

Комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала

Д.Ф. Ким¹, А.В. Николаев¹, Ю.А. Барсуков¹, С.И. Ткачев¹, С.С. Гордеев²

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

² Кафедра онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Контакты: Дмитрий Феликсович Ким kdf1976@rambler.ru

С момента разработки в 1974 г. схема Нигро остается основным методом лечения плоскоклеточного рака анального канала в большинстве стран мира. Улучшение результатов лечения данной категории пациентов возможно за счет разработки новых методов лечения с использованием разнонаправленных радио- и хемосенсибилизаторов.

Методы. В статье проанализированы результаты лечения 157 больных плоскоклеточным раком анального канала T1–4N0–2M0, прошедших лечение в период с 1990 по 2012 г. Пациенты были разбиты на 3 группы: в группе терморadioтерапии (ТРТ) 22 пациентам проводилась лучевая терапия (ЛТ) с использованием гиперфракционирования дозы: разовая очаговая доза (РОД) 1,2 Гр 2 раза в сутки до суммарной очаговой дозы (СОД) 40–44 Гр на фоне 3–5 сеансов локальной гипертермии (ГТ); в группе терморadioхимиотерапии (ТРХТ) 88 больным проводилось лечение по аналогичной схеме с добавлением химиотерапии (ХТ) цисплатином 20 мг/м² в/в дни 1-й, 3-й недели 1–4-я, блеомицином 15 мг в/м дни 2-й, 4-й недели 1–4-я, в группе ТРХТ + метронидазол (МЗ) 47 пациентам ЛТ проводилась с РОД 2 Гр 1 раз в день, ГТ и ХТ были аналогичны группе ТРХТ, в дни ГТ дополнительно двухкратно интаректально вводился МЗ 10 г/м² в составе полимерной композиции. Через 2 нед после 1-го этапа ЛТ во всех группах проводился 2-й этап ЛТ РОД 2 Гр, СОД 20–24 Гр.

Результаты. Сфинктеросохраняющее лечение проведено 11 (50 %) пациентам в группе ТРТ, 71 (80,68 %) в группе ТРХТ, 44 (93,62 %) в группе ТРХТ + МЗ. Медиана прослеженности в группе ТРТ составила 18,6 мес, в группе ТРХТ – 51,7 мес, в группе ТРХТ + МЗ – 15,5 мес. Общая 3-летняя выживаемость в исследуемых группах составила 60,0; 82,4 и 96,4 % соответственно; 3-летняя безрецидивная выживаемость – 36,6; 69,8 и 76,3 % соответственно.

Выводы. В нашем исследовании комбинированное химиолучевое лечение с радиомодификаторами позволило увеличить долю сфинктеросохраняющего лечения до 93 % и улучшить общую и безрецидивную выживаемость больных плоскоклеточным раком анального канала.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак анального канала, комбинированная химиолучевая терапия, метронидазол, локальная гипертермия, радиомодификатор

Combined treatment of squamous-cell anal cancer

D.F. Kim¹, A.V. Nikolayev¹, Yu.A. Barsukov¹, S.I. Tkachev¹, S.S. Gordeyev²

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

² Department of Oncology, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Since 1974 chemoradiation scheme proposed by Nigro remains the standard of care for squamous-cell anal cancer in most countries. Improvement of treatment results can be achieved by developing new treatment schemes including different radio- and chemosensitizers.

Methods. Results of treatment of 157 T1–4N0–2M0 squamous-cell anal cancer patients, which underwent treatment during 1990–2012 were analyzed. Patients were divided into 3 groups: group A received hyperfractionated radiotherapy (RT) single dose 1.2 Gy bid, total dose 40–44 Gy with 3–5 sessions of local hyperthermia (HT) during treatment; group B had similar RT + HT scheme with addition of chemotherapy (CT) with cisplatin 20 mg/m² in days 1, 3 weeks 1–4 and bleomycin 15 mg in days 2, 4 weeks 1–4; group C had RT with single dose 2 Gy, same total dose, HT and CT as in group B and additionally received metronidazole 10 g/m² per rectum in a polymeric composition. Two weeks after 1st treatment stage a second course of RT was carried out 20–24 Gy in 2 Gy fractions in all patient groups.

Results. Sphincter-sparing treatment was carried out in 11 (50 %), 71 (80.68 %) and 44 (93.62 %) in groups A, B and C accordingly. Three year overall survival (OS) was 60.0; 82.4; 96.4 %; 3-year disease-free survival (DFS) 36.6; 69.8 and 76.3 % accordingly.

Conclusions. In our study combined treatment using radiosensitization allow to improve sphincter preservation rate to 93 %, improve OS and DFS for squamous-cell anal cancer patients.

Key words: squamous-cell anal cancer, combined treatment, chemoradiotherapy, metronidazole, local hyperthermia, radiosensitizer

Введение

Плоскоклеточный рак анального канала является редким заболеванием и, по мировым статистическим данным, составляет от 1,5 до 4 % всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Обобщенные

данные по статистике заболеваемости и смертности от рака анального канала в Российской Федерации (РФ) отсутствуют. По данным отделения проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН плоскоклеточный рак анального канала составляет 4,8 % от всех

опухолей прямой кишки [1]. В странах, где ведется статистика заболеваемости раком анального канала, она составляет 1,5–2 случая на 100 000 населения [2]. В настоящий момент имеется четкая тенденция к росту заболеваемости анальным раком, в основном среди мужчин молодого возраста. Тем не менее до сих пор болезнь выявляется у женщин в 3–4 раза чаще [2]. Риск развития рака анального канала повышается при инфицировании вирусом папилломы человека, вирусом иммунодефицита человека, иммуносупрессии, гомосексуализме, курении [2–4].

В течение последних 40 лет лечение рака анального канала претерпело кардинальные изменения: хирургический метод, являвшийся основным до 1970–80-х годов, расценивается только как «терапия отчаяния» для пациентов, не имеющих других альтернатив. Настоящую революцию в этой области произвели работы Нормана Д. Нигро, который показал объективные преимущества комбинированной химиолучевой терапии (ХЛТ), возможность сохранения сфинктерного аппарата у большинства пациентов. В 1974 г. были опубликованы данные о комплексном лечении 3 больных плоскоклеточным раком анального канала, с применением ХЛТ с 5-фторурацилом и митомицином С. У 2 пациентов после хирургического лечения морфологами не было обнаружено опухолевых клеток в препарате, 3-ю пациентку впервые в истории лечения рака анального канала Норман Д. Нигро оставил для динамического наблюдения. Эти результаты послужили основой для дальнейшего исследования схем комбинированного лечения плоскоклеточного рака анального канала. По данным крупнейших рандомизированных исследований, применение ХЛТ при плоскоклеточном раке анального канала позволяет достичь общей выживаемости от 65 до 85 %, со значительным снижением частоты колостомирования [5].

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 80-х годов XX столетия ведутся научные исследования по улучшению комплексного лечения злокачественных опухолей прямой кишки путем применения различных радио- и хемомодификаторов. В настоящий момент метронидазол (МЗ) в составе полимерной композиции успешно применяется в программе полирадиомодификации для лечения злокачественных опухолей прямой кишки. В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН предложен новый метод комплексного лечения плоскоклеточного рака анального канала с использованием дистанционной лучевой терапии (ЛТ), химиотерапии (ХТ) цисплатином и блеомицином, локальной гипертермии (ГТ) и электрон-акцепторного соединения МЗ (патент РФ № 2427399 «Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала»). Анализ эффективности и результатам лечения посвящена данная статья.

Материалы и методы

Исследуемая группа: с 1990 по 2012 г. включительно в отделении проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН было пролечено 157 больных плоскоклеточным раком анального канала, у которых к моменту начала лечения не было выявлено отдаленных метастазов. У всех больных диагноз был верифицирован морфологически. Большинство больных находились в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст 55,9 года. В исследуемых группах преобладали женщины с соотношением 5 : 1 (131 (83,5 %) женщина и 26 (16,5 %) мужчин). Критериями включения в исследование служили: удовлетворительное общее состояние, оцениваемое по шкале ECOG и индексу Карновского, отсутствие отдаленных метастазов, согласие пациентов на предложенный план лечения. Критериями исключения были наличие синхронных или метасинхронных опухолей, беременность и кормление грудью, проведение ранее ХТ или ЛТ.

В план обследования входило: пальцевое исследование прямой кишки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и паховых лимфатических узлов (ЛУ), трансректальное УЗИ, рентгенография органов грудной клетки, тонкоигольная аспирационная биопсия паховых ЛУ при подозрении на метастатическое их поражение, компьютерная томография органов грудной и брюшной полости при подозрении на их метастатическое поражение по данным УЗИ и/или рентгенографии легких.

Стадирование опухолевого процесса выполнялось по системе TNM (6-я редакция). Из 157 пациентов у 24 (15,28 %) была I стадия, у 89 (56,68 %) — II, у 12 (7,66 %) — IIIA, у 32 (20,38 %) больных диагностирована IIIB стадия.

В зависимости от метода лечения пациенты были разбиты на 3 группы: группа пациентов, лечившихся с применением ГТ (терморрадиотерапия — ТРТ), — 22 (14 %) пациента; группа пациентов, лечившихся с применением ГТ и ХТ (терморрадиохимиотерапия — ТРХТ), — 88 (56,1 %) пациентов и группа пациентов, лечившихся с применением ГТ и ХТ и МЗ (ТРХТ + МЗ), — 47 (29,9 %) пациентов. Всем пациентам лечение проводилось в 2 этапа.

В группе ТРТ на первом этапе проводилась ЛТ с использованием метода суперфракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1, 2 Гр 2 раза в сутки с интервалом 4–6 ч до суммарной очаговой дозы (СОД) 40–44 Гр. В процессе лечения после достижения СОД 14–16 Гр проводилось 3–5 сеансов локальной ГТ. Энергия облучения составляла 12–20 МэВ. Поля облучения включали область малого таза и паховые ЛУ. Локальная высокочастотная ГТ проводилась 2 раза в неделю на аппарате «Яхта-4» с частотой волн 460 мГц в течение 60 мин при температуре 42,5–43 °С. Температура тканей в опухоли периодически оценивалась при помощи гибкого зонда. После проведения

Таблица 1. Распределение исследуемых групп по стадиям заболевания

Группы лечения	I стадия		II стадия		IIIА стадия		IIIВ стадия		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ЛТ + ГТ	4	18,18	11	50,00	3	13,64	4	18,18	22	100,00
ЛТ + ГТ + ХТ	12	13,64	48	54,54	8	9,09	20	22,73	88	100,00
ЛТ + ГТ + ХТ + МЗ	8	17,02	30	63,83	1	2,13	8	17,02	47	100,00
Итого	24	15,28	89	56,68	12	7,66	32	20,38	157	100,00

1-го этапа лечения выполнялся запланированный перерыв в лечении на 2 нед для купирования лучевых реакций. Предварительная оценка эффективности лечения проводилась через 2 нед после завершения 1-го этапа лечения с помощью стандартного комплекса диагностики, включающего: пальцевое исследование прямой кишки, трансанальную эндосонографию прямой кишки, УЗИ органов брюшной полости, малого таза и регионарных зон. При уменьшении размеров опухоли более чем на 75 % от первоначального размера на 2-м этапе продолжали ЛТ на зону опухоли, до СОД 20–24 Гр (без дополнительной ХТ или радиосенсибилизации). Если размеры опухоли были менее 75 % от первоначального объема, выполнялась брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Окончательная оценка результатов лечения проводилась в сроки 6–8 нед после полного окончания лечения.

В группе ТРХТ схема лечения была аналогична схеме в группе ТРТ с добавлением ХТ цисплатином 20 мг/м² в/в (не более 40 мг/сут) дни 1-й, 3-й недели 1–4-я и блеомицином 15 мг в/м (независимо от площади поверхности тела) дни 2-й, 4-й недели 1–4-я. Инфузия цисплатина сопровождалась внутривенным введением антиэметиков (ондансетрон и др). Суммарная доза цисплатина на курс составляла 240–320 мг и 120 мг для блеомицина. Второй этап лечения был аналогичен группе ТРТ.

В группе ТРХТ + МЗ использовалась разработанная в клинике схема лечения с использованием радиомодификации (патент РФ № 2427399 «Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала»). Пациентам проводился стандартный режим фракционирования РОД 2 Гр 1 раз в сутки до СОД 40–44 Гр. ХТ и ГТ проводились аналогично группе ТРХТ. Дополнительно двухкратно в процессе лечения в дни проведения ГТ в недели 3-я, 4-я лечения за 5 ч до сеанса производилось интаректальное введение МЗ 10 г/м². Экспозиция составляла 5 ч на фоне водной нагрузки. Для локального подведения радиосенсибилизирующих доз МЗ создана полимерная композиция (патент РФ № 2007139304 от 24.10.2007) в виде гидрогеля на основе биополимера альгината натрия с вязкостью 2,63 Па·с с добавлением 2 % раствора димексида.

Распределение исследуемых групп по стадиям заболевания представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по стадиям, достоверных различий между ними не наблюдалось.

Схемы лечения оценивались по критериям: частота сфинктеросохраняющего лечения, частота осложнений, частота рецидивов, метастазов, общая и безрецидивная выживаемость.

Статистическая обработка информации проводилась при помощи программы Statistica Software (Statsoft, Tulsa, OK), версии 6.0.

Безрецидивная выживаемость считалась от момента включения в исследование до диагностики рецидива заболевания или смерти пациента. Общая выживаемость считалась от момента включения пациента в исследование до его смерти. Общая и безрецидивная выживаемость анализировались по методу Kaplan–Meier. Для определения достоверности различий в выживаемости использовался log-rank test.

Достоверность различий в частоте рецидивов, метастазов и частоте сохранения сфинктера оценивалась при помощи таблиц 2 × 2, Chi-square теста при двухстороннем *p*.

Результаты

Комбинированное химиолучевое лечение всех пациентов отличалось приемлемым профилем токсичности. Структура осложнений у больных раком аналь-

Таблица 2. Токсичность лечения в исследуемых группах

Осложнения	ТРТ		ТРХТ		ТРХТ + МЗ	
	n	%	n	%	n	%
Цистит	4	18,2	19	21,6	9	19,5
Кожные реакции	5	22,7	38	43,2	9	19,5
Ректит	7	31,8	25	28,41	5	10,4
Лейкопения	2	9,09	20	22,7	13	28,6
Аллергия	—	—	3	3,4	1	2,13
Редукция доз	2	9,09	11	12,5	7	14,9

ного канала в зависимости от вида лечения представлена в табл. 2.

У 126 пациентов лечение ограничилось ХЛТ. Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки после комбинированной ХЛТ выполнена у 31 пациента. Больные, которым удалось провести сфинктеросохраняющее лечение, распределились по группам следующим образом: в 1-й группе из 22 пациентов — 11 (50 %), во 2-й группе из 88 пациентов — 71 (80,68 %), в 3-й группе из 47 пациентов — 44 (93,62 %). В 3-й группе больных удалось провести сфинктеросохраняющее лечение у большего числа пациентов, чем в двух других группах. Разница статистически достоверна ($p = 0,0012$).

Медиана прослеженности в группе ТРТ составила 18,6 мес, в группе ТРХТ — 51,7 мес, в группе ТРХТ + МЗ — 15,5 мес. Прогрессирование заболевания в виде локального рецидива или отдаленного метастазирования наблюдалось у 29 пациентов, что составило 18,47 %. Частота рецидивов достоверно не различалась в исследуемых группах. В группе ТРТ наблюдалось 2 (9,09 %) рецидива и 2 (9,09 %) пациента с рецидивом и метастазами, в группе ТРХТ наблюдалось 8 (9,09 %) рецидивов и 4 (4,54 %) больных с рецидивами и метастазами, в группе ТРХТ + МЗ у 2 (4,26 %) пациентов отмечено развитие рецидива и метастазов и у 2 (4,26 %) — только рецидива. Число пациентов с метастазами без локальных рецидивов опухолевого процесса также достоверно статистически не различалось. Общее число пациентов с метастазами было 9 (10,28 %). В 1-й группе наблюдался 1 (4,55 %) пациент с метастазами, во 2-й группе — 5 (5,68 %), в 3-й — 3 (6,38 %). Частота возникновения рецидивов и метастазов представлена в табл. 3.

Таблица 3. Рецидивы и метастазы в исследуемых группах

Рецидивы заболевания	ТРТ		ТРХТ		ТРХТ + МЗ		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Рецидив	2	9,09	8	9,09	2	4,26	12	7,64
Рецидив + метастазы	2	9,09	4	4,54	2	4,26	8	5,09
Метастазы	1	4,55	5	5,68	3	6,38	9	5,73
Без рецидивов	17	77,27	71	80,68	40	85,11	128	81,52
Итого	22	14,02	88	56,05	47	29,93	157	100,00

Общая 3-летняя выживаемость в 1-й группе составила 60,0 %, во 2-й группе — 82,4 %, в 3-й — 96,4 % (рис. 1). Различия были между 1-й, 2-й группами ($p = 0,006$) и между 1-й, 3-й группами ($p = 0,001$).

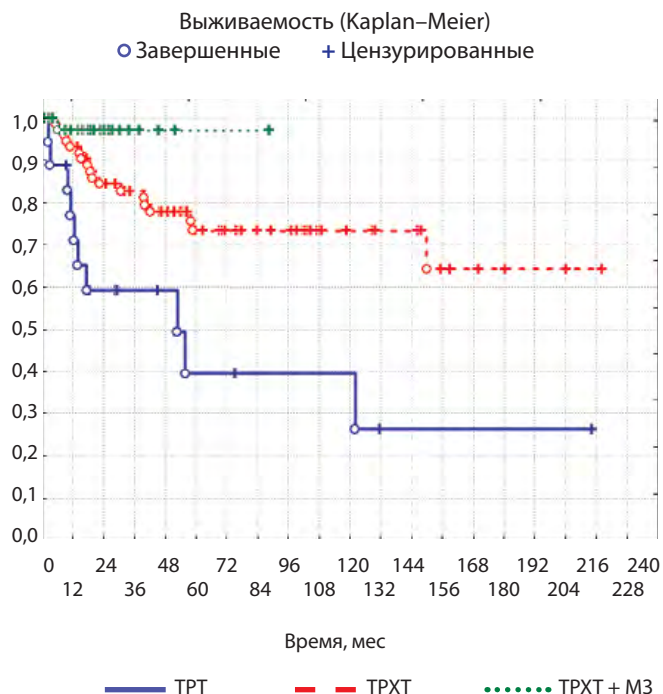


Рис. 1. Общая выживаемость

Между 2-й и 3-й группами статистически достоверных различий не наблюдалось.

В 1-й группе безрецидивная 3-летняя выживаемость составила 36,6 %, во 2-й группе 69,8 %, в 3-й группе 76,3 % (рис. 2). Достоверные статистические различия были между 1-й, 2-й группами и между 1-й,

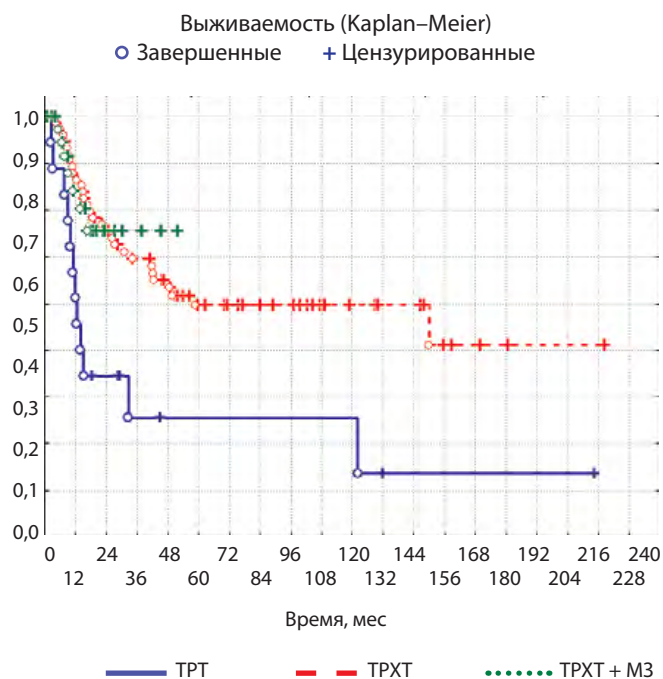


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость

3-й группами. Между 2-й и 3-й группами статистических различий не наблюдалось

Обсуждение

Лечение плоскоклеточного рака анального канала в настоящее время характеризуется применением различных методик сочетанного химиолучевого воздействия на опухоль. Опубликовано 6 крупных рандомизированных исследований III фазы, в которые входило от 110 до 940 пациентов (EORTC (1997 г.), RTOG 8704 (1996 г.), RTOG 9811 (2008 г.), ACT I, ACT II (2000 г.), ACCORD-03 (2000 г.)) [6–11].

Все исследования посвящены исследованию схем химиолучевого лечения плоскоклеточного рака анального канала с применением препаратов 5-фторурацила и митомицина С и различных доз и длительности ЛТ. Данные по общей выживаемости при плоскоклеточном раке анального канала колеблются от 65 до 89 %, а безрецидивной выживаемости достигают 75 % [12–14], что сопоставимо с данными нашего исследования. Следует отметить, что удовлетворительные данные по выживаемости при применении схемы комбинированного лечения, предложенной доктором Нигро, сделали сочетанную ХЛТ на основе препаратов 5-фторурацила и митомицина С стандартом лечения плоскоклеточного рака анального канала во всем мире. Препараты платины в комбинированном лечении плоскоклеточного рака анального канала как альтернативных схем лечения показали приемлемый уровень переносимости и эффективности и поэтому схемы на

основе платины рекомендованы как вторая линия ХТ при лечении метастатического плоскоклеточного рака [15]. В шведском исследовании изучалась эффективность неoadъювантной ХТ препаратами платины перед ЛТ в сравнении с сочетанной ХЛТ с блеомицином или только ЛТ. В исследование входили 308 пациентов. Среди 142 пациентов с более распространенными формами заболевания ($T \geq 4$ см или $N+$), лечившихся с неoadъювантной ХТ на основе препаратов платины, полный ответ на лечение наблюдался у большего числа больных ($n = 91$) по сравнению с группой лечившихся с применением или без применения блеомицина ($n = 51$) (92 и 76 % соответственно, $p < 0,01$). Увеличение общей выживаемости также наблюдалось в группе с неoadъювантной ХТ (63 и 44 % соответственно, $p < 0,05$) [16].

По аналогии с митомицином С, который выделен из культуры гриба *Streptomyces caespitosus*, в программе комбинированного лечения нами использовался препарат блеомицин, который является смесью цитотоксических гликопептидных антибиотиков, изолированных из культуры грибов того же рода. Эти два противоопухолевых антибиотика имеют в своем составе много идентичных групп и характеризуются одинаковым алкилирующим действием на ДНК опухолевой клетки. Для наглядного сравнения на рис. 3 приведены химические формулы митомицина С и блеомицина. Блеомицин применяют в схемах при лечении рака плоскоклеточного происхождения различных локализаций с хорошей переносимостью и эффективностью.

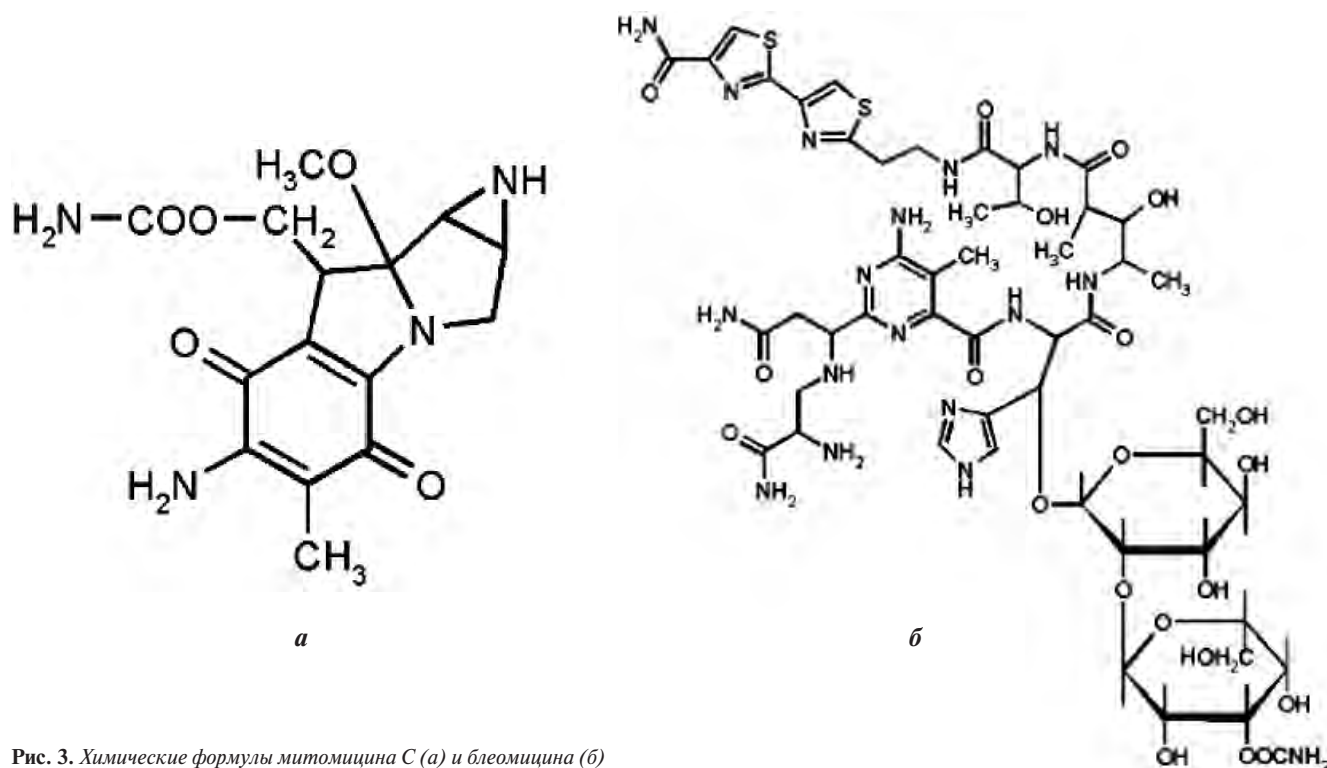


Рис. 3. Химические формулы митомицина С (а) и блеомицина (б)

Избирательность действия блеомицина объясняется низким содержанием в опухолевых клетках инактивирующего фермента блеомицин-гидролазы. Но в настоящее время мы не встретили упоминаний в литературе о проведенных исследованиях, посвященных оценке эффективности схемы на основе препаратов платины и блеомицина для лечения рака анального канала, кроме исследований, проведенных в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

В отделении проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 90-х годов XX века применяется комбинированное химиолучевое лечение с применением комбинации препаратов платины, блеомицина и ГТ как радиомодификатора. Доказана эффективность комбинированного лечения сочетанным применением данной комбинации химиопрепаратов с ЛТ и ГТ

в работах наших сотрудников [1, 17]. В данной статье опубликованы результаты лечения группы больных плоскоклеточным раком анального канала без отдаленных метастазов с применением 2 радиомодификаторов лучевого воздействия (ГТ и электрон-акцепторного соединения МЗ).

В нашем исследовании комбинированное химиолучевое лечение с радиомодификаторами позволило увеличить долю сфинктеросохраняющего лечения до 93 % и улучшить общую и безрецидивную выживаемость больных плоскоклеточным раком анального канала.

Изложенные выше результаты свидетельствуют об улучшении комбинированного лечения плоскоклеточного рака анального канала, но сроки наблюдения за больными еще не велики и исследование будет продолжаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М. Злокачественные опухоли анального канала. М., 1997.
2. Ryan D.P., Compton C.C., Mayer R.J. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792–800.
3. Ramamoorthy S., Luo L., Luo E., Carethers J.M. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamous cell cancer of the anus. *Cancer Detect Prev* 2008;32(2):116–20.
4. Scholefield J.H., Nugent K.P. Anal Cancer. Position Statement of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Introduction, Colorectal Disease 2011 The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 13 (suppl 1):1–2.
5. Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L. et al. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1116–21.
6. Bartelink H., Roelofs F., Eschwege F. et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040–9.
7. Flam M., John M., Pajak T.F. et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527–39.
8. 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. *JAMA* 2008 Apr 23;299(16):1914–21.
9. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348:1049–54.
10. James R., Meadows H.M. The second UK phase III anal cancer trial of chemoradiation and maintenance therapy (ACT II): Preliminary results on toxicity and outcome. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:1151.
11. Peiffert D., Gerard J.P., Ducreux M. et al. (2008) Induction chemotherapy (ict) and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma (laacc): Definitive analysis of the Intergroup Accord 03 trial (Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer) Fondation Française de Cancérologie Digestive. *Radiother Oncol* 88(suppl 2):s20, abstr 65.
12. Lim F., Glynne-Jones R., Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2011;37(7):520–32.
13. Ries L.A.G., Harkins D., Krapcho M. et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. Baltimore, MD: National Cancer Institute, 2005, p. 1–103.
14. Engstrom P.F., Arnoletti J.P., Benson A.B. III et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Anal carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(1):106–20.
15. Marshall D.T., Thomas C.R. Jr. Carcinoma of the anal canal. *Oncol Rev* 2009;3:27–40.
16. Nilsson P.J., Svensson C., Goldman S. Epidermoid anal cancer: a review of a population-based series of 308 consecutive patients treated according to prospective protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):92–102.
17. Малихов А.Г. Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком прямой кишки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.