

Элизбарян К.С.<sup>1</sup>, Лазарев А.Ф.<sup>2</sup>, Шойхет Я.Н.<sup>2</sup>, Давиденко И.С.<sup>1</sup>, Каушанская С.Ю.<sup>1</sup>, Давиденко О.В.<sup>1</sup>, Горьковой А.В.<sup>1</sup>, Бублик М.В.<sup>1</sup>, Василенко И.Н.<sup>1</sup>

## ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО АНАЛЬНОГО РАКА

<sup>1</sup>ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1 Министерства здравоохранения Краснодарского края», 350040, г. Краснодар; <sup>2</sup>Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им.Н.Н. Блохина», 656049, г. Барнаул

*Плоскоклеточный рак анального канала является редкой патологией и составляет не более 1,7–2% в структуре онкологической заболеваемости ежегодно. Химиолучевая терапия – стандарт современного лечения местно-распространенного анального рака. Короткий безрецидивный период обуславливает необходимость поиска новых подходов к терапии анального рака, в частности новых режимов химиолучевой терапии.*

Ключевые слова: анальный рак; химиолучевая терапия.

*Для цитирования:* Российский онкологический журнал. 2015, 20 (1): 26–29.

### CHEMORADIOTHERAPY OF SQUAMOUS CELL ANAL CANCER

*Elizbaryan K.S.<sup>1</sup>, Lazarev A.F.<sup>2</sup>, Shoykhet Ya.N.<sup>2</sup>, Davidenko I.S.<sup>1</sup>, Kaushanskaya S.Yu.<sup>1</sup>, Davidenko O.V.<sup>1</sup>, Gorcovoi A.V.<sup>1</sup>, Bublik M.V.<sup>1</sup>, Vasilenko I.N.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Klinical Oncological Center №1 of Health Department of Krasnodar Region, 350040, Krasnodar, Russian Federation;

<sup>2</sup>Altay branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 656049 Barnaul, Russian Federation

*Squamous cell carcinoma of the anal canal is a rare disease and is no more than 1.7–2% of the annual cancer incidence. Chemoradiation therapy – the standard modern treatment of squamous cell anal cancer. Short-term recurrence-free period of the new approaches to the treatment of anal cancer, in particular to the new regimes chemoradiotherapy.*

Key words: anal cancer; chemoradiotherapy.

*Citation:* Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20(1): 26–29. (In Russ.)

*Correspondence to:* Karina Elizbaryan – MD; e-mail: karina170286@rambler.ru.

Received 20.10.14

В структуре онкологической заболеваемости населения как в России, так и в развитых странах Европы и США плоскоклеточный анальный рак является редко встречаемой патологией и составляет 1 случай на 100 тыс. человек в год. [1].

Факторами риска возникновения анального рака являются: инфицированность вирусами: папилломы человека (ВПЧ) и ВИЧ; инфекции, передаваемые половым путем, наличие в анамнезе у женщин рака шейки матки, гематологических злокачественных новообразований, некоторых аутоиммунных расстройств [2–5]. Наиболее эффективный современный стандарт терапии анального рака в настоящее время представлен химиолучевым методом. До 1980 г. хирургический метод являлся практически единственным методом лечения плоскоклеточного анального рака. Брюшно-промежностная экстирпация – основная операция, выполняемая при анальном раке. Послеоперационная летальность после таких операций составляет от 8 до 17%, а частота рецидивирования достигает 25–40%, при этом 5-летняя выживаемость колеблется от 33 до 65%. В настоящее время данный объем оперативного лечения применяется лишь при неполной регрессии опухоли после лучевой или химиолучевой терапии или при рецидивах опухоли [6–9]. Согласно современным рекомендациям при размере опухоли менее 2 см в диаметре (T1N0) и высокодифференцированных (G1) опухолях, возможно проведение локальной экцизии [10–12].

Для корреспонденции: Элизбарян Карина Семеновна – врач онколог отделения химиотерапии; e-mail: karina170286@rambler.ru.

Работами J.Papillon (Франция) [13], N.Nigro (Канада) [14], а также отечественных онкологов М.М.Хрущева [15], В.И.Кныша, Ю.М.Тимофеева [16] также была доказана высокая эффективность лучевой терапии и химиолучевой терапии и возможность, с одной стороны, достичь локального контроля опухоли с помощью ионизирующего излучения, с другой – сохранить функцию запирающего аппарата прямой кишки у большинства больных. Это сделало лучевую терапию и химиолучевую терапию привлекательной альтернативой брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, связанной с формированием постоянной колостомы.

