

Органосохраняющее лечение больных плоскоклеточным раком анального канала

Ю.А. Барсуков, Д.Ф. Ким, А.В. Николаев, С.И. Ткачѳв, А.Г. Малихов, Ю.М. Тимофеев, О.А. Власов, С.С. Гордеев

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

Контакты: Дмитрий Феликсович Ким doctor1410f@yandex.ru

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных плоскоклеточным раком анального канала за счет создания нового варианта комбинированного лечения и увеличить частоту органосохраняющего лечения.

Материал и методы. Создан новый вариант комбинированного лечения плоскоклеточного рака анального канала, состоящий в сочетании лучевой терапии с программой полирадиомодификации (сверхвысокочастотной (СВЧ) гипертермии и локального подведения метронидазола (МЗ)) и системной полихимиотерапии (патент РФ № 2427399 «Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала», зарегистрирован 27 августа 2011 г.). С целью оценки созданного варианта лечения проведен анализ лечения 157 больных плоскоклеточным раком анального канала со стадиями заболеваний T1–4N0–3M0, прошедших лечение в период с 1990 по 2012 г. У 22 пациентов лучевая терапия проводилась в сочетании с 3–5 сеансами локальной СВЧ-гипертермии (терморрадиотерапия – ТРТ), 88 пациентов получили термолучевую терапию в сочетании с полихимиотерапией (терморрадиохимиотерапия – ТРХТ), 47 пациентам помимо использования ТРХТ применили МЗ (ТРХТ + МЗ).

Результаты. Органосохраняющее лечение в группе ТРТ выполнено у 11 (50 %) пациентов, в группе ТРХТ у 71 (80,7 %) пациента и в группе ТРХТ + МЗ у 44 (93,6 %) пациентов. Медиана наблюдения 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 3 группах органосохраняющего лечения составила 71,4; 90,0 и 96,3 % соответственно; 3-летняя безрецидивная выживаемость – 46,7; 60,6 и 75,0 %.

Выводы. Созданный вариант комбинированной термохимиолучевой терапии с включением полимерной композиции с МЗ (ТРХТ + МЗ) позволяет добиться органосохраняющего лечения у 93,6 % пациентов и несколько улучшить 3-летнюю общую и безрецидивную выживаемость у больных плоскоклеточным раком анального канала, получивших органосохраняющее лечение, хотя имеется лишь тенденция к статистическому различию в выживаемости у данной группы пациентов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак анального канала, органосохраняющее лечение, терморрадиотерапия, метронидазол

Organ-sparing treatment in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal

Yu. A. Barsukov, D. F. Kim, A. V. Nikolaev, S. I. Tkachev, A. G. Malikhov, Yu. M. Timofeev, O. A. Vlasov, S. S. Gordeev

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

Objective: to improve the results of treatment in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal, by creating a new combination treatment option, and to increase the rate of organ-sparing treatment.

Subjects and methods. A new combination treatment option for squamous cell carcinoma of the anal canal was created, which involved a combination of radiotherapy and a multiple radio modification program (ultrahigh-frequency (UHF) hyperthermia and local metronidazole (MZ) injection and systemic polychemotherapy) (RF patent No. 2427399 "A treatment option for squamous cell carcinoma of the anal canal" registered on 27 August 2011). To evaluate the created treatment option, the latter was analyzed in 157 patients with T1–4N0–3M0 squamous cell carcinoma of the anal canal, who had been treated in 1990 to 2012. In 22 patients, radiotherapy was performed in combination with 3–5 sessions of local UHF hyperthermia (thermoradiotherapy (TRT)); 88 patients received the latter in combination with polychemotherapy (thermoradiochemotherapy (TRCT)); in addition to TRCT, 47 patients used MZ (TRCT + MZ).

Results. In the TRT, TRCT, and TRCT + MZ groups, organ-sparing treatment was performed in 11 (50 %), 71 (80.7 %), and 44 (93.6 %) patients, respectively. In these groups, the median follow-up was 18.6; 51.7, and 15.5 months, respectively. In the 3 groups, the three-year overall survival rates were 71.4; 90.0, and 96.3 % and the three-year relapse free survival rates were 46.7; 60.6, and 75.0 %, respectively.

Conclusion. The created combination thermochemoradiotherapy involving a polymer combination with MZ (TRCT + MZ) makes it possible to achieve organ-sparing treatment in 93.6 % of the patients and to slightly improve 3-year overall and relapse-free survival rates in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal who have received organ-sparing treatment although there is only a tendency for statistical survival difference in this patient group.

Key words: squamous cell carcinoma of the anal canal, organ-sparing treatment, thermoradiotherapy, metronidazole

Введение

Плоскоклеточный рак анального канала является редким заболеванием, составляя от 1,5 до 4 % всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного

тракта. Редкость заболевания в значительной мере затрудняет объективную оценку различных методов лечения и ограничивает проведение контролируемых проспективных рандомизированных исследований.

История развития лечения данного заболевания является наглядным примером перехода от хирургического подхода к комбинированным схемам лечения [1].

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1990 г. начато проспективное исследование по оценке эффективности лечения плоскоклеточного рака анального канала с использованием различных вариантов комбинированной терапии [2]. Исходя из вышеизложенного, целью данной работы явилось улучшение результатов лечения рака данной локализации и увеличение частоты полных регрессий при различных вариантах комбинированного лечения.

Материалы и методы

В основу создания нового варианта комбинированного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала заложена концепция усиления канцерцидного действия лучевой терапии программой полирадиомодификации с использованием двух радиомодификаторов (локальной сверхвысокочастотной гипертермии и электрооакцепторной смеси с метронидазолом (МЗ)) и системной комбинированной цитотоксической терапией (блеомицином с цисплатином) (патент РФ № 2427399 «Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала»). Две контрольные группы состояли из пациентов, получивших терморрадиотерапию (ТРТ), $n = 22$ (14,0 %), и терморрадиохимиотерапию (ТРХТ), $n = 88$ (56,1 %).

Критериями включения в исследование служили: удовлетворительное общее состояние, оцениваемое по шкале ECOG (0–2) и индексу Карновского (100 %), отсутствие отдаленных метастазов, согласие пациентов на предложенный план лечения, гистологическая верификация.

Критериями исключения были: наличие синхронных или метакронных опухолей, беременность и кормление грудью, проведение ранее химиотерапии или лучевой терапии.

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

Все пациенты получали лечение в 2 этапа. Лучевому воздействию подвергалась область малого таза, включая первичную опухоль и зону регионарного метастазирования. Разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр (в дни введения МЗ РОД 4 Гр) ежедневно, 5 раз в неделю, 20–22 сеанса до суммарной очаговой дозы (СОД) 44–46 Гр. Локальную гипертермию проводили на аппарате «Яхта-4» с частотой волн 460 мГц в течение 60 мин после СОД 14–16 Гр 2 раза в неделю. Температуру в опухоли

поддерживали на уровне 41–45 °С. Всего проводили 4–5 сеансов. Температура тканей в опухоли оценивалась в процессе сеанса при помощи гибкого зонда. Химиотерапевтическое лечение в группах ТРХТ и ТРХТ + МЗ проводилось цисплатином (20 мг/м² 2 раза в неделю) и блеомицином 15 мг внутримышечно 2 раза в неделю. Суммарная доза цисплатина составляла 240–320 мг на весь курс лечения, суммарная доза блеомицина составляла 120 мг. В группе ТРХТ + МЗ разработана новая лекарственная форма в виде гидрогеля на основе биополимера альгината натрия (патент РФ № 2007139304 от 24.10.2007), содержащего МЗ (10 г/м²), который вводили дважды на протяжении всего курса внутривисцерально за 5 ч до выполнения локальной электромагнитной гипертермии на фоне водной нагрузки. После проведения I этапа лечения выполнялся запланированный перерыв в лечении на 2 нед для купирования лучевых реакций. Предварительная оценка эффективности лечения проводилась через 2 нед после завершения I этапа лечения стандартным комплексом диагностики, включающим: 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 II этапе продолжали лучевую терапию на зону опухоли до СОД 20–24 Гр (без дополнительной химиотерапии или радиосенсибилизации). Если уменьшение размеров опухоли было 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. Исследуемые группы 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 Каплана–Майера. 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

Исследуемая группа. По данной программе лечение проведено у 47 (29,9 %) пациентов.

Стадирование опухолевого процесса выполнялось по системе TNM (7-я редакция). Наибольшее число пациентов в нашем исследовании было со II стадией по классификации TNM – 89 (56,7 %), с I стадией – 24 (15,3 %), с IIIA стадией – 12 (7,6 %), с IIIB стадией – 32 (20,4 %). Распределение пациентов по группам лечения и стадиям иллюстрировано в табл. 1.

Таблица 1. Распределение исследуемых групп по стадиям заболевания

Группы лечения	Стадия				Всего
	I	II	IIIA	IIIB	
ТРТ	4 (18,18 %)	11 (50,00 %)	3 (13,64 %)	4 (18,18 %)	22 (100,00 %)
ТРХТ	12 (13,64 %)	48 (54,54 %)	8 (9,09 %)	20 (22,73 %)	88 (100,00 %)
ТРХТ + МЗ	8 (17,02 %)	30 (63,83 %)	1 (2,13 %)	8 (17,02 %)	47 (100,00 %)
Всего	24 (15,28 %)	89 (56,68 %)	12 (7,66 %)	32 (20,38 %)	157 (100,00 %)

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

Осложнения. Комбинированное химиолучевое лечение всех пациентов отличалось приемлемым профилем токсичности. Структура осложнений у больных раком анального канала исследуемых групп в зависимости от вида лечения представлена в табл. 2.

Таблица 2. Структура осложнений

Осложнения	Метод лечения		
	ТРТ	ТРХТ	ТРХТ + МЗ
Цистит	4 (18,2 %)	19 (21,6 %)	9 (19,5 %)
Кожные реакции	5 (22,7 %)	38 (43,2 %)	9 (19,5 %)
Проктит	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 %)

По данным табл. 2 видно, что редукция лечения была сопоставима во всех исследуемых группах, летальных исходов в связи с токсичностью не наблюдалось ни в одном случае.

У 126 пациентов всех трех групп лечение ограничилось химиолучевой терапией. Хирургическому ле-

чению в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки после комбинированной терапии подвергся 31 больной из всех трех групп.

Пациенты, которым удалось провести органосохраняющее лечение, распределились по группам следующим образом: в группе ТРТ органосохраняющее лечение достигнуто у 11 (50 %) из 22 пациентов, в группе ТРХТ у 71 (80,68 %) из 88 пациентов, в группе ТРХТ с применением МЗ у 44 (93,62 %) из 47 пациентов, результат оказался достоверно лучше, чем в двух контрольных группах пациентов ($p = 0,04$ между группами ТРХТ и ТРХТ + МЗ; $p = 0,0012$ между группами ТРТ и ТРХТ + МЗ).

Медиана наблюдения в группе ТРТ составила 18,6 мес, в группе ТРХТ – 51,7 мес, в группе ТРХТ + МЗ – 15,5 мес. Частота рецидивов достоверно не различалась в исследуемых группах. В группе ТРТ наблюдалось 2 (9,1 %) рецидива и 2 (9,1 %) пациента с рецидивом и метастазами, в группе ТРХТ наблюдалось 8 (9,1 %) рецидивов и 4 (4,5 %) больных с рецидивами и метастазами, в группе ТРХТ + МЗ у 2 (4,3 %) пациентов отмечено развитие рецидива и метастазов и у 2 (4,3 %) – только рецидива. Число пациентов с метастазами без локальных рецидивов опухолевого процесса также достоверно не различалось. В 1-й группе наблюдался 1 (4,6 %) пациент с метастазами, во 2-й группе – 5 (5,7 %), в 3-й группе – 3 (6,4 %). Частота возникновения рецидивов и метастазов представлена в табл. 3.

