine therapy of the anal cancer. – М., 2009. – 96 p.
2. Gordeev S.S., Rasulov A.O. Nazarenko A.V., Tkachyov S.I., Suraeva Yu. E., Fedonin M. Yu. Squamous cell carcinoma of the anal canal as a rare disease and a «precious breed» // Bulletin of the FSBI Russian Oncology Center named after N.N. Blokhin. – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. 5-13.
3. Zamay T.N., Starkov A.K. Reducing the toxicity of cisplatin by conjugating it with arabinogalactan // Biological membranes. – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 69-75.
4. Zenyukova T.V. Perevoshchikov A.G. Cell cycle proteins inducing tumor progression in anal canal cancer, their prognostic value // Health and Education in the XXI century. – 2018. – Vol. 20, № 9. – P. 46-51.
5. Zenyukova T.V. Perevoshchikov A.G., Kuzmichev D.V., Barsukov Yu.A. Nuclear proliferative antigen and the degree of therapeutic pathomorphosis in adenocarcinoma cells after complex treatment // Russian Journal of Oncology. – 2014. – Vol. 5. – P. 42-46.
6. Zenyukova T.V. The morphology and immunohistochemistry criteria of the diagnosis and prognosis in the cancer of anorectal region // Health and Education in the XXI century. – 2017. – Vol. 19, № 7. – P. 142-146.
7. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of colon cancer / Ananyev V.S., Artamonova E.V., Achkasov S.I. – 2014. – № 1. – P. 5-7.
8. Kuzmichev D.V. Combined treatment of patients with rectal cancer using new variants of polyradiomodification. – М., 2009. – 121 p.
9. Lebedko O.A., Ryzhavsii B. Ja., Zhilinkov D.I. Effect of a substance based on echinochrome A on the changes in the lungs of newborn rats caused by the administration of bleomycin // Far Eastern Medical Journal. – 2021. – № 2. – P. 41-45.
10. Lebedko O.A., Ryzhavsii B. Ja., Zhilinkov D.I. Effect of a preparation containing echinochrome A, tocopherol and ascorbic acid on the lung of rats subjected to the introduction of lipopolysaccharide // Far Eastern Medical Journal. – 2012. – № 4. – P. 63-66.
11. Oncology for practicing doctors. A Study Guide. – М.: Authors' Academy; Association of Scientific Publications KMK. – 2009. – P. 45.
12. Ryzhavsii B. Ya., Lebedko O.A., Demidova O.V. The effect of introduction of bleomycin on lung structure and free radical oxidation in rats at the end of the milk period (the delayed consequences) // Far Eastern Medical Journal. – 2013. – № 1. – P. 81-84.
13. Shelygin Yu.A., Nechushkin M.I. Rybakov E.G. Tumors of the anal canal and perianal skin. – М.: 2011. – 125 p.
14. Dworak O., Keiholz L., Hoffman A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // Int. J. Colorectal Dis. – 1997. – Vol. 12, № 1. – P. 19-23. doc:10.1007/s003840050072.
15. Glimelius B. Radiation therapy of the epidermoid carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys. – 1987. – Vol. 13. – P. 307-312.
16. Jamieson E.R., Lippard S.J. Structure, recognition and processing of cisplatin-DNA adducts // Chem. Rev. – 1999. – P. 2467-2498.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 10.10.2022.

The article was accepted for publication 10.10.2022.