



National Comprehensive
Cancer Network®

Руководство по клинической практике в онкологии NCCN (NCCN Guidelines®)

Анальная карцинома

Версия 1.2024 – 20 декабря 2023

NCCN.org

Руководство NCCN для пациентов® доступно на сайте

www.nccn.org/patients

ПЕРЕХОД

Руководство NCCN версия

1.2024 Анальная карцинома

***Эл Б. Бенсон, III, доктор
медицины/председатель** †
Комплексный онкологический центр имени
Роберта Х. Лури Северо-Западного
университета
***Алан П. Венук, доктор медицины/вице-
председатель** † ‡
UCSF Helen Diller Family Комплексный
онкологический центр
**Махмуд М. Аль-Хавари, доктор
медицинских наук** §
Онкологический центр Рогеля
Мичиганского университета
**Йи-Джен Чен, доктор медицины, доктор
наук** §
Национальный медицинский центр "Город
надежды"
Кристен К. Чиомбор, доктор медицины †
Онкологический центр Вандербильта-
Ингрэма
Стейси Коэн, доктор медицины †
Онкологический центр Фреда Хатчинсона
Гарри С. Купер, доктор медицины ‡
Онкологический центр Фокс Чейз
Дастин Деминг, доктор медицинских наук
†
Онкологический центр Карбона
Висконсинского университета
**Игнасио Гарридо-Лагуна, доктор
медицины, доктор наук** †
Онкологический институт Хантсмана при
Университете штата Юта
Жан Л. Грем, доктор медицинских наук †
Онкологический центр Фреда и Памелы
Баффетт
Дж. Рэндольф Хехт, доктор медицины †
Комплексный онкологический центр им.
Джонсона Калифорнийского университета
Сара Хоффе, доктор медицинских наук §
Онкологический центр Моффитта
Стивен Хант, доктор медицинских наук ¶
Онкологический центр Сайтмана при
Еврейской больнице Барнса и
медицинской школе Вашингтонского
университета
Уишам Хассан, доктор медицинских наук
‡
Комплексный онкологический центр
Калифорнийского университета в Дэвисе
**Кимберли Л. Йохунг, доктор медицины,
доктор наук** §

Йельский онкологический
центр/Онкологическая больница имени
Смилу
Нора Джозеф, доктор наук ‡
Онкологический центр Рогеля
Мичиганского университета
**Натали Кирильчук, доктор медицинских
наук** ¶
Стэнфордский онкологический институт
**Смита Кришнамуртхи, доктор
медицинских наук** † ‡
Комплексный онкологический центр Case/
Университетские больницы
Онкологический центр
Сейдмана и клиника Кливленда, Институт
рака Тауссига
**Мидхун Малла, доктор медицинских
наук, магистр наук** †
Комплексный онкологический центр
О'Нила в UAB
Дженнифер Маратт, доктор медицины ‡
Комплексный онкологический центр
Университета Индианы имени Мелвина и
Брен Саймон
Уэллс А. Мессерсмит, доктор медицины †
Онкологический центр Университета
Колорадо
**Джеффри Мейерхардт, доктор медицины,
MPH** †
Дана-Фарбер Бригхэм и Женщины
Онкологический центр
**Эрик Д. Миллер, доктор медицины,
доктор наук** §
Комплексный онкологический центр
Университетштата Огайо - Онкологическая
больница Джеймса и Исследовательский
институт Солова
Мэри Ф. Малкахи, доктор медицины ‡ †
Комплексный онкологический центр имени
Роберта Х.Лурье Северо-Западного
университета
**Стивен Нуркин, доктор медицинских наук,
магистр наук** ¶
Комплексный онкологический центр
РосвеллПарк
***Майкл Дж. Оверман, доктор медицины** †
‡
Техасский университетОнкологический
центр доктора медицины Андерсона
Апарна Парих, доктор медицинских наук †
Массовый онкологический центр общего
профиля

**Хитендра Патель, доктор медицинских
наук** †
Онкологический центр Калифорнийского
университетав Сан-Диего Мурс
***Катрина Педерсен, доктор медицинских
наук, магистр наук** †
Онкологический центр Сайтмана при
Еврейской больнице Барнса и
медицинской школе Вашингтонского
университета
Леонард Зальц, доктор медицинских наук
† ‡ ‡
Мемориальный онкологический центр
Слоана Кеттеринга
**Чарльз Шнайдер, доктор медицинских
наук** †
Онкологический центр Абрамсона при
Пенсильванском университете
Дэвид Шибата, доктор медицинских наук
¶
Научный центр здравоохранения
Университета Теннесси
**Бенджамин Хоган, доктор медицинских
наук** ¶
Медицинский центр Учикаго
Комплексный онкологический центр
**Джон М. Скиббер, доктор медицинских
наук** ¶
Техасский университет Онкологический
центр доктора медицины Андерсона
**Константинос Т. Софоклеус, доктор
медицины, доктор наук** §
Мемориальный онкологический центр
Слоан Кеттеринг
**Анна Тавакколи, доктор медицинских
наук, магистр наук** ‡
UT Юго-Западный Симмонс
Комплексный онкологический центр
**Кристофер Г. Уиллетт, доктор
медицинских наук** §
Онкологический институт Дьюка
Кристина Ву, доктор медицинских наук †
Комплексный онкологический центр
клиники Майо

NCCN
Фрэнки Альгиери
Лиза Гурски, доктор философии
Дженна Снедекер, магистр наук,
ASCP
Кэти Штехман, магистр медицинских наук, PA-C

¶ Диагностическая/ интервенционная радиология
‡ Gastroenterology
‡ Гематология/Гематологическая онкология
‡ Медицина внутренних болезней
† Медицинская онкология
‡ Патология
‡ Защитник интересов пациента
§ Лучевая терапия/Облучение
Хирургия/хирургическая онкология
* Обсуждение раздела Письменная работа Комитет

Руководство NCCN версия 3.2023 Анальная карцинома

Члены группы экспертов NCCN по анальной карциноме
Резюме обновлений данного Руководства

Обследование и лечение - рак анального канала (ANAL-1)
Обследование и лечение - рак периаанальной области (ANAL-2)
Последующая терапия и наблюдение (ANAL-3)

Принципы хирургического вмешательства (ANAL-A)
Принципы системной терапии (ANAL-B)
Принципы лучевой терапии (ANAL-C)
Принципы выживаемости (ANAL-D)

Стадирование (ST-1)
Аббревиатуры (ABBR-1)

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим методом лечения любого пациента с онкологическим заболеванием является участие в клинических испытаниях. Участие в клинических испытаниях особенно приветствуется.

Найдите учреждение-член NCCN: <https://www.nccn.org/home/member-institutions>.

Категории доказательности и консенсуса NCCN: Все рекомендации относятся к категории 2A, если не указано иное.

Смотрите NCCN Categories of Evidence and Consensus.

Категории предпочтений NCCN: Все рекомендации считаются приемлемыми.

Смотрите NCCN Categories of Preference

Рекомендации NCCN® представляют собой изложение доказательств и консенсуса авторов относительно их взглядов на принятые в настоящее время подходы к лечению. Любой врач, желающий применить или проконсультироваться с рекомендациями NCCN, должен использовать независимое медицинское суждение в контексте индивидуальных клинических обстоятельств для определения ухода или лечения любого пациента. Национальная всесторонняя онкологическая сеть® (NCCN®) не делает никаких заявлений и не дает никаких гарантий относительно их содержания, использования или применения и снимает с себя всякую ответственность за их применение или использование в любом случае. Авторские права на Руководство NCCN принадлежат National Comprehensive Cancer Network®. Все права защищены. Руководство NCCN и приведенные в нем иллюстрации не могут быть воспроизведены в какой-либо форме без прямого письменного разрешения NCCN. ©2023.

Руководство NCCN версия 3.2023 Анальная карцинома

Терминология во всех руководствах NCCN активно изменяется для достижения целей равенства, инклюзивности и репрезентативности. В версии 1.2024 Руководства NCCN по анальной карциноме по сравнению с версией 3.2023 были внесены следующие изменения:

Общие

- Схемы лечения метастатических заболеваний были перенесены из ANAL-1 в ANAL-4 и добавлены к системной терапии на ANAL-B 2 из 3.
- Язык визуализации обновлен повсеместно.

ANAL-3

- Сноска о изменена: рассмотрите возможность использования иммунотерапии (ниволумаб, ~~или~~ пембролизумаб, или ретифанлимаб-dlwr) (категория 2B), прежде чем переходить к APR.

(Также для ANAL-4)

ANAL-B 1 из 3

- Принципы системной терапии - Локализованный рак

Изменен язык схемы для капецитабина + митомицина + ЛТ:

◊ Капецитабин в дозе 825 мг/м² перорально два раза в день с понедельника по пятницу, только в дни лучевой терапии, в течение всего периода ЛТ (обычно 28-30 дней лечения), митомицин в дозе 10 мг/м² в 1-й и 29-й дни (максимальная доза 20 мг) при ЛТ

◊ Капецитабин 825 мг/м² перорально два раза в день в течение 1-5 дней с понедельника по пятницу, только в дни лучевой терапии, в течение всего периода ЛТ (обычно 28-30

дни лечения) Митомицин 12 мг/м² внутривенно болюсно в 1-й день (максимальная доза 20 мг) с ЛТ

Сноска удалена: с понедельника по пятницу, в каждый день проведения ЛТ, на протяжении всего курса ЛТ (обычно 28-30 дней лечения в зависимости от стадии).

(Также для ANAL-B 2 из 3)

ANAL-B 2 из 3

- Принципы системной терапии - Метастатический рак

Изменены заголовки таблиц:

◊ Терапия первой линии при метастатическом раке

◊ Терапия второй линии и последующая терапия

Терапия второй линии и последующая терапия

◊ Предпочтительные схемы

– Ретифанлимаб-dlwr добавлен в качестве рекомендации категории 2A

– Изменен текст: Предпочтительные схемы (если ранее иммунотерапия не проводилась)

Добавлены схемы и предпочтения:

– Другие рекомендуемые схемы (если ранее не назначались)

▪ Карбоплатин + паклитаксел

▪ FOLFOX

▪ mFOLFOX6

▪ 5-ФУ + цисплатин (категория 2B)

▪ Модифицированный DCF (категория 2B)

Химиотерапия/ЛТ

◊ Изменен режим приема капецитабина + ЛТ: Капецитабин в дозе 825 мг/м² перорально два раза в день в 1-5 дни ЛТ с понедельника по пятницу, только в дни лучевой терапии, на протяжении всего курса ЛТ (обычно 28-30 дней лечения).

Добавлена сноска b со ссылкой на: Руководство NCCN по лечению токсичности, связанной с иммунотерапией

ANAL-B 3 из 3

- Добавлена ссылка: Рао С., Анандаппа Г., Капдевила Дж. и др. Исследование II фазы ретифанлимаба (INCMGA00012) у пациентов с плоскоклеточной карциномой анального канала, прогрессирующей после химиотерапии на основе платины (POD1UM-202). ESMO Open 2022;7:100529.

ANAL-D 1 из 2

- Консультации по здоровому образу жизни и хорошему самочувствию

Удален маркер: рассмотрите возможность ежедневного приема аспирина 325 мг для вторичной профилактики

Руководство NCCN версия 1.2024 Анальная карцинома



^a Верхняя граница функционального анального канала, отделяющая его от прямой кишки, была определена как пальпируемая верхняя граница анального сфинктера и пуборектальных мышц аноректального кольца. Она имеет длину примерно от 3 до 5 см, и ее нижняя граница начинается у края ануса, самого нижнего края мышц сфинктера, соответствующего входу в анальное отверстие.

^b Гистологию меланомы смотрите в [Руководстве NCCN по меланоме: кожной](#); по аденокарциноме смотрите в руководстве [NCCN по раку прямой кишки](#).

^c компьютерная томография должна проводиться с внутривенным введением и пероральным контрастированием. МРТ органов малого таза с контрастированием. Если внутривенное введение йодсодержащего контрастного вещества противопоказано из-за выраженной аллергии на контраст или почечной недостаточности, то некоторым пациентам может быть проведено МРТ брюшной полости и малого таза с внутривенным введением контрастного вещества на основе гадолиния (GBCA) (см. Руководство по контрастированию Американского колледжа радиологии: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf). Для компьютерной томографии грудной клетки внутривенное введение контрастного вещества не требуется.

^d ФДГ-ПЭТ/компьютерная томография не заменяет диагностическую компьютерную томографию. ФДГ-ПЭТ/компьютерная томография выполняется от основания черепа до середины бедра.

^e [Принципы хирургии \(ANAL-A\)](#).

^f Парааортальные узлы, которые могут быть включены в поле излучения.

^g Изменения в лечении рака не должны вноситься исключительно на основе ВИЧ-статуса. Смотрите [рекомендации NCCN по лечению рака у людей с ВИЧ](#).

^h Принципы системной терапии (ANAL-B).

ⁱ Принципы лучевой терапии (ANAL-C).

^j Руководство NCCN по лечению токсичности, связанной с иммунотерапией.

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2A, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

Руководство NCCN версия 1.2024 Анальная карцинома



^b Гистологию меланомы смотрите в [Руководстве NCCN по меланоме: кожной](#); по аденокарциноме смотрите в [руководстве NCCN по раку прямой кишки](#).

^c КТ должна проводиться с внутривенным введением и пероральным контрастированием. МРТ органов малого таза с контрастированием. Если внутривенное введение йодсодержащего контрастного вещества противопоказано из-за выраженной аллергии на контраст или почечной недостаточности, то некоторым пациентам может быть проведено МРТ брюшной полости и малого таза с внутривенным введением GBCA (см. Руководство по контрастированию Американского колледжа радиологии: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf). Для компьютерной томографии грудной клетки внутривенное введение контрастного вещества не требуется.

^d ФГД-ПЭТ/компьютерная томография не заменяет диагностическую компьютерную томографию. ФГД-ПЭТ/компьютерная томография выполняется от основания черепа до середины бедра.

^e Принципы хирургии (ANAL-A).

^f Парааортальные узлы, которые могут быть включены в поле излучения.

^g Изменения в лечении рака не должны вноситься исключительно на основе ВИЧ-статуса.

Рекомендации NCCN по лечению рака у людей с ВИЧ.

^h Принципы системной терапии (ANAL-B).

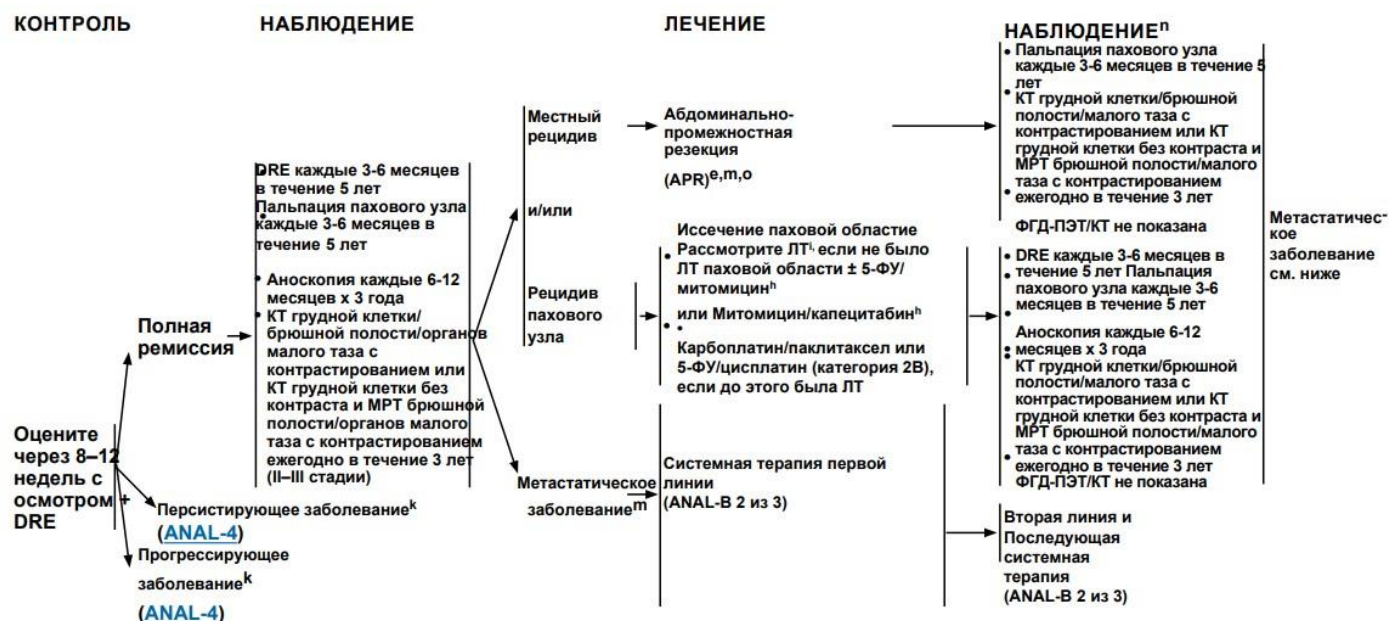
ⁱ Принципы лучевой терапии (ANAL-C).

^j Перианальная область начинается у края ануса и включает перианальную кожу в радиусе 5 см от плоскоклеточного кожно-слизистого перехода.

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2A, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

Руководство NCCN версия 1.2024 Анальная карцинома



^е Принципы хирургии (ANAL-A).

^h Принципы системной терапии (ANAL-B).

ⁱ Принципы лучевой терапии (ANAL-C).

^к Основываясь на результатах исследования ACT-II, может оказаться целесообразным наблюдение за пациентами, у которых не достигнут полный клинический ответ при персистирующем раке заднего прохода, в течение 6 месяцев после завершения ЛТ и химиотерапии, при условии отсутствия признаков прогрессирования заболевания в течение этого периода наблюдения. Персистирующее заболевание может продолжать регрессировать даже через 26 недель от начала лечения. Джеймс Р.Д. и др. Онкологический журнал "Ланцет" 2013;14:516-524

^l Паллиативная ЛТ может быть рассмотрена у симптоматических пациентов. Перед возможным повторным облучением ранее облученных областей следует тщательно изучить и рассмотреть записи о предыдущем облучении. Принципы лучевой терапии (ANAL-C).

^м Рассмотрите возможность реконструкции мышечного лоскута.

^о Рассмотрите возможность применения иммунотерапии (ниволумаб пембролизумаб или ретифанлимаб-dlwr) (категория 2B), прежде чем перейти к APR. Клинический опыт показал, что некоторые пациенты получают хороший ответ и могут избежать хирургического вмешательства.

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2A, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

Руководство NCCN версия 1.2024 Анальная карцинома



^k Основываясь на результатах исследования АСТ-II, может оказаться целесообразным наблюдение за пациентами, у которых не достигнут полный клинический ответ при персистирующем раке заднего прохода, в течение 6 месяцев после завершения ЛТ и химиотерапии, при условии отсутствия признаков прогрессирования заболевания в течение этого периода наблюдения. Персистирующее заболевание может продолжать регрессировать даже через 26 недель от начала лечения. Джеймс Р.Д., онкологический журнал "Ланцет" 2013;14:516-524

^l Паллиативная ЛТ может быть рассмотрена у симптоматических пациентов. Записи о предыдущих ЛТ следует тщательно просмотреть и обдумать до возможного повторного облучения ранее облученных полей. Принципы лучевой терапии (ANAL-C).

^m Рассмотрите возможность реконструкции мышечного лоскута.

ⁿ Принципы выживания (ANAL-D).

^o Рассмотрите возможность применения иммунотерапии (ниволумаб пембролизумаб или ретифанлимаб-dlwr) (категория 2B), прежде чем переходить к APR. Клинический опыт показал, что некоторые пациенты получают хороший ответ и могут избежать хирургического вмешательства.

^p Используйте визуализационные исследования в соответствии с первоначальным обследованием

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2A, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

Руководство NCCN версия

1.2024 Анальная карцинома

ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Местное иссечение

- Поверхностно инвазивная плоскоклеточная карцинома (SISCCA)
 - Поверхностно инвазивная плоскоклеточная карцинома- это рак заднего прохода, который обычно обнаруживается случайно при биопсии или удалении того, что считается доброкачественным поражением, таким как кондилома, геморрой или кожная метка заднего прохода.
 - Для таких поражений, которые, как отмечается, имеют гистологически отрицательные границы, у тщательно отобранных пациентов, за которыми наблюдает опытный врач и/или команда врачей, только местное иссечение со структурированным планом наблюдения может представлять собой адекватное лечение.
- Перианальный рак (анальный край)
 - T1N0, умеренно или хорошо дифференцированная или селективная плоскоклеточная карцинома (SCC) T2N0 перианальной области (анального края) может быть адекватно пролечена путем локального иссечения с краями в 1 см.
 - ◇ Может быть рассмотрено местное хирургическое иссечение отдельных ранних поражений:
 - Когда опухоль образует дискретное поражение, возникающее на коже перианальной области, которое четко отделено от анального канала
 - Когда иссечение отрицательного края может быть выполнено без ущерба для соседних мышц сфинктера
 - При отсутствии признаков поражения регионарных узлов

Радикальная хирургия

- Местный рецидив/персистенция
 - APR является основным методом лечения.
 - Общие принципы лечения APR аналогичны принципам лечения дистального рака прямой кишки и включают в себя тотальное мезоректальное иссечение (TME).
 - APR при раке анального канала может потребовать расширения боковых перианальных краев.
 - Из-за необходимого облучения промежности пациенты склонны к плохому заживлению ран промежности и им может помочь использование реконструктивных тканевых лоскутов для промежности, таких как вертикальная прямая мышца или локальные миокутанные накладочки.
- Паховый рецидив
 - Пациентам, которые уже прошли лучевую терапию в паховой области, необходимо провести иссечение пахового узла.
 - Иссечение пахового узла может быть выполнено с APR или без нее в зависимости от того, локализовано ли заболевание в паховой области или сочетается с рецидивом/персистенцией в первичном очаге.

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2A, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

Руководство NCCN версия 1.2024 Анальная карцинома

ПРИНЦИПЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА

Химиотерапия/ЛТ при локализованном раке	
<u>Предпочитаемые режимы</u> - 5-ФУ + митомицин + ЛТ - Капецитабин + митомицин + ЛТ	<u>Другие рекомендованные режимы</u> - 5-ФУ + цисплатин + ЛТ

Режимы и дозировка системной терапии - локализованный рак

- 5-ФУ + митомицин + ЛТ^{1,2}

- Непрерывная инфузия 5-ФУ 1000 мг/м²/сут внутривенно в дни 1-4 и 29-32

Митомицин 10 мг/м² внутривенно болюсно в дни 1 и 29 (до 20 мг) с ЛТ
или

- Непрерывная инфузия 5-ФУ 1000 мг/м²/сут внутривенно в дни 1-4 и 29-32
Митомицин 12 мг/м² в день 1 (до 20 мг) с ЛТ

- Капецитабин + митомицин + ЛТ^{3,4}

Капецитабин 825 мг/м² перорально 2 раза в день с понедельника по пятницу, только в дни лучевой терапии, на протяжении всего курса лучевой терапии (обычно 28-30 дней лечения)

Митомицин в дозе 10 мг/м² в 1-й и 29-й дни (максимальная доза - 20 мг) с ЛТ

или

Капецитабин 825 мг/м² перорально 2 раза в день с понедельника по пятницу, только в дни лучевой терапии, на протяжении всего курса лучевой терапии (обычно 28-30 дней лечения)

Митомицин 12 мг/м² внутривенно болюсно в 1-й день (в дозе 20 мг) с ЛТ

- 5-ФУ + цисплатин + ЛТ⁵

Цисплатин 75 мг/м² день 1

Непрерывная инфузия 5-ФУ 1000 мг/м²/день внутривенно дни 1-4

Повторять каждые 4 недели с ЛТ

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2А, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

ПРИНЦИПЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА

Терапия первой линии		Терапия второй линии и последующая терапия		Химиотерапия/ЛТ на первичный очаг для локального контроля
Предпочтительные режимы	Другие рекомендуемые режимы	Предпочтительные режимы (если ранее не проводилась иммунотерапия)	Другие рекомендуемые режимы (если ранее не давалось)	
• Карбоплатин + паклитаксел	• FOLFCIS • mFOLFOX6 ^a • 5-ФУ + цисплатин (категория 2B) • Модифицированный доцетаксел / цисплатин / фторурацил (DCF) (Категория 2B)	• Ниволумаб ^b • Пембролизумаб ^b • Ретифанлимаб-dlwr ^b	• Карбоплатин + паклитаксел • FOLFCIS • mFOLFOX6 ^a • 5-ФУ + цисплатин (категория 2B) • Модифицированная DCF (категория 2B)	• 5-ФУ + ЛТ • Капецитабин+ ЛТ

Режимы и дозировка системной терапии - Метастатический рак

<ul style="list-style-type: none">• Карбоплатин + паклитаксел<ul style="list-style-type: none">- АУС карбоплатина 5 внутривенно 1-й деньПаклитаксел 175 мг/м² внутривенно, 1-й деньПовторять каждые 21 день ⁶или- АУС карбоплатина 5 внутривенно 1 деньПаклитаксел 80 мг/м² внутривенно 1, 8, 15-й дниПовторяйте каждые 28 дней ⁷• 5-ФУ + цисплатин<ul style="list-style-type: none">- Цисплатин 60 мг/м², 1-й деньНепрерывная инфузия 5-ФУ 1000 мг/м²/сутВнутривенно 1-4-й дниПовторять каждые 3 недели ⁸или- Цисплатин 75 мг/м² в день 1Непрерывная инфузия 5-ФУ 750 мг/м²/сутВнутривенное введение 1-5 дниПовторяйте каждые 4 недели ⁹	<ul style="list-style-type: none">• FOLFCIS¹⁰<ul style="list-style-type: none">Цисплатин 40 мг/м² внутривенно в течение 30 минут в 1-й день*Лейковорин 400 мг/м² внутривенно, 1-й день*5-ФУ 400 мг/м² внутривенно болюсно в 1-й день,затем 1000 мг/м² в день x 2 дня (всего 2000 мг/м² в течение 46-48 часов)Внутривенная непрерывная инфузияПовторяйте каждые 2 недели*Цисплатин и лейковорин назначаются одновременно• mFOLFOX6¹¹<ul style="list-style-type: none">Оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно, 1-й деньЛейковорин 400 мг/м² внутривенно, 1-й день5-ФУ 400 мг/м² внутривенно болюсно в 1-й день,затем 1200 мг/м² в день x 2 дня (всего 2400 мг/м² в течение 46-48 часов)Внутривенная непрерывная инфузияПовторяйте каждые 2 недели• * Модифицированный DCF¹²<ul style="list-style-type: none">Доцетаксел 40 мг/м² внутривенно, 1-й деньЦисплатин 40 мг/м² внутривенно, 1-й деньФторурацил 1200 мг/м²/сут x 2 дня(всего 2400 мг/м² в течение 46-48 часов)Повторяйте каждые 2 недели	<ul style="list-style-type: none">• * Ниволумаб¹³<ul style="list-style-type: none">Ниволумаб 240 мг внутривенно каждые 2 неделиили Ниволумаб 3 мг/кг внутривенно каждые 2 неделиили Ниволумаб 480 мг внутривенно каждые 4 недели• * Пембролизумаб¹⁴<ul style="list-style-type: none">Пембролизумаб по 200 мг внутривенно каждые 3 неделиили Пембролизумаб по 2 мг/кг внутривенно каждые 3 неделиили Пембролизумаб по 400 мг внутривенно каждые 6 недель• Ретифанлимаб-dlwr¹⁵<ul style="list-style-type: none">по 500 мг внутривенно каждые 4 недели <p>Химиотерапия/ЛТ</p> <ul style="list-style-type: none">• 5-ФУ + ЛТ<ul style="list-style-type: none">5-ФУ 225 мг/м² внутривенно в течение 24 часов (непрерывная инфузия) ежедневно в 1-5-й или 1-7-й дни в течение 5 недель с ЛТ¹⁵⁻¹⁷• Капецитабин + ЛТ<ul style="list-style-type: none">Капецитабин 825 мг/м² перорально два раза в день Понедельник–пятница, только в дни лучевой терапии, на протяжении всего курса лучевой терапии (обычно 28-30 дней лечения)¹⁹⁻²¹
--	---	--

^a Следует настоятельно рассмотреть вопрос о прекращении приема оксалиплатина через 3-4 месяца терапии (или раньше из-за неприемлемой нейротоксичности) при одновременном применении других препаратов до прогрессирования заболевания. Оксалиплатин может быть введен повторно, если его прием был прекращен из-за нейротоксичности, а не из-за прогрессирования заболевания.

^b Руководство NCCN по лечению токсичности, связанной с иммунотерапией..

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2A, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

Руководство NCCN версия

1.202 Анальная карцинома

ПРИНЦИПЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ

ССЫЛКИ

1 Аджани Дж.А., Винтер К.А., Гандерсон Л.Л. и др. Фторурацил, митомицин и лучевая терапия в сравнении с фторурацилом, цисплатином и лучевой терапией при карциноме анального канала: рандомизированное контролируемое исследование. JAMA 2008; 299: 1914-1921.

2 Джеймс Р.Д., Глинн-Джонс Р., Медоуз Х.М. и др. Химиолучевая терапия митомицином или цисплатином с поддерживающей химиотерапией или без нее для лечения плоскоклеточного рака заднего прохода (АКТ II): рандомизированное, фаза 3, открытое факторное исследование 2 x 2. Онкологический журнал "Ланцет" 2013;14:516-524.

3 Гудман К.А., Джули Д., Черчек А. и др. Капецитабин в сочетании с митомицином уменьшает острую гематологическую токсичность и задержки в лечении у пациентов, проходящих окончательное химиолучевое лечение с использованием лучевой терапии с модуляцией интенсивности при раке заднего прохода. IntJRadiatOncolBiolPhys 2017;98: 1087-1095.

4 Тинд Джи, Йохал Б, Фолвелл М, Кеннеке ХФ. Химиолучевая терапия капецитабином и митомицином-С при плоскоклеточном раке заднего прохода I-III стадии. Радиационная онкология 2014;9:124.

5 Гандерсон Л.Л., Винтер К.А., Аджани Дж.А. и др. Долгосрочное обновление американского межгруппового исследования RTOG 98-11 III фазы по поводу карциномы заднего прохода: выживаемость, рецидив и несостоятельность колостомы при одновременном химиолучевом лечении с использованием фторурацила/митомицина в сравнении с фторурацилом/цисплатином. JClinOncol2012;30:4344-4351.

6 Ким Р., Байер Дж., Фулл У.Дж. и др. Лечение карбоплатином и паклитакселом эффективно при запущенном раке заднего прохода. Онкология 2014;87:125-132.

7 Рао С., Склафани Ф., Энг С. и др. Многоцентровое рандомизированное исследование II фазы Международной инициативы по редким видам рака цисплатина и 5-фторурацила в сравнении с карбоплатином и паклитакселом при распространенном раке заднего прохода: Взаимодействие. JClinOncol2020;38:2510-2518.

8 Склафани Ф., Адамс Р.А., Энг С. и др. InterAАCT: Международное многоцентровое открытое рандомизированное исследование II фазы по распространенному раку заднего прохода, в котором сравнивались цисплатин (CDDP) плюс 5-фторурацил (5-FU) и карбоплатин (CBDCA) плюс еженедельный паклитаксел (PTX) у пациентов с неоперабельным местно-рецидивирующим (ILR) или метастатическим заболеванием. JClinOncol2015;33:3_suppl_, TPS792.

9 Энг Си, Чанг Джи Джей, Ю Й.Н. и др. Роль системной химиотерапии и мультидисциплинарного лечения в улучшении общей выживаемости пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком анального канала. Oncotarget2014;5:11133-11142.

10 Мондака С., Шатила У.К., Бейтс Д. и др. Лечение FOLFICIS и геномные корреляты ответа при распространенном плоскоклеточном раке заднего прохода. Клиника колоректального рака 2019;18:e39-e52.

11 Мацунага М., Мива К., Ока Ю. и др. Успешное лечение метастатической аденокарциномы анального канала препаратом mFOLFOX + бевацизумаб. Отчет по делу Oncol2016;9:249-254.

12 Ким С., Франсуа Э., Андре Т. и др. Химиотерапия доцетакселом, цисплатином и фторурацилом при метастатическом или нерезектабельном местно-рецидивирующем плоскоклеточном раке анального отверстия (эпитопы-HPV02): многоцентровое исследование в одной группе, фаза 2. Онкологический журнал "Ланцет" 2018;19:1094-1106.

13 Моррис В.К., Салем М.Е., Нимейри Х. и др. Ниволумаб при ранее леченном нерезектабельном метастатическом раке заднего прохода (NCI9673): многоцентровое, одноэтапное исследование фазы 2. Онкологический журнал "Ланцет" 2017;18:446-453.

14 Отт П.А., Пиха-Пол С.А., Мюнстер П. и др. Безопасность и противоопухолевая активность пембролизумаба против PD-1 у пациентов с рецидивирующей карциномой анального канала. Энн Онкол 2017;28:1036-1041.

15 Рао С., Анандаппа Г., Капдевила Дж. и др. Исследование ретифанлимаба II фазы (INCMGA00012) у пациентов с плоскоклеточной карциномой анального канала, у которых прогрессировало после химиотерапии на основе платины (PODIUM-202). ESMO Open 2022;7:100529.

16 О'Коннелл М.Дж., Мартенсон Дж.А., Вианд Х.С. и др. Улучшение адъювантной терапии рака прямой кишки путем сочетания длительной инфузии фторурацила с лучевой терапией после хирургического вмешательства. На английском языке, Медицина 1994; 331: 502-507.

17 Рич Т.А., Аджани Дж.А., Моррисон У.Х. и др. Химиолучевая терапия рака заднего прохода: облучение плюс непрерывная инфузия 5-фторурацила с цисплатином или без него. RadiotherOncol1993;27:209-215.

18 Чарнли Н., Чоудхури А., Чессер П. и др. Эффективное лечение рака анального отверстия у пожилых людей с помощью низкодозной химиолучевой терапии. BrJ Рак 2005; 92:1221-1225.

19 О'Коннелл М.Дж., Коланджело Л.Х., Беарт Р.У. и др. Капецитабин и оксалиплатин в предоперационном комплексном лечении рака прямой кишки: хирургические конечные точки в исследовании Национального проекта хирургического адъювантного лечения молочной железы и кишечника R-04. JClinOncol 2014; 32: 1927-1934.

20 Хоффхайнц Р., Венц Ф.К., Пост С. и др. Химиолучевая терапия капецитабином в сравнении с фторурацилом при местнораспространенном раке прямой кишки: рандомизированное многоцентровое исследование, фаза 3. LancetOncol 2012; 13:579-588. 20 Сюй В.Д., Цзян Хи, Гао Д.М. и др.

21 Ксу В.Дю, Цзян Х.И., Гао Д.М., и др. Предварительные результаты лечения рака заднего прохода при одновременном применении лучевой терапии с модуляцией интенсивности и синхронной химиотерапии капецитабином. Transl Cancer Res 2020;9:4366-4372.

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2А, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

Руководство NCCN версия

1.2024 Анальная карцинома

ПРИНЦИПЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ¹

Общие принципы

- Группа экспертов пришла к единому мнению, что лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) предпочтительнее трехмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT) при лечении карциномы заднего прохода.² IMRT требует специальных знаний и тщательной разработки мишеней, чтобы избежать снижения местного контроля из-за так называемого “предельного промаха”.³ Клинические целевые объемы (CTV) при раке заднего прохода, использованные в исследовании RTOG-0529, были подробно описаны.² Были представлены итоговые результаты RTOG-0529.⁴ Также смотрите "Атлас контуров консенсусной панели RTOG" для получения более подробной информации об атласе контуров, определенном RTOG. Приведенная ниже информация содержит подробные сведения о моделировании, определении целевого объема, назначении дозы, органах, подверженных риску (OARs), ограничениях IMRT, обеспечении качества и предоставлении рекомендаций по изображению.

- Во время курса лечения IMRT и стереотаксической компьютерной томографии тела (SBRT) следует регулярно использовать компьютерную томографию с наведением изображения (IGRT) с визуализацией киловольтным напряжением (kV) или конусно-лучевую компьютерную томографию.

- Рассмотрите возможность проведения SBRT пациентам с олигометастатическим заболеванием.

Информация о лечении

- Моделирование

После клинической и радиологической стадийности проводится компьютерная томография для планирования лучевой терапии. При наличии возможности ФДГ-ПЭТ/КТ, МРТ таза или ФДГ-ПЭТ/МРТ (если доступно) во время моделирования могут быть полезны для определения локальных и региональных целевых структур. Пациенты могут быть смоделированы в положении лежа на спине или ничком, и каждый подход имеет свои преимущества в соответствующих клинических условиях. Положение лежа с ложной столешницей позволяет лучше избегать попадания в тонкую кишку и может быть полезно людям с большим паннусом и поражением тазовых узлов. Установка в положении лежа обычно более воспроизводима при меньшей вариабельности настройки, что потенциально позволяет уменьшить пределы планируемого целевого объема (PTV) и уменьшить поля обработки. Для планирования IMRT при раке анального канала пациенты обычно моделируются в положении лежа с немного приведенными ногами (поза лягушки) с полужесткой иммобилизацией в вакуумном мешке или колыбели Alpha. Пациентам предписывается поддерживать полный мочевой пузырь для моделирования и лечения.

- У мужчин* наружные половые органы обычно располагаются ниже, что обеспечивает воспроизводимость установки. У женщин* можно установить вагинальный расширитель, который поможет очертить гениталии и отодвинуть вульву и нижнюю часть влагалища от первичной опухоли. Рентгеноконтрастный маркер должен быть помещен на краю анального отверстия, и поражение перианальной кожи может быть очерчено с помощью рентгенопрозрачных катетеров. Для контурирования опухоли может быть полезно установить катетер с ректальным контрастом в анальный канал во время моделирования.

- У пациентов с адекватной функцией почек внутривенное введение контраста облегчает идентификацию сосудистой сети малого таза и паха (которая приблизительно соответствует узловым областям группы риска). Пероральный контраст идентифицирует тонкую кишку как структуру избегания при планировании лечения. При опухолях, поражающих перианальную кожу или поверхностные паховые узлы, следует вводить болюс по мере необходимости для адекватного дозирования при серьезном заболевании в этих областях. Рутинное применение болюса может быть необязательным, поскольку тангенциальный эффект IMRT может свести к минимуму щадящее воздействие на кожу. В ситуациях, когда адекватное дозирование поверхностных мишеней является неопределенным, диодная дозиметрия in vivo с первой фракцией обработки может обеспечить соответствующую дозу на поверхности кожи.

* Рекомендации NCCN были разработаны таким образом, чтобы максимально учитывать интересы лиц любой сексуальной и гендерной идентичности. На этой странице термины "мужчины" и "женщины" относятся к полу, присвоенному при рождении.

¹ Аджани Дж.А., Винтер К.А., Гандерсон Л.Л. и др. Фторурацил, митомицин и лучевая терапия в сравнении с фторурацилом, цисплатином и лучевой терапией при карциноме анального канала. JAMA 2008; 299: 1914-1921.

² Майерсон Р.Дж., Гарофало М.С., Эль-Нака И и др. Плановые клинические целевые объемы для конформной терапии при аноректальном раке: согласованный атлас контуров группы онкологов по лучевой терапии. IntJRadiatOncolBiolPhys2009;74:824-830.

³ Пепек Дж.М., Уиллетт К.Г., Чито Б.Г. Достижения лучевой терапии в лечении рака заднего прохода. JNatICompr., Netw 2010;8:123-129.

⁴ Качник Л.А., Винтер К., Майерсон Р.Дж. и др. RTOG 0529: оценка фазы 2 лучевой терапии с модулированной интенсивностью с учетом дозы в сочетании с 5-фторурацилом и митомицином-С для снижения острой заболеваемости раком анального канала. IntJRadiatOncolBiolPhys2013;86:27-33.

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2А, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

ПРИНЦИПЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ¹

Информация о лечении (продолжение)

- **Определение целевого объема**

- Определение целевого объема должно выполняться в соответствии с рекомендациями ICRU 50. Общий объем опухоли (GTV) должен включать всю первичную опухоль и вовлеченные лимфатические узлы, используя информацию, полученную при физикальном обследовании, эндоскопических результатах, диагностической визуализации и исследовании планирования моделирования для определения границ. CTV должен включать области GTV плюс области, подверженные риску микроскопического распространения из первичной опухоли, и узловые области, подверженные риску. Если первичная опухоль не может быть определена с помощью имеющейся информации (например, после местного иссечения), в качестве суррогатной мишени может быть использован анальный канал.

- Тазовые и паховые узлы должны регулярно подвергаться лечению у всех пациентов.

- При использовании IMRT определяется отдельный объем CTV для каждого уровня планируемой дозы лечения. Один из подходов заключался в определении трех уровней: объем только по общему заболеванию, объем выборочных узлов высокого риска (включая общее заболевание) и объем выборочных узлов низкого риска (включая общее заболевание). Эти объемы определяются наличием или отсутствием опухоли на основе физикального обследования, биопсии, диагностических исследований и планирования, а также риском распространения узла в зависимости от стадии опухоли на момент поступления. Обоснование такого подхода основано на методе сжимающихся полей. В RTOG-0529 общий объем заболевания и единственный объем выборочного узла используются для проведения предписанного курса (распределение дозы).

- При определении общего CTV заболевания вокруг первичной опухоли следует использовать отступ примерно в 1-2 см вокруг GTV при ручном редактировании, чтобы избежать инфильтрации мышц или костей при низком риске опухолевой инфильтрации. Чтобы определить общий CTV заболевания вокруг пораженных узлов, следует сделать расширение на 1 см за пределы контура пораженного лимфатического узла с ручной правкой, чтобы исключить области с низким риском инфильтрации опухоли.

- К узловым областям, подверженным риску, относятся мезоректальные, пресакральные, внутренние и наружные подвздошные и паховые узлы. Мезоректальный объем охватывает прямую кишку и окружающую лимфатическую ткань. Пресакральный узловый объем обычно определяется как полоска длиной приблизительно 1 см над передним крестцовым выступом. Чтобы очертить внутренние и наружные подвздошные узлы, рекомендуется, как правило, очертить подвздошные артерии и вены с отступом примерно в 0,7 см (от 1 до 1,5 см впереди на наружных подвздошных сосудах), чтобы включить соседние лимфатические узлы. Для включения obturatorных лимфатических узлов контуры наружных и внутренних подвздошных сосудов должны быть соединены параллельно боковой стенке таза. Объем пахового узла выходит за пределы наружного контура подвздошной кости вдоль бедренной артерии примерно от верхнего края верхней ветви лобка примерно на 2 см каудально до соединения подкожной и бедренной артерий. Объем пахового узла должен быть очерчен в виде отсека с общими краями. Медиальная и латеральная границы могут быть определены длинной приводящей мышцей и портняжной мышцей, соответственно. Несколько недавно опубликованных атласов полезно просмотреть при определении плановых узловых CTV.^{5,6} Приведенные выше описания являются обобщениями, и каждый план должен быть индивидуальным, основанным на анатомии каждого пациента и распределении опухоли.

¹Аджани Дж.А., Винтер К.А., Гандерсон Л.Л. и др. Фторурацил, митомицин и лучевая терапия в сравнении с фторурацилом, цисплатином и лучевой терапией при карциноме анального канала. JAMA 2008; 299: 1914-1921.

⁵Майерсон Р.Дж., Гарофало М.С., Эль-Нака И. и др. Плановые клинические целевые объемы для конформной терапии при аноректальном раке: согласованный атлас контуров группы онкологов по лучевой терапии. Int J Радиационная онкология, биология и физика 2009; 74:824-830.

⁶Нг М, Леон Т, Чандлер С и др. Атлас контуров Австралийской группы исследований желудочно-кишечного тракта (AGITG) и рекомендации по планированию лучевой терапии с модуляцией интенсивности при раке заднего прохода. Int J Радиационная онкология, биология и физика 2012; 83: 1455-1462.

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2А, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

ПРИНЦИПЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ¹

Информация о лечении (продолжение)

- **Определение целевого объема**

- Плановый объем узловых образований высокого риска обычно включает в себя CTV общего заболевания плюс всю мезоректальную область, пресакральные узлы и двусторонние внутренние и наружные подвздошные лимфатические узлы ниже крестцово-подвздошного сочленения. У пациентов с обширным поражением паховых узлов двусторонние или односторонние паховые узлы могут быть включены в плановый объем узлов высокого риска. Выборочный узловой объем с низким риском должен включать CTV общего заболевания, выборочный узловой CTV с высоким риском и пресакральные, двусторонние внутренние и наружные подвздошные узлы над нижней границей крестцово-подвздошного сочленения до бифуркации внутреннего и наружного подвздошных сосудов приблизительно в месте соединения тела позвонка L5/S1. Если нет явного вовлечения двусторонних паховых узлов, они включаются в элективный узловой объем низкого риска.

- PTV должен учитывать влияние движения органа и пациента, а также неточности в настройке луча и пациента. Расширение PTV обычно должно составлять приблизительно 0,5- 1,0 см в зависимости от использования руководства по изображению и практики врача с настройкой лечения для каждого определенного CTV. Чтобы учесть различия в наполнении мочевого пузыря и прямой кишки, в этих регионах применяется более высокое соотношение CTV к PTV. Эти объемы могут быть отредактированы вручную, чтобы ограничить границы поверхности кожи в целях планирования лечения.

- **Назначение дозы**

- При планировании лечения IMRT дозы обычно назначаются PTV. Доза облучения, необходимая для контроля заболевания, экстраполирована на основе исторических исследований, которые показывают отличные показатели контроля при одновременном облучении и химиотерапии. Обычно назначаемая доза варьируется в зависимости от размера опухоли и риска микроскопического распространения в выбранных узловых областях. Один из подходов, использующий “метод сужающегося поля”, заключается в том, что при плановом узловом PTV с низким риском обычно назначается объем 30,6 Гр в суточных дозах по 1,8 Гр. При элективном узловом PTV высокого риска последовательно назначается дополнительная доза 14,4 Гр в виде ежедневных фракций по 1,8 Гр при общей предписанной дозе 45 Гр. Наконец, при поражениях T1–2 с остаточной болезнью после 45 Гр, поражениях T3–4 или поражениях N1 дополнительно назначают 5,4–14,4 Гр суточными долями по 1,8–2 Гр к общему объему PTV при заболевании (общая доза 50,4–59,4 Гр).

- В RTOG-0529 параметры назначения отличаются из-за использования только одного выборочного объема узла и незначительно отличающихся назначений доз в зависимости от стадии опухоли. Кроме того, ввод возрастающей дозы в различные целевые объемы осуществлялся с использованием метода одновременного комплексного увеличения дозы (SIB) с максимальной дозой 1,8 Гр на фракцию для первичной опухоли и обширного поражения крупных узлов и 1,5 Гр на ежедневную фракцию для выборочных узловых областей. В таблице 1 приведены рекомендации по дозированию в разбивке по стадиям TNM в соответствии с протоколом RTOG-0529. Подход SIB обеспечивает удобство разработки единого плана лечения с уменьшенной сложностью планирования, хотя и с меньшей биологической дозой, доставляемой в выбранные узловые зоны.

- Для нелеченых пациентов с синхронным местным и метастатическим заболеванием стандартной практикой является схема на основе платины, и для местного контроля может быть рассмотрено облучение. Подход к облучению зависит от состояния здоровья пациента и степени метастатического заболевания. Если показатели хорошие и метастатическое заболевание ограничено, проведите лечение пораженных областей, 45-54 Гр по отношению к первичной опухоли и пораженным участкам в малом тазу, в соответствии с планами лечения на основе платины. При малообъемном олигометастазе печени схема дозирования SBRT после системной терапии может быть подходящей в зависимости от реакции. Если метастатическое заболевание распространено, а ожидаемая продолжительность жизни ограничена, следует рассмотреть другой график и дозу облучения, опять же в координации с планами лечения 5-ФУ/цисплатином или схемой на основе платины.

¹Аджани Дж.А., Винтер К.А., Гандерсон Л.Л. и др. Фторурацил, митомицин и лучевая терапия в сравнении с фторурацилом, цисплатином и лучевой терапией при карциноме анального канала. JAMA 2008; 299: 1914-1921.

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2А, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

Руководство NCCN версия

1.2024 Анальная карцинома

ПРИНЦИПЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ¹

Информация о лечении (продолжение)

Таблица 1: Спецификация дозы для целевых объемов первичного и узлового планирования: RTOG-0529⁴

Стадия TNM	Доза PTV первичной опухоли	Доза PTV вовлеченного узла	Узловая доза PTV
T1, N0	50.4 Гр (28 fxs at 1.8 Гр/fx)	Н/А	42 Гр (28 fxs at 1.5 Гр/fx)
T2, N0	50.4 Гр (28 fxs at 1.8 Гр/fx)	Н/А	42 Гр (28 fxs at 1.5 Гр/fx)
T3–4, N0	54 Гр (30 fxs at 1.8 Гр/fx)	Н/А	45 Гр (30 fxs at 1.5 Гр/fx)
T any, N+ (≤3 cm)	54 Гр (30 fxs at 1.8 Гр/fx)	50.4 Гр (30 fxs at 1.68 Гр/fx)	45 Гр (30 fxs at 1.5 Гр/fx)
T any, N+ (>3 cm)	54 Гр (30 fxs at 1.8 Гр/fx)	54 Гр (30 fxs at 1.8 Гр/fx)	45 Гр (30 fxs at 1.5 Гр/fx)

• Назначение дозы

- Обычным сценарием рецидивирующего заболевания является рецидив в первичном очаге или узлах после предыдущей ЛТ и химиотерапии. В этих условиях, по возможности, следует провести хирургическое вмешательство, а если нет, то можно рассмотреть паллиативную лучевую терапию и химиотерапию в зависимости от симптомов, степени рецидива и предшествующего лечения. Методика и дозы ЛТ зависят от дозировки и методики предшествующего лечения. В целях чисто паллиативного лечения могут быть рассмотрены дозы от 20-25 Гр в 5 фракциях до 30 Гр в 10 фракциях. SBRT также может быть рассмотрена для лечения первичного и узлового рецидива на фоне малообъемного метастатического заболевания.

• Ограничения в отношении OAR и IMRT

- Важно точно определить OAR, чтобы доза для этих структур могла быть сведена к минимуму во время лечения. При раке заднего прохода методы 2D и 3D планирования лечения ограничены в своей способности щадить большинство нормальных тканей малого таза из-за расположения мишени. С помощью IMRT доза для тонкого кишечника, мочевого пузыря, тазовых/бедренных костей и наружных половых органов может быть уменьшена до минимума, несмотря на близость этих органов к целевым объемам. При очерчивании контуров этих структур, как правило, лучше всего разграничивать нормальные ткани на аксиальной компьютерной томографии по крайней мере на 2 см выше и ниже PTV. Пероральное контрастирование полезно для определения границ тонкого кишечника. Хотя существует значительная вариабельность в способах контурирования тонкой кишки, один подход предполагает контурирование всего объема брюшинного пространства, в котором может двигаться тонкая кишка. Как и при выборочном определении объема узлов, контурные атласы дают отличные рекомендации по определению OAR.⁷ Как только OAR определены, главная цель планирования IMRT состоит в том, чтобы ограничить дозу облучения этими структурами без ущерба для охвата PTV. Степень, в которой можно избежать OAR, во многом зависит от локализации и степени поражения опухоли при предлежании, а также от степени, в которой кишечник распространяется в нижнюю часть таза, и анатомии данного человека.

- Учитывая различия у пациентов в положении OAR и областях поражения опухоли, практические рекомендации по ограничению дозы являются сложными. При опухолях без грубого поражения узлов часто возможно еще больше ограничить дозы OAR. Альтернативно, при опухолях с обширным поражением узлов в малом тазу может потребоваться снижение охвата PTV для ограничения доз для нормальных тканей, таких как тонкий кишечник. В таблице 2 приведены ограничения дозы в RTOG-0529.

¹Аджани Дж.А., Винтер К.А., Гандерсон Л.Л. и др. Фторурацил, митомицин и лучевая терапия в сравнении с фторурацилом, цисплатином и лучевой терапией при карциноме анального канала. JAMA 2008; 299: 1914-1921.

⁴Качник Л.А., Винтер К., Майерсон Р.Дж. и др. RTOG 0529: оценка 2-й фазы дозированной лучевой терапии с модуляцией интенсивности в комбинации с 5-фторурацилом и митомицином-С для снижения острой заболеваемости при карциноме анального канала. IntJRadiatOncolBiolPhys2013;86:27-33.

⁷Гей ХА, Бартольд Х.Дж., О'Мира Э. и др. Рекомендации по контурированию нормальных тканей малого таза при лучевой терапии: атлас консенсусной группы онкологов по лучевой терапии. IntJ Радиационная онкология, биология и физика 2012;83:e353-e362

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2А, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

Руководство NCCN версия 1.2024 Анальная карцинома

ПРИНЦИПЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ¹

Информация о лечении (продолжение)

Таблица 2: Ограничения дозы DP-IMRT для нормальных тканей⁸

Орган	Доза (Гр) при <5% Объема	Доза (Гр) при <35% Объема	Доза (Гр) при <50% Объема
Тонкая кишка [†]	45 (<20 cc)	35 (<150 cc)	30 (<200 cc)
Головки бедренных костей	44	40	30
Подвздошный гребень	50	40	30
Наружные половые органы	40	30	20
Мочевой пузырь	50	40	35
Толстая кишка [†]	45 (<20 cc)	35 (<150 cc)	30 (<200 cc)
Органы перечислены в порядке убывания приоритета. [†] Ограничения дозы основаны на абсолютном объеме, а не на % объема.			

• Обеспечение качества и проведение лечения с учетом изображений

- Из-за сложности планирования IMRT при анальном раке необходимо принять комплексные меры по обеспечению качества, чтобы обеспечить минимальную вариабельность между разработанными и осуществляемыми планами лечения. В каждом учреждении должна быть внедрена программа обеспечения качества лечения пациентов с анальным раком.

- Использование визуального сопровождения при проведении лучевой терапии значительно повысило уверенность в организации ежедневного лечения. Это позволило сократить CTV до увеличения PTV в процессе планирования лечения, что, в свою очередь, еще больше минимизирует дозу для OAR.

- Если невозможно достичь дозиметрических показателей, указанных в таблице 2, максимальная точечная доза в тонком кишечнике должна быть ограничена 50 Гр, V45 должен составлять <195 куб.см для конструкции с избеганием кишечного мешка, а V15 должен составлять <120 куб. см для отдельных петель тонкого кишечника^{а9}.

• Поддерживающий уход

- Пациенткам следует рассмотреть возможность применения вагинальных расширителей и проинструктировать их о симптомах вагинального стеноза.

- Пациентки с детородным потенциалом должны быть проинформированы о последствиях преждевременной менопаузы и рассмотреть возможность направления к врачу для обсуждения стратегий заместительной гормональной терапии.

- Пациентки с детородным потенциалом должны быть проинформированы о том, что облученная матка не может выносить плод до срока.

- Перед началом лечения пациенты должны быть проинформированы о сексуальной дисфункции, потенциальном снижении уровня тестостерона в будущем и рисках бесплодия, а также получить информацию о хранении сперматозоидов или яйцеклеток, яйцеклетки или ткани яичника, в зависимости от обстоятельств.

¹Аджани Дж.А., Винтер К.А., Гандерсон Л.Л. и др. Фторурацил, митомицин и лучевая терапия в сравнении с фторурацилом, цисплатином и лучевой терапией при карциноме анального канала. JAMA 2008; 299: 1914-1921.

⁸ Перепечатано из Международного журнала радиационной онкологии, биологии, физики, том 86/1, Качник Л.А., Винтер К., Майерсон Р.Дж. и др. RTOG 0529: оценка 2-й фазы дозированной лучевой терапии с модуляцией интенсивности в комбинации с 5-фторурацилом и митомицином-С для снижения острой заболеваемости при карциноме анального канала. IntJRadiatOncolBiolPhys2013;86:27-33 с разрешения Elsevier.

⁹ Кавана Б.Д., Пан К.К., Доусон Л.А. и др. Влияние дозы облучения на объем в желудке и тонком кишечнике. IntJRadiatOncolBiolPhys 2010;76:S101-107.

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2А, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

Руководство NCCN версия 1.2024 Анальная карцинома

ПРИНЦИПЫ ВЫЖИВАНИЯ

Наблюдение за анальной карциномой:

• Долгосрочное наблюдение должно тщательно контролироваться с помощью регулярного надлежащего медицинского обслуживания и мониторинга, включая скрининг на рак, обычную медицинскую помощь и профилактическую помощь.

Планирование ухода за пациентами:

Онколог и поставщик первичной медико-санитарной помощи должны иметь определенные роли в период наблюдения, при этом роли должны быть доведены до сведения пациента.¹

• Разработать план ухода за пациентом, который включает в себя следующее:

- Общая информация о лечении, включая все перенесенные операции, лучевую терапию и химиотерапию.

- Описание возможного ожидаемого времени устранения острой токсичности, долгосрочных эффектов лечения и возможных поздних последствий лечения.

- Рекомендации по наблюдению.

- Определение надлежащих сроков передачи медицинской помощи с указанием конкретных обязанностей врача первичной медико-санитарной помощи и онколога.

- Рекомендации по здоровому поведению.

- Консультирование по вопросам фертильности.

Лечение поздних/отдаленных последствий заболевания или курс лечения^{2-6:}

• По вопросам, связанным с дистрессом, болью, невропатией, усталостью или сексуальной дисфункцией, ознакомьтесь с рекомендациями NCCN по выживаемости.

• Изменения функции кишечника: хроническая диарея, недержание мочи, частота стула, скопление стула, срочность и/или спазмы

- Рассмотрите средства против диареи, средства, формирующие объем, коррекцию диеты, реабилитацию тазового дна и защитное нижнее белье.

- Лечение стомы

◊ Рассмотрите возможность участия в группе поддержки при стоме или координации ухода с медицинским работником, специализирующимся на лечении стом (например, медсестрой по стомам).

◊ Выявление дистресса в связи с изменениями в организме (Руководство NCCN по управлению дистрессом) и меры предосторожности при занятиях физической активностью (SPA-A в Руководстве NCCN по выживанию).

• Дисфункция мочеполовой системы после резекции и/или облучения органов малого таза^{7,8}

- Скрининг на сексуальную дисфункцию, эректильную дисфункцию, диспареунию, стеноз влагалища и сухость влагалища.

- Обследование на предмет недержания мочи, частоты и срочности.

- Рассмотрите возможность направления к урологу или гинекологу при наличии стойких симптомов.

• Вероятность переломов костей таза/снижение плотности костной ткани после облучения органов малого таза

- Подумайте о мониторинге плотности костной ткани.

Консультации по вопросам здорового образа жизни и хорошего самочувствия^{9:}

- Рекомендации NCCN по выживаемости

• Проходите все соответствующие возрасту и полу обследования на рак и профилактические медицинские осмотры в соответствии с национальными руководящими принципами.

• Поддерживайте здоровую массу тела на протяжении всей жизни.

• Ведите физически активный образ жизни (не менее 30 минут занятий умеренной интенсивностью в большинство дней недели). Рекомендации по физической активности могут потребовать модификации в зависимости от последствий лечения (например, стома, невропатия).

• Придерживайтесь здоровой диеты с акцентом на растительные источники. Рекомендации по диете могут быть изменены в зависимости от тяжести дисфункции кишечника.

• Рассмотрите возможность ежедневного приема аспирина в дозе 325 мг для вторичной профилактики.

• Употребляйте алкоголь умеренно, если вообще употребляете.

• При необходимости обратитесь за консультацией по отказу от курения.

Дополнительный мониторинг состояния здоровья и иммунизации должны проводиться по показаниям под наблюдением врача первичной медико-санитарной помощи. Пациентам рекомендуется поддерживать терапевтические отношения с врачом первичной медико-санитарной помощи на протяжении всей их жизни.

Руководство NCCN версия

1.2024 Анальная карцинома

ПРИНЦИПЫ ВЫЖИВАНИЯ

ССЫЛКИ

- 1 Хьюитт М., Гринфилд С., Стовалл Э. От больного раком к выжившему после рака: Потерянный в переходный период. Вашингтон, округ Колумбия: TheNationalAcademiesPress; 2006.
- 2 Шнайдер Е.К., Малин Дж.Л., Кан К.Л. и др. Выживший после колоректального рака. Рак 2007;110:2075-2082.
- 3 Спрангерс МЭГ, Таал Б.Г., Ааронсон Н.К., те Вельде А. Качество жизни при колоректальном раке. Пациенты со стомой и без нее. Дис ободочной кишки 1995;38:361-369.
- 4 Гами Б, Харрингтон К, Блейк П и др. Как пациенты справляются с желудочно-кишечными симптомами после лучевой терапии органов малого таза. Фармакология пищевых продуктов, 2003; 18:987-994.
- 5 ДеСну Л., Фейтфулл С. Качественное исследование синдрома передней резекции: опыт выживших после рака, перенесших операцию по резекции. EurJCancerCare (английский) 2006;15:244-251.
- 6 Макгоф С, Болдуин С, Фрост С, Андреев Х.Дж. Роль диетологического вмешательства у пациентов, получающих лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований органов малого таза. BrJ Рак 2004;90:2278-2287.
- 7 Ланге М.М, кулачок Марийнен, К.А.М. и др. Факторы риска развития сексуальной дисфункции после лечения рака прямой кишки. EurJ Рак 2009;45:1578-1588.
- 8 Ланге М.М, масса СР, Марийнен К.А.М. и др. Дисфункция мочеиспускания после лечения рака прямой кишки в основном вызвана хирургическим вмешательством. Брит Джей Рак 2008;95:1020-1028.
- 9 Куши Л.Х., Байерс Т., Дойл С. и др. и Консультативный комитет Американского онкологического общества по рекомендациям по питанию и физической активности за 2006 год. Рекомендации Американского онкологического общества по питанию и физической активности для профилактики рака: снижение риска развития рака с помощью выбора здоровой пищи и физической активности. CACancerJClin2006;56:254-281

Примечание: Все рекомендации относятся к категории 2А, если не указано иное.

Клинические испытания: NCCN считает, что наилучшим способом лечения любого пациента с раком является проведение клинических испытаний. Особенно поощряется участие в клинических испытаниях.

Руководство NCCN версия

1.2024 Анальная карцинома

Американский объединенный комитет по борьбе с раком (AJCC)

Классификация стадий TNM для анальной карциномы (9-е изд., 2022)

Таблица 1. Определения для T, N, M

T Первичная опухоль

TX Первичная опухоль не оценена

T0 Нет признаков первичной опухоли

T1 Опухоль наибольшего размера меньше или равна 2 см

T2 Опухоль больше 2 см, но меньше или равна 5 см в наибольшем размере

T3 Опухоль наибольшего размера более 5 см

T4 Опухоль любого размера проникает в соседний орган(ы), такой как влагалище, мочеиспускательный канал или мочевого пузырь

N Регионарные лимфатические узлы

NX Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 Отсутствие опухолевого поражения регионарных лимфатических узлов

N1 Опухолевое поражение регионарного лимфатического узла(ов)

N1a Опухолевое поражение пахового, мезоректального, верхнего отдела прямой кишки, внутреннего подвздошного или обтураторного лимфатического узла(ов)

N1b Опухолевое поражение наружного подвздошного лимфатического узла(ов)

N1c Опухолевое поражение N1b (наружная подвздошная область) с любым узлом (узлами) N1a

M Отдаленные метастазы

cM0 Отсутствие отдаленных метастазов

cM1 Отдаленные метастазы

pM1 Микроскопическое подтверждение отдаленных метастазов

Таблица 2. Анатомическая стадия/прогностические группы AJCC

T		N	M
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T2	N0	M0
Стадия IIB	T1-T2	N1	M0
Стадия IIIA	T3	N0-N1	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
Стадия IIIC	T4	N1	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

**Руководство NCCN версия
1.2024 Анальная карцинома**

СОКРАЩЕНИЯ

APR	абдоминоперинеальная резекция
AUC	площадь под кривой
CTV	клинический целевой объем
DRE	пальцевое исследование прямой кишки
FNA	тонкоигольная аспирация
GBCA	контрастное вещество на основе гадолиния общий
GTV	объем опухоли
IGRT	лучевая терапия с наведением на изображение
IMRT	лучевая терапия с модулированной интенсивностью
OAR	орган(ы) в зоне риска
PTV	планируемый целевой объем
SBRT	стереотаксическая лучевая терапия
SCC	плоскоклеточная карцинома
SIB	одновременное интегрированное усиление
SISCCA	поверхностно-инвазивная плоскоклеточная карцинома
TME	тотальное мезоректальное иссечение
3D-CRT	трехмерная конформная лучевая терапия

Руководство NCCN версия
1.2024 Анальная карцинома

Категории доказательств и консенсус NCCN	
Категория 1	На основании доказательств высокого уровня существует единый консенсус NCCN о целесообразности данного вмешательства.
Категория 2A	На основании доказательств более низкого уровня существует единый консенсус NCCN о целесообразности данного вмешательства.
Категория 2B	На основании доказательств более низкого уровня существует консенсус NCCN о целесообразности данного вмешательства.
Категория 3	На основании любого уровня доказательств существует серьезное несогласие NCCN с целесообразностью данного вмешательства.

Все рекомендации относятся к категории 2A, если не указано иное.

Категории предпочтений NCCN	
Предпочтительное вмешательство	Вмешательства, основанные на высокой эффективности, безопасности и доказательной базе, а также, при необходимости, на доступности.
Другие рекомендуемые вмешательства	Другие вмешательства, которые могут быть несколько менее эффективными, более токсичными или основанными на менее зрелых данных; или значительно менее доступными по цене при аналогичных результатах.
Полезно в определенных обстоятельствах	Другие вмешательства, которые могут быть использованы для отдельных популяций пациентов (определены в рекомендациях).

Все рекомендации признаны целесообразными.

Руководство NCCN версия 1.2024 Анальная карцинома

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное обсуждение соответствует рекомендациям NCCN по анальной карциноме. Последнее обновление 12 сентября 2023 г.

Оглавление

Обзор.....	
Методология обновления руководства.....	
Критерии поиска литературы	
Использование чувствительного/инклюзивного языка.....	
Факторы риска	
Снижение риска	
Анатомия/гистология.....	
Патология	
Стадирование.....	
Прогностические факторы	
Лечение анальной карциномы.....	
Клиническая картина/оценка.....	
Первичное лечение неметастатической анальной карциномы.....	
Наблюдение после первичного лечения	
Лечение местнопрогрессирующей или рецидивирующей анальной карциномы	
Лечение метастатического рака анального канала.....	
Выживаемость.....	
Резюме	
Ссылки	

Обзор

По оценкам, в 2023 году в Соединенных Штатах произойдет 9760 новых случаев (3180 мужчин и 6580 женщин) анального рака, поражающего задний проход, анальный канал или аноректум, что составляет примерно 2,8% случаев рака пищеварительной системы¹. По прогнозам, в 2023 году в Соединенных Штатах произойдет 1870 смертей от рака заднего прохода.¹ Хотя он считается редким видом рака, уровень заболеваемости инвазивной анальной карциномой в Соединенных Штатах увеличился примерно в 1,9 раза у мужчин и в 1,5 раза у женщин в период с 1973-1979 по 1994-2000 годы и с тех пор продолжает увеличиваться.²⁻⁴ Согласно анализу данных SEER, заболеваемость плоскоклеточной карциномой заднего прохода увеличивалась со скоростью 2,9% в год с 1992 по 2001 год.⁵ В подтверждение этого анализ статистических данных по раку в США показал, что в период с 2001 по 2015 год ежегодный прирост составил 2,7%, причем наибольший прирост наблюдался в возрастных группах ≥ 50 лет⁶, а данные Национальной программы онкологических регистров и программы SEER продемонстрировали аналогичные тенденции в период с 2001 по 2016 год: ежегодное процентное изменение составило 2,1 (95% ДИ, 1,7-2,5) в целом и 2,8 (95% ДИ, 2,5-3,1) в возрастной группе ≥ 50 лет⁷. Увеличение заболеваемости раком заднего прохода в течение этого периода времени было особенно отмечено у женщин старше 50 лет. Показатели смертности от рака заднего прохода (2001-2016 гг.) также выросли, увеличиваясь в среднем на 3,1% в год⁶.

В этом обсуждении кратко излагаются рекомендации NCCN по клинической практике лечения плоскоклеточной карциномы заднего прохода, которая представляет собой наиболее распространенную гистологическую форму заболевания. Другие группы также опубликовали рекомендации по лечению плоскоклеточной карциномы заднего прохода.⁸⁻¹⁰ Другие виды рака, возникающие в области заднего прохода, рассматриваются в других рекомендациях NCCN; аденокарцинома заднего прохода и меланома заднего прохода лечатся в соответствии с руководящими принципами клинической практики NCCN (NCCN Guidelines®). Рак прямой кишки и рекомендации NCCN® по меланоме, соответственно.

Методология обновления рекомендаций

Полная информация о разработке и обновлении Руководства NCCN доступна на сайте www.NCCN.org.

Критерии поиска литературы

Перед обновлением данной версии Руководства NCCN по анальной карциноме был проведен электронный поиск в базе данных PubMed с целью получения основных литературных данных в области анального рака, опубликованных после предыдущего обновления Руководства, с использованием поисковых терминов: анальный рак или анальная плоскоклеточная карцинома. База данных PubMed была выбрана потому, что она остается наиболее широко используемым ресурсом медицинской литературы и индексирует рецензируемую биомедицинскую литературу¹¹.

Результаты поиска были сужены путем отбора исследований на людях, опубликованных на английском языке. Результаты были ограничены следующими типами статей: Клинические испытания II фазы, Клинические испытания III фазы, Клинические испытания IV фазы, Практические рекомендации, Рандомизированные контролируемые исследования, Мета-анализ, Систематические обзоры и Валидационные исследования. Данные ключевых статей из PubMed, а также статьи из дополнительных источников, которые были сочтены релевантными для настоящих Рекомендаций и обсуждались экспертной группой в ходе обновления Рекомендаций, были включены в эту версию раздела "Обсуждение". Рекомендации, для которых отсутствуют доказательства высокого уровня, основаны на анализе доказательств более низкого уровня и мнении экспертов.

Использование чувствительного/инклюзивного языка

Руководство NCCN стремится использовать язык, способствующий достижению целей равенства, инклюзии и представительства. Руководство NCCN стремится использовать язык, ориентированный на человека, не стигматизирующий, антирасистский, антиклассический, антимизогинистский, антивозрастной, антиабсолютный и антивесовой, а также учитывающий интересы лиц любой сексуальной ориентации и гендерной идентичности. В Руководстве NCCN используются негендерные формулировки, а рекомендации по

конкретным органам. Такая формулировка является как более точной, так и более инклюзивной и позволяет в полной мере удовлетворить потребности лиц любой сексуальной ориентации и гендерной идентичности. В Руководстве NCCN будет продолжено использование терминов "мужчины", "женщины", "женский" и "мужской" при цитировании статистических данных, рекомендаций или данных организаций или источников, в которых не используются инклюзивные термины. В большинстве исследований не сообщается, как собираются данные о поле и гендере, и эти термины используются взаимозаменяемо или непоследовательно. Если в источниках не проводится различия между гендером и полом, присвоенным при рождении, или наличием органов, предполагается, что информация преимущественно представляет трансгендерных лиц. NCCN призывает исследователей собирать более конкретные данные в будущих исследованиях, а организации - использовать более инклюзивные и точные формулировки в своих будущих анализах.

Факторы риска

Карцинома анального канала ассоциируется с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ) (анально-генитальные бородавки), наличием в анамнезе рецептивного анального секса или заболеваний, передающихся половым путем, рака шейки матки, вульвы или влагалища, иммуносупрессии после трансплантации солидных органов или ВИЧ-инфекции, гематологических злокачественных новообразований, некоторых аутоиммунных заболеваний, а также курения.¹²⁻²⁰

Особенно сильна связь между анальной карциномой и персистентной инфекцией ВПЧ высокого риска (например, ВПЧ-16, ВПЧ-18).^{13,21,22} Например, исследование образцов опухолей, полученных из более чем 60 патологоанатомических лабораторий Дании и Швеции, показало, что ДНК ВПЧ высокого риска была обнаружена в 84% образцов анального рака, причем ВПЧ-16 - в 73% из них. В отличие от этого, ВПЧ высокого риска не был обнаружен ни в одном из анализируемых образцов аденокарциномы прямой кишки.¹³ Кроме того, результаты систематического обзора 35 рецензируемых исследований анального рака, включавших результаты анализа ДНК ВПЧ, опубликованные до июля 2007 г., показали, что распространенность ВПЧ-16/18 у пациентов с инвазивным анальным раком составляет 72%.²² В популяционных и регистрационных исследованиях были выявлены аналогичные показатели распространенности ВПЧ в образцах анального рака.^{23,24} В отчете Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) за 2012 г. предполагается, что от 86 до 97% случаев рака заднего прохода связано с ВПЧ-инфекцией.²⁵

Подавление иммунной системы в результате применения иммуносупрессивных препаратов или ВИЧ-инфекции, вероятно, способствует персистенции ВПЧ-инфекции в анальной области.^{26,27} Исследования показали, что у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), вероятность диагностирования рака анального канала увеличивается примерно в 15-35 раз по сравнению с общей популяцией.²⁸⁻³¹ Стандартизованный показатель заболеваемости анальной карциномой на 100 тыс. человеко-лет в США, составлявший в 1992-1995 гг. 19,0, в 2000-2003 гг. вырос до 78,2.²⁷ Этот результат, вероятно, отражает как преимущества современной антиретровирусной терапии (АРТ) для выживания, так и отсутствие влияния АРТ на прогрессирование предшественников рака анального канала. По имеющимся данным, заболеваемость раком анального канала составляет 131 случай на 100 тыс. человеко-лет у мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ) с ВИЧ в Северной Америке, и от 3,9 до 30 случаев на 100 тыс. человеко-лет у женщин, живущих с ВИЧ.^{32,33} Анализ базы данных французских больниц по ВИЧ показал высокий риск развития рака анального канала у ЛЖВ, в том числе у тех, кто находился на терапии и у кого количество CD4+ Т-клеток было высоким.³⁴ Эти данные также выявили рост заболеваемости раком анального канала в популяции ЛЖВ с течением времени. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что длительная АРТ (>24 месяцев) может быть связана со снижением частоты анальной интраэпителиальной неоплазии (АИН) высокой степени тяжести.³⁵

Мета-анализ заболеваемости раком анального канала в группах риска показал, что частота рака анального канала у реципиентов трансплантатов твердых органов увеличивается как с возрастом, так и с годами после трансплантации.²⁰ Показатели заболеваемости выросли с 0,0 и 3,1 на 100 000 человеко-лет у мужчин и женщин >30 лет до 13,4 и 25,9 на 100 000 человеко-лет у мужчин и женщин ≥60 лет. Оказалось, что количество лет, прошедших после трансплантации, определяет еще более высокий риск, чем возраст: частота заболеваемости составила 24,5 и 29,6 на 100 000 человеко-лет у мужчин и женщин с периодом после трансплантации ≥10 лет, соответственно. В этом исследовании также оценивался риск у пациентов с

аутоиммунными заболеваниями и были выявлены показатели заболеваемости 10, 6 и 3 на 100 000 человеко-лет для пациентов с системной красной волчанкой, язвенным колитом и болезнью Крона, соответственно.

Снижение риска

АИН высокой степени тяжести может быть предшественником рака анального канала.³⁶⁻³⁹ АИН может быть выявлена с помощью цитологии, ВПЧ-тестирования, пальцевого аноректального исследования (DRE/DARE), аноскопии с высоким разрешением и биопсии. Проспективное когортное исследование 550 ВИЧ-инфицированных МСМ показало, что, несмотря на лечение, частота перехода высокосортных АИН в рак анального канала составила 18% (7/38) при медиане наблюдения 2,3 года.³⁹ Недавно в крупном рандомизированном контролируемом исследовании ANCHORStudy сравнивалось местное или абляционное лечение с активным наблюдением у 4459 PLWH с анальными высокосортными сквамозными интраэпителиальными поражениями (HSIL).⁴² При медиане наблюдения 25,8 месяцев в группе лечения было диагностировано 9 случаев рака анального канала по сравнению с 21 случаем в группе активного мониторинга. Частота прогрессирования рака анального канала была на 57% ниже при лечении по сравнению с активным наблюдением (95% ДИ, 6-80; P = .03). Прогрессирование анальной HSIL до рака составило 402/100 000 человеко-лет среди лиц, чья HSIL находилась под наблюдением без лечения, при этом кумулятивное прогрессирование до рака составило 1,8% за 4 года. Учитывая относительно молодой средний возраст участников (51 год) и ожидаемую нормальную продолжительность жизни, такая частота прогрессирования может привести к значительному кумулятивному риску развития рака анального канала в отсутствие лечения HSIL.

Рекомендации по скринингу и лечению анальных HSIL в качестве вторичной профилактики рака анального канала меняются в связи с результатами исследования ANCHOR. До публикации исследования ANCHOR рекомендации по лечению АИН были разработаны несколькими группами, в том числе Американским обществом хирургов прямой и ободочной кишки (ASCRS).⁴³⁻⁴⁶ Рекомендации по лечению сильно различаются, поскольку до исследования ANCHOR количество доказательств высокого уровня в этой области было ограничено.⁴³ Большинство участников исследования ANCHOR лечились таргетной электрокаутеризацией в кабинете, что указывает на то, что этот метод можно рассматривать в качестве первой линии терапии.⁴² Более раннее рандомизированное контролируемое исследование, проведенное на 246 МСМ с ВИЧ, показало, что электрокаутеризация превосходит как местный имиквимод, так и местный флуороурацил в лечении АИН в целом.⁴⁷ Подгруппа с перианальной АИН, в отличие от интраанальной АИН, лучше реагировала на имиквимод. Независимо от лечения, частота рецидивов была высокой, и, вероятно, необходимо тщательное наблюдение.

Польза от скрининга анального HSIL потенциально достаточно велика.^{45,48-53} Систематические обзоры и мета-анализы показали, что анальная цитология эффективна для выявления АИН, особенно у лиц с высоким риском.⁵⁴⁻⁵⁶ Оптимальный подход к скринингу остается неопределенным, но вполне вероятно, что будущие подходы будут включать дополнительные тесты, такие как ВПЧ. Необходимо также дополнительно обсудить вопрос о том, можно ли экстраполировать результаты исследования ANCHOR, проведенного среди PLWH, на другие группы с высоким риском развития рака анального канала.

Вакцинация против ВПЧ

Существует четырехвалентная вакцина против ВПЧ, которая показала свою эффективность в профилактике персистирующей цервикальной инфекции, вызванной ВПЧ-6, -11, -16 или -18, а также в профилактике цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени тяжести, вызванной этими штаммами вируса.⁵⁷⁻⁵⁹ Вакцина также показала свою эффективность у молодых мужчин в профилактике генитальных поражений, связанных с инфицированием ВПЧ-6, -11, -16 или -18.⁶⁰ В подгруппе более крупного двойного слепого исследования оценивалась эффективность вакцины для профилактики АИН и рака анального канала, связанных с инфицированием ВПЧ-6, -11, -16 или -18 у МСМ.⁶¹ В этом исследовании 602 здоровых МСМ в возрасте от 16 до 26 лет были рандомизированы для получения вакцины или плацебо. Хотя ни у одного из участников исследования в течение 3-летнего периода наблюдения не развился рак анального канала, в популяции per-protocol было зарегистрировано 5 случаев АИН класса 2/3, связанных с одним из вакцинных штаммов, и 24 таких случая в популяции плацебо, что дало наблюдаемую эффективность 77,5% (95% ДИ, 39,6-93,3). Поскольку известно, что АИН высокой степени тяжести может прогрессировать в рак анального канала³⁶⁻

³⁸, эти результаты позволяют предположить, что применение четырехвалентной вакцины против ВПЧ у MSM может снизить риск развития рака анального канала в этой популяции.

Выпускается также бивалентная вакцина против ВПЧ-16 и -18.⁶² В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном среди пациенток в Коста-Рике, вакцина на 83,6% (95% ДИ, 66,7-92,8) предотвратила первичное заражение анальным ВПЧ-16/18.^{63,64} Она также показала свою эффективность в профилактике цервикальных интраэпителиальных новообразований высокой степени тяжести у молодых людей.⁶⁵ Влияние на предраковые поражения анального канала пока не описано.

В настоящее время также доступна 9-валентная вакцина против ВПЧ-6, -11, -16, -18, -31, -33, -45, -52 и -58.⁶⁶ По прогнозам, использование дополнительных штаммов по сравнению с четырехвалентной вакциной позволит предотвратить дополнительно 464 случая рака анального канала в год.⁶⁷ Эта вакцина сравнивалась с четырехвалентной вакциной в международном рандомизированном исследовании фазы IIb-III, включавшем более 14 000 пациенток.⁶⁸ 9-валентная вакцина не уступала четырехвалентной вакцине по уровню антител к ВПЧ-6, -11, -16 и -18 и предотвращала инфекции и заболевания, связанные с другими вирусными штаммами, входящими в состав вакцины. Расчетная эффективность 9-валентной вакцины составила 96,7% (95% ДИ, 80,9-99,8) в отношении профилактики заболеваний шейки матки, вульвы или влагалища высокой степени тяжести, связанных с этими штаммами.

Консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP) рекомендует рутинное использование 9-валентной вакцины для детей в возрасте 11 и 12 лет, а также догоняющую вакцинацию для лиц в возрасте до 26 лет, которые ранее не были привиты.⁶⁹⁻⁷² Американская академия педиатрии согласна с этим графиком вакцинации.⁷³ В 2018 году FDA расширило применение 9-валентной вакцины, включив в него лиц в возрасте от 27 до 45 лет⁷⁵, а в 2019 году ACIP проголосовал за то, чтобы рекомендовать вакцинацию, основанную на совместном принятии клинических решений, лицам этого возрастного диапазона, не получившим

Анатомия/гистология

Анальная область состоит из анального канала и перианальной области, что позволяет разделить рак анального канала на две категории. Анальный канал - это более проксимальная часть анальной области. В 9-м издании руководства по стадированию рака AJCC дано определение рака анального канала как опухоли, развивающейся из слизистой оболочки, которую невозможно полностью увидеть при легком надавливании на ягодицы⁷⁶. Соответствующее определение рака перианальной области включает опухоли, которые 1) возникают в коже дистальнее или в области слизисто-надкостничного соединения; 2) могут быть полностью визуализированы при легком надавливании на ягодицы; 3) находятся в пределах 5 см от ануса.⁷⁶ Существуют и другие определения анального канала (т.е. функциональное/хирургическое, анатомическое, гистологическое), основанные на определенных физических/анатомических ориентирах или гистологических характеристиках.

Гистологически слизистая оболочка анального канала образована преимущественно сквамозным эпителием, в отличие от слизистой оболочки прямой кишки, которая выстлана железистым эпителием.^{15,77} Анальный край, напротив, выстлан кожей. По гистологическому определению, самый верхний аспект анального канала - это 1-2 см зона между эпителием анального канала и прямой кишки, которая имеет ректальные, уротелиальные и сквамозные гистологические характеристики.^{15,77} Самый нижний аспект анального канала, примерно у анального края, соответствует области, где слизистая, выстланная модифицированным сквамозным эпителием, переходит в анальный край, выстланный эпидермисом.

Анатомически анальный канал начинается от аноректального кольца и продолжается до анального края (т.е. до слизисто-надкостничного соединения с кожей перианальной области)⁷⁸.

В функциональном отношении анальный канал определяется мышцами сфинктера. Верхняя граница функционального анального канала, отделяющая его от прямой кишки, определяется как пальпируемая верхняя граница анального сфинктера и пуборектальной мышцы аноректального кольца. Его длина составляет примерно 3-5 см, а нижняя граница начинается у анального края - нижнего края мышц сфинктера, соответствующего интритусу анального отверстия.^{15,77,79} Функциональное определение анального канала используется в основном при радикальном хирургическом лечении рака анального канала и в настоящих

рекомендациях применяется для дифференцирования вариантов лечения. Анальный край начинается от анального края и включает кожу перианальной области в радиусе 5-6 см от слизисто-надкостничного соединения.⁷⁷ Опухоли могут поражать как анальный канал, так и анальный край.

Патология

Большинство первичных раковых опухолей анального канала имеют плоскоклеточную гистологию.⁷⁷ Во втором издании системы классификации анальной карциномы ВОЗ все варианты плоскоклеточной карциномы анального канала обозначены как клоакогенные и выделены подтипы: крупноклеточная кератинизирующая, крупноклеточная некератинизирующая (переходная) или базалоидная.⁸⁰ Сообщалось, что плоскоклеточный рак в более проксимальном отделе анального канала чаще всего некератинизируется и менее дифференцирован.¹⁵ Однако термины "клоакогенный", "переходный", "кератинизирующийся" и "базалоидный" были исключены из третьего и четвертого изданий системы классификации ВОЗ карциномы анального канала^{81,82}, и все подтипы были включены под единым общим названием "плоскоклеточная карцинома".^{76,81} Причины такого изменения следующие: как клоакогенные (которые иногда используются как взаимозаменяемые с термином базалоидные), так и переходные опухоли в настоящее время считаются некератинизирующими опухолями; сообщается, что как кератинизирующие, так и некератинизирующие опухоли имеют сходную историю болезни и прогноз⁸¹; смесь типов клеток часто характеризует гистологические образцы плоскоклеточных карцином анального канала.^{77,81,83} В настоящих рекомендациях не проводится различий между плоскоклеточными опухолями анального канала по типу клеток. К другим менее распространенным опухолям анального канала, не рассматриваемым в настоящих рекомендациях, относятся аденокарциномы слизистой оболочки прямой кишки или анальных желез, мелкоклеточная (анapластическая) карцинома, недифференцированный рак и меланомы.⁷⁷

Перианальные плоскоклеточные карциномы чаще, чем карциномы анального канала, относятся к хорошо дифференцированным и кератинизирующим крупноклеточным типам⁸⁴, однако в рекомендациях они не охарактеризованы в соответствии с типом клеток. Наличие придатков кожи (например, волосяных фолликулов, потовых желез) в опухолях перианальной области позволяет отличить их от опухолей анального канала. Однако не всегда можно отличить плоскоклеточную карциному анального канала от перианальной, поскольку опухоли могут поражать обе области. Лимфодренаж раковых опухолей анального канала зависит от расположения опухоли в анальной области: раковые опухоли кожи перианальной области и области анального канала дистальнее зубчатой линии дренируются преимущественно в поверхностные паховые узлы.^{76,77}

Лимфодренаж у зубчатой линии и проксимальнее нее направлен к аноректальным, периректальным и паравертебральным узлам, а также к некоторым узлам внутренней подвздошной системы. Более проксимальные раковые опухоли дренируются в периректальные узлы и узлы нижней брыжеечной системы. Поэтому при дистальном раке анального канала чаще встречаются метастазы в паховые узлы. Однако поскольку лимфатические дренажные системы анального канала не изолированы друг от друга, метастазы в паховые узлы могут возникать и при раке проксимального отдела анального канала⁷⁷.

Коллегия американских патологоанатомов публикует протоколы патологоанатомического исследования и отчетности по опухолям анального канала после иссечения или трансабдоминальной резекции. Последние обновления были сделаны в апреле 2020 г. и феврале 2020 г. соответственно.^{85,86}

Стадирование

Система стадирования рака анального канала по шкале TNM, разработанная AJCC, подробно описана в данном руководстве.⁷⁶ Поскольку современные рекомендации по первичному лечению рака анального канала не предусматривают хирургического иссечения, стадирование большинства опухолей проводится клинически с акцентом на размер первичной опухоли, определяемый при непосредственном осмотре и микроскопическом подтверждении. Необходима биопсия опухоли. Ректальное УЗИ для определения глубины инвазии опухоли не используется при стадировании рака анального канала (см. раздел "Клиническая картина/оценка", ниже).

В прошлом в настоящих рекомендациях для стадирования рака перианальной области использовалась система AJCCTNM для рака кожи, поскольку эти два вида рака имеют схожую биологию. Однако в 7-м издании руководства по стадированию рака AJCC были внесены существенные изменения в классификацию плоскоклеточной карциномы кожи⁸⁷, что сделало ее гораздо менее подходящей для стадирования рака перианальной области. Кроме того, многие виды рака перианальной области вовлекают анальный канал или имеют предраковые поражения высокой степени в анальном канале. Важно обратить внимание на такое вовлечение анального канала, особенно если предполагается консервативное лечение (простое иссечение). Многие пациенты, особенно PLWH, могут недополучать лечение. По этим причинам в настоящих рекомендациях используется система стадирования ануса AJCC для опухолей как анального канала, так и перианальной области.

Прогноз анальной карциномы зависит от размера первичной опухоли и наличия метастазов в лимфатических узлах.¹⁵ По данным базы данных SEER⁸⁸, в период с 1999 по 2006 гг. 50% анальных карцином при первичной диагностике были локализованы; 5-летняя выживаемость этих пациентов составила 80%. Примерно у 29% пациентов карцинома анального канала на момент постановки диагноза уже распространилась в регионарные лимфатические узлы; 5-летняя выживаемость этих пациентов составила 60%. У 12% пациентов с отдаленными метастазами 5-летняя выживаемость составила 30,5%.⁸⁸ В ретроспективном исследовании 270 пациентов, получивших лучевую терапию (ЛТ) по поводу рака анального канала в период с 1980 по 1996 год, синхронное метастазирование в паховые узлы наблюдалось у 6,4% пациентов с опухолями, классифицированными как T1 или T2, и у 16% пациентов с опухолями T3 или T4.⁸⁹ У пациентов с заболеванием N2-3 выживаемость была связана с T-стадией, а не с поражением узлов: соответствующие показатели 5-летней выживаемости составили 72,7% и 39,9% для пациентов с опухолями T1-T2 и T3-T4; однако число пациентов, участвовавших в этом анализе, было небольшим.⁸⁹ Анализ более 600 пациентов с неметастатической анальной карциномой из исследования RTOG 98-11 также показал, что категории опухоли и узлов влияют на такие клинические исходы, как общая выживаемость (OS), выживаемость без заболевания (DFS) и отсутствие колостомы, причем наихудшие прогнозы были у пациентов с T4,N0 и T3-4,N+ заболеваниями.⁹⁰

В 8-м издании руководства по стадированию рака AJCC прежние категории N2 и N3 по расположению позитивных узлов были отменены.⁹¹ Были определены новые категории N1a, N1b и N1c, которые затем были уточнены в 9-м издании.⁷⁶ Теперь N1a обозначает метастазы в паховых, мезоректальных, верхних прямокишечных, внутренних подвздошных или obturatorных узлах. N1b обозначает метастазы в наружные подвздошные узлы. N1c - метастазы в наружных подвздошных узлах с любыми узлами N1a. Однако начальная терапия рака анального канала обычно не предусматривает хирургического вмешательства, и истинное состояние лимфатических узлов может быть не совсем точно определено при клиническом и рентгенологическом обследовании. При подозрении на метастазирование опухоли в эти узлы можно рассмотреть возможность проведения тонкоигольной аспирационной (FNA) биопсии паховых узлов. В серии пациентов с раком анального канала, перенесших абдоминоперинеальную резекцию (APR), было отмечено, что метастазы в тазовые узлы часто были менее 0,5 см⁹², что говорит о том, что рутинная рентгенологическая оценка с помощью КТ и ПЭТ/КТ может быть ненадежной в определении поражения лимфатических узлов (более подробно обсуждается в разделе "Клиническая картина/оценка", ниже).

Прогностические факторы

Многомерный анализ данных исследования RTOG 98-11 показал, что мужской пол и положительные лимфатические узлы являются независимыми прогностическими факторами для DFS у пациентов с раком анального канала, получавших лечение 5-ФУ, облучение и митомицин или цисплатин.⁹³ Мужской пол, положительные узлы и размер опухоли более 5 см являются независимыми прогностическими факторами для худшей OS. Вторичный анализ этого исследования показал, что диаметр опухоли также может быть прогностически значимым для частоты колостомии и времени до колостомии.⁹⁴ Эти результаты согласуются с результатами более раннего анализа исследования EORTC 22861, в котором мужской пол, поражение лимфатических узлов и изъязвление кожи были прогностически значимыми для худшей выживаемости и местного контроля.⁹⁵ Аналогично, многомерный анализ данных исследования ACTI также показал, что

положительные лимфатические узлы и мужской пол являются прогностически значимыми показателями для большей местной региональной неудачи, смерти от рака анального канала и более низкой OS.⁹⁶

Данные свидетельствуют о том, что ВПЧ- и/или p16-положительность являются прогностическими факторами улучшения OS у пациентов с анальной карциномой.⁹⁷⁻¹⁰⁰ В ретроспективном исследовании 143 образцов опухоли p16-положительность была независимым прогностическим фактором OS (отношение рисков [HR], 0,07; 95% CI, 0,01-0,61; P = .016).⁹⁸ В другом исследовании 95 пациентов получены аналогичные результаты.⁹⁷

Лечение анальной карциномы

Клиническая картина/оценка

Примерно у 45% пациентов с карциномой анального канала наблюдается ректальное кровотечение, а у 30% - боль или ощущение образования в прямой кишке.¹⁵ После подтверждения плоскоклеточной карциномы с помощью биопсии рекомендации группы экспертов NCCN по анальной карциноме для клинической оценки пациентов с раком анального канала или перианальной области очень похожи.

Группа рекомендует проводить тщательный осмотр/оценку, включая тщательное DRE, аноскопический осмотр и пальпацию паховых лимфатических узлов с проведением ФНК и/или эксцизионной биопсии узлов, обнаруженных увеличенными как при клиническом, так и при рентгенологическом исследовании. Также рекомендуется оценка лимфатических узлов таза с помощью КТ или МРТ таза. Эти методы также могут дать информацию о том, вовлечены ли в опухоль другие органы брюшной полости/таза, однако оценка стадии Т проводится в основном на основании клинического обследования. Для оценки возможного распространения заболевания рекомендуется также проведение компьютерной томографии брюшной полости. Поскольку вены анальной области являются частью венозной сети, связанной с системным кровообращением⁷⁷, для оценки легочного метастазирования проводится КТ грудной клетки. Гинекологическое обследование, включая скрининг рака шейки матки, предлагается в связи с ассоциацией рака анального канала и ВПЧ.¹³ До начала лечения следует обсудить риск бесплодия и, при необходимости, проконсультироваться по вопросам сохранения фертильности.

Тестирование на ВИЧ следует проводить, если ВИЧ-статус пациента неизвестен, поскольку риск развития анальной карциномы, по имеющимся данным, выше у PLWH.¹⁷ Кроме того, около 13% ВИЧ-инфицированных в США не знают о своем статусе инфицирования,¹⁰¹ а лица, не знающие о своем ВИЧ-положительном статусе, не получают клинической помощи, необходимой для снижения заболеваемости и смертности от ВИЧ, и могут неосознанно передавать ВИЧ.¹⁰² Тестирование на ВИЧ может быть особенно важным для пациентов с онкологическими заболеваниями, поскольку выявление ВИЧ-инфекции может улучшить клинические исходы.¹⁰³ CDC рекомендует проводить скрининг на ВИЧ всем пациентам во всех медицинских учреждениях, если пациент не отказывается от тестирования (скрининг по желанию).¹⁰⁴

ПЭТ/КТ-сканирование или ПЭТ/МРТ, если они доступны, могут быть рассмотрены для верификации стадирования до начала лечения. Сообщалось, что ПЭТ/КТ-сканирование полезно для оценки состояния тазовых узлов даже у пациентов с раком анального канала, у которых при КТ-исследовании лимфатические узлы имеют нормальные размеры.¹⁰⁵⁻¹¹⁰ В систематическом обзоре и мета-анализе семи ретроспективных и пяти проспективных исследований суммарные оценки чувствительности и специфичности для выявления поражения лимфатических узлов при ПЭТ/КТ составили 56% (95% ДИ, 45-67) и 90% (95% ДИ, 86-93) соответственно.¹⁰⁶ В более позднем мета-анализе 17 клинических исследований суммарные показатели чувствительности и специфичности для выявления поражения лимфатических узлов при ПЭТ/КТ составили 93% и 76% соответственно.¹¹¹ Использование ПЭТ или ПЭТ/КТ привело к повышению уровня у 5%-38% пациентов и снижению уровня у 8%-27% пациентов. Согласно другому систематическому обзору и метаанализу, ПЭТ/КТ изменяет узловый статус и стадию TNM у 21% и 41% пациентов соответственно.¹¹² Результаты ПЭТ/КТ могут также влиять на планирование лучевой терапии, поскольку систематические обзоры и метаанализы показали, что изменения в плане лечения на основании результатов ПЭТ/КТ происходят у 12-59% пациентов.^{111,113} Группа экспертов не рассматривает ПЭТ/КТ как замену диагностической КТ.

По данным систематического обзора и мета-регрессии, доля пациентов, у которых при клинической визуализации до лечения выявляются положительные лимфатические узлы, увеличилась с 15,3% (95% ДИ,

10,5-20,1) в 1980 г. до 37,1% (95% ДИ, 34,0-41,3) в 2012 г. ($P < .0001$), что, вероятно, связано с более широким использованием более чувствительных методов визуализации.¹¹⁴ Увеличение числа положительных лимфатических узлов ассоциировалось с улучшением OS как в группе положительных лимфатических узлов, так и в группе отрицательных лимфатических узлов. Поскольку доля пациентов с заболеваниями T3/T4 остается неизменной и, следовательно, заболевание не диагностируется на более поздних стадиях с течением времени, авторы объясняют улучшение результатов OS эффектом Уилла Роджерса: Средняя выживаемость в обеих группах увеличивается по мере того, как пациенты с худшей, чем средняя, выживаемостью в группе с отрицательными узлами мигрируют в группу с положительными узлами, в которой их выживаемость выше средней. Таким образом, выживаемость отдельных пациентов не обязательно улучшается с течением времени, хотя средняя выживаемость в каждой группе улучшается. Используя смоделированные сценарии, авторы также пришли к выводу, что реальная частота истинной позитивности узлов, вероятно, составляет менее 30%, что позволяет предположить, что некоторые пациенты неправильно классифицируются и получают чрезмерное лечение в связи с более широким использованием высокочувствительной визуализации.

Первичное лечение неметастатической анальной карциномы

В прошлом пациентам с инвазивной карциномой анального канала регулярно выполняли APR, однако частота местных рецидивов была высокой, 5-летняя выживаемость составляла всего 40-70%, а заболеваемость с постоянной колостомой была значительной¹⁵. В 1974 г. Ногро и соавт. наблюдали полную регрессию опухоли у некоторых пациентов с анальной карциномой, получавших предоперационную одновременную химиотерапию и облучение (химиолучевая терапия) на основе 5-ФУ, включая митомицин или порфирамицин, что позволило предположить возможность излечения анальной карциномы без операции и постоянной колостомы¹¹⁵. Последующие нерандомизированные исследования с использованием аналогичных схем и различных доз химиолучевой терапии подтвердили этот вывод.^{116,117} Результаты рандомизированных исследований, оценивающих эффективность и безопасность применения химиолучевой терапии вместе с лучевой, подтверждают использование комбинированной терапии в лечении рака анального канала.¹⁸ Представлены краткие обзоры клинических исследований с участием пациентов с раком анального канала,^{118,119} и несколько ключевых исследований рассматриваются ниже.

Химиотерапия

В исследовании фазы III, проведенном EORTC, сравнивалось применение химиолучевой терапии (5-ФУ плюс митомицин) и только ЛТ при лечении карциномы анального канала. Результаты этого исследования показали, что у пациентов, получавших химиолучевую терапию, на 18% чаще наблюдался локорегионарный контроль в течение 5 лет и на 32% больше интервал без колостомии.⁹⁵ Рандомизированное исследование ACTI, проведенное Координационным комитетом по изучению рака Великобритании (UKCCCR), подтвердило, что химиолучевая терапия с использованием 5-ФУ и митомицина была более эффективной в плане контроля местного заболевания, чем только ЛТ (относительный риск [ОР], 0,54; 95% ДИ, 0,42-0,69; $P < .0001$), хотя существенных различий в OS в течение 3 лет не наблюдалось.¹²⁰ В опубликованном последующем исследовании этих пациентов показано, что явное преимущество химиолучевой терапии сохраняется и через 13 лет, включая преимущество в OS.¹²¹ Медиана выживаемости составила 5,4 года в группе ЛТ и 7,6 года в группе химиолучевой терапии. Также было отмечено снижение риска смерти от рака анального канала (HR, 0,67; 95% CI, 0,51-0,88; $P = .004$). Систематический обзор и мета-анализ, сравнивающий результаты лечения пациентов с карциномой анального канала I стадии, выявил увеличение 5-летней OS у пациентов, получавших химиолучевую терапию, по сравнению только с RT (RR, 1,18; 95% CI, 1,10- 1,26; $P < .00001$), но отсутствие существенной разницы в 5-летней DFS (RR, 1,01; 95% CI, 0,92-1,11; $P = 0,87$).¹²² И наоборот, популяционный когортный анализ пациентов с I стадией рака анального канала, имеющих право на участие в программе Medicare (возраст > 65 лет или инвалидность), показал отсутствие разницы в OS, причинно-специфической выживаемости, выживаемости без колостомы или DFS при проведении химиолучевой терапии по сравнению с только РТ после корректировки с помощью метода баллов склонности¹²³. Таким образом, данное исследование позволяет сделать вывод о том, что только облучение может обеспечить адекватные онкологические исходы у высоко отобранных пациентов с I стадией рака анального канала, хотя важно отметить, что в этом исследовании не проводилось различий между раком анального канала и раком

перианальной области. С текущими рекомендациями NCCN по первичному лечению рака анального канала и рекомендациями по первичному лечению рака перианальной области можно ознакомиться ниже.

Эффективность и безопасность конкретных химиотерапевтических препаратов в схемах химиолучевой терапии, применяемых при лечении карциномы анального канала, изучались в нескольких исследованиях.^{93,124,125} В межгрупповом исследовании III фазы пациенты, получавшие химиолучевую терапию с комбинацией 5-ФУ и митомицина, имели меньшую частоту колостомии (9% против 22%; $P = .002$) и более высокую 4-летнюю продолжительность жизни (DFS) (73% против 51%; $P = .0003$) по сравнению с пациентами, получавшими химиолучевую терапию только с 5-ФУ, что указывает на то, что митомицин является важным компонентом химиолучевой терапии при лечении анальной карциномы.¹²⁵ Однако показатель OS в течение 4 лет был одинаковым в обеих группах, что отражает возможность лечения рецидивов с помощью дополнительной химиолучевой терапии или APR. В исследовании II фазы JROSG 10-2, проведенном в Японии на 31 пациенте с плоскоклеточным раком анального канала, получавшем одновременную химиолучевую терапию с 5-ФУ и митомицином, были получены данные о 2-летней выживаемости без колостомы, местном контроле и выживаемости без колостомы, составившие 77,4%, 93,5%, 83,9% и 80,6% соответственно.¹²⁶

Капецитабин, пероральный фторпиримидиновый препарат, является признанной альтернативой 5-ФУ при лечении рака толстой и прямой кишки.¹²⁷⁻¹³⁰ Капецитабин был оценен как альтернатива 5-ФУ в схемах химиолучевой терапии при неметастатическом раке анального канала.¹³¹⁻¹³⁴ Дозы в течение всего курса облучения в дни лечения могут обеспечить лучшую лучевую сенсibilизацию по сравнению с двумя курсами инфузии 5-ФУ во время курса химиолучевой терапии. В ретроспективном исследовании 58 пациентов, получавших капецитабин, сравнивались с 47 пациентами, получавшими инфузионный 5-ФУ; обе группы также получали митомицин и одновременное облучение.¹³³ Между двумя группами пациентов не было выявлено существенных различий по клиническому полному ответу, 3-летнему локорегиональному контролю, 3-летней OS или выживаемости без колостомии. В другом ретроспективном исследовании 27 пациентов, получавших капецитабин, сравнивались с 62 пациентами, получавшими инфузионный 5-ФУ; как и в другом исследовании, обе группы также получали митомицин и облучение.¹³² Гематологическая токсичность класса 3/4 была значительно ниже в группе капецитабина, а онкологические исходы не были зарегистрированы. Исследование II фазы показало, что химиолучевая терапия с капецитабином и митомицином безопасна и приводит к 6-месячному локорегиональному контролю 86% (95% ДИ, 0,72-0,94) у пациентов с локализованным раком анального канала.¹³⁵ Хотя данные по этой схеме ограничены, комиссия рекомендует митомицин/капецитабин плюс облучение в качестве альтернативы митомицину/5-ФУ плюс облучение при раке анального канала I-III стадии.

Цисплатин в качестве замены 5-ФУ был оценен в исследовании II фазы, и результаты позволяют предположить, что цисплатинсодержащая и 5-ФУ-содержащая химиолучевая терапия могут быть сопоставимы при лечении местнораспространенного рака анального канала.¹²⁴

Оценивалась также эффективность замены митомицина на цисплатин. В исследовании III фазы UKACTII сравнивались цисплатин и митомицин, а также изучался эффект дополнительной поддерживающей химиотерапии после химиолучевой терапии.¹³⁶ В этом исследовании более 900 пациентов с впервые выявленным раком анального канала были рандомизированы на первичное лечение либо 5-ФУ/митомицином, либо 5-ФУ/цисплатином с лучевой терапией. В обеих группах проводился непрерывный курс (т.е. без перерывов в лечении) облучения в 50,4 Гр, после чего пациенты в каждой группе были рандомизированы на получение двух циклов поддерживающей терапии 5-ФУ и цисплатином или без поддерживающей терапии. При медиане наблюдения 5,1 года не было отмечено различий в первичной конечной точке - частоте полных ответов в обеих группах при сравнении химиолучевой терапии и в первичной конечной точке - выживаемости без прогрессирования (PFS) при сравнении поддерживающей терапии с отсутствием поддерживающей терапии. Кроме того, вторичная конечная точка - колостомия - не показала различий в зависимости от химиотерапевтических компонентов химиолучевой терапии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что замена митомицина на цисплатин в химиолучевой терапии не влияет на частоту полных ответов и не снижает частоту рецидивов заболевания после первичного лечения химиолучевой терапией у больных раком анального канала.

Цисплатин как заменитель митомицина в лечении больных с неметастатической анальной карциномой был также оценен в рандомизированном межгрупповом исследовании III фазы RTOG⁹⁸⁻¹¹. Оценивалась также роль индукционной химиотерапии. В этом исследовании 682 пациента были рандомизированы для получения либо: 1) индукционную химиотерапию 5-ФУ плюс цисплатин в течение двух циклов с последующей одновременной химиолучевой терапией 5-ФУ и цисплатином; или 2) одновременную химиолучевую терапию 5-ФУ и митомицином.^{93,137} По первичной конечной точке - 5-летней выживаемости без колостомии - значительная разница наблюдалась в пользу группы митомицина (57,8% против 67,8%; $P = .006$).¹³⁷ Пятилетняя OS также была значительно лучше в группе митомицина (70,7% против 78,3%; $P = .026$).¹³⁷ Кроме того, 5-летняя выживаемость без колостомии имела тенденцию к статистической значимости (65,0% против 71,9%; $P = .05$), опять же в пользу группы митомицина. Поскольку две группы лечения в исследовании RTOG⁹⁸⁻¹¹ различались по использованию цисплатина или митомицина при одновременной химиолучевой терапии, а также по включению индукционной химиотерапии в группу, содержащую цисплатин, трудно объяснить различия заменой цисплатина на митомицин или использованием индукционной химиотерапии.^{118,138} Однако, поскольку АСТII продемонстрировал эквивалентность двух схем химиолучевой терапии, некоторые считают, что результаты RTOG⁹⁸⁻¹¹ свидетельствуют о возможном вреде индукционной химиотерапии.¹³⁹

Результаты исследования ACCORD 03 также свидетельствуют об отсутствии пользы от курса химиотерапии перед химиолучевой терапией.¹⁴⁰ В этом исследовании пациенты с местнораспространенным раком анального канала были рандомизированы для получения индукционной терапии 5-ФУ/цисплатином или без индукционной терапии с последующей химиолучевой терапией (далее они были рандомизированы для получения дополнительного лучевого усиления или без него). Различий между полным ответом опухоли, частичным ответом опухоли, 3-летней выживаемостью без колостомии, местным контролем, выживаемостью без событий и 3-летней OS не наблюдалось. Через 50 месяцев наблюдения не было выявлено преимуществ индукционной химиотерапии (или дополнительного облучения), что согласуется с предыдущими результатами. Систематический обзор рандомизированных исследований также не выявил преимуществ курса индукционной химиотерапии¹⁴¹.

Однако ретроспективный анализ показал, что индукционная химиотерапия, предшествующая химиолучевой терапии, может быть полезной для подгруппы пациентов с раком анального канала T4.¹⁴² 5-летняя выживаемость без колостомии была значительно лучше у пациентов с раком анального канала T4, получавших индукционную химиотерапию 5-ФУ/цисплатин, по сравнению с теми, кто ее не получал (100% против $38 \pm 16,4\%$; $P = .0006$).

Комбинация 5-ФУ, митомицина С и цисплатина также изучалась в исследовании II фазы, но оказалась слишком токсичной.¹⁴³ Безопасность и эффективность капецитабина/оксалиплатина с облучением для лечения локализованного рака анального канала изучалась в исследовании II фазы, в котором сообщалось, что данная схема безопасна и обладает многообещающей эффективностью, хотя для подтверждения этих результатов необходимы более крупные исследования.¹⁴⁴

Интерес вызывает также применение биологических препаратов для лечения рака анального канала. В исследовании фазы 3 изучается применение ингибитора белка программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) ниволумаба после комбинированной терапии при анальной карциноме высокого риска.¹⁴⁵ В это исследование завершено включение 344 участников, результаты ожидаются. Цетуксимаб - ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), противоопухолевая активность которого зависит от наличия KRAS дикого типа.¹⁴⁶ Поскольку мутации KRAS при раке анального канала встречаются крайне редко,^{147,148} использование ингибитора EGFR, такого как цетуксимаб, считается перспективным направлением исследований. В исследованиях II фазы ECOG 3205 и AIDSMalignancyConsortium 045 оценивались безопасность и эффективность цетуксимаба с цисплатином/5-ФУ и облучением у иммунокомпетентных (E3205) и PLWN (AMC045) с плоскоклеточной карциномой анального канала.^{149,150} Результаты исследований E3205 и AMC045 были опубликованы в 2017 году. В posthoc анализе E3205 3-летняя частота локорегионарных неудач составила 21% (95% ДИ, 7-26) по оценке Каплана-Мейера.¹⁴⁹ Токсичность, связанная с этой схемой, была значительной: токсичность 4-го класса наблюдалась у 32% исследуемой популяции и три смерти, связанные с лечением (5%). В исследовании AMC045 3-летняя частота локорегионарного поражения составила 20% (95% ДИ, 10-37) по оценке Каплана-Мейера.¹⁵⁰ Показатели токсичности 4-й степени и смертности, связанной с лечением, были

аналогичны показателям исследования E3205 и составили 26% и 4% соответственно. Два других исследования, в которых оценивалось применение цетуксимаба в этих условиях, также показали, что он повышает токсичность, включая исследование I фазы, в котором цетуксимаб сочетался с 5-фторурацилом, цисплатином и облучением¹⁵¹. Исследование II фазы ACCORD 16, целью которого была оценка частоты ответа после химиолучевой терапии цисплатином/5-ФУ и цетуксимабом, было досрочно прекращено из-за чрезвычайно высокого уровня серьезных нежелательных явлений.¹⁵² У 15 пациентов ACCORD 16, подлежащих оценке, 4-летняя продолжительность жизни составила 53% (95% ДИ, 28-79), а у двух из пяти пациентов, завершивших запланированное лечение, возникли локорегионарные рецидивы.¹⁵³

Для пожилых пациентов или тех, кто плохо переносит митомицин, оптимальный режим химиотерапии остается неясным. Некоторые члены NCCNPanel использовали для химиолучевой терапии при локализованном раке анального канала комбинацию еженедельного цисплатина и ежедневного 5-ФУ в дни облучения¹⁵⁴. Другие возможные стратегии для этой популяции пациентов могут включать капецитабин плюс ЛТ или только ЛТ (без химиотерапии). Однако из-за отсутствия данных, подтверждающих этот подход, и различий в стратегиях членов комиссии пока не существует определенных рекомендаций для пациентов с раком анального канала, не являющихся кандидатами на интенсивную терапию. Использование гериатрической оценки для руководства лечением и выяснение целей и задач пациента в связи с его онкологическим диагнозом имеет решающее значение для совместного принятия решений в таких ситуациях (см. Руководство NCCN по онкологии пожилых людей).

Лучевая терапия

Перед началом лучевой терапии пациенты должны быть проконсультированы о рисках бесплодия и должны получить информацию о банковском хранении спермы или ооцитов, яйцеклеток или тканей яичников, в зависимости от ситуации. Кроме того, пациенты должны быть проконсультированы о рисках ранней менопаузы, вызванной лечением, и изменениях сексуальной функции. Дополнительную информацию см. в Руководстве NCCN по выживаемости и Руководстве NCCN по онкологии подростков и молодых людей (AYA). Следует рассмотреть возможность ежедневного использования вагинальных расширителей во время лечения, что может снизить дозы ЛТ на половые органы, подвергающиеся риску¹⁵⁵, и проинструктировать пациентов о симптомах вагинального стеноза.

Вопрос об оптимальной дозе и графике проведения ЛТ при карциноме анального канала продолжает изучаться и был оценен в ряде нерандомизированных исследований. В одном исследовании, включавшем пациентов с ранней стадией рака анального канала (T1 или Tis), большинство пациентов получили эффективное лечение при дозе облучения 40-50 Гр для поражений Tis и 50-60 Гр для поражений T1.¹⁵⁶ В другом исследовании, в котором большинство пациентов имели II/III стадии рака анального канала, локальный контроль заболевания был выше у пациентов, получивших дозу ЛТ более 50 Гр, чем у тех, кто получил меньшую дозу (86,5% против 34%; P = .012).¹⁵⁷ В третьем исследовании пациентов с опухолями T3, T4 или положительными лимфатическими узлами дозы ЛТ более или равные 54 Гр, применяемые с ограниченным перерывом в лечении (<60 дней), ассоциировались с увеличением локального контроля.¹⁵⁸ Эффект дальнейшей эскалации дозы облучения оценивался в исследовании ACCORD 03 с первичной конечной точкой - выживаемость без колостомии в течение 3 лет.¹⁴⁰ При использовании более высокой дозы облучения не было выявлено никаких преимуществ. Эти результаты подтверждаются гораздо более ранними результатами исследования RTOG 92-08159 и свидетельствуют о том, что дозы облучения более 59 Гр не дают дополнительной пользы пациентам с раком анального канала. В настоящее время в рандомизированном исследовании 2-й фазы DECREASE (NCT04166318) изучается эффективность химиолучевой терапии в меньших дозах по сравнению с химиолучевой терапией в стандартных дозах для пациентов с раком анального канала I или IIA стадии.¹⁶⁰ Пациенты в этом исследовании рандомизированы на 28 фракций (стандартная доза) или 20 или 23 фракции (деинтенсифицированная доза) интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT). Завершение исследования ожидается в 2025 году.

Имеются данные о том, что перерывы в лечении, как запланированные, так и вызванные токсичностью лечения, могут снижать эффективность лечения.¹⁰⁹ В исследовании II фазы RTOG 92-08 запланированный 2-недельный перерыв в проведении химиолучевого лечения пациентов с раком анального канала был связан с увеличением частоты локорегионарных неудач и снижением выживаемости без колостомии по сравнению с

пациентами, у которых перерывы в лечении были связаны только с тяжелой кожной токсичностью,¹⁶¹ хотя исследование не было рассчитано на такое сравнение. Кроме того, отсутствие планового перерыва в лечении в исследовании АСТII считается, по крайней мере частично, причиной высокой бесколостомической выживаемости, наблюдавшейся в этом исследовании (74% в течение 3 лет).¹³⁶ Posthoc анализ результатов исследования АСТII выявил худшие исходы, если запланированная доза ЛТ продлевалась более чем на 42 дня, со значительным увеличением риска событий PFS ($P = .006$).¹⁶² Хотя результаты этих и других исследований подтверждают преимущество проведения химиолучевой терапии в течение более коротких периодов времени,¹⁶³⁻¹⁶⁵ перерывы в проведении химиолучевой терапии требуются до 80% пациентов, поскольку токсические эффекты, связанные с химиолучевой терапией, встречаются довольно часто.¹⁶⁵ Например, по имеющимся данным, у трети пациентов, получающих первичную химиолучевую терапию карциномы анального канала в дозе 30 Гр через 3 недели, развивается острый анопроктит и дерматит промежности, а при дозе 54-60 Гр через 6-7 недель - от половины до двух третей пациентов.⁷⁷

К числу поздних побочных эффектов химиолучевой терапии относятся учащение и учащение дефекации, хронический дерматит промежности, диспареуния и импотенция.^{166,167} В некоторых случаях тяжелые поздние осложнения ЛТ, такие как анальные язвы, стеноз и некроз, могут привести к необходимости хирургического вмешательства с наложением колостомы.¹⁶⁷ Кроме того, результаты ретроспективного когортного исследования по данным регистра SEER показали, что риск последующего перелома таза в 3 раза выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, перенесших ЛТ по поводу рака анального канала, по сравнению с пациентками того же возраста с раком анального канала, не получавшими ЛТ.¹⁶⁸

В литературе все чаще встречаются данные о том, что токсичность можно снизить с помощью современных методов доставки излучения.^{109,169-179} В IMRT используется детальное формирование луча для воздействия на определенные объемы и ограничения облучения нормальных тканей.¹⁷⁸ Многочисленные пилотные исследования продемонстрировали снижение токсичности при сохранении локального контроля при использовании IMRT. Например, в многоцентровом исследовании 53 пациентов с раком анального канала, получавших одновременно химиотерапию 5-ФУ/митомидином и IMRT, по сравнению с пациентами в группе 5-ФУ/митомидин рандомизированного исследования RTOG 98-11, где использовалась обычная трехмерная ЛТ, уровень дерматологической токсичности 3/4 класса составил 38%/0% для пациентов, получавших IMRT, по сравнению с 43%/5% для тех, кто получал обычную ЛТ.^{93,178} При использовании IMRT не было отмечено снижения эффективности лечения и частоты локального контроля, хотя небольшой размер выборки и короткая продолжительность наблюдения ограничивают выводы, сделанные на основании такого сравнения. В одном ретроспективном сравнении IMRT и обычной лучевой терапии IMRT оказалась менее токсичной и показала лучшую эффективность в отношении 3-летней OS, локорегионального контроля и PFS.¹⁸⁰ В более крупном ретроспективном сравнении не было выявлено существенных различий в безрецидивной выживаемости, выживаемости без отдаленных метастазов, выживаемости без колостомы и OS в течение 2 лет между пациентами, получавшими IMRT и пациентами, получавшими 3-D конформную лучевую терапию, несмотря на то, что в группе IMRT была выше средняя N-стадия.¹⁸¹

RTOG 0529 - проспективное клиническое исследование, в котором изучался вопрос о том, может ли дозированная IMRT/5-ФУ/митомидин снизить частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы по сравнению с пациентами, получавшими обычное облучение/5-ФУ/митомидин из RTOG 98-11. В этом исследовании не была достигнута первичная конечная точка - снижение частоты комбинированных острых нежелательных явлений мочеполовой и желудочно-кишечной систем класса 2+ на 15% по сравнению с обычным облучением в RTOG 98-11.¹⁸² Из 52 пациентов, поддающихся оценке, частота комбинированных острых нежелательных явлений класса 2+ составила 77%; в RTOG 98-11 эта частота также была 77%. Однако было отмечено значительное снижение частоты гематологических событий класса 2+ (73% против 85%; $P = .032$), желудочно-кишечных событий класса 3+ (21% против 36%; $P = .008$) и дерматологических событий класса 3+ (23% против 49%; $P < .0001$). Впоследствии были опубликованы данные о долгосрочных результатах и токсичности у пациентов с раком анального канала, получавших IMRT с подкрашиванием дозы в соответствии с RTOG 0529.^{183,184} Из 99 пациентов, отвечающих критериям, выявленных в публикации 2017 г., 92% имели клинически полный ответ после средней продолжительности наблюдения 49 месяцев.¹⁸⁴ 4-летняя OS составила 85,5%, а 4-летняя бессобытийная выживаемость - 75,5%. Частота поздних негематологических токсических эффектов более или менее двух классов составила 15%. В

более длительном наблюдении за 52 пациентами, отвечающими требованиям, 8-летняя продолжительность жизни составила 68%, а 8-летняя бессобытийная выживаемость - 62%.¹⁸³ Частота поздних нежелательных явлений 2-го класса составила 55%, 3-го класса - 16%, 4-го класса - 0, а 5-го класса - 4%.

Ретроспективное когортное исследование, проведенное в 2014 г. с использованием базы данных SEERMedicare, показало, что IMRT связана с более высокими общими затратами, чем 3-D конформное облучение (медиана общих затрат - 35 890 долл. против 27 262 долл.; $P < .001$), однако незапланированные расходы на медицинское обслуживание (т.е. госпитализации и посещения отделения неотложной помощи) выше у пациентов, получавших конформное облучение (медиана - 711 долл. против 4 957 долл. в 1 год; $P = .02$).¹⁸⁵

Рекомендации по дозам облучения соответствуют многопольной методике, использованной в исследовании RTOG 98-11.⁹³ После клинико-рентгенологического стадирования для планирования лучевой терапии проводится КТ-моделирование. Для определения локальных и региональных структур-мишеней во время моделирования могут быть использованы МРТ таза, ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ (при наличии). Все пациенты должны получить минимальную дозу РТ 45 Гр на первичный рак. Рекомендуемая начальная доза облучения составляет 30,6 Гр на таз, анус, промежность и паховые узлы; следует попытаться снизить дозу на головки бедренных костей. После получения дозы 30,6 Гр и 36 Гр соответственно рекомендуется сокращение поля за счет границы верхнего поля и отрицательных паховых узлов. Для пациентов, получающих лечение по передне-задне-передней (AP-PA), а не многопольной методике, доза на латеральную паховую область должна быть доведена до минимальной дозы 36 Гр с помощью переднего электронного усиления, согласованного с полем выхода из ПА. Пациентам с клинической стадией заболевания, позитивной по узлам или T2-T4, следует дополнительно увеличить дозу облучения на 9-14 Гр. По общему мнению экспертов, IMRT предпочтительнее трехмерной конформной РТ при лечении карциномы анального канала.¹⁸⁶ IMRT требует опыта и тщательной разработки мишеней, чтобы избежать снижения локального контроля за счет маргинальных промахов.¹⁰⁹ Клинические целевые объемы для рака анального канала, использованные в исследовании RTOG 0529, подробно описаны.¹⁸⁶ Также смотрите <https://www.nrgoncology.org/Portals/0/Scientific%20Program/CIRO/Atlases/AnorectalContouringGuidelines.pdf> для более подробного описания атласа контуров, определенного RTOG.

Для пациентов с ранее не леченным раком анального канала, у которых наблюдается синхронное местно-распространенное и метастатическое заболевание, химиолучевая терапия первичного очага может быть рассмотрена для локального контроля после химиотерапии первой линии, как описано в настоящих рекомендациях. При рецидиве в первичном очаге или узлах после предыдущей химиолучевой терапии следует, если это возможно, выполнить хирургическое вмешательство, а если нет, то с учетом симптомов, степени рецидива и предшествующего лечения можно рассмотреть возможность проведения паллиативной химиолучевой терапии.

Хирургическое лечение

Локальное иссечение при раке анального канала применяется в двух случаях. В первом случае речь идет о поверхностно-инвазивной плоскоклеточной карциноме (SISCCA), которая определяется как полностью иссеченный рак анального канала с инвазией менее или равной 3 мм и максимальным горизонтальным распространением менее или равным 7 мм (T1,NX).¹⁸⁷ SISCCA обычно обнаруживается случайно при биопсии или иссечении, как считается, доброкачественного образования, такого как кондилома, геморрой или анальная кожная метка. Такие поражения встречаются все чаще, поскольку скрининг рака анального канала в группах высокого риска становится все более распространенным. В случае SISCCA с гистологически негативными краями у тщательно отобранных пациентов, за которыми наблюдает опытный врач и/или команда, адекватным лечением может быть только локальное иссечение при структурированном плане наблюдения. Тщательный план наблюдения необходим, поскольку в обсервационных исследованиях сообщалось о выявлении HSIL у 74% пациентов после локального иссечения.¹⁸⁸ В ретроспективном исследовании описаны характеристики, лечение и исходы 17 пациентов с полностью иссеченным инвазивным анальным раком, семь из которых соответствовали критериям классификации как поверхностно-инвазивные.¹⁸⁹ Пациенты с положительным краем (≤ 2 мм для рака анального канала и < 1 см для рака перианальной области) получали локальное облучение, и все пациенты находились под наблюдением. Через

45 месяцев наблюдения не было выявлено различий в 5-летней выживаемости (100% для всей когорты) и 5-летней выживаемости без рецидива рака (87% для всей когорты) между поверхностно-инвазивной и инвазивной группами.

Локальное иссечение также применяется при хорошо дифференцированном раке перианальной области (анального края) T1,N0 или выборочном раке T2,N0, не затрагивающем сфинктер (см. также Рекомендации по первичному лечению рака перианальной области, ниже). В этих случаях рекомендуется использовать край в 1 см. Ретроспективное когортное исследование, включавшее 2243 взрослых пациента из Национальной базы данных по раку с диагнозами T1,N0 рака анального канала в период с 2004 по 2012 г., показало, что применение локального иссечения в этой популяции со временем увеличилось (с 17,3% в 2004 г. до 30,8% в 2012 г.; $P < .001$).¹⁹⁰ В зависимости от стратегии лечения не было выявлено существенной разницы в 5-летней OS (85,3% для локального иссечения; 86,8% для химиолучевого лечения; $P = .93$). У многих пациентов с перианальным раком T1 или отдельных T2 имеется сопутствующая HSIL анального канала, поэтому при консервативном лечении (локальное иссечение) важно обратить внимание на наличие такого поражения анального канала.

Радикальная операция при раке анального канала (APR) выполняется только в случае местного рецидива или персистирования заболевания (см. раздел "Лечение местнораспространенной или рецидивирующей анальной карциномы", ниже).

Лечение рака анального канала у пациентов, живущим с ВИЧ/СПИДом

Как уже говорилось выше (см. раздел "Факторы риска"), PLWH имеют повышенный риск развития анальной карциномы.^{18,28-31} Некоторые данные свидетельствуют о том, что ART может быть связана с уменьшением частоты возникновения АИН высокой степени тяжести и ее прогрессирования в рак анального канала.^{35,191} Однако частота рака анального канала у PLWH с течением времени снижается незначительно, если вообще снижается.^{27,29,31,34}

Большинство данных, касающихся исходов у PLWH с раком анального канала, получено в результате ретроспективных сравнений, некоторые из которых показали худшие исходы у PLWH.¹⁹²⁻¹⁹⁴ Например, когортное сравнение 40 PLWH с раком анального канала и 81 ВИЧ-отрицательного пациента с раком анального канала показало, что частота местных рецидивов была в 4 раза выше у PLWH через 3 года (62% против 13%) и выявило значительно более высокую частоту тяжелой острой кожной токсичности у PLWH.¹⁹³ Однако различий в показателях полного ответа или 5-летней OS между группами в этом исследовании не наблюдалось. Другой систематический обзор и метаанализ 40 исследований, включавших 3720 пациентов с локализованной плоскоклеточной карциномой ануса, получавших химиолучевую терапию, 34% из которых были ВИЧ-положительными, выявил более высокий риск кожной токсичности 3-й и более высокой степени ($RR = 1,34$), а также худшие показатели 3-летней DFS ($RR = 1,32$) и OS ($RR = 1,77$) у PLWH по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами.¹⁹⁴

Однако большинство исследований показало, что результаты у PLWH и ВИЧ-отрицательных пациентов одинаковы.¹⁹⁵⁻²⁰² В ретроспективном когортном исследовании 1184 ветеранов с диагнозом плоскоклеточная карцинома ануса, проведенном в период с 1998 по 2004 г. (15% из них были положительными на ВИЧ), не было выявлено различий в отношении получения лечения и 2-летней выживаемости при сравнении группы PLWH с группой пациентов, отрицательно тестированных на ВИЧ.¹⁹⁷ Другое исследование, включавшее 36 последовательных пациентов с раком анального канала, в том числе 19 иммунокомпетентных и 17 иммунодефицитных (14 PLWH), не выявило различий в эффективности и токсичности химиолучевой терапии.²⁰¹ Популяционное исследование почти 2 млн. пациентов с раком, включая 6459 ЛЖВ, не выявило увеличения смертности от рака анального канала у PLWH.²⁰³ Хотя число PLWH в этих исследованиях было небольшим, результаты эффективности и безопасности представляются одинаковыми независимо от ВИЧ-статуса.

В целом, по мнению экспертов, лечение PLWH, страдающих раком анального канала, должно проводиться в соответствии с данными рекомендациями, и не следует вносить изменения в лечение рака анального канала только на основании ВИЧ-статуса. Дополнительные рекомендации для ЛЖВ, страдающих раком анального канала, изложены в Руководстве NCCN по лечению рака у людей, живущих с ВИЧ, включая использование

щадящих нормальные ткани методов облучения, рассмотрение незлокачественных причин лимфаденопатии и необходимость более частого проведения наблюдательной аноскопии PLWH после лечения. Низкая работоспособность у ЛЖВ и больных раком анального канала может быть обусловлена ВИЧ, раком или другими причинами. При принятии решения о лечении необходимо учитывать причину плохой работоспособности. Лечение ART может улучшить состояние, связанное с ВИЧ.

Рекомендации по первичному лечению рака анального канала

В настоящее время для пациентов с неметастатическим раком анального канала, а также для пациентов с положительными парааортальными лимфатическими узлами, которые могут быть включены в поле облучения, рекомендована одновременная химиолучевая терапия, хотя лишь ограниченные ретроспективные данные подтверждают ее применение в этих условиях.²⁰⁴ Одновременно с облучением назначается митомицин/5-ФУ или митомицин/капецитабин.^{93,132-134} В качестве альтернативы можно использовать 5-ФУ/цисплатин с одновременным облучением (категория 2B).²⁰⁵ В большинстве исследований 5-ФУ вводится в виде длительной 96-120-часовой инфузии в течение первой и пятой недель после ЛТ, а болюсное введение митомицина обычно осуществляется в первый или второй день инфузии 5-ФУ.⁷⁷ Капецитабин вводится перорально, с понедельника по пятницу, в каждый день проведения ЛТ, в течение 4 или 6 недель, с болюсным введением митомицина и одновременным облучением.^{132,134}

Анализ Национальной базы данных по раку показал, что только 61,5% пациентов с I стадией рака анального канала получали химиолучевую терапию в соответствии с рекомендациями данного руководства.²⁰⁶ Пациенты мужского пола, в возрасте ≥ 70 лет, с опухолями меньшего размера или низкой степени тяжести, а также проходившие обследование в академических учреждениях, чаще других получали только иссечение. В отдельном анализе Национальной базы данных по раку 88% пациентов со II/III стадией рака анального канала получили химиолучевую терапию.²⁰⁷ Мужчины, темнокожие пациенты, пациенты с многочисленными сопутствующими заболеваниями и пациенты, лечившиеся в академических учреждениях, реже получали комбинированное лечение.

ЛТ связана со значительными побочными эффектами. Перед началом лечения пациенты должны быть проконсультированы о рисках бесплодия и получить информацию о возможности банкирования спермы, яйцеклеток, яйцеклеток или тканей яичников. Кроме того, следует рассмотреть возможность использования вагинальных расширителей и проинструктировать пациенток о симптомах стеноза влагалища.

Рекомендации по первичному лечению рака периаанальной области

Поражения периаанальной области в зависимости от клинической стадии могут лечиться либо локальным иссечением, либо химиолучевой терапией. Первичное лечение пациентов с хорошо дифференцированным раком T1,N0 или с раком периаанальной области (анального края) меньших размеров T2,N0, не вовлекающим сфинктер, заключается в локальном иссечении с адекватными границами. По определению ASCRS, адекватный край составляет 1 см.⁴⁶ Если края не адекватны, предпочтительным вариантом лечения является повторное иссечение. Локальная ЛТ с непрерывной инфузией 5-ФУ/митомицина, митомицина/капецитабина или 5-ФУ/цисплатина (категория 2B) или без них может рассматриваться как альтернативный вариант лечения при неадекватности хирургических краев. При всех других видах рака периаанальной области варианты лечения такие же, как и при раке анального канала (см. выше).^{93,132-134,205}

Наблюдение после первичного лечения

После первичного лечения неметастатического рака анального канала рекомендации по наблюдению и последующему лечению рака периаанальной области и анального канала одинаковы. Пациенты проходят повторное обследование с помощью DRE через 8-12 недель после завершения химиолучевой терапии. После повторного обследования пациенты классифицируются в зависимости от того, имеется ли у них полная ремиссия заболевания, персистирующее или прогрессирующее заболевание. Пациенты с персистирующим заболеванием, но без признаков прогрессирования, могут находиться под тщательным наблюдением (через 4 недели) с целью выявления дальнейшей регрессии.

В исследовании ACTII, проведенном Национальным институтом исследования рака, сравнивались различные схемы химиолучевой терапии и не было выявлено различий в показателях OS и PFS.¹³⁶ Интересно, что 72%

пациентов в этом исследовании, у которых не было полного ответа на 11 неделе от начала лечения, достигли полного ответа к 26 неделе. 5-летняя выживаемость была выше у пациентов, достигших полного ответа в течение 26 недель.²⁰⁸ Основываясь на этих результатах, эксперты считают целесообразным наблюдение за пациентами, не достигