

## Современная технология подготовки и проведения лучевой терапии больных плоскоклеточным раком анального канала

С.И. Ткачев, В.В. Глебовская, И.П. Язгунович, В.В. Водяник

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

Контакты: Валерия Владимировна Глебовская [oncvalery@mail.ru](mailto:oncvalery@mail.ru)

*Эпителиальный рак анального канала является редким заболеванием, требующим в лечении комплексного подхода и квалифицированных специалистов. Для выбора рациональной комбинации лечебных методов важно использовать необходимый комплекс современных диагностических методов исследования.*

*Основой органосохраняющего комбинированного метода лечения больных плоскоклеточным раком анального канала является лучевая терапия (ЛТ). Прогностическими факторами, влияющими на эффективность и негативные последствия комбинированного лечения, являются доза, объем и длительность проведения ЛТ.*

*Приоритетом при проведении ЛТ является объемное 3D-планирование и использование конформной ЛТ (3D-CRT), точность воспроизведения условий ЛТ, контролируемой с помощью системы портальной визуализации в мегавольтном пучке линейного ускорителя электронов – OBI (on-board imager) и использование конического киловольтного пучка рентгеновского излучения.*

*ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT) является следующей ступенью и более усовершенствованным вариантом с технологическими инновациями в конформной ЛТ, позволяющей уменьшить объем облучения нормальных тканей.*

*В работе представлены непосредственные результаты первого опыта использования курса IMRT в комбинированном консервативном лечении 21 больного эпителиальным раком анального канала, проведенного с 11.2011 по 03.2013 в радиологическом отделении отдела радиационной онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.*

**Ключевые слова:** рак анального канала, конформная лучевая терапия, дозообъемные гистограммы, критические структуры, терапия с модуляцией интенсивности

### Modern technologies in squamous-cell anal cancer radiotherapy planning and treatment

S.I. Tkachev, V.V. Glebovskaya, I.P. Yazhgunovich, V.V. Vodyanik

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

*Squamous-cell anal cancer is a rare disease that requires a comprehensive approach in treatment and skilled professionals. Modern diagnostics is important for rational choice of treatment tactics. Radiotherapy is the cornerstone of sphincter-sparing anal cancer treatment. Radiotherapy dose, volume and duration are the key factors affecting treatment efficacy and toxicity.*

*3D-conformal radiotherapy is a priority treatment allowing exact reproduction of treatment conditions, controlled by OBI (on-board imager) and kV X-Ray and cone-beam CT analysis.*

*Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is a next-generation treatment with improved technologies, allowing better protection of normal tissues.*

*Our experience with 21 squamous-cell anal cancer patients treated with IMRT during Nov 2011 – March 2013 is presented in this article.*

**Key words:** epithelial anal cancer, 3D-conformal radiotherapy, dose-volume histograms, organs at risk, intensity-modulated radiation therapy

#### Введение

Эпителиальный рак анального канала является редким заболеванием, требующим в лечении комплексного подхода и высокой квалификации специалистов. Ежегодная заболеваемость продолжает расти и составляет 1 случай на 100 тыс. человек в год. Рак анального канала чаще всего выявляется среди женского населения. В 1980-х годах в США общая 5-летняя выживаемость составляла 62 % [1].

До настоящего времени в ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» РАМН принятой тактикой лечения плоскоклеточного рака анального канала являлась комплексная терапия, включающая проведение одновременной лучевой терапии (ЛТ) в комбинации с раз-

личными вариантами химиотерапевтического лечения и использования радиомодификаторов. Показания к хирургическому лечению определялись низкой степенью эффекта от воздействия на опухоль проведенной терморадииохимиотерапии или появлением loco-регионарных рецидивов [2, 3].

Анальный канал — это терминальный отдел пищеварительного тракта. Его длина составляет от 2,0 до 4,0 см [1, 4]. В середине анального канала располагается зубчатая линия, разделяющая плоскоклеточный и цилиндрический эпителий анального типа между собой. Непосредственно над зубчатой линией проходит зона переходного эпителия, ниже канал выстилает неороговевающий плоский эпителий, который далее

переходит в кожу перианальной области. Кожа здесь пигментированная, имеет все присущие ей элементы: мальпигиевы сосочки, потовые и сальные железы, крупные апокриновые железы, волосы. Диаметр этой перианальной зоны 5–6 см [5].

Различают так называемый анатомический и хирургический анальный канал. Анатомический – более короткий, границами его являются: сверху – зубчатая линия, снизу – граница между слизистой и кожей, так называемая *linea mucocutanea*. Длина анатомического анального канала – 2–3,5 см. Хирургический анальный канал более длинный, в него входит анатомический анальный канал и анальная переходная зона, его длина – 3,5–5 см [5].

Знание особенностей лимфооттока из зоны анального канала имеет большое значение для определения зон регионарного метастазирования, объема и доз подводимой ЛТ. Лимфатический отток от перианальной зоны осуществляется по лимфатическим сосудам, идущим через пахово-бедренную складку к поверхностным лимфатическим сосудам, которые являются регионарными для этой зоны. Зоны регионарного метастазирования: параректальные, паховые, внутренние подвздошные ЛУ [6].

Для выбора оптимального метода лечения важно использовать полный комплекс современных исследований. Наиболее информативным считается объем исследований, включающий на первом этапе гистологическую верификацию ткани опухоли, и с целью адекватного стадирования – арсенал инструментальных методов, используемых в диагностике рака анального канала: пальцевое исследование, ирригография, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Первые три метода используются для оценки внутрикишечного компонента, остальные – для выявления внеорганной распространенности опухолевого процесса. Метод МРТ, который является золотым стандартом диагностики в странах Западной Европы и США, дает возможность визуализировать внутрстеночное и внекишечное распространение опухоли, в частности, определять нарушение зональной структуры кишечной стенки, распространение опухолевого конгломерата на перианальную область, вовлечение в опухолевый процесс мезоректальной фасции, органов малого таза, костных и мышечных структур, поражение лимфатических узлов (ЛУ) [7, 8].

Преимущество комбинированной химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала первыми обосновали N.D. Nigro et al. [9], продемонстрировавшие эффективность применения ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр с одновременным введением химиотерапевтических препаратов – митомицина С и 5-фторурацила для усиления противоопухолевого эффекта и увеличения показателей общей

выживаемости, затем увеличив СОД дистанционной ЛТ до 45–60 Гр с теми же химиопрепаратами в качестве самостоятельного комбинированного консервативного лечения, которое стало стандартом лечения больных плоскоклеточным раком анального канала. В своем исследовании они показали преимущества одновременного применения данных видов лечения в виде улучшения выживаемости по сравнению с одной ЛТ [9–11].

В клинических исследованиях в Западной Европе и США существуют различные варианты химиолучевой терапии. Все они преследуют цель осуществить влияние на первичную опухоль и регионарные ЛУ высокими дозами ЛТ в сочетании с химиотерапией (ХТ). ЛТ больных плоскоклеточным раком анального канала рекомендуется проводить при всех размерах первичной опухоли независимо от наличия поражения ЛУ [7, 12]. В контексте комплексного лечения ЛТ является одним из ведущих и бурно развивающихся методов в онкологии. Современный подход основан на непрерывном лучевом воздействии с отсутствием интервалов между курсами, что радиобиологически считается наиболее эффективным режимом лечения [13, 14].

В публикациях R. Glynne-Jones et. al. (2011) собраны практически все данные многоцентровых исследований, в которых рассмотрены различные схемы комплексного лечения плоскоклеточного рака анального канала с использованием конформной ЛТ с различными режимами фракционирования дозы радиации [12, 15–18]. Эскалация СОД ЛТ в комбинации с одновременным введением химиотерапевтических препаратов увеличивает показатели общей выживаемости до 89 %, а безрецидивной до 75 %, что значительно выше, чем после одного хирургического или лучевого лечения, и позволяет избежать калечащей операции у большинства больных данной категории [7, 14].

Большинство авторов, как например, K.Y. Bilimoria et al. (2009), склоняются к тому, что паховые ЛУ следует включать в объем облучения в любом случае, даже если отсутствуют явные признаки их поражения. А частота вовлечения ЛУ возрастает пропорционально увеличению объема первичной опухоли и встречается более чем в 20 % случаев у больных с Т3-стадией [15].

Приоритетным является адекватная предлучевая подготовка больного. Применение комплекса диагностических исследований до начала ЛТ у больных плоскоклеточным раком анального канала (ТРУЗИ, КТ, МРТ) позволяют уточнить степень распространенности первичной опухоли, инфильтрацию окружающей клетчатки, вовлечение регионарных ЛУ. Эти данные служат основой для выбора объема и режима лучевого лечения. При этом важно соблюдать условия одинакового положения пациента на деке стола во время выполнения КТ-исследования и на лечебном столе линейного ускорителя электронов (ЛУЭ) в процессе проведения сеансов ЛТ.

Врач-радиолог выбирает нужное и удобное положение пациента на столе компьютерного томографа (положение больного на спине с использованием фиксирующего приспособления под ноги), позволяющего избежать различий в положении тела пациента на компьютерном томографе и лечебном столе ускорителя. С целью уменьшения дозовой нагрузки на стенки мочевого пузыря во время ЛТ (при опорожненном мочевом пузыре она максимальная), необходимо наполнять мочевой пузырь перед процедурой лучевой топометрии, а затем за 20 мин перед каждой фракцией облучения; во время топометрического исследования проводится также бариерная маркировка анальной зоны. Важным условием проведения лучевой топометрии является вынесение реверсных меток поля облучения на кожу пациента в 3 проекциях, позволяющих устранить погрешность укладки. Для визуальной верификации точности положения тела пациента и многократного повторения точности воздействия на установленный объем ЛТ нанесение меток на кожу проводится с помощью 3 лазерных центраторов во взаимно перпендикулярных плоскостях. Объемное планирование осуществляется по данным многосрезового рентгеновского компьютерного исследования шагом 2,5 мм на протяжении всего объема тела, подвешиваемого ЛТ.

Оконтурирование на каждом из КТ-сканов опухоли и критических органов позволяет создать четкие контуры 3D-мишеней с самыми сложными формами.

Для получения планируемого объема мишени (planning target volume – PTV) границы клинического объема увеличиваются по всем 3 координатам с учетом возможного смещения опухоли так, чтобы PTV равномерно включал объем тканей между изодозными кривыми, расположенными в зоне от 95 до 107 %.

Медицинский физик согласно техническому заданию подбирает оптимальное количество полей облучения, их направления, энергию, дозу, приложение дозообъемных гистограмм мишени (dose-volume histograms – DVH) и критических структур (organs at risk – OAR). Допустимые суммарные дозы толерантности критических структур оцениваются по градации QUANTEC [19]. Данная система представляет особый интерес при лечении плоскоклеточного рака анального канала и дает возможность уменьшить СОД на такие критические структуры, как: тонкий кишечник, мочевой пузырь, гениталии, головки бедренных костей с целью снижения острой и поздней токсичности со стороны органов малого таза. Отображение изодозных кривых в трехмерном виде, а также построение гистограмм «доза – объем» (DVH) как для мишени, так и для критических структур (OAR) используются для выбора оптимального плана лучевого лечения. При планировании программы ЛТ применяются следующие характеристики: предписанная доза – доза ионизирующего излучения, назначенная по краю мишени,

и предписанная изодоза, являющаяся отношением предписанной дозы к максимальному значению дозы в мишени в процентном выражении.

Периодические проверки лечебного плана предоставляют актуальную информацию об анатомических структурах, необходимую для достижения такой точности подведения дозы, которая требуется для выполнения современных требований к ЛТ как основному этапу консервативного комплексного лечения. Анатомические изменения, такие как заполнение и смещение органа, а также уменьшение размеров опухоли или колебания массы тела пациента в течение курса облучения, могут оказать значительные изменения дозного распределения, которое невозможно полностью компенсировать даже средствами ЛТ под визуальным контролем. Для этого используется алгоритм мультимодального совмещения изображений с целью выявления изменений анатомических структур путем сопоставления новых данных с исходными 3D-моделями КТ-изображений. Это помогает принять решение, стоит ли продолжать ЛТ с использованием существующего плана или необходимо повторно выполнить планирование на основе новых КТ-изображений путем наложения дозы на новые и исходные структуры. Мультимодальное совмещение изображений позволяет объединить анатомическую информацию. В течение нескольких секунд предоставляются расширенные визуализационные данные, что позволяет с большей достоверностью определить сложные мишени и органы риска (OAR).

Непосредственно перед сеансом облучения (1-й, 2-й сеансы) на современных ЛУЭ выполняется оценка и коррекция погрешности укладки с использованием OBI (On-Board Imager) – системы портальной визуализации в мегавольтном пучке ЛУЭ, позволяющей анализировать точность воспроизведения условий ЛТ, правильность положения больного на столе ЛУЭ, наличие изменений в положении исходных реверсных точек. Еще более точную информацию позволяет получить использование вмонтированного в головку ЛУЭ источника рентгеновского киловольтного излучения и детектор (Cone Beam CT). Можно получить КТ-изображение в коническом пучке непосредственно на столе ЛУЭ перед сеансом ЛТ. Полученное КТ-изображение на столе ЛУЭ сопоставляется с исходным КТ-изображением, полученным при планировании для проверки правильного положения пациента, критических органов и опухоли во время проведения сеанса лучевого лечения.

Благодаря этому в настоящее время стало возможным существенно увеличить подводимую дозу на первичную опухоль и пораженные регионарные ЛУ. Уменьшить лучевую нагрузку на окружающие критические структуры позволило также появление многолепестковых коллиматоров на мегавольтных источниках излучения, позволяющих создать очень сложные по форме фигурные поля [20].

Выполнить оптимизацию плана лечения и создание конформной ЛТ позволяет применение новых алгоритмов дозиметрического планирования на основе индивидуального компьютерно-томографического исследования облучаемого объема. Конформная ЛТ (3D-conformal radiotherapy – 3D-CRT), терапия с модуляцией интенсивности пучка (intensive modulated radiation therapy – IMRT) – методики, позволяющие оптимизировать лечебный план за счет использования фигурных полей в соответствии с формой опухолевого очага.

IMRT – следующая ступень и одна из наиболее важных технических инноваций в технологии конформной ЛТ – за последнее десятилетие была быстро принята официально для лечения злокачественных опухолей. Клинические преимущества IMRT наиболее значимы там, где радиочувствительная здоровая ткань окружает первичную опухоль или находится в непосредственной близости от нее. IMRT позволяет уменьшить лучевую нагрузку на критические структуры, обеспечивая при этом адекватное покрытие области планируемой зоны облучения – PTV от 95 до 107 % (при тех же объемах и условиях облучения, что и 3D CRT). Так, в своем исследовании S. Kauko et al. (2008), рассматривая в сравнении технологии ЛТ в режиме 3D CRT и IMRT, доказали, что IMRT вызывает меньшую частоту острых гастроинтестинальных и кожных повреждений ( $p = 0,004$ ) в сравнении с обычной 3D CRT конформной ЛТ. Также при IMRT значительно меньше ( $p = 0,004$ ) незапланированных перерывов в курсе ЛТ, а поглощенная доза на тонкую кишку, головки бедренных костей и мочевого пузыря значительно снижены. Авторы показали, что при одновременной 3D CRT + ХТ суммарная доза ЛТ, рекомендуемая на первичную опухоль, должна варьировать в диапазоне от 54 до 56 Гр [21].

Эти и другие ретроспективные исследования подтверждают, что незапланированные перерывы в лечении обычно требуются только с целью уменьшить негативные эффекты на коже и слизистых [22].

Последние исследования показали, что частота возникновения острой и отсроченной токсичности может снижаться при использовании современной технологии ЛТ [14]. Использование новых технологий открыло путь для обеспечения высокого качества лучевого лечения с уменьшением лечебного времени в сравнении с 3D CRT конформной ЛТ.

Однако до сих пор оптимальная суммарная доза при лечении плоскоклеточного рака анального канала остается объектом обсуждения.

Химиолучевое лечение обладает высоким риском развития гематологической токсичности, в связи с чем приоритетным является своевременная оценка общих и биохимических показателей крови.

Переносимость лечения при необходимости может быть улучшена приемом антибиотиков, противогриб-

ковых, дезинтоксикационных, гормональных, противорвотных, обезболивающих средств, рекомбинантного человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, препаратов по уходу за кожей и слизистыми оболочками.

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН на протяжении последних десятилетий ведутся научные исследования по комбинированному и комплексному лечению больных плоскоклеточным раком анального канала с использованием ЛТ в различных режимах фракционирования в комбинации с ХТ и радио- и хемосенсибилизаторами (патент РФ № 2427399 «Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала») [3]. Ранее использовались технологии дистанционной ЛТ, применяемые при лечении данной локализации, – конвенциональная ЛТ (2D-CRT), 3D-CRT, а в последнее время – IMRT.

### Методы

С ноября 2011 г. по март 2013 г. IMRT на аппарате Clinac 2100 фирмы Varian проведена у 21 больного плоскоклеточным раком анального канала. У всех больных диагноз верифицирован морфологически. Стадирование опухолевого процесса выполнялось по системе TNM (7-я редакция). Из 21 пациента у 13 (8,2 %) – II стадия, у 6 (28,5 %) – IIIA стадия, у 2 (9,5 %) больных IIIB стадия. В исследуемой группе преобладали женщины в соотношении 20:1, в возрасте от 33 до 83 лет, медиана 62 года.

На 1-м этапе лучевому воздействию подвергается область малого таза, включая первичную опухоль и параректальные, обтураторные, наружные и внутренние подвздошные, паховые и пресакральные ЛУ, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр ежедневно, 5 раз в нед, 22 фракции, до СОД 44 Гр. При 2D-RT включали объем малого таза, а верхняя граница поля облучения располагалась на уровне позвонков S1, нижний край поля – на 3–5 см дистальнее нижней границы опухоли. Латеральные границы облучения – на 1 см снаружи от внутренних стенок малого таза, а при 3D-CRT и IMRT – по данным 3D-объемного планирования. В настоящее время лучевое воздействие проводится методикой дистанционной конформной многопольной терапии в режиме IMRT фотонами 6–18 МэВ. Непосредственно перед облучением (1-й и 2-й сеансы) выполняется оценка и коррекция погрешностей укладки с использованием ОВІ (On-Board Imager) – системы порталной визуализации в мегавольтном пучке ЛУЭ, с помощью которой анализируется точность воспроизведения условий ЛТ, правильность положения больного на столе ЛУЭ, наличие изменений в положении исходных реверсных точек. Используя вмонтированный в головку ЛУЭ источник рентгеновского киловольтного излучения и детектор (Cone Beam CT), получаем КТ-изображение в коническом пучке непосредственно на столе линейного ускорите-



ля электронов. Полученное КТ-изображение на столе ЛУЭ сопоставляем с исходным изображением КТ, полученном при планировании для проверки правильного положения пациента, критических органов и опухоли во время проведения сеанса лучевого лечения.

Локальная электромагнитная гипертермия начинается после 8 сеансов ЛТ (СОД – 16 Гр) 2 раза в нед с интервалом 72 ч на аппарате «Яхта-4» в сверхвысокочастотном режиме радиоволн с частотой электромагнитных колебаний 460 МГц. Нагрев первичной опухоли осуществляется при помощи внутрисполостной антенны излучателя. Длительность сеанса составляет 60 мин. Температура в опухоли поддерживается на уровне 42,5°–43 °С. Сеанс локальной электромагнитной гипертермии проводится непосредственно перед фракцией ЛТ, всего 4–5 сеансов.

Метронидазол в составе полимерной композиции вводится внутриванально в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> за 5 ч до выполнения локальной электромагнитной гипертермии, 2 раза за курс.

Одновременно на протяжении всего курса ЛТ проводят радиосенсибилизирующую полихимиотерапию по схеме: цисплатин в/в капельно в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> (не более 40 мг), в 1-й и 3-й дни недели после облучения, всего 8 инъекций; блеомицин в/м в дозе 15 мг до ЛТ и локальной электромагнитной гипертермии, во 2-й и 4-й дни недели – всего 8 инъекций.

После перерыва в 10–14 дней в зависимости от степени регрессии опухоли определяется тактика 2-го этапа комбинированного лечения: при регрессии опухоли более чем на 75 % проводят дистанционную конформную ЛТ. Перерыв между этапами лечения составляет от 2 до 3 нед. Локальную ЛТ на область первичной опухоли осуществляют в режиме IMRT фотонами 6–18 МэВ, 10–12 фракций, РОД 2 Гр, СОД 20–24 Гр, ежедневно (СОД за весь курс лечения на первичную опухоль составляет 60–64 Гр). Непосредственно перед сеансом ЛТ (1-й и 2-й сеансы) выполняется оценка и коррекция погрешности укладки с использованием ОВІ.

## Результаты

Оценке переносимости и результатов данной технологии подвергнут 21 пациент. Медиана прослеженности составила 9,3 мес. Полная резорбция опухоли наблюдалась у 19 больных. Хирургическое лечение на 2-м этапе комплексного лечения в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки проведено у 2 пациентов. Все пациенты были анкетированы для уточнения профиля токсичности до, во время и после окончания комплексного лечения. Острая токсичность во время лечения и в период до 3 мес после окончания лечения оценивалась согласно системе RTOG/EORTC.

Тяжелых ранних токсических мукозитов (III–IV степени) со стороны прямой кишки и мочевого пузыря не отмечалось. Ранние ректиты I степени диагностированы у 6 (28,6 %) больных, ректиты II степени у 15 (71,4 %) больных. Ранние циститы I степени диагностированы у 4 (19 %) пациентов, циститы II степени у 17 (81 %) больных. Катаральные эпителииты слизистой половых органов имели место у 16 (76,2 %) больных. Через 3 мес после окончания ЛТ ректиты I степени зафиксированы у 10 (47,6 %) и циститы I степени у 6 (28,6 %) больных, а также у 5 (0,2 %) больных отмечались пленчатые эпителииты.

## Обсуждение

Предварительная оценка эффективности конформной ЛТ в режиме IMRT показала, что она является эффективным и достаточно безопасным вариантом лечения пациентов плоскоклеточным раком анального канала, позволяющим сохранять на высоком уровне качество жизни больных при низкой вероятности развития ранних и поздних осложнений.

Таким образом, внедрение современных диагностических методов, включающих КТ- и МРТ-изображения в трехмерном объеме, использование новых технологий конформной ЛТ с модуляцией интенсивности, а также способов управления радиочувствительностью опухоли и нормальных тканей – перспективный вариант в комплексном консервативном лечении больных плоскоклеточным раком анального канала.

## ЛИТЕРАТУРА

- Кныш В.И., Тимофеев Ю.М. Злокачественные опухоли анального канала. М., 1997. С. 12.
- Ткачев С.И., Глебовская В.В., Тимофеев Ю.М. Применение комбинированного консервативного метода лечения больных плоскоклеточным раком анального канала. Мат. III Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2009». Москва, 26–29 мая 2009 г. С. 412.
- Ткачев С.И., Барсуков Ю.А., Глебовская В.В. Патент РФ № 2427399 Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала.
- Аминев А.М. Руководство по проктологии. Т. 1. Куйбышев, 1965. С. 518.
- Singh R., Nime F., Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. Cancer 1981;48(2):411–5.
- Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Л.: Медгиз, 1952. С. 336.
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology: anal carcinoma. V. 1. 2013. URL: <http://www.nccn.org> (дата обращения 01.02.2013).
- Brown G., Dighe S., Taylor F. Clinical staging: CT and MRI. Current Clinical Oncology: Rectal Cancer. Springer, 2010. P. 21–35.
- Leichman L., Nigro N., Vaitkevicius V.K. et al. Cancer of the anal canal: model for preoperative adjuvant combined modality therapy. Am J Med 1985;78:211–5.

10. Bartelink H., Roelofsen 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(5):2040–9.
11. Nigro N.D., Seydel H.G., Considine B. Jr et al. Combined radiotherapy and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51:1826–9.
12. Glynne-Jones R. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1290–301.
13. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Конопляников А.Г. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992. 320 с.
14. Dubois J.B., Vieillot S., Moscardo C.L. et al. A Planning Study to Compare Plans Using Volumetric Arc Therapy or IMRT for the Treatment of Anal Canal Cancer. URL: <http://www.abstractsonline.com> (дата обращения 01.08.2013).
15. Bilimoria K.Y., Bentrem D.J., Rock C.E. et al. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum* 2009;52:624–31.
16. 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.
17. Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L. et al. Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorocil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(16):1914–21.
18. Peiffert D., Gerard J.P., Ducreux M. et al. Induction chemotherapy (ICTA) and dose intercalation of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma (LAACC): Definitive analysis of the Inter-group Accord 03 trial Fondation Francaise de Cancerologie Digestive. *Radiother Oncol* 2008;88(Suppl 2):S20 (abstract 65).
19. Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A. et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S10–S9.
20. Fleshner P.R., Chalasani S., Chang G.J. et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2008;51:2–9.
21. Saarilahti K., Arponen P., Vaalavirta L., Tenhunen M. The effect of intensity-modulated radiotherapy and high dose rate brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following chemoradiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol* 2008;87:383–90.
22. Trautmann T.G., Zuger J.H. Positron emission tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol* 2005;7:309–13.