

УДК 615. 84 (048.8)

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА
(Обзор литературы)**

Н.Б. Жумадылова

Суммирован мировой опыт лечения этого редкого заболевания. Плоскоклеточный рак анального канала требует комплексного подхода к лечению, одним из важных моментов которого является органосохраняющее лечение, что так же подробно рассмотрено и проанализировано в данной статье.

Ключевые слова: рак анального канала; плоскоклеточный рак; регионарное метастазирование; лучевая терапия; комбинированное лечение.

**MODERN TREATMENT ASPECTS OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ANAL CANAL
(Review)**

N.B. Jumadylova

The article summarizes the world experience of treating this rare disease. Squamous cell carcinoma of the anal canal requires an integrated approach to treatment. One of the important point is the organ-preserving treatment. That is thoroughly examined and analyzed in this article.

Keywords: carcinoma of the anal canal; squamous cell cancer; regional metastasis; radiotherapy; combination therapy.

Актуальность. В настоящее время одной из актуальных проблем онкологии является лечение злокачественных новообразований анального канала.

Сам термин “анальный канал” был впервые предложен в 1888 г. J. Symington в качестве названия промежностной части прямой кишки. Лишь через 75 лет термин “анальный канал” был официально признан и рекомендован Парижской анатомической номенклатурой и утвержден на VI Международном конгрессе анатомов (1955 г.) в Париже [1].

В соответствии с Международной анатомической терминологией, анальный канал – это терминальная часть пищеварительного тракта, начинающаяся с места аноректального соединения у верхней границы тазового дна и заканчивающаяся наружным отверстием – анусом, границей которого является место перехода непигментированной анодермы в пигментированную (истинную) кожу. Топографически анальный канал расположен в промежности и открывается в борозде между ягодицами (sena ani) заднепроходным отверстием (anus, orificium ani), которое находится на пересечении середины линий, соединяющих оба седалищных бугра, копчик и корень мошонки

у мужчин (у женщин задняя спайка больших половых губ). Анальный канал – это эпителиально-мышечная структура длиной от 2,5 до 5 см, являющаяся продолжением прямой кишки [2].

Международные статистические данные о распространении злокачественных опухолей анального канала отсутствуют в связи с относительной редкостью данного заболевания, малым количеством наблюдений и отсутствием отдельного подсчета в международных канцер-регистрах, в которых опухоли анального канала учитываются с опухолями прямой кишки, поэтому точные статистические данные о частоте злокачественных опухолей анального канала сильно отличаются. Существует широкая географическая вариабельность в заболеваемости раком анального канала по всему миру. Рак анального канала – редкое заболевание, составляющее примерно 1,9–4,5 % от всех злокачественных новообразований пищеварительного тракта [3].

Плоскоклеточный рак анального канала составляет 85–90 % опухолей данной локализации, аденокарциномы – 5–10 %, остальные 5–10 % – мелкоклеточный рак, недифференцированный рак,

неэпителиальные опухоли и злокачественная меланома. Заболеваемость раком анального канала колеблется в разных пределах и составляет примерно до 2 больных на 100 тыс. населения, хотя отмечаются страны, где заболеваемость гораздо ниже (например, Филиппины – 0,2 пациента на 100 тыс. населения) или гораздо выше, например, Швейцария, где она равна 3,6 пациента на 100 тыс. населения [4]. В Кыргызстане статистика рака анального канала рассматривается в структуре рака прямой кишки, в связи с чем о заболеваемости по данной локализации нет данных.

Хирургическое лечение плоскоклеточного рака анального канала. До 70-х гг. прошлого столетия стандартом лечения злокачественных опухолей анального канала являлся хирургический метод. При локализованных формах опухолей были попытки выполнить локальную экцизию опухоли, а при распространенных формах опухолей применяли брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки. В связи с развитием комбинированных методов лечения больных плоскоклеточным раком анального канала в литературе трудно найти результаты только хирургического лечения этих пациентов и данные результаты, в основном, являются ретроспективными. Общая выживаемость при одном хирургическом лечении варьировала от 27 до 71 % с уровнем локорегионарного рецидивирования в 25–35 % [5]. Одним из первых результаты хирургического лечения опубликовал В.М. Voman с соавторами, который доложил результаты первичного хирургического лечения больных плоскоклеточным раком анального канала, локальные рецидивы развились у 40 % пациентов, а 5-летняя выживаемость составила 71 % [6].

По данным J.V. Klas с соавторами, представивших результаты только хирургического лечения 21 больного плоскоклеточным раком анального канала, частота рецидивов составила 23 %, а 5-летняя общая выживаемость – 60 % [7]. По данным Р.А. Мельникова, 5-летняя выживаемость после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки составляет 48,9 %.

5-летний срок после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки по поводу плоскоклеточного рака анального канала, по данным Ю.М. Тимофеева [2], переживают не более 50 % больных, а рецидив заболевания развивается у 62,2 % пациентов. В настоящий момент по рекомендациям Национального института рака США (NCCN) первичное хирургическое лечение в виде локальной экцизии применяется только при высоко- и умереннодифференцированных опухолях, T1N0M0 перианальной локализации [8]. Аналогичной точки зрения придерживаются ученые Го-

сударственного научного центра колопроктологии, считающие, что для плоскоклеточного рака перианальной области T1-стадии локальная экцизия является методом выбора [9].

Akbari с соавторами, доложили о результатах 57 больных из 117 пациентов, пролеченных с 1980 г., которые подверглись брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки после химиолучевой терапии. Медиана наблюдения составляла 24,2 месяца. Актуальная 5-летняя выживаемость в этой группе составила 33 % [10].

Таким образом, можно сказать, что в настоящее время хирургический компонент комплексного лечения больных с рецидивным плоскоклеточным раком анального канала играет в лечении основную роль, так как это является единственным шансом достичь локального контроля и улучшения выживаемости у пациентов.

Лучевая терапия при плоскоклеточном раке анального канала. В связи с инвалидизацией пациентов неудовлетворительными отдаленными результатами хирургического лечения были предприняты попытки использовать, в частности, лучевую терапию [1]. О применении лучевой терапии, как единственного метода лечения рака анального канала, упоминается в 1920 г. [11]. Последующее появление лучевой установки на основе кобальта-60 в 1950 г. позволило получить излучение большей энергии. Именно в те годы появляются первые публикации о лечении рака анального канала [9]. Плоскоклеточный рак по классификации Paterson, предложенной еще в 1938 г., относится к умеренно радиочувствительным опухолям [12]. Martenson с соавторами из клиники Мейо опубликовал результаты лечения лучевой терапией 18 пациентов со стадией заболевания T1-2 раком анального канала. Лучевая терапия была применена в СОД 67 Гр. Рецидивы отсутствовали в 100 %, 5-летняя выживаемость наблюдалась в 94 % [13]. Дистанционная лучевая терапия как единственный метод лечения или в комбинации с операцией при раке анального канала улучшила результаты, однако уровень локального рецидивирования оставался высоким, особенно при распространенных стадиях. По данным крупного ретроспективного исследования, проведенного во Франции, представлены данные о 305 пациентах, у которых в 80 % случаев распространение опухолевого процесса классифицировалось как T2-3 и у 16 % было поражение регионарных лимфатических узлов. Средняя суммарная очаговая доза дистанционной лучевой терапии составила 45 Гр, доза дополнительной внутриволостной лучевой терапии (буст) – 20 Гр. Излечение без рецидивов наблюдалось при T1-T2 у 78–81 % пациентов, у T3 – в 63 % и при T4 – в 33 %

наблюдений. Таким образом, были сделаны выводы, что лучевая терапия как единственный метод лечения позволяет достичь локального контроля только у 68 % пациентов [14]. По данным Allal и соавторов, у 57 (74 %) пациентов, пролеченных только лучевой терапией СОД 50–60 Гр и затем дополнительно лучевой брахитерапией в дозе 20–25 Гр, достигнут локальный контроль, а общая 5-летняя выживаемость составила 66 % [15]. В ГНЦК проводили дистанционную лучевую терапию СОД 44 Гр на первичную опухоль и регионарные зоны метастазирования, которую после двухнедельного перерыва дополняли локальным облучением первичной опухоли до СОД 64–70 Гр, что позволило добиться полной регрессии опухоли у 60,6 % больных. Локорегионарные рецидивы возникли у 20 % пациентов. У 49 % удалось добиться сохранения анального канала и общая 5-летняя выживаемость составила 78 % [1, 16].

Однако при распространенных первичных опухолях (> 5 см) или при вовлечении регионарных лимфатических узлов вероятность полного ответа опухоли снижается до 40 % [4]. Отрицательной стороной ЛТ в высоких дозах является достаточно большой – от 5 до 15 % – уровень осложнений, требующих хирургического вмешательства, в частности формирования проксимальной колостомы с целью отключения прямой кишки из пассажа кишечного содержимого [9].

Наряду с дистанционной лучевой терапией применялись контактные методики облучения, такие как высокодозная интерстициальная брахитерапия (Highdose-rate (HDR), или импульсная интерстициальная брахитерапия (Pulsed-dose-rate (PDR)). Интерстициальная лучевая терапия была первоначально предложена как дополнительный метод лечения пациентов, страдающих раком анального канала без регионарных метастазов. В сочетании с дистанционной лучевой терапией она позволяет подвести большую дозу лучевой терапии на более ограниченный объем тканей. В этих целях в первые годы использовались иглы из радия, а позднее – иглы из иридия-192 (Ir 192). Причем количество радиоактивных источников влияло на возникающую кожную токсичность, включая тяжелые некрозы кожи [1, 4].

Пионерами в изучении лучевой интерстициальной брахитерапии при анальном раке были французские врачи. Доктор Papillon с соавт. в 1983 г. доложили о результатах лечения 221 пациента, пролеченных с помощью лучевой терапии изотопом кобальта-60 в сочетании с интерстициальной лучевой терапией. Они применяли дистанционную лучевую терапию СОД 45–50 Гр, затем, после 2-месячного перерыва для лечения побочных

эффектов лучевой терапии, имплантировали иглы из иридия-192. У пациентов достигнут хороший локальный эффект с общей 5-летней выживаемостью 65 % и сохранением сфинктера. Нормальная функция анального сфинктера наблюдалась у 90 % выживших пациентов. Главным осложнением был некроз тканей анального канала, который встречался более чем в 20 % случаев [4].

Исследователи из Великобритании доложили о результатах лечения 79 пациентов, которые были пролечены дистанционной лучевой терапией в комбинации с интерстициальной лучевой терапией Ir-192. Пациенты наблюдались 10 лет. Полный клинический ответ был у 90 % пациентов с опухолевым поражением T1- и 78 % у пациентов – с T2-опухолевым поражением. Частота локальных рецидивов составила 22 %, 48 % из которых подверглись хирургическому лечению [14]. Безрецидивная 5-летняя выживаемость при проведении интерстициальной брахитерапии колебалась от 65 до 75 % [1, 9], а для местно распространенных опухолей и при регионарных метастазах не превышала 50 % [12]. В настоящее время внутрисполостная и интерстициальная брахитерапия используется как компонент различных схем комплексного лечения плоскоклеточного рака анального канала.

Химиолучевая терапия при плоскоклеточном раке анального канала. В течение последних 40 лет в лечении рака анального канала произошли кардинальные изменения: хирургический метод, являвшийся основным до 1970–1980-х гг., в настоящее время проводится только как “терапия отчаяния” для пациентов, не имеющих других альтернатив.

Настоящую революцию в этой области произвели работы Нормана Д. Нигро, который показал объективные преимущества химиолучевой терапии и возможность сохранения сфинктерного аппарата у большинства пациентов. В 1974 г. были опубликованы данные о комплексном лечении трех больных плоскоклеточным раком анального канала с применением неoadъювантной химиотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ) (1000 мг/м² в виде непрерывной в/венной инфузии с 1-го по 4-й дни) и митомицином С (ММС) (10–15 мг/м² в 1-й день) в комбинации с дистанционной лучевой терапией до суммарной очаговой дозы 30 Гр. У 2 пациентов после хирургического лечения морфологами не было обнаружено опухолевых клеток. Третью пациентку впервые в истории лечения рака анального канала Норман Д. Нигро оставил для динамического наблюдения [14]. Эти результаты послужили основой для перехода от хирургического лечения к комбинированному химиолучевому лечению плоскоклеточного рака анального канала.

Технологические улучшения в радиотерапии дали новые направления для поиска оптимального лечения плоскоклеточного рака анального канала. В настоящее время для лечения плоскоклеточного рака анального канала предложены новые подходы в лучевой терапии. Это лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и применением спиральной томографии, и 3D-конформная лучевая терапия.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина всем пациенткам были проведены курсы ХЛТ на область первичной опухоли до суммарной очаговой дозы (СОД) 52–56 Гр и зону регионарного метастазирования до СОД 40–44 Гр (пациентке с ранее удаленной прямой кишкой ХЛТ выполняли по стандартным анатомическим ориентирам). Во всех случаях лечение было проведено в полном объеме. Назначали различные схемы химиотерапии на фоне лучевой терапии: капецитабин 1250 мг/м² /сут в дни лучевой терапии + митомидин С 10 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день, паклитаксел 45 мг/м² в/в 1 раз в нед. (2 пациенткам); Медиана наблюдения после проведенного лечения составила 15,5 (6,0–37,0) мес. Несмотря на то, что осложнения III и IV степеней тяжести наблюдались в 83,3 % случаев, что несколько превышает данный показатель у пациентов с меньшим объемом опухолевого поражения, им удалось провести лечение в полном объеме [15].

Подводя итог вышесказанному, учитывая местно деструктивный характер плоскоклеточного рака, частое локорегионарное рецидивирование и относительно нередкое отдаленное метастазирование, дальнейшие перспективы лечения данных пациентов, на наш взгляд, возможны при усилении локального воздействия на первичную опухоль, не исключая системного воздействия на опухолевый процесс.

Химиолучевая терапия с радиомодификаторами. Усиление локального воздействия лучевой терапии на фоне системной цитотоксической химиотерапии в лечении плоскоклеточного рака анального канала, на наш взгляд, связано с использованием различных радиомодификаторов, среди которых наиболее эффективным является применение локальной СВЧ-гипертермии, являющейся мощным радиосенсибилизатором гипоксической фракции опухолевых клеток [16].

Цитотоксический эффект гипертермического воздействия на опухолевую ткань был обнаружен в 60-х гг. XX столетия. R. Kirsch и Schmidt проанализировали данные литературы о действии гипертермии на опухоль, на основании которых были выделены 3 зоны морфологических изменений, происходящих в опухоли. В зоне с температурой 43–44 °С происходит прямая гибель опухолевых

клеток. При температуре 40–42 °С прямое повреждающее действие гипертермии выражено меньше, однако происходит сенсибилизация опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам и ионизирующему излучению. В зоне с температурой 38–40 °С происходит усиление обменных процессов и может ускориться рост опухоли [15]. Работы Н.Н. Александрова с соавторами по изучению механизма и биохимической основы влияния гипертермии на ткани определили, что регрессия опухоли при ее перегревании может быть обусловлена следующими факторами: повышением уровня глюкозы в крови; гиперацидозом; нарушением проницаемости мембран клеток; повреждением цитоплазмы клеток вследствие нарастающей гипоксии, ацидоза и нарушения питания [1].

Было выявлено, что радиорезистентность опухоли, в основном, определяется наличием в ней гипоксических редко делящихся клеток, находящихся большую часть времени в S-фазе клеточного цикла. Для их необратимого повреждения необходимо воздействие довольно высокими дозами радиации. Однако увеличение дозы лучевого воздействия приведет к повышению лучевых повреждений, окружающих опухоль нормальных тканей. При действии температурных режимов от 41 до 45 °С именно эти клетки, которые находятся в гипоксии, оказываются наиболее уязвимы для лучевого воздействия. Кроме того, гипертермия оказывает самостоятельное, избирательное повреждающее действие на опухолевые клетки в радиорезистентной S-фазе клеточного цикла. Таким образом, происходит сочетание повреждающего действия на опухоль обоих лечебных факторов [1, 4, 16].

Усиление повреждающего действия ионизирующего излучения на опухоль прямой кишки с сочетанным применением гипертермии доказано работами отделения проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН [15–18]. Применение локальной СВЧ-гипертермии, лучевой терапии и химиотерапии в лечении рака анального канала, по их данным, показало достоверное снижение частоты возникновения рецидивов рака и улучшение отдаленных результатов лечения по сравнению с одной предоперационной лучевой терапией и хирургическим методом лечения [7].

Несмотря на проделанные многочисленные схемы лечения, положительные результаты имеют неоднозначный характер, в связи с чем решено провести анализ между разными видами лечения плоскоклеточного рака анального канала.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, можно сказать, что в Кыргызской Республике результаты лечения данной патологии значительно отстают по сравнению с другими странами. Также

не проводился статистический анализ по данной патологии. По нашим данным, ежегодно регистрируются 6–7 больших плоскоклеточным раком анального канала. И в основном они поступают с III–IV стадиями, в связи с чем решено провести ретроспективный анализ разных видов лечения плоскоклеточного рака анального канала.

Литература

1. Рыбаков Е.Г. Рак анального канала – современное состояние проблемы / Е.Г. Рыбаков // Колопроктология. 2007. Т. 21. № 3. С. 29–38.
2. Тимофеев Ю.М. Дифференциальная диагностика злокачественных опухолей анального канала / Ю.М. Тимофеев // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 25. С. 1874–1879.
3. Макимбетов Э.К. Эпидемиология редких злокачественных опухолей (Обзор литературы) / Э.К. Макимбетов, С.В. Головачев // Вестник КPCY. 2008. № 5. С. 84–88.
4. Элизбарян К.С. Химиолучевая терапия плоскоклеточного местно распространенного анального рака / К.С. Элизбарян, А.Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. 2015. Т. 4. № 1. С. 26–29.
5. Гуляев А.В. Современная стратегия лечения больных с плоскоклеточным раком анального канала / А.В. Гуляев, И.В. Правосудов, А.Ю. Навматуля // Колопроктология. 2011. Т. 37. № 3. С. 57–59.
6. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes / J.V. Klas, D.A. Rothenberger, W.D. Wong et al. // Cancer. 1999. Vol. 85. № 8. P. 1686–1693.
7. Комплексный метод лечения больных плоскоклеточным раком анального канала / Ю.А. Барсуков, А.Г. Малихов, Ю.М. Тимофеев и др. // Диагностика и лечение онкологических заболеваний пищеварительной системы. Казань, 2010. Т. 6. № 3. С. 67–69.
8. Spratt J.S. Cancer of the anus / J.S. Spratt // J. Surg. Oncol. 2000. Vol. 74. P. 173–174.
9. Ким Д.Ф. Комбинированное органосохраняющее лечение больных плоскоклеточным раком анального канала: дис. в виде научного доклада ... канд. мед. наук / Д.Ф. Ким. М., 2013. С. 23–24.
10. Giuliano A. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV related genital disease in young men / A. Giuliano, J. Palefsky // France, Nice. 2008. Vol. 45. P. 365.
11. Twenty-five-year experience with radical chemoradiation for anal cancer / J.M. Tomaszewski, E. Link, T. Leong et al // Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 2. № 83. P. 8–552.
12. Шелыгин Ю.А. Опухоли анального канала и перианальной кожи / Ю.А. Шелыгин, М.И. Нечушкин, Е.Г. Рыбаков // Практическая медицина. 2011. 128 с.
13. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results / M.J. Overman, S. Kopetz, R.S. McDermott et al. // J Clin Oncol. 2016. Vol. 34. P. 10–22.
14. Рыбаков Е.Г. Диагностика и лечение эпидермоидных новообразований анопериианальной области: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Г. Рыбаков. М., 2008. 36 с.
15. Зенюкова Т.В. IX международная научно-практическая конференция. “Вопросы современной науки: проблемы, тенденции и перспективы” / Т.В. Зенюкова. М., 2017. С. 29–33.
16. NCI9673: A multi-institutional eTCTN phase II study of nivolumab in refractory metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCA) / V.K. Morris, K.K. Ciombor, M.S. Salem et al. // J Clin Oncol. 2016. Vol. 34. (suppl; abstr 3503).
17. Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC) / J.C. Bendell, T.W. Kim, B.C. Goh et al. // J Clin Oncol. 2016. Vol. 34. (suppl; abstr 3502).
18. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/ cisplatin / L.L. Gunderson, K.A. Winter, J.A. Ajani et al. // J Clin Oncol. 2012. Vol. 35. № 30. P. 51–4344.