

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА И КОЖИ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Коллектив авторов: Бесова Н. С., Глебовская В. В., Горбунова В. А., Гордеев С. С., Мамедли З. З., Ткачев С. И., Федянин М. Ю.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-363-370

Ключевые слова: рак, анальный канал, кожа периаанальной области, химиотерапия, химиолучевая терапия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ

Стадирование рака анального канала и периаанальной кожи должно проводиться по системе TNM (8 редакция, 2017 г.) (табл. 1). Стадирование по параметрам T и N (табл. 2) осуществляется на основании данных МРТ малого таза. Рак периаанальной кожи определяется как опухоль, располагающаяся в пределах 5 см от анодермальной линии.

Таблица 1. Характеристика параметров системы TNM

	7-я редакция TNM	8-я редакция TNM
T (характеристика первичной опухоли)		
Tx	Невозможно оценить первичную опухоль	Невозможно оценить первичную опухоль
T0	Первичная опухоль не определяется	
Tis	Рак in situ	Рак in situ, болезнь Боуэна или анальная интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени (HSIL1/AIN 2-32)
T1	Опухоль ≤2 см в наибольшем измерении	Опухоль ≤2 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль >2 см, но ≤5 см в наибольшем измерении	Опухоль >2 см, но ≤ 5 см в наибольшем измерении
T3	Опухоль >5 см в наибольшем измерении	опухоль > 5 см в наибольшем измерении
T4	Опухоль любого размера с инвазией в соседние органы (влагалище, уретра, мочевого пузырь и т.д.)	Опухоль любого размера с инвазией в соседние органы (влагалище, уретра, мочевого пузырь и т.д.)

Цитирование: Бесова Н. С., Глебовская В. В., Горбунова В. А., Гордеев С. С., Мамедли З. З., Ткачев С.И. и соавт. *Практические рекомендации по лекарственному лечению рака анального канала и кожи периаанальной области // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 363–370*

7-я редакция TNM		8-я редакция TNM
N (регионарные лимфоузлы: параректальные, внутренние подвздошные, паховые)		
Nx	Невозможно оценить состояние регионарных лимфатических узлов	Невозможно оценить состояние регионарных лимфатических узлов
N0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в параректальных лимфатических узлах	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
- N1a		Метастазы в паховых, мезоректальных и/или внутренних подвздошных лимфоузлах
- N1b		Метастазы в наружных подвздошных лимфоузлах
- N1c		Метастазы в наружных подвздошных и паховых, мезоректальных и/или внутренних подвздошных лимфоузлах
N2	Метастазы во внутренних подвздошных и/или паховых лимфатических узлах с одной стороны	
N3	Метастазы в параректальных и/или внутренних подвздошных и/или паховых лимфатических узлах с двух сторон	
M (отдалённые метастазы)		
Mx	Наличие отдалённых метастазов установить невозможно	
M0	Отсутствие отдалённых метастазов	
M1	Наличие отдалённых метастазов	

¹HSIL — высокозлокачественное плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение (high-grade squamous intraepithelial lesion)

²AIN 2–3 — анальная внутриэпителиальная неоплазия 2–3 (anal intraepithelial neoplasia 2–3)

Таблица 2. Стадирование по системе TNM

Стадия	7-я редакция TNM			8-я редакция TNM			
	T	N	M	T	N	M	
Стадия 0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	
Стадия I	T1	N0	M0	T1	N0	M0	
Стадия IIA	T2,3	N0	M0	T2	N0	M0	
Стадия IIB				T3	N0	M0	
Стадия III	IIIA	T1–3	N1	M0	T1	N1	M0
		T4	N0	M0	T2	N1	M0
	IIIB	T1–4	N2–3	M0	T4	N0	M0
		T4	N1	M0			
	IIIC				T3	N1	M0
				T4	N1	M0	
Стадия IV		T любое	N любое	M1	T любое	N любое	M1

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз рака анального канала основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечения и включает в себя:

- **сбор анамнеза и физикальный осмотр** (включает осмотр кожи периаанальной области, пальцевое ректальное исследование, пальпацию паховых лимфатических узлов; гинекологический осмотр);
- **клинический анализ крови;**
- **биохимический анализ крови с исследованием показателей функции печени, почек;**
- **ректоскопию или аноскопию** (ректоскопия бывает технически невыполнима из-за размеров опухоли, выраженного болевого синдрома);
- **МРТ малого таза без в/в контрастирования** (в/в контрастирование не повышает информативность МРТ малого таза при обследовании по поводу рака анального канала);
- **биопсию опухоли с морфологическим исследованием;**
- пункцию паховых лимфатических узлов при подозрении на их метастатическое поражение;
- КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием, **при недоступности КТ — УЗИ органов брюшной полости;**
- КТ органов грудной клетки, **при недоступности КТ — рентгенография органов грудной клетки;**
- осмотр гинеколога, мазок с шейки матки с последующим цитологическим исследованием (у женщин, для исключения синхронного поражения шейки матки, которое часто наблюдается при ВПЧ-ассоциированном раке анального канала);
- определение онкомаркера SCC;
- ЭКГ;
- остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета;
- анализ на ВИЧ-инфекцию.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение плоскоклеточного рака анального канала и кожи периаанальной области проводится по схожим принципам. Лечение аденокарциномы анального канала проводится в соответствии с принципами лечения рака нижнеампулярного отдела прямой кишки и рассматривается в соответствующем разделе рекомендаций.

3.1. Лечение локализованных форм

3.1.1. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение имеет ограниченные показания и может применяться только в отдельных случаях. Хирургическое лечение в объёме местного иссечения возможно при раке анального канала и перианальной кожи TisN0M0, при раке перианальной кожи T1N0M0 умеренной или высокой степени дифференцировки без инвазии сфинктерного аппарата, а также по решению мультидисциплинарной комиссии у отдельных больных раком перианальной кожи T2N0M0 пожилого возраста при высокой или умеренной степени дифференцировки опухоли.

Хирургическое лечение в объёме цилиндрической (экстралеваторной) брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки может быть выполнено в следующих случаях:

- при массивных жизнеугрожающих кровотечениях, связанных с опухолевым процессом и не купирующихся консервативно (подобные осложнения не характерны для рака анального канала и встречаются крайне редко);
- у больных, имеющих абсолютные противопоказания к проведению ЛТ (например, облучение области малого таза в анамнезе), но решение о хирургическом лечении может приниматься только после консультации лучевого терапевта и пересмотра топометрических карт ранее проведённой ЛТ; в ряде случаев проведение повторных курсов лучевой терапии может быть выполнено).

Учитывая локализацию опухоли, у больных плоскоклеточным раком анального канала необходимо выполнение только цилиндрической (экстралеваторной) брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Объём операции при раке кожи перианальной области без инвазии сфинктерного аппарата — местное иссечение. По решению мультидисциплинарной команды возможно хирургическое лечение по поводу олигометастатического заболевания.

3.1.2. Химиолучевая терапия: рак анального канала ТлюбоеNлюбоеM0 и рак перианальной кожи T2–4NлюбоеM0

ХЛТ является основным методом лечения больных раком анального канала. При корректном проведении лечения у 70–90% пациентов можно ожидать полной регрессии опухоли. ХЛТ должна рассматриваться как основной метод лечения у всех больных не метастатическим плоскоклеточным раком анального канала. Проведение ЛТ без ХТ возможно только при наличии объективных задокументированных противопоказаний к использованию всех химиопрепаратов, включённых в возможные схемы лечения. У больных метастатическим раком анального канала возможно проведение ХЛТ с целью снижения симптомов и уменьшения риска осложнений со стороны первичной опухоли. ЛТ проводится в РОД 1,8–2,0 Гр, СОД должна составлять от 40–44 Гр на зону регионарного метастазирования; на зону первичной опухоли — в пределах 50–58 Гр, но не менее 50 Гр. СОД зависит от стадии заболевания. Перерывы

в курсе ЛТ допустимы только при наличии задокументированных осложнений ≥ 3 степени. При отсутствии противопоказаний на фоне ЛТ следует проводить ХТ фторпиримидинами и митомоцином С. Альтернативные схемы допустимо использовать при наличии противопоказаний к использованию митомоцина С. Рекомендуемые режимы для проведения ХЛТ приведены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии, используемые в химиолучевой терапии

Режим	Препараты, дозы, способ введения, кратность применения
Митомоцин С + 5-фторурацил	Митомоцин С 12 мг/м ² (максимально — 20 мг) в/в струйно или капельно в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в 24-часовая инфузия в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 29-й, 30-й, 31-й, 32-й дни
Митомоцин С + капецитабин	Митомоцин С 12 мг/м ² (максимально — 20 мг) в/в струйно или капельно в 1-й день + капецитабин 1650 мг/м ² /сут. внутрь в два приема в дни облучения
Цисплатин + 5-фторурацил	Цисплатин 60 мг/м ² в/в капельно на фоне пре- и постгидратации в 1-й и 29-й дни + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в 24-часовая инфузия в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 29-й, 30-й, 31-й, 32-й дни

Дистанционная ЛТ проводится ежедневно фотонами 6–18 МэВ. Конформность достигается с помощью технологий 3DCRT, IMRT или VMAT. Предлучевая топометрическая подготовка и планирование объёма облучения осуществляется на основании данных КТ и МРТ, выполненных не более, чем за 30 дней до начала лечения. Объём облучения включает в себя первичную опухоль и регионарные лимфоузлы. Облучение зон регионарного метастазирования должно включать параректальные, obturatorные, внутренние/наружные подвздошные, паховые лимфоузлы. Верхняя граница поля облучения локализуется на уровне L5-S1 позвонков, нижняя граница — на 2,5 см ниже дистального края первичной опухоли. На первом этапе ЛТ проводится в РОД 2 Гр до СОД 40–44 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. На втором этапе на зону исходно определявшихся очагов заболевания подводится буст в РОД 2 Гр, СОД зависит от исходной распространённости заболевания: СОД 50–54 Гр при T1-T2, СОД 56–58 Гр при T3-T4. При отсутствии побочных явлений лечения выше 3 степени (классификация NCI-CTC v.3.0).

Дистанционная ЛТ начинается с объёмного 3D планирования и выполняется по технологии конформной ЛТ (3D) или её усовершенствованных вариантов (IMRT, VMAT). Точность воспроизведения условий ЛТ контролируется с помощью системы портальной визуализации в мегавольтном пучке линейного ускорителя электронов и конического киловольтного пучка рентгеновского излучения.

При технической возможности после достижения СОД 16 Гр возможно дополнение курса ЛТ локальной гипертермией 2 раза в нед. с интервалом 72 часа при температуре 41–43°C в течение 60 мин., всего 4–5 сеансов. При технической доступности возможно также проведение курса ЛТ с применением протонов/тяжёлых ионов с энергией облучения 250 МэВ.

По решению мультидисциплинарного консилиума допустимо использование стереотаксического лучевого воздействия при лечении олигометастатического заболевания.

3.1.3. Химиолучевая терапия у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Пациентам с ВИЧ-инфекцией лечение проводится без корректировки доз препаратов на фоне адекватной противовирусной терапии при условии уровня CD4>200. У пациентов с CD4<200 дозы химиопрепаратов и СОД лучевой терапии должны определяться индивидуально по решению мультидисциплинарной команды.

3.2. Лечение

диссеминированного плоскоклеточного рака анального канала и перианальной кожи (ТлюбоеНлюбоеМ1)

Лекарственное лечение является основным методом лечения диссеминированного плоскоклеточного рака анального канала и перианальной кожи.

3.2.1. Химиотерапия I линии

Химиотерапия является основным методом лечения только у больных диссеминированным раком анального канала. В настоящее время в международные рекомендации включены комбинация 5-фторурацила и цисплатина, паклитаксела и карбоплатина, оксалиплатина и 5-фторурацила (FOLFOX) (табл. 4). Лечение проводят до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы химиотерапии I линии диссеминированного рака анального канала

Режим	Препараты, дозы, способ введения, кратность применения
5-фторурацил + цисплатин	5-фторурацил 750 мг/м ² /сут. в/в 24-часовая инфузия с 1-го по 5-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в во 2-й день, каждые 4 нед.
Карбоплатин + паклитаксел	Карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день + паклитаксел 80 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни, каждые 4 нед.
	Карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
mFOLFOX6	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м ² 46–48-часовая инфузия в 1-й день, каждые 2 нед.

3.2.2. Лекарственная терапия II и последующих линий

При прогрессировании после I линии лечения пациентам в удовлетворительном состоянии возможно проведение II и последующих линий лечения. Рекомендации в отношении характера лекарственной терапии II

и последующих линий отсутствуют. Выбор терапии осуществляется по усмотрению врача. Применяют препараты, не использовавшиеся в терапии I линии; возможно использование монорежимов, а также комбинаций производных платины, иринотекана, гемцитабина, таксанов, капецитабина или 5-фторурацила в виде суточных инфузий; из препаратов таргетной группы используются цетуксимаб (учитывая редкость KRAS мутаций при плоскоклеточном анальном раке), бевацизумаб. При рефрактерных формах на основании результатов исследования II фазы NCCN рекомендует применение ниволумаба по 240 мг или 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.; по результатам исследования Ib фазы при PDL-1 позитивном плоскоклеточном раке возможно использование пембролизумаба по 200 мг или 2 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. В Российской Федерации применение анти-PD-1 ингибиторов по данному показанию не зарегистрировано.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

4.1. Оценка эффекта химиолучевой терапии

Первое контрольное обследование, включая МРТ малого таза, должно быть выполнено через 12 нед. после завершения ХЛТ. Вне зависимости от результатов обследования наблюдение продолжается до 26 недель после завершения ХЛТ. Решение об операции должно приниматься не раньше 26 недель после завершения химиолучевой терапии. Критериями диагноза «рецидив/продолженный рост» рака анального канала являются:

- морфологическая верификация остаточной опухоли через 26 нед. после завершения ХЛТ или
- рост остаточной опухоли при проведении двух последовательных МРТ малого таза (например, рост остаточной опухоли по данным МРТ через 26 нед. после завершения ХЛТ по сравнению с данными МРТ через 12 нед. после завершения ХЛТ) или
- сочетание данных МРТ малого таза + эндоректального УЗИ + решение мультидисциплинарного консилиума о наличии остаточной опухоли

При соблюдении всех описанных выше условий и констатации факта рецидива/продолженного роста рака анального канала показано хирургическое лечение в объёме цилиндрической (экстралеваторной) брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

4.2. Наблюдение за пациентами после радикальной химиолучевой терапии

- **Пальцевое исследование прямой кишки;**
- **аноскопия;**
- **пальпация паховых областей;**
- **гинекологический осмотр (для женщин) + цитологический мазок;**
- **УЗИ печени, малого таза, паховых лимфоузлов;**

- **МРТ малого таза;**
- **рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год;**
- определение маркера SCC;
- КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием.

Наблюдение за больным является пожизненным. Обязательное обследование выполняется каждые 3 мес. в течение первых 2 лет после завершения ХЛТ, каждые 6 мес. — в течение 3-го года наблюдения и далее — ежегодно. Исключение составляет рентгенография органов грудной клетки, цитологический мазок шейки матки, которые выполняются ежегодно. Дополнительное обследование назначается по показаниям, в зависимости от результатов основного обследования.

4.3. Наблюдение за пациентами после хирургического лечения

Проводится по принципам, аналогичным принципам наблюдения за больными после радикальной ХЛТ, исключая пальцевое исследование прямой кишки и аноскопию, которые невыполнимы после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.