

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 oncovalery@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 одно-временной 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 терморадиксимиотерапии или появлением локально-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 внутристеночное 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 бариер 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, подвержаемого 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 самое 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 OBI (On-Board Imager) – системы портальной 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 сверхвысоко-частотном 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/м² 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/м² (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 OBI.

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

1. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М. Злокачественные опухоли анального канала. М., 1997. С. 12.
2. 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.
3. Ткачев С.И., Барсуков Ю.А., Глебовская В.В. Патент РФ № 2427399 Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала.
4. Аминев А.М. Руководство по проктологии. Т. 1. Куйбышев, 1965. С. 518.
5. Singh R., Nime F., Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. Cancer 1981;48(2):411—5.
6. Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Л.: Медгиз, 1952. С. 336.
7. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: anal carcinoma. V. 1. 2013. URL: <http://www.nccn.org> (дата обращения 01.02.2013).
8. Brown G., Dighe S., Taylor F. Clinical staging: CT and MRI. Current Clinical Oncology: Rectal Cancer. Springer, 2010. P. 21—35.
9. 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 intensification 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.