



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке анального канала.

R. Glynne-Jones<sup>1</sup>, J. M. A. Northover<sup>2</sup> & A. Cervantes<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mount Vernon Centre for Cancer Treatment, Northwoo;

<sup>2</sup>St Marks Hospital, Harrow, UK;

<sup>3</sup>Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain

## Заболеваемость

- Эпителиальный рак анального канала является редко встречаемой патологией, требующей комплексного подхода квалифицированных специалистов. Ежегодная заболеваемость продолжает расти и составляет 1 случай на 100 тыс. чел. в год. Рак анального канала чаще всего выявляется среди женского населения. В 1980-х годах в США 5-летняя выживаемость составляла 62% и практически не изменилась за последние десятилетия.

## Этиология и патогенез

- Заболеваемость раком анального канала тесно связано с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). При проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР), геном ВПЧ определяется в 80-85% случаев. Другими важными факторами риска являются наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), иммуносупрессия у реципиента после трансплантации органов и курение. Такие факторы, как диета, хронические воспалительные заболевания и геморрой, не приводят к развитию эпителиального рака анального канала.
- У больных раком анального канала чаще встречаются первичные (опухоль женских половых органов, лимфомы и лейкеозы) и вторичные (легкого, мочевого пузыря, вульвы, влагалища и молочной железы) злокачественные опухоли. Вероятно, это связано с наличием генетических предпосылок к развитию этих новообразований, в тоже время доказано, что развитие многих синхронных и метасинхронных эпителиальных опухолей связано с инфицированием ВПЧ.
- Спектр опухолевых изменений в пределах анального канала и вокруг него включает 3 степени доброкачественной внутриэпителиальной неоплазии (АIN) и инвазивные злокачественные опухоли.
- Внутриэпителиальная неоплазия анального канала (АIN) условно подразделяют на 3 степени. АIN выявляется у 30%-40% мужчин, занимающихся гомосексуализмом. Последовательный переход анальной внутриинвазивной неоплазии 1-2 степени в 3 степень, так же как появление инвазивной злокачественной опухоли из АIN 3 у иммунокомпетентных больных встречается редко. В то время как развитие этих опухолей характерно для пациентов с иммуносупрессией, при выявлении серопозитивного ВИЧ, низком количестве CD4, присутствии в сыворотке антител к ВПЧ и при проведении терапевтической иммуносупрессии.
- Анальный канал начинается аноректальным соединением и заканчивается переходной складкой. В середине анального канала располагается зубчатая линия, соединяющая 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. Переходная складка образована пигментированной кожей, окружающей отверстие анального кольца и распространяющейся вокруг этой зоны ≈ на 5 см.

- В разных отделах анального канала выделяют несколько путей лимфооттока. Проксимально лимфа оттекает в параректальные лимфатические узлы и по ходу нижней брыжеечной артерии. Лимфа из средних отделов выше зубчатой линии оттекает к внутренним половым лимфатическим узлам и к внутренним подвздошным. Лимфа ниже зубчатой линии и кожи перианальной области собирается в паховые, бедренные и наружные подвздошные лимфатические узлы.

## **Диагноз**

- Ранний рак анального канала выявляется случайно при удалении полипа заднего прохода. При более распространенном процессе опухоль определяется в дистальных отделах канала и характеризуется такими признаками, как наличие опухолевых масс, нелеченная язва, боли, кровотечения, зуд, выделения из заднего прохода и недержание каловых масс. Часто опухоль обнаруживается при пальпации самим пациентом. Сомнительные участки должны всегда подвергаться биопсии.
- Значимые данные анамнеза обязательно должны быть тщательно собраны для выявления симптомов и предрасполагающих факторов. Ректоскопия и обследование под наркозом облегчают взятие биопсии и оценку связи с окружающими анатомическими структурами. Гистологическое подтверждение диагноза является обязательным.
- В большинстве случаев опухоли заднего прохода характеризуются высокой дифференцировкой в отличие от опухолей самого анального канала. Определение степени дифференцировки затруднено гетерогенностью клеточной популяции особенно в опухолях больших размеров. Именно поэтому биопсия опухолей в определенной зоне не всегда объективно отражает степень дифференцировки всей опухоли. Считается, что высокодифференцированные опухоли относятся к группе плохого прогноза, однако это не было подтверждено при проведении многофакторного анализа.
- По гистологической классификации выделяют базалоидный, переходноклеточный, перстневидноклеточный и клоакогенный варианты опухоли, которые не оказывают влияния на характер лечения. Некоторые авторы утверждают, что при базалоидном гистологическом варианте выше риск появления метастазов по сравнению с плоскоклеточным.

## **Стадирование и факторы риска**

- Поскольку рак анального канала характеризуется медленным естественным течением и низкой частотой отдаленного метастазирования, то чаще всего основным видом лечения является локорегиональное.
- Для определения местоположения, размеров опухоли и вовлечения в процесс лимфатических узлов, общий осмотр больного обязательно должен включать пальцевое исследование прямой кишки и гинекологический осмотр у женщин. Внимательная клиническая оценка паховых лимфатических узлов имеет важное значение. Общий осмотр считается наиболее информативным, если проводится под общим наркозом; полный комплекс исследований для проведения адекватного стадирования описан ниже. Оценка первичного очага включает МРТ малого таза, отдаленные метастазы оцениваются по данным КТ грудной клетки и брюшной полости.
- Рак анального канала — достаточно редко встречаемое заболевание, поэтому выявить факторы, влияющие на результаты лечения и продолжительность жизни с помощью многофакторного анализа, оказались непростой задачей. Роль факторов прогноза при раке заднего прохода была изучена в одном из четырех рандомизированных исследований, где отметили, что изъязвление кожи, пол и поражение лимфатических узлов имеет прогностическое значе-

ние, в отличие от размера самой опухоли. Мы подчеркиваем, что требуется дальнейшее изучение и оценка прогностических факторов. В исследованиях EORTC 22861 и RTOG9811 было представлено несколько гипотез, базирующихся на оценке размера опухоли и поражения лимфатических узлов, которые могут оказывать влияние на прогноз больного, но все же, значение этих факторов должно быть подтверждено в других крупных исследованиях.

- Для оценки по клинической классификации TNM необходимо точное определение размера опухоли (T стадия), поражения региональных лимфатических узлов (N) и отдаленного метастазирования (M).
- При оценке регионарного метастазирования имеет значение расстояние, на котором располагаются пораженные лимфатические узлы, чем их количество (таблица №1). Характер лимфогенного метастазирования различен при раке самого анального канала и переходной складки.
- Резекция с отступом на 4-5 см от опухоли уменьшает риск развития рецидива.
- Регрессия опухоли более 80% после проведения первичного химиолучевого лечения может служить прогностически значимым признаком, влияющим на продолжительность жизни без колостомы и безрецидивную выживаемость.
- Антиген плоскоклеточной аденокарциномы (SCCAg) является опухолевым маркером, непосредственно экспрессируемый карциномой анального канала. Однако его клиническая значимость при диагностике и наблюдении остается спорной. В последнем исследовании, проведенном в Великобритании, предположили, что начальный уровень SCCAg до лечения зависит от размера опухоли и поражения лимфатических узлов и может оцениваться при планировании объема лучевой терапии.
- Пациенты обязательно должны быть обследованы для исключения инфекции, предрасполагающей к развитию рака анального канала и другим злокачественным опухолям.
- До начала лечения пациентам проводится общий осмотр, оценка почечной функции и других сопутствующих заболеваний.
- Больным женщинам обязательно обследование шейки матки, влагалища и вульвы и скрининговые обследования для выявления рака шейки матки, вульвы и влагалища (для мужчин — рака полового члена) в связи с канцерогенным воздействием ВПЧ при этих видах опухоли.
- Тест для выявления ВИЧ-инфекции рекомендовано проводить больным, образ жизни которых может привести к заражению ВИЧ инфекцией.
- Курение усиливает явления токсичности и может привести к снижению времени до прогрессирования и продолжительности жизни без колостомы. Необходимо попытаться убедить пациентов бросить курить до начала лечения.
- Для сохранения фертильности следует обсудить вопрос о консервации спермы у больных мужского пола до начала лечения.
- Женщин в пременопаузальном периоде следует информировать о возможной потере фертильности; у женщин в раннем менопаузальном периоде может быть проведена адекватная гормонозаместительная терапия.
- Наложение колостомы показано больным с трансмуральным поражением влагалища (при риске развития заднепроходно-влагалищного свища) или неудержанием кала.
- К доступным инструментальным методам обследования относятся КТ, МРТ, транс-анальное ультразвуковое обследование и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Комплексное обследование позволяет оценить размер первичного очага, включая вовлечение в процесс других структур, пораженные лимфатические узлы и отдаленные метастазы.
- Стоит отметить, что определение точного числа пораженных локорегиональных лимфатических узлов оказывается непростой задачей. Обычно пораже-

ние лимфатических узлов определяется клинически при пальпации, но при использовании так называемой техники просветления при исследовании гистологического препарата, почти половина всех пораженных лимфатических узлов <5 см в диаметре.

- Пациентам необходимо выполнить КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза для выявления отдаленных метастазов болезни.
- В настоящее время МРТ считается методом выбора для оценки локорегионарных проявлений болезни, однако, при очагах небольшого размера эффективно проведение ультразвукового исследования.
- В действующем руководстве Национальной Онкологической Сети (NCCN) рекомендовано выполнение ПЭТ/КТ с использованием фтордезоксиглюкозы [F<sup>18</sup>], поскольку данный метод является высокочувствительным для выявления пораженных лимфатических узлов и высокоспецифичным у иммунокомпетентных больных.

## **Первичное лечение**

### **Хирургическое лечение**

- До середины 1980-х годов хирургия являлась основным методом лечения рака анального прохода. Местное иссечение опухолевой ткани до сих пор используется при опухолях анального края небольшого размера, которые имеют сходство с опухолями кожи других областей тела. Однако этот метод не показал своей эффективности при опухолях небольшого размера в области самого анального канала. Брюшно-анальная резекция являлась основным методом хирургического лечения для всех остальных типов опухоли. Оперативное лечение приводило к неблагоприятным исходам больше чем в половине случаев, и 5-летняя выживаемость составляла около 50%-70%.
- Хирургическое иссечение опухоли остается стандартом для T1 опухолей анального края (то есть при выполнении адекватного хирургического вмешательства не затрагивается функция сфинктера).

### **Лучевая и системная терапия**

- Данные рекомендации основываются на результатах трех исследований I фазы, 13 — II фазы и 6 исследований III фазы (EORTC 22861, UKCCCR ACT I, RTOG 87-04, RTOG 98-11, ACCORD-03, CRUC ACT II).
- Для опухолей небольшого размера (T1) некоторые исследователи предлагают использовать дистанционную лучевую терапию, с последующим локальным облучением ложа опухоли или проведение внутритканевой брахитерапии.
- В противоположность выше сказанному, Nigro с соавт. и Cummings с соавт. сообщили об эффективном использовании химиолучевой терапии с добавлением митомидина С и 5-фторурацила при опухолях небольшого размера.
- Последующее исследование второй фазы с использованием химиолучевого лечения продемонстрировало эффективность при относительно низких суммарных дозах (СОД 30-45 Гр) в комбинации с митомидином и 5-фторурацилом.
- Рандомизированные контролируемые исследования, проводимые в Европе, показали, что одномоментное проведение химиолучевого лечения эффективнее использования только одной лучевой терапии.
- Европейские исследования рекомендуют 6-недельный интервал между окончанием химиолучевого лечения с СОД 45 Гр и дополнительным облучением ложа опухоли (СОД 15 Гр).
- В дальнейшем исследовании EORTC использовались продленные венозные инфузии, с сокращением интервала между курсами до 2 недель.

- В исследовании III фазы RTOG сравнивалась химиотерапия 5-фторурацилом и комбинации 5-фторурацилом и митомицином С с одномоментным проведением лучевой терапией (СОД составила 48 Гр). У больных с недостаточным противоопухолевым эффектом без промежуточного интервала проводилась лучевая терапия на ложе опухоли (СОД 9 Гр). Это исследование подтвердило превосходство комбинации митомидина С и 5-фторурацила.
- В пилотном исследовании UK ACT II предложено использование трехкомбинантной схемы химиотерапии (митомидин С, 5-фторурацил и цисплатин). Данный режим связан с плохой переносимостью, что не позволило провести исследования III фазы.
- Остается неясным, будет ли влиять на результаты лечения увеличение лучевой дозы более 50 Гр у пациентов с местнораспространенным раком анального канала, особенно у больных с запланированным интервалом между этапами лучевой терапии.
- Неоадьювантная химиотерапия неэффективна ни при локорегиональных, ни при отдаленных проявлениях болезни, а продолжительность жизни без колостомы значительно снижается. Использование неоадьювантной химиотерапии не следует проводить вне рамок клинических исследований [I].
- В исследовании UK ACT II использовалась длительная лучевая терапия с СОД равной 50,4 Гр в течение 28 дней, и не было показано различий в продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости при замене митомидина С на цисплатин.

## Рекомендации

- Местное иссечение опухоли может быть проведено при высокодифференцированных опухолях анального края небольшого размера (T1N0), то есть <2 см в диаметре, без признаков поражения лимфатических узлов [III]. При большем размере первичного очага увеличивается риск вовлечения регионарных лимфатических узлов.
- Комбинированное лечение, включающее химиолучевую терапию с использованием 5-фторурацила и митомидина С рекомендуется использовать в качестве первой линии лечения при всех других случаях. При неэффективности данного режима может быть использовано паллиативное хирургическое лечение. Суммарные дозы при проведении лучевой терапии составляет 45-50 Гр в первой фазе лечения, при высоких дозах необходимо планировать интервал в лечении, что способствует заживлению кожных покровов.
- Комбинация 5-фторурацила и митомидина С в комбинации с лучевой терапией предпочтительнее, чем режимы с использованием 5-фторурацила и цисплатина, митомидина С и цисплатина, монотерапия или использование трех цитостатических агентов.
- Непрерывное лечение, с отсутствием интервалов между курсами, радиобиологически считается наиболее эффективным режимом лечения [III]. Лучевая терапия с СОД 45-50 Гр без интервала между фракциями рекомендуются при T1-2N0 стадии болезни.
- Высокие суммарные дозы лучевой терапии необходимы при распространенной опухоли и при планировании интервалов между фракциями. На данный момент сложно дать четкие рекомендации какой вид лучевой терапии лучше использовать после подведения СОД более 50 Гр (основываясь на сравнениях между собой различных фракционных доз с или без интервала между фракциями в различных исследованиях) .
- Описание полей облучения не входит в задачу данной статьи. В Европе существуют различные методики проведения лучевой терапии, и все они преследуют цель осуществить влияние на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы высокими дозами лучевой терапии.

- Паховые лимфатические узлы следует включать в поля облучения в любом случае, даже если отсутствуют явные признаки их поражения. Частота вовлечения лимфатических узлов возрастает пропорционально увеличению объема первичной опухоли и, и встречается в 20% случаев у больных с Т3 стадией. Однако некоторые клиницисты облучают неизмененные паховые лимфатические узлы только в определенных условиях (например, при Т3-4 стадии болезни, расположении первичной опухоли в самом анальном канале, при образовании, располагающемся на расстоянии  $\leq 1$  см от отверстия заднего прохода или при поражении тазовых лимфатических узлов (по данным КТ или МРТ)).
- Некоторые авторы прибегают к выполнению ПЭТ для определения требуемой дозы для облучения паховых лимфатических узлов. ПЭТ-позитивные лимфатические узлы рассматриваются как пораженные, но бессимптомное поражение не может быть исключено даже при ПЭТ негативном ответе. Предполагается, что суммарная доза на эту область равная 36 Гр будет достаточной при ПЭТ-негативных лимфатических узлах, даже если они увеличены по данным КТ. Однако специфичность ПЭТ остается до конца неизученной, поскольку обычно при раке анального канала не прибегают к хирургическому лечению.
- Последние исследования показали, что частота возникновения острой и отсроченной токсичности может снижаться при использовании современной техники лучевой терапии.

### **Химиолучевая терапия после проведения хирургического лечения**

- Проведение послеоперационной химиолучевой терапии следует рассматривать у больных при нерадикально выполненной операции удаления полипа кожных покровов перианальной области, или при узких краях резекции и невозможности выполнения повторного иссечения опухоли. Другим показанием к проведению химиолучевой терапии является обнаружение опухолевых клеток в краях резекции.

### **Токсичность и заместительная терапия во время лучевой терапии**

- Пациентов не следует оставлять без наблюдения, оценивать биохимические показатели и показатели крови при введении митомицина, поскольку химиолучевое лечение обладает высоким риском развития гематологической токсичности.
- Следует информировать больных об отрицательном влиянии курения до начала химиолучевого лечения. Курение может усилить проявления острой токсичности во время лечения и снизить продолжительность жизни без рецидива и продолжительность жизни без колостомы. Необходимо убедиться, что пациент бросил курить до начала лечения.
- Переносимость лечения может быть улучшена при приеме антибиотиков, противогрибковых, противорвотных, обезболивающих, препаратов по уходу за поверхностью кожи, препаратов по нутритивной поддержке и работе с психологом.
- После проведения лечения у женщин ведущих активную половую жизнь рекомендовано использование вагинальных расширителей.

### **Оценка эффективности**

- Клиническую оценку следует производить через 6-8 недель после завершения лечения. К этому времени в 60%-85% будет достигнут полный клинический ответ. В клиническую оценку входит обязательное пальцевое исследование прямой кишки и тщательное обследование паховых областей.
- Метод МРТ может использоваться для полноценной клинической оценки и служить полезной отправной точкой для оценки динамики заболевания в процессе лечения.

- При выявлении частичной регрессии тщательное наблюдение за пациентами может привести к подтверждению полной регрессии через 3-6 месяцев. В этой ситуации решение вопроса о проведении паллиативного хирургического лечения может быть отложено.
- При взятии биопсии следует учитывать риск развития некроза в зоне облучения.
- Остаточная или рецидивная опухоль должны быть подтверждены гистологически до принятия решения о проведении радикальной хирургической операции.
- Полный противоопухолевый эффект на лечение по данным ПЭТ/КТ через 8 недель после химиолучевого лечения предсказывает благоприятный исход лечения.

### **Наблюдение**

- Пациенты с достижением полной ремиссии через 8 недель после лечения должны наблюдаться каждые 3-6 месяцев в течение 2-х лет, и каждые 6-12 месяцев до пяти лет. Клиническое обследование включает пальцевое обследование прямой кишки и пальпацию паховых лимфатических узлов.
- Возникновение локорегиональных рецидивов встречается чаще, чем прогрессирование за счет отдаленных метастазов. Остается сомнительным вопрос о необходимости регулярного выполнения КТ для выявления отдаленных метастазов у больных, находящихся вне исследовательских программ, поскольку не было выявлено преимуществ в лечении при выполнении хирургической резекции метастазов колоректального рака.

### **Качество жизни**

- Данные по изучению качества жизни этих пациентов не многочисленны и производят впечатление относительно удовлетворительного качества жизни за исключением пациентов с явным ухудшением функции сфинктера. Полноценное функционирование сфинктера сохраняется у большинства больных (56%). Необходимо делать дальнейшие попытки по изучению качества жизни и выявление поздних последствий лечения.

### **Альтернативные методы лечения**

- Пациентам с развитием местно резистентной формы болезни или прогрессированием следует рассмотреть вопрос о проведении паллиативной хирургической операции в объеме брюшно-анальной резекции.
- Перед тем как прибегнуть к хирургическому лечению, рекомендовано выполнить биопсию и оценить распространение метастатической болезни. ПЭТ/КТ имеет особое значение для выявления отдаленных метастазов перед выполнением операции.
- Хирургическое лечение с последующей химиолучевой терапией являются сложной проблемой и могут потребовать привлечения специалистов других областей, включая урологов, гинекологов и пластических хирургов.

### **Паллиативное лечение**

- Сохранным больным с клинически выраженной метастатической болезнью или рецидивом, которым не может быть показано проведение хирургического лечения, рассматривается вопрос о проведении химиотерапии в комбинации цисплатина и 5-фторурацила. Существуют также другие альтернативы. Однако достижение полных ответов встречается достаточно редко, а продолжительность ответа на лечение не высокая.



**Таблица №1. TNM классификация рака анального канала.**

<b>Tx</b>	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
<b>Tis</b>	Преинвазивная карцинома (карцинома in situ)
<b>T1</b>	Опухоль до 2 см в наибольшем измерении
<b>T2</b>	Опухоль до 5 см в наибольшем измерении
<b>T3</b>	Опухоль более 5 см в наибольшем измерении
<b>T4</b>	Опухоль прорастает в соседние органы (влагалище, уретру, мочевой пузырь, крестец) при раке анального канала Опухоль прорастает в внутренние ткани (скелетные мышцы и хрящевую ткань) при раке анального края
<b>N</b>	Поражение региональных лимфатических узлов (околопрямокишечных, внутренних подвздошных и паховых)
<b>N0</b>	Нет признаков метастатического поражения региональных лимфатических узлов
<b>N1</b>	Метастазы в околопрямокишечные лимфатические узлы
<b>N2</b>	Метастазы в внутренние подвздошные и/или паховые лимфатические узлы с одной стороны
<b>N3</b>	Метастазы в околопрямокишечных и/или внутренние подвздошные или паховые лимфатические узлы
<b>M0</b>	Нет признаков отдаленных метастазов
<b>M1</b>	Имеются отдаленные метастазы

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Engstrom PF, Amoletti JP, Benson AB et al. NCCN Practice Guidelines: Anal Cancer Version 2. 2009 (08/19/09). Available at [www.nccn.org/professionals/physician](http://www.nccn.org/professionals/physician) (last accessed 27 Sept 2009).
2. Guidelines for the management of colorectal cancer issued by the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland; 3rd edn, 2007.
3. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 2–9.
4. Glynne-Jones R, Northover J, Oliveira J. ESMO Guidelines Working Group. Anal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): 57–60.
5. Poggi MM, Suh WW, Saltz L et al. ACR appropriateness criteria on treatment of anal cancer. *J Am Coll Radiol* 2007; 4: 448–456.
6. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist* 2007; 12: 524–534.
7. Das P, Crane C, Ajani J. Current treatment of localized anal carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 396–400.
8. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 2–9.
9. Buchs NC, Allal AS, Morel P, Gervaz P. Prevention, chemoradiation and surgery for anal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 483–489.
10. Eng C, Pathak P. Treatment options in metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9(4-6): 400–407.
11. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE 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: 624–631.
12. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1350–1358.
13. Schofield JH, Castle MT, Watson NFS. Malignant transformation of high-grade anal intra-epithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92: 1133–1136.
14. Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92: 277–290.
15. Shepherd NA, Scofield JH, Love SB et al. Prognostic factors in anal squamous carcinoma: a multi variant analysis of clinical, pathological and flow cytometric parameters in 235 cases. *Histopathology* 1990; 16: 545–555.

16. Das P, Bhatia S, Eng C et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2007; 68: 794–800.
17. UKCCCR Anal Cancer Working Party. Epidermoid Anal Cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin C. *Lancet* 1996; 348: 1049–1054.
18. 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: 2040–2049.
19. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. (eds): *Staging Manual AJCC*, 6th edn. New York: Springer 2002; 125–130.
20. Touboul E, Schlienger M, Buffat L et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994; 73: 1569–1579.
21. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1116–1121.
22. Swampillai A, Williams M, Osborne M et al. A single-center study of the utility of squamous cell carcinoma antigen (SCCAg) levels in epidermoid carcinoma of the anal canal and margin (ECACM) treated with chemoradiation (CRT). *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): Abstr 4117.
23. Mai SK, Welzel G, Haegeler V, Wenz F. The influence of smoking and other risk factors on the outcome after chemoradiotherapy for anal cancer. *Radiat Oncol* 2007; 2: 30.
24. Engstrom PF, Amoletti JP, Benson AB et al. NCCN Practice Guidelines: Anal Cancer Version 2. 2009 (08/19/09). Available at [www.nccn.org/professionals/physician](http://www.nccn.org/professionals/physician) (accessed 27 Sept 2009).
25. Nigro ND, Seydel HG, Considine B Jr et al. Combined radiotherapy and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983; 51: 1826–1829.
26. Cummings BJ, Keane TJ, OSullivan B, Wong CS et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1115–1125.
27. Bosset JF, Roelofsen F, Morgan D et al. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of fluorouracil in locally advanced anal carcinomas: results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 45–51.
28. Crehange G, Bosset M, Lorchel F et al. Combining cisplatin and mitomycin with radiotherapy in anal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2006; 50: 43–49.
29. Flam M, John M, Pajak TF 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: 2527–2539.
30. James RD, Cunningham D, Davidson N et al. Chemoradiation and maintenance chemotherapy for patients with anal carcinoma: A phase II trial of the UK Co-ordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) Anal Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000; Proceedings of ASCO 268a (Abstract 1045): 19.
31. John M, Pajak T, Flam M et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 205–210.
32. Konski A, Garcia M, John M et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 114–118.
33. Conroy T, Ducreux M, Lemanski C. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): definitive analysis of the intergroup ACCORD-03 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15s): (Part I of II): 176s (Abstr 4033).
34. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 199: 1914–1921.
35. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. US Intergroup Anal Carcinoma Trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1116–1121.
36. Matzinger O, Roelofsen F, Mineur L et al. for the EORTC Radiation Oncology and Gastrointestinal Tract Cancer Groups. Mitomycin C with continuous fluorouracil or with cisplatin in combination with radiotherapy for locally advanced anal cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II study 22011–40014). *Eur J Cancer* 2009 Jul 28. [Epub ahead of print].
37. James R, Meadows H, Wan S ACT. II: the second UK phase III anal cancer trial. *Clin Oncol* 2005; 17: 364–366.
38. James R, Wan S, Glynne-Jones R et al. A randomised trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus. *Proc ASCO. J Clin Oncol* 2009; 27 (18S, part II of II): 797s (Abstr LBA-4009).
39. Mai SK, Welzel G, Hermann B et al. Can the radiation dose to CT-enlarged but FDG-PET-negative inguinal lymph nodes in anal cancer be reduced? *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 254–259.
40. Vuong T, Devic S, Belliveau P et al. Contribution of conformal therapy in the treatment of anal canal carcinoma with combined chemotherapy and radiotherapy: results of a phase II study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2003; 56: 823–831.

41. Salama JK, Mell LK, Schomas DA et al. Concurrent chemotherapy and intensitymodulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4581–4586.
42. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F et al. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 180–186.
43. Allal AS, Sprangers MAG, Laurence F et al. Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinoma treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Br J Cancer* 1999; 80: 1588–1594.
44. Vordermark D, Sailer M, Flentje M et al. Curative intent radiation therapy in anal carcinomas: quality of life and sphincter function. *Radiother Oncol* 1999; 52: 239–243.
45. Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF et al. Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 605–614.
46. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ et al. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 478–483.
47. Eng C, Pathak P. Treatment options in metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9: 400–407.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2009 г.  
Обновленная версия: февраль 2010 г.  
Перевод с английского: А. С. Тюляндина