Так, исследователи клиники Мейо опубликовали результаты ретроспективного исследования 18 больных плоскоклеточным раком анального канала в стадии T1 и T2, получавших дистанционную лучевую терапию.

По данным исследования локальный контроль без рецидива наблюдался в 100% случаев, 5-летняя выживаемость составила 94%. Дозы излучения, используемые в данном исследовании, были выше тех, которые использовались ранее, достигнув 67 Гр. [17]

Внутриканальная лучевая терапия предложена для лечения AP без вовлечения лимфатических узлов. Так, J. Papillon и соавт. (Франция) использовали кобальт-60 совместно с внутриканальной имплантацией иридия-192 (192 Ir) в лечении 221 пациента. Облучению подвергались промежностное и крестцовое поля дозой излучения 45–50 Гр. Через 2 мес пациентам был имплантирован 192 Ir источник. Результаты лечения: 5-летняя выживаемость составила 65% с сохранением анального канала в 61% случаев и сохранением

нормальной функции анального канала у 90% выживших пациентов. Основным побочным эффектом был некроз тканей, который наблюдался в 20% случаев. Это могло быть связано с инфекцией мягких тканей и недостаточной функцией органа [18–20].

Химиолучевая терапия анального рака является основным методом его терапии. В 1974 г. Dr. Nigro предложил комбинацию дистанционной низкодозной лучевой терапии (30 Гр) в сочетании с химиотерапией (5-фторурацил + митомоцин(5-FU/ММС)) в послеоперационном периоде. Данная тактика лечения показала высокую эффективность при оценке удаленного операционного материала [21]. В течение последующих десятилетий разрабатывались и применялись различные схемы комбинированной химиолучевой терапии, что привело к тому, что анальный рак канала стал первой солидной опухолью, для которой хирургический метод лечения перестал быть золотым стандартом. В период с 1996 по 1997 г. были опубликованы результаты трех рандомизированных исследований UKCCCR ACT I (1987–1994), EORTC 22861 (1987–1994), RTOG [22–24].

Согласно исследованию UKCCCR ACT I (1987–1994), при проведении только лучевой терапии или лучевой терапии + 5-FU/ММС, местный рецидив в течение трех лет составил 61% при ЛТ, 39% при ХЛТ ( $p = 0,0001$ ); общая 5-летняя выживаемость 51 и 52% соответственно; смертность, связанная с лечением 2 (0,7%) и 7 (2,4%) пациентов соответственно [22].

В исследовании EORTC 22861 (1987–1994), пациентам проведено только лучевое лечение или лучевое лечение + 5-FU/ММС [26]. Местный рецидив в течение 3 лет возник в 55 и 35% случаев соответственно ( $p = 0,02$ ); три года без колостомии – 40 и 71% ( $p = 0,002$ ); общая 5-летняя выживаемость составила 54 и 60% соответственно.

По данным исследования III фазы RTOG, после лечения только 5-FU или 5-FU/ММС с одномоментным проведением лучевой терапии (СОД 48 Гр) 3 года без колостомии пережили 61 и 74% пациентов соответственно ( $p = 0,014$ ); общая 4-летняя выживаемость составила 70 и 77%. Токсичность IV–V степени у 11 (7,5%) при МХТ и 26 (17,8%) при ХЛТ ( $p = 0,001$ ). У больных с недостаточным противоопухолевым эффектом без промежуточного интервала проводилась лучевая терапия на ложе опухоли (СОД 9 Гр). Это исследование подтвердило превосходство комбинации митомоцина С и 5-фторурацила [24].

Итак, результаты рандомизированных исследований позволили показать преимущество сочетания лучевого и лекарственного лечения анального рака, а также сделать вывод о предпочтительности химиолучевой терапии при лечении местно-распространенного анального рака.

В настоящее время при опухолях более 2 см в диаметре, а также в случаях местно-распространенного эпидермоидного рака анального канала (Т2-4 N0-3M0) применяют химиолучевую терапию. Используют 2–4 курса химиотерапии комбинациями 5-фторурацила и митомоцина или 5-фторурацила и цисплатина в сочетании с лучевой терапией [25, 28–30].

Несмотря на успехи последних лет, достигнутые в лечении анального рака, безрецидивный период остается достаточно коротким, что обуславливает необходимость поиска новых подходов в терапии.

## Материал и методы

Нами проведено исследование 150 больных местно-распространенным плоскоклеточным анальным раком (Т2-4 N0-3M0), находившихся на лечении в двух учреждениях: Алтайском филиале Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края за период с 2006 по 2013 г.

Исследование ретроспективное, так как в него включены данные о лечении пациентов 1-й и 3-й групп на базе двух вышеуказанных учреждений, а также проспективное, сравнительное, открытое. Пациенты 2-й группы получили лечение на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края по оригинальной разработанной нами методике химиолучевой терапии. Методика включала в себя проведение всего шести курсов химиотерапии по схеме: митомоцин 10 мг/м<sup>2</sup> 1 день, внутривенная инфузия; 5-фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup>, суточная внутривенная инфузия 1–5-й дни. После 1-го курса химиотерапии проводилась дистанционная лучевая терапия на прямую кишку, параректальную клетчатку и паховые лимфатические узлы с обеих сторон. После 2-го курса ПХТ проводился 2-й этап лучевой терапии, включающий облучение зоны первичной опухоли в виде внутритростной лучевой терапии.

В зависимости от вида лечения пациенты были распределены в 3 группы: 1-я группа – 50 пациентов, получивших только хирургическое лечение или хирургическое лечение с последующей лучевой и/или химиотерапией; 2-я группа – 50 пациентов, не подвергавшихся хирургическому лечению, у которых проведена терапия по разработанной нами оригинальной методике химиолучевой терапии; 3-я группа – 50 пациентов, не подвергавшихся хирургическому лечению, а получивших лучевую терапию и/или химиотерапию по стандартным схемам.

У всех пациентов был гистологически подтвержден плоскоклеточный анальный рак. Из всех 150(100%) больных 74,0% – женщины и 26,0% – мужчины. Большинство (50,7%) больных были в возрасте 51–65 лет.

У 76% исследуемых больных была установлена II стадия анального рака: 44,0% больных – Т2N0M0, а у 32,0% – Т3N0M0.

У 24% больных установлена III стадия заболевания: Т2N1M0 – 1,3%, Т3N0M0 – 32,0%, Т3N1M0 – 6,7%, Т3N2M0 – 0,7%, Т4N0M0 – 12,7%, Т4N1M0 – 2,7%.

Около 50% больных в каждой группе имели умеренно дифференцированную опухоль и у 28% – низкодифференцированную.

У 77,3% больных общее состояние больных по шкале ECOG соответствовало 1.

Методика лечения в каждой группе была различной. Все 50(100%) пациентов 1-й группы получили хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации – 40 (80%) или локальной экцизии опухоли – 10 (20%) пациенток. 34 (68%) пациентки в послеоперационном периоде подверглись лучевой терапии в стандартном режиме. Химиотерапия в послеоперационном периоде проведена 21 (42%) пациенту по схеме: митомоцин 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенная инфузия в 1 день, 5-фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup>, суточная инфузия в течение 5 сут, 2–4 курса,

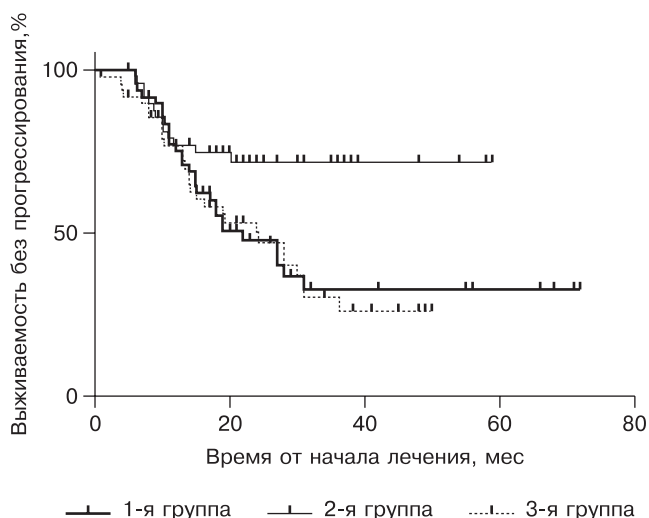


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования у пациентов исследуемых групп.

Лечение больных 2-й группы проводилось с использованием разработанной нами оригинальной методики химиолучевой терапии.

Все пациенты 2-й группы – 50 (100%) человек получили химиолучевую терапию, ни один из них не получил хирургического лечения. Химиотерапия проводилась по схеме: митомицин 10 мг/м<sup>2</sup> 1 день, внутривенная инфузия; 5-фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup>, суточная внутривенная инфузия 1–5 дни. С 6-го дня проводился 1-й этап дистанционной лучевой терапии на прямую кишку, параректальную клетчатку и паховые лимфатические узлы с обеих сторон в режиме укрупненного фракционирования с ритмом облучения 5 раз в неделю, с трех полей: 1-е крестцовое СОД 40 Гр, 2-е и 3-е поля: паховое справа и слева СОД 40 Гр. Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе электронов СЛ-75–5 методом секторного качания (первичная опухоль, параректальная клетчатка) и статическим методом (паховые лимфатические узлы). Разовая доза (РОД) – 2,5 Гр, суммарная доза (СОД) эквивалентна 40 Гр. С 29-го по 33-й день проводился 2-й курс химиотерапии. На 43-й день от начала 1-го курса химиотерапии проводится 2-й этап лучевой терапии, включающий облучение зоны первичной опухоли в виде внутривенной лучевой терапии на аппарате «Мультисорс», РОД – 3 Гр, до СОД, эквивалентной 65 Гр. После 2-го этапа лучевой терапии проведено еще 4 курса химиотерапии по ранее проведенной схеме каждый 28-й день.

Методика лечения больных 3-й группы заключалась в использовании лучевой терапии по стандартной методике и/или химиотерапии без использования хирургических методов.

В данной группе 24 (48,0%) пациента из 50 (100%) получили только лучевое лечение. Пациенты в количестве 26 (52,0%) в этой группе получили 2-го курса химиотерапии по схеме митомицин 10 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная инфузия в 1-й день, 5-фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup>, суточная инфузия в течение пяти суток с последующей лучевой терапией по одной из вышеуказанных методик.

### Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й группы хирургическое лечение было проведено в радикальном объеме. Анализ эф-

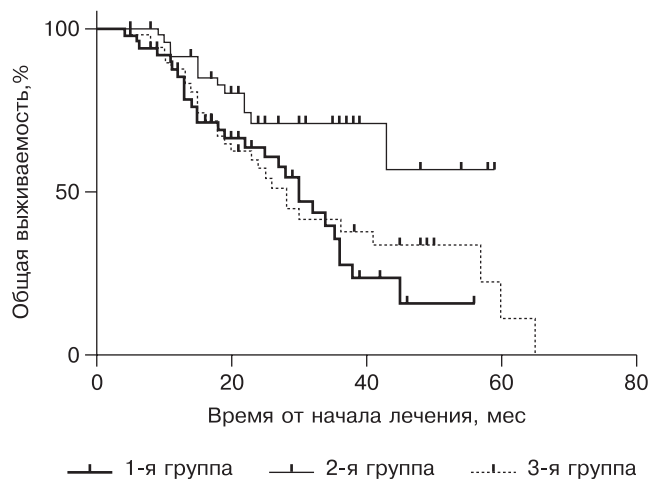


Рис. 2. Общая выживаемость у пациентов исследуемых групп.

фективности терапии во 2-й группе показал, что из 50 (100%) пациентов, прошедших лечение по данной методике, общий эффект (ОЭ) наблюдался в 96% случаев, полный эффект (ПЭ) – в 84%, частичный эффект (ЧЭ) – в 12%, стабилизация процесса (СП) зарегистрирована в 4%, прогрессирования процесса (ПП) не отмечено.

У пациентов 3-й группы после проведенного лечения ОЭ составил 88%, в том числе ПЭ 70%, ЧЭ – 16%, стабилизация процесса СП – 10%, прогрессирование заболевания (ПП) – 4%.

Отдаленные результаты лечения показали, что медиана выживаемости без прогрессирования в 1-й группе составила 22 мес, во 2-й группе не достигнута, так как более 50% пациентов находятся в ремиссии, в 3-й группе составила 24,2 мес. Длительность безрецидивного периода в 1-й группе от 6 до 72 мес, во 2-й группе от 7 до 59 мес, в 3-й группе от 1 до 50 мес (рис. 1).

Анализ общей выживаемости (ОВ) больных в трех группах показал, что медиана ОВ в 1-й и 3-й группах составила 30 и 28,1 мес соответственно. Во 2-й группе медиана ОВ не достигнута (рис. 2).

Токсичность была умеренно выражена во всех группах, статистических различий не наблюдалось.

### Заключение

Результаты исследований подтвердили преимущество эффективности химиолучевой терапии для лечения местно-распространенного анального рака. Короткий безрецидивный период создает предпосылки для изучения биологических свойств опухоли и создания новых схем лекарственной терапии. Результаты, полученные при использовании разработанной методики, дают возможность рекомендовать ее для лечения местно-распространенного эпидермоидного анального рака.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *Cancer J. Clin.* 2013; 63: 11–30.
2. De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 2009; 124: 1626–36.
3. Daling J.R., Madeleine M.M., Johnson L.G. et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* 2004; 101: 270–80.



4. Frisch M., Glimelius B., van den Brule A.J. et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1350–8.
5. Uronis H.E., Bendell J.C. Anal cancer: an overview. *Oncologist.* 2007; 12: 524–34.
6. Ryan D.P., Compton C.C., Mayer R.J. Carcinoma of the anal canal. *N. Engl. J. Med.* 342: 2000; 792–800.
7. Benson A.B. 3rd et al. Anal carcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012; 10: 449–54.
8. Cacheux W., Lievre A., De La Rochefordiere A., Dieumegard B., Cvitkovic F., Labib A. et al. Chemotherapy in the treatment of anal canal carcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44: 803–11.
9. Causey M.V. et al. Chemotherapy for epidermoid carcinoma of the anal canal: An NSQIP assessment of short-term outcomes. *J. Surg. Res.* 2012; 177: 235–40.
10. Ortholan C., Ramaoli A., Peiffert D. et al. Anal canal carcinoma: early – stage tumors  $\leq 10$  mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 479–85.
11. Das P., Crane C., Ajani J. Current treatment of localized anal carcinoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2007; 19: 396–400.
12. Buchs N.C., Allal A.S., Morel P., Gervaz P. Prevention, chemoradiation and surgery for anal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9: 483–9.
13. Papillon J., Montbarbon J.F. Epidermoid carcinoma of the anal canal: A series of 276 cases. *Dis. Colon Rect.* 1987; 30: 324–33.
14. Nigro N.D. The force of change in the management of squamous cell cancer of the anal canal. *Dis. Colon Rect.* 1991; 34: 482–6.
15. Хрушев М.М., Симакина Е.П., Райфель Б.А. Лучевая терапия эпидермоидного рака прямой кишки. *Медицинская радиология.* 1977; 8: 19–25.
16. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М. *Злокачественные опухоли анального канала.* М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина; 1997.
17. Martenson J.A., Gunderson L.L. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer.* 1993; 71: 1736–40.
18. Papillon J., Montbarbon J.F., Gerard J.P. et al. Interstitial curietherapy in the conservative treatment of anal and rectal cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 17: 1161–9.
19. Papillon J. Effectiveness of combined radio-chemotherapy in the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 19: 1217–8.
20. Wagner J.P., Mahe M.A., Romestaing P. et al. Radiation therapy in the conservative treatment of carcinoma of the anal canal. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29: 17–23.
21. Nigro N.D., Vaitkevichus V.K., Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis. Colon Rect.* 1974; 27: 763–6.
22. UKCCR. Anal cancer trial working party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-FU and mitomycin. *Lancet.* 1996; 348: 1049–54.
23. Bartelink H., Roelofsens F., Eschwege F., Rougier P., Bosset J.F., Gonzalez D.G. et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of the locally advanced anal cancer: results of the phase III randomized trial of EORTC radiotherapy and gastrointestinal groups. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2040–9.
24. Flam M., John M., Pajak F. et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy and on salvage chemoradiation in the definitive non-surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of the phase III randomized intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(9): 2527–39.
25. Conroy T., Ducreux M., Lemanski C. et al. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): Definitive analysis of the intergroup ACCORD 03 trial (abstract). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (Suppl 15s): 4033.
26. Zilli T., Schick U., Ozsahin M., Gervas P., Roth A.D., Allal A.S. Node-negative T1-T2 anal cancer: Radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiother Oncol.* 2012; 102: 62–7.
27. Graf R., Wust P., Hildebrandt B. et al. Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology.* 2003; 65: 14–22.
28. Bazan J.G., Hara W., Hsu A. et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer.* 2011; 117: 3342.
29. Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L. et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2008; 299: 1914–21.
- neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 2009; 124: 1626–36.
3. Daling J.R., Madeleine M.M., Johnson L.G. et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* 2004; 101: 270–80.
4. Frisch M., Glimelius B., van den Brule A.J. et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1350–8.
5. Uronis H.E., Bendell J.C. Anal cancer: an overview. *Oncologist.* 2007; 12: 524–34.
6. Ryan D.P., Compton C.C., Mayer R.J. Carcinoma of the anal canal. *N. Engl. J. Med.* 342: 2000; 792–800.
7. Benson A.B. 3rd et al. Anal carcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012; 10: 449–54.
8. Cacheux W., Lievre A., De La Rochefordiere A., Dieumegard B., Cvitkovic F., Labib A. et al. Chemotherapy in the treatment of anal canal carcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44: 803–11.
9. Causey M.V. et al. Chemotherapy for epidermoid carcinoma of the anal canal: An NSQIP assessment of short-term outcomes. *J. Surg. Res.* 2012; 177: 235–40.
10. Ortholan C., Ramaoli A., Peiffert D. et al. Anal canal carcinoma: early – stage tumors  $\leq 10$  mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 479–85.
11. Das P., Crane C., Ajani J. Current treatment of localized anal carcinoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2007; 19: 396–400.
12. Buchs N.C., Allal A.S., Morel P., Gervaz P. Prevention, chemoradiation and surgery for anal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9: 483–9.
13. Papillon J., Montbarbon J.F. Epidermoid carcinoma of the anal canal: A series of 276 cases. *Dis. Colon Rect.* 1987; 30: 324–33.
14. Nigro N.D. The force of change in the management of squamous cell cancer of the anal canal. *Dis. Colon Rect.* 1991; 34: 482–6.
15. Khrushchev M.M., Simakina E.P., Rayfel' B.A. Radiation therapy for epidermoid cancer of the rectum. *Meditsinskaya radiologiya.* 1977; 8: 19–25. (in Russian)
16. Knysh V.I., Timofeev Yu.M. *Malignant Tumors of the Anal Canal. [Zlo-kachestvennyye opukholi anal'nogo kanala].* Moscow: RONTs im. N.N. Blokhina; 1997. (in Russian)
17. Martenson J.A., Gunderson L.L. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer.* 1993; 71: 1736–40.
18. Papillon J., Montbarbon J.F., Gerard J.P. et al. Interstitial curietherapy in the conservative treatment of anal and rectal cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 17: 1161–9.
19. Papillon J. Effectiveness of combined radio-chemotherapy in the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 19: 1217–8.
20. Wagner J.P., Mahe M.A., Romestaing P. et al. Radiation therapy in the conservative treatment of carcinoma of the anal canal. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29: 17–23.
21. Nigro N.D., Vaitkevichus V.K., Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis. Colon Rect.* 1974; 27: 763–6.
22. UKCCR. Anal cancer trial working party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-FU and mitomycin. *Lancet.* 1996; 348: 1049–54.
23. Bartelink H., Roelofsens F., Eschwege F., Rougier P., Bosset J.F., Gonzalez D.G. et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of the locally advanced anal cancer: results of the phase III randomized trial of EORTC radiotherapy and gastrointestinal groups. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2040–9.
24. Flam M., John M., Pajak F. et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy and on salvage chemoradiation in the definitive non-surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of the phase III randomized intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(9): 2527–39.
25. Conroy T., Ducreux M., Lemanski C. et al. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): Definitive analysis of the intergroup ACCORD 03 trial (abstract). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (Suppl 15s): 4033.
26. Zilli T., Schick U., Ozsahin M., Gervas P., Roth A.D., Allal A.S. Node-negative T1-T2 anal cancer: Radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiother Oncol.* 2012; 102: 62–7.
27. Graf R., Wust P., Hildebrandt B. et al. Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology.* 2003; 65: 14–22.
28. Bazan J.G., Hara W., Hsu A. et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer.* 2011; 117: 3342.
29. Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L. et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2008; 299: 1914–21.

## REFERENCES

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *Cancer J. Clin.* 2013; 63: 11–30.
2. De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial