

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА И КОЖИ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-24

Ключевые слова: плоскоклеточный 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 для рака анального канала и периаанальной кожи

	7-я редакция TNM	8-я редакция TNM
Параметр T — характеристика первичной опухоли		
Tx	Невозможно оценить первичную опухоль	Невозможно оценить первичную опухоль
T0	Первичная опухоль не определяется	
Tis	Рак <i>in situ</i>	Рак <i>in situ</i> , болезнь Боуэна или анальная интраэпителиальная неоплазия тяжёлой степени (HSIL/AIN 2–3)
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 пузыря и т. д.)	Опухоль любого размера с инвазией в соседние органы (влагалище, уретра, мочевого пузыря и т. д.)

Цитирование: Гордеев С.С., Бесова Н.С., Глебовская В.В., Горбунова В.А., Мамедли З.З., Ткачев С.И. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака анального канала и кожи периаанальной области. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).24

	7-я редакция TNM	8-я редакция TNM
Параметр N — характеристика регионарных лимфоузлов: лимфоузлы мезоректума (аноректальные, сакральные), внутренние и наружные подвздошные (гипогастральные), 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	-
Параметр M — характеристика отдаленных метастазов		
Mx	Наличие отдаленных метастазов установить невозможно	
M0	Отсутствие отдаленных метастазов	
M1	Наличие отдаленных метастазов	

Таблица 2. Стадирование рака анального канала и перианальной кожи 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:

1. биопсию опухоли с последующим морфологическим исследованием;
2. МРТ малого таза без в/в контрастирования (в/в контрастирование не повышает информативность МРТ малого таза при обследовании по поводу рака анального канала);
3. КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием, при недоступности КТ — УЗИ органов брюшной полости;
4. КТ органов грудной клетки, при недоступности КТ — рентгенография органов грудной клетки;
5. сбор анамнеза и физикальный осмотр (включает осмотр кожи перианальной области, пальцевое ректальное исследование, пальпацию паховых лимфатических узлов; гинекологический осмотр);
6. пункцию паховых лимфатических узлов при подозрении на их метастатическое поражение;
7. ректоскопию или аноскопию (ректоскопия бывает технически невыполнима из-за размеров опухоли, выраженного болевого синдрома);
8. 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);
9. онкомаркеры: SCC;
10. клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
11. биохимический анализ крови с исследованием показателей функции печени, почек;
12. лапароскопию при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине, если её выявление влияет на тактику лечения;
13. МРТ или КТ головного мозга с в/в контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга;
14. ПЭТ/КТ при подозрении на наличие метастазов по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;
15. биопсию метастазов под контролем УЗИ/КТ при подозрении на их наличие по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения;
16. ЭКГ;
17. остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета;

18. анализ на ВИЧ-инфекцию (при положительном результате — анализ для определения количества CD4 клеток).

3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение плоскоклеточного рака анального канала и кожи перианальной области проводится по схожим принципам. Для подавляющего большинства пациентов (за исключением прединвазивных и диссеминированных форм заболевания) основным и единственным методом является ХЛТ.

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.

1. Хирургическое лечение в объеме местного иссечения возможно только при прединвазивном раке анального канала cTisN0M0 и при раке перианальной кожи cTis-T1N0M0 умеренной или высокой степени дифференцировки без инвазии сфинктерного аппарата. В отдельных случаях по решению мультидисциплинарной комиссии возможно хирургическое лечение рака перианальной кожи cT2N0M0 при высокой или умеренной степени дифференцировки опухоли.
2. Хирургическое лечение в объеме цилиндрической (экстралеваторной) брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки может быть выполнено в следующих случаях:
 - в случаях массивных жизнеугрожающих кровотечений, связанных с опухолевым процессом, не купирующихся консервативно (подобные осложнения не характерны для рака анального канала и встречаются крайне редко);
 - при наличии у пациента в анамнезе ЛТ области малого таза, после пересмотра топометрических карт предшествующей ЛТ и заключения радиотерапевта о невозможности проведения повторного курса ЛТ (в ряде случаев проведение повторных курсов ЛТ может быть выполнено);
 - при наличии рецидива рака анального канала после ХЛТ.С учетом локализации опухоли у больных плоскоклеточным раком анального канала необходимо выполнение только цилиндрической (экстралеваторной) брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки без пересечения леваторов у основания не допускается.

3. Хирургическое лечение в объёме сигмостомии перед проведением ХЛТ показано пациентам со следующими осложнениями опухолевого процесса:
 - кишечная непроходимость на фоне опухолевого стеноза;
 - свищи (ректовагинальный, наружный кишечный и т. д.);
 - паратуморальные абсцессы (при наличии абсцесса должен быть рассмотрен вопрос о его дренировании до начала ХЛТ).
4. По решению мультидисциплинарной команды возможно хирургическое лечение по поводу олигометастатического заболевания.

3.1.2. Химиолучевая терапия

ХЛТ является основным методом лечения больных раком анального канала. При корректном проведении лечения у 80–90% пациентов можно ожидать полной регрессии опухоли. ХЛТ должна рассматриваться как основной метод лечения у всех больных неметастатическим 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 уменьшения симптомов и снижения риска осложнений со стороны первичной опухоли.

ЛТ проводится в РОД 1,8–2,0 Гр, СОД должна составлять 40–44 Гр на зону регионарного метастазирования; на зону первичной опухоли — в пределах 48–58 Гр, но не менее 48 Гр для Т1–Т2 и не менее 54 Гр — для Т3–Т4. СОД зависит от стадии заболевания. Перерывы в курсе ЛТ допустимы только при наличии задокументированных осложнений 3 степени и выше, которые не купируются на фоне консервативного лечения. Прерывание курса ЛТ без попытки лечения осложнений не допускается. В случае перерыва курс ЛТ должен быть возобновлён, как только степень проявления осложнений снизится до 2 и ниже. Увеличение длительности перерыва может оказать выраженное негативное влияние на результаты лечения. Проведение курсов ЛТ с запланированным перерывом не допускается.

При отсутствии противопоказаний на фоне ЛТ следует проводить ХТ фторпиримидинами и митомоцином. Альтернативные схемы допустимо использовать при наличии противопоказаний к использованию митомоцина. Схемы ХТ для совместного применения с ЛТ приведены в табл. 3.

Таблица 3. Схемы ХТ для химиолучевой терапии рака анального канала и перианальной области

Режим	Препарат	Доза и дни введения
Нигро	Митомоцин	10–12 мг/м ² (максимально 20 мг) в/в струйно в 1-й день
	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

Режим	Препарат	Доза и дни введения
Митомоцин + капецитабин	Митомоцин	10–12 мг/м ² (максимально — 20 мг) в/в струйно или капельно в 1-й день
	Капецитабин	По 825 мг/м ² внутрь × 2 раза в сутки в дни облучения
Фторурацил + цисплатин	Цисплатин	60 мг/м ² в/в капельно на фоне пре- и постгидратации в 1-й и 29-й дни
	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

Принципы лучевой терапии:

- дистанционная ЛТ проводится ежедневно фотонами 6–18 МэВ;
- оптимальным методом является трёхмерная конформная лучевая терапия (3DCRT), или модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT);
- предлучевая топометрическая подготовка включает в себя выполнение КТ и МРТ исследований, давность которых к моменту начала лечения не должна превышать 30 дней. На основании представленных данных формируется план облучения;
- объем облучения включает в себя первичную опухоль и регионарные лимфоузлы; облучение зоны регионарного метастазирования должно включать параректальные, obturatorные, нижние брыжеечные, внутренние и наружные подвздошные, паховые лимфоузлы;
- верхняя граница поля облучения локализуется на уровне L5-S1 позвонков;
- нижняя граница поля облучения — на 2,5 см ниже дистального края первичной опухоли;
- на первом этапе проводится ЛТ в РОД 2 Гр до СОД 40–44 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования;
- на втором этапе проводится локальное облучение, т. е. «буст» на зону исходно определявшихся очагов заболевания. «Буст» проводится в РОД 2 Гр, СОД зависит от исходной распространенности заболевания (СОД 48–52 Гр при T1–T2, СОД 54–58 Гр при T3–T4). При отсутствии побочных явлений лечения выше 3 степени (классификация NCI — CTCAE v. 5.0) перерыв перед началом ЛТ с использованием «буста» должен быть минимизирован или устранён;
- дистанционная ЛТ начинается с объемного 3D планирования и выполняется по технологии конформной ЛТ (3DCRT) или ее усовершенствованных вариантов: IMRT; объемно-модулированная радиотерапия (VMAT). Точность воспроизведения условий ЛТ контролируется с помощью системы портальной визуализации в мегавольтном пучке линейного ускорителя электронов OBI (on board imager) и использования конического килловольтного пучка рентгеновского излучения (СВСТ);
- при технической доступности после достижения СОД = 16 Гр возможно дополнение курса ЛТ использованием локальной гипертермии 2 раза

в неделю с интервалом 72 часа при температуре 41–43 °С в течение 60 мин., всего 4–5 сеансов;

- при технической доступности возможно проведение курса ЛТ с применением протонов/тяжелых ионов с энергией облучения 250 МэВ.

По решению мультидисциплинарной команды допустимо использование стереотактического 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 ЛТ должны определяться индивидуально по решению мультидисциплинарной команды.

3.2. Лечение диссеминированных форм: плоскоклеточный рак анального канала и перианальной кожи Т_{любое} N_{любое} M1

3.2.1. Лекарственное лечение

Лекарственная терапия является основным методом лечения диссеминированных форм плоскоклеточного рака анального канала и перианальной кожи.

3.2.1.1. Лекарственная терапия I линии

ХТ является основным методом лечения только у больных диссеминированным раком анального канала. В I линии ХТ рекомендуется использование комбинации карбоплатина и паклитаксела (табл. 4). Лечение проводят до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Таблица 4. Схемы лекарственной терапии рака анального канала и перианальной области

Режим	Препарат	Разовая доза	Путь введения	Дни введения	Периодичность лечения
1-я линия					
Карбоплатин + паклитаксел	Карбоплатин	AUC 5	В/в	1	Каждые 3 нед.
	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1	
	Карбоплатин	AUC 5	В/в	1	Каждые 4 нед.
	Паклитаксел	80 мг/м ²	В/в	1, 8, 15	
2-я и последующие линии					
Фторурацил + цисплатин	Цисплатин	60 мг/м ²	В/в	2	Каждые 3 нед.
	Фторурацил	1000 мг/м ² /сут.	В/в 24-часовая инфузия	1, 2, 3, 4	

Режим	Препарат	Разовая доза	Путь введения	Дни введения	Периодичность лечения
FOLFICIS	Цисплатин	40 мг/м ²	В/в	1	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м ²	В/в	1	
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в струйно	1	
		2000 мг/м ²	В/в инфузия 46–48 часов	1	
mDCF	Цисплатин	40 мг/м ²	В/в	1	Каждые 2 нед.
	Доцетаксел	40 мг/м ²	В/в	1	
	Фторурацил	2000 мг/м ²	В/в инфузия 46–48 часов	1	
Пембролизумаб		200 мг	В/в инфузия в течение 30 мин	1	Каждые 3 нед.
		400 мг		1	Каждые 6 нед.
Ниволумаб		240 мг	В/в инфузия в течение 120 мин	1	Каждые 2 нед.
		480 мг		1	Каждые 4 нед.

3.2.1.2. Лекарственная терапия II линии

Рекомендуется использование комбинации фторурацила и цисплатина, либо лечение по схеме mDCF (табл. 4).

При наличии высокого уровня микросателлитной нестабильности в опухоли (MSI-H) возможно назначение пембролизумаба в одном из режимов: по 200 мг 1 раз в 3 нед. или по 400 мг 1 раз в 6 нед.

3.2.1.2. Лекарственная терапия III и последующих линий

После прогрессирования процесса на II линии лечения пациентам в удовлетворительном общем состоянии возможно проведение III и последующих линий лечения. Конкретные рекомендации в отношении характера лекарственной терапии III и последующих линий отсутствуют. Выбор терапии осуществляется по усмотрению врача. Применяют препараты, не использованные в терапии I линии, как в монорежиме, так и в комбинациях: производные платины, иринотекан, гемцитабин, таксаны, капецитабин или 5-фторурацил в виде суточных инфузий, из препаратов таргетной терапии — цетуксимаб, панитумумаб (учитывая редкость KRAS мутаций при плоскоклеточном анальном раке). В III и последующих линиях ХТ возможно применение анти-PD-1 антител при PD-L1 позитивных опухолях (CPS ≥ 1%) или при высоком уровне микросателлитной нестабильности: ниволумаб по 240 мг или 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. или по 480 мг 1 раз в 4 нед.; при PD-L1 позитивных опухолях (CPS ≥ 1%) — пембролизумаб по 200 мг или 2 мг/кг 1 раз в 3 нед. или по 400 мг 1 раз в 6 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 и МРТ малого таза должно быть выполнено через 12 нед. после завершения ХЛТ. Вне зависимости от результатов обследования наблюдение продолжается до 26 нед. после завершения ХЛТ. Решение об операции должно приниматься не раньше 26 нед. после завершения ХЛТ. Критериями рецидива/продолженного роста 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 двух и более диагностических методов (МРТ малого таза, ПЭТ/КТ, рост онкомаркера SCC, эндоректального УЗИ) + решение мультидисциплинарного консилиума о наличии остаточной опухоли.

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

4.2. Хирургическое лечение в срок до 26 нед.

В следующих клинических ситуациях возможно принятие решения о проведении хирургического лечения в срок до 26 нед. с момента завершения ХЛТ (но не ранее 12 нед. с момента её завершения):

- наличие полной анальной инконтиненции;
- ЛТ была ранее проведена со значительными нарушениями клинических рекомендаций и имеются данные двух и более диагностических методов (МРТ малого таза, ПЭТ/КТ, рост онкомаркера SCC, эндоректальное УЗИ) + решение мультидисциплинарного консилиума о наличии остаточной опухоли;
- признаки остаточной опухоли через 12 нед. после завершения ХЛТ; повторное обследование может быть назначено ранее 26 нед., но с интервалом не менее 4 нед. При выявлении отрицательной динамики (рост остаточной опухоли по данным МРТ либо отсутствие регрессии опухоли по данным МРТ в сочетании с морфологической верификацией опухоли) показано проведение хирургического лечения в объёме экстралеваторной экстирпации прямой кишки.

4.3. Наблюдение за пациентами после радикального лечения

Обследование:

- пальцевое исследование прямой кишки;
- anosкопия;
- пальпация паховых областей;
- гинекологический осмотр для женщин + цитологический мазок;
- УЗИ печени, малого таза, паховых лимфоузлов;
- МРТ малого таза;
- КТ органов грудной клетки (предпочтительно) либо рентгенография органов грудной клетки;
- маркер SCC;
- КТ органов брюшной полости 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 КТ органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием, цитологический мазок шейки матки, которые выполняются ежегодно. Дополнительное обследование назначается по показаниям, в зависимости от результатов основного обследования.