Таблица 3. Рецидивы и метастазы в исследуемых группах

Рецидивы заболевания	Метод лечения			
	ТРТ	ТРХТ	ТРХТ + МЗ	всего
Локальный рецидив	2 (9,1 %)	8 (9,1 %)	2 (4,3 %)	12 (7,6 %)
Локальный рецидив + метастаз	2 (9,1 %)	4 (4,5 %)	2 (4,4 %)	8 (5,1 %)
Метастазы	1 (4,6 %)	5 (5,7 %)	3 (6,5 %)	9 (5,7 %)
Без рецидива	17 (77,3 %)	71 (80,7 %)	40 (85,1 %)	128 (81,5 %)
Всего	22 (14,0 %)	88 (56,1 %)	47 (29,9 %)	157 (100 %)

Общая и безрецидивная выживаемость у пациентов, получивших органосохраняющее лечение

Общая 3-летняя выживаемость среди пациентов, получивших органосохраняющее лечение, в группе ТРТ составила 71,4 %, в группе ТРХТ – 90,0 %, в группе ТРХТ с применением МЗ – 96,3 %. Различия наблюдались между 1-й и 3-й группами ($p = 0,01$). Между 1-й и 2-й группами ($p = 0,2$), а также 2-й и 3-й группами ($p = 0,1$) статистически достоверных различий не наблюдалось.

Безрецидивная 3-летняя выживаемость среди пациентов, получивших органосохраняющее лечение, в группе ТРТ составила 46,7 %, в группе ТРХТ – 60,6 %, в группе ТРХТ с применением МЗ – 75,0 %. Статистических различий между 1-й и 2-й группами ($p = 0,1$), между 1-й и 3-й группами ($p = 0,1$), а также между 2-й и 3-й группами ($p = 0,6$) не наблюдалось.

Обсуждение

До 70-х годов прошлого столетия стандартом лечения злокачественных опухолей анального канала являлся хирургический метод лечения. При возникновении локализованных форм опухолей были попытки выполнить локальную экцизию опухоли, а при распространенных формах опухолей применяли брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки [3–6]. Общая выживаемость при одном хирургическом лечении достигала 27–71 %, безрецидивная 25–35 % [7, 8]. Как и при многих других злокачественных новообразованиях, присутствие регионарных метастазов ухудшает прогноз заболевания [9–11]. В настоящее время хирургическое лечение рака анального канала оставлено для рецидивных опухолей или при неудовлетворительном результате комбинированного химиолучевого лечения и продолженном росте опухоли. Результаты исследования данных пациентов ограничены немногочисленными публикациями. Общая 5-летняя выживаемость наблюдается у 40 % больных данной группы [12]. После открытия рентгеновского излучения лучевая терапия стала применяться для опухолей наружной локализации. Плоскоклеточный рак относится по классификации Paterson, предложенной еще в 1938 г., к умеренно радиочувствительным опухолям [13]. Дистанционная лучевая терапия как единственный метод лечения или в комбинации с операцией при раке анального канала улучшила результаты, но уровень локального рецидивирования оставался высоким и достигал 68 % [14]. Наряду с дистанционной лучевой

терапией применялись контактные методики облучения, такие как высокодозная интерстициальная брахитерапия (high-dose rate (HDR) или импульсная интерстициальная брахитерапия (pulsed-dose rate (PDR)). Пионерами в изучении лучевой интерстициальной брахитерапии при анальном раке были французские врачи. Доктор Папиллон с коллегами из Лиона в 1983 г. доложил о брахитерапии с помощью иридиевых игл при анальном раке, и его результаты были воспроизводимы многими авторами [15, 16]. Безрецидивная 5-летняя выживаемость при проведении интерстициальной брахитерапии колебалась от 65 до 75 % [17, 18], а для местно-распространенных опухолей и при регионарных метастазах не превышала 50 % [19, 20]. В настоящее время внутриволостная и интерстициальная брахитерапия используется как компонент различных схем комплексного лечения плоскоклеточного рака анального канала. Работы Нормана Д. Нигро, опубликованные в 1974 г., который показал объективные преимущества химиолучевой терапии, возможность сохранения сфинктерного аппарата у большинства пациентов, послужили основанием перехода к комбинированному химиолучевому лечению как методу выбора в лечении плоскоклеточного рака анального канала [21]. В Европе и США опубликованы данные 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.) [22–29]. Все исследования посвящены изучению схем химиолучевого лечения плоскоклеточного рака анального канала с применением препаратов 5-фторурацила и митомицина С и различных доз и длительности лучевой терапии. Данные по общей выживаемости при плоскоклеточном раке анального канала колеблются от 65 до 89 %, а безрецидивная выживаемость достигает 75 % [24–26, 29], что сопоставимо с данными нашего исследования. В лечении плоскоклеточного рака вульвы, полового члена,

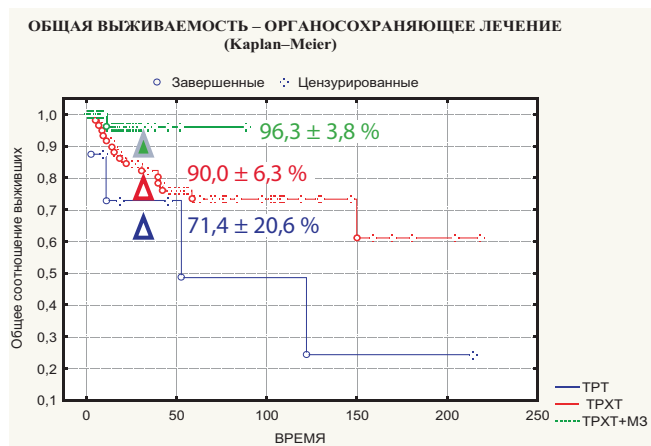


Рис. 1. Общая 3-летняя выживаемость у пациентов, получивших органосохраняющее лечение



Рис. 2. Безрецидивная 3-летняя выживаемость у пациентов, получивших органосохраняющее лечение

пищевода, головы и шеи имеются сообщения о применении препаратов платины и блеомицина как в сочетании, так и в моноварианте [30–33]. Препараты платины в комбинированном лечении плоскоклеточного рака анального канала как альтернативная схема лечения показали приемлемый уровень переносимости и эффективности, и поэтому схемы на основе платины рекомендованы при лечении метастатического плоскоклеточного рака [34].

В России крупные многоцентровые исследования, посвященные плоскоклеточному раку анального канала, отсутствуют в связи с редкостью заболевания и отсутствием определенной единой тактики лечения. Одно из главных онкологических учреждений, ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, в изданном в 2010 г. алгоритме диагностики и лечения злокачественных новообразований, утвержденном Минздравсоцразвития России, в главе, посвященной лечению рака анального канала, дает рекомендацию к проведению лучевой терапии как единственного лечения для I–III стадий, оставляя назначение химиотерапевтического лечения для лечения пациентов с метастатическим анальным раком [35]. Опыт Государственного научного центра колопроктологии, опубликованный в монографии «Опухоли анального канала и перианальной области», подтверждает, что применение схем лечения с препаратами фторурацила как индукционной химиотерапии перед курсом лучевой терапии (5-фторурацил в продленной инфузии – схема FUMIRT), а также при сочетании применения с лучевой терапией (капецитабин – схема Xel-RT) отличается приемлемым профилем токсичности и увеличивает частоту полного регресса опухоли [36]. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) имеется сообщение, которое было опубликовано в 2002 г., о хирургическом лечении плоскоклеточного рака анального канала как методе выбора [37]. В настоящее время мы не встретили упо-

минаний в литературе о проведенных исследованиях, посвященных оценке эффективности сочетанной схемы химиотерапии с применением препаратов платины и блеомицина и лучевой терапии с сочетанным использованием радиомодификаторов лучевого воздействия для лечения рака анального канала, кроме исследований, проведенных в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. В отделении проктологии с 90-х годов XX века проводится комбинированное химиолучевое лечение с применением комбинации препаратов платины, блеомицина и гипертермии как радиомодификатора. Доказана эффективность комбинированного лечения сочетанным применением данной комбинации химиопрепаратов с лучевой терапией и гипертермией в работах наших сотрудников [2, 38]. На наш взгляд, концепция сочетанной радиосенсибилизации с отчетливо доказанной эффективностью при лечении рака других локализаций [39] будет эффективной при ее реализации в лечении плоскоклеточного рака анального канала, как показало наше исследование.

Результаты лечения группы больных плоскоклеточным раком анального канала без отдаленных метастазов с применением двух радиомодификаторов лучевого воздействия (гипертермии и электроноакцепторного соединения МЗ) и системной комбинированной химиотерапии, полученные в отделении проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, характеризуются приемлемой переносимостью и позволяют обеспечить высокие 3-летние показатели общей и безрецидивной выживаемости и достичь органосохраняющего лечения у 93,6 % пациентов. Созданный вариант комбинированного лечения позволяет с оптимизмом смотреть на перспективу дальнейшего улучшения результатов лечения этого тяжелого контингента больных, обеспечив тем самым высокий уровень социальной и трудовой реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;19(Прил. 1).
2. Малихов А.Г. Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
3. Ryan D.P., Compton C.C., Mayer R.J. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792–800.
4. 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.
5. Giuliano A., Palefsky J. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. *EUROGIN*, Nov 10, 2008. Nice, France. Abstr. SS19–7a.
6. Pintor M.P., Northover J.M., Nicholls R.J. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989;76:806–10.
7. Boman B.M., Moertel C.G., O'Connell M.J. et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;54:114–25.
8. Cummings B.J. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for anal cancer. *Semin Oncol* 1992;19:102–8.
9. Scholefield J.H., Nugent K.P. Anal cancer. Position statement of the association of coloproctology of Great Britain and Ireland introduction. *Colorectal Dis* 2011 Feb;13(Suppl 1):1–2.
10. Deans G.T., McAleer J. J., Spence R.A. Malignant anal tumours. *Br J Surg* 1994;81:500–8.
11. Homsí J., Garrett C. Melanoma of the anal canal: a case series. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1004–10.
12. Fuchshuber P.R., Rodriguez-Bigas M., Weber T., Petrelli N.J. Anal canal and

- perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg* 1997;185:494–505.
13. Иванкова В.С., Демина Э.Д. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии. К.: Здоров'я, 2012. 192 с.
14. Gretschel S., Warnick P., Bembenek A. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in epidermoid carcinoma of the anal canal. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(8):890–4.
15. Deniaud-Alexandre E., Touboul E., Tirt E. et al. Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1259–73.
16. Grabenbauer G.G., Kessler H., Matzel K.E. et al. Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1742–51.
17. Allal A., Kurtz J.M., Pipard G. et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:59–66.
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;17:1161–69.
19. Sandhu A.P., Symonds R.P., Robertson A.G. et al. Interstitial iridium-192 implantation combined with external radiotherapy in anal cancer: ten years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:575–81.
20. Touboul E., Schlienger M., Buffat L. et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1994;73:1569–79.
21. Nigro N.D., Vaitkevicius V.K., Considine B.Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. 1974. *Dis Colon Rectum* 1993 Jul;36(7):709–11.
22. 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;27:1116–21.
23. 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;15:2040–9.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Peiffert D., Gerard J.P., Ducreux M. et al. 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* 2008;88(suppl 2):S20, abstr 65.
29. Lim F., Glynn-Jones R., Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2011;37(7):520–32.
30. Israel L., Aguilera J., Soudant J. et al. Bleomycin and cis-platinum with or without mitomycin C in 110 previously untreated patients with head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1983 Jun;6(3):305–11.
31. Wagenaar H.C., Colombo N., Vergote I. et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable, squamous-cell carcinoma of the vulva: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gynecol Oncol* 2001 Jun;81(3):348–54.
32. Smith H.O., Stringer C.A., Kavanagh J.J. et al. Treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix with mitomycin-C, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1993 Jan;48(1):11–5.
33. Sadek H., Azli N., Wendling J.L. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 1990 Oct 15;66(8):1692–6.
34. Marshall D.T., Thomas C.R. Carcinoma of the anal canal. *Oncol Rev* 2009;3:27–40.
35. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. В.И. Чиссова. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2010. С. 162–170.
36. Шельгин Ю.А., Нечушкин М.И., Рыбаков Е.Г. Опухоли анального канала и перианальной кожи. М.: Практическая медицина, 2011. 128 с.
37. Мельников О.Р. Диагностика, клиника и лечение рака анального канала. *Практическая онкология* 2002;3(2):136–44.
38. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М. Злокачественные опухоли анального канала. М., 1997.
39. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. М., 2011.