

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., Расулов А.О., Ткачев С.И., Федянин М.Ю.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-411-419

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 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 in situ	Рак in situ, болезнь Боуэна или анальная интраэпителиальная неоплазия тяжелой 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: Бесова Н.С., Глебовская В.В., Горбунова В.А., Гордеев С.С., Расулов А.О., Ткачев С.И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака анального канала и кожи периаанальной области. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 411–419.

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

3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение плоскоклеточного рака анального канала и кожи перианальной области проводится по схожим принципам. Лечение аденокарциномы анального канала проводится в соответствии с принципами лечения рака нижне-ампулярного 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 объеме 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 пожилого возраста раком перианальной кожи T2N0M0 при высокой или умеренной степени дифференцировки опухоли.

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 абсолютных противопоказаниях к ЛТ (например, облучение области малого таза в анамнезе; решение о хирургическом лечении может приниматься только после консультации лучевого терапевта и пересмотра топометрических карт предшествующей ЛТ; в ряде случаев проведение повторных курсов ЛТ может быть выполнено).

С учетом локализации опухоли у больных плоскоклеточным раком анального канала необходимо выполнение только цилиндрической (экстралеваторной) брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Объем 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 рака анального канала T_{любое}N_{любое}M0 и рака перианальной кожи T2–4 N_{любое}M0

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 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 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 и выше. При отсутствии противопоказаний на фоне ЛТ следует проводить ХТ фторпиримидинами и митомицином С. Альтернативные схемы допустимо использовать при наличии противопоказаний к использованию митомицина С. Схемы ХТ приведены в таблице 3.

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

Режим	Препарат	Доза и дни введения
Нигро	Митомицин 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
Митомицин + капецитабин	Митомицин С	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
5-фторурацил + цисплатин	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

Принципы лучевой терапии:

- дистанционная ЛТ проводится ежедневно фотонами 6–18 МэВ;
- конформность достигается при технологии 3DCRT, IMRT или VMAT;
- предлучевая топометрическая подготовка и планирование объема облучения осуществляется на основании данных КТ и МРТ, давность которых к моменту начала лечения не должна превышать 30 дней;
- объем облучения включает в себя первичную опухоль и регионарные лимфоузлы; облучение зоны регионарного метастазирования должно включать параректальные, obturatorные, внутренние / наружные подвздошные, паховые лимфоузлы;
- верхняя граница поля облучения локализуется на уровне L5-S1 позвонков;
- нижняя граница поля облучения — 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 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) перерыв перед началом проведения 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 киловольтного 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 минут, всего 4–5 сеансов;
- при технической доступности возможно проведение курса ЛТ с применением протонов/тяжелых ионов 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 $T_{\text{любое}} N_{\text{любое}} M1$

3.2.1. Лекарственное лечение является основным методом лечения диссеминированных и метастатических форм

3.2.1.1. Химиотерапия 1 линии

ХТ 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. Схемы лекарственной терапии рака анального канала и перианальной области

Режим	Препарат	Разовая доза	Путь введения	Дни введения	Периодичность лечения
5-фторурацил + цисплатин	Цисплатин	60 мг/м ²	в/в	2	Каждые 3 нед.
	5-фторурацил	1000 мг/м ² /сут.	В/в 24-часовая инфузия	1, 2, 3, 4	
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	
mFOLFOX6	Оксалиплатин	85 мг/м ²	В/в	1	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м ²	В/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м ²	В/в струйно	1	
		2400 мг/м ²	В/в инфузия 46–48 часов	1	
FOLFICIS	Цисплатин	40 мг/м ²	В/в	1	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м ²	В/в	1	
	5-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	
	5-фторурацил	2000 мг/м ²	В/в инфузия 46–48 часов	1	

3.2.1.2. Лекарственная терапия 2-й и последующих линий

После прогрессирования процесса на 1-й линии лечения пациентам в удовлетворительном общем состоянии возможно проведение второй и последующих линий лечения. Конкретные рекомендации в отношении характера лекарственной терапии 2-й и последующих линий отсутствуют. Выбор терапии осуществляется по усмотрению врача. Применяют препараты, не использованные в терапии 1-й 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 (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 1 раз в 2 нед., по результатам исследования Ib фазы при PD-L1-позитивном плоскоклеточном раке — пембролизумаба по 200 мг или 2 мг/кг 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 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 МРТ малого таза + 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. Наблюдение за пациентами после радикальной химиолучевой терапии

Обследование:

- 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;
- маркер SCC;
- КТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием;
- ТРУЗИ прямой кишки;
- ректоскопия + биопсия.

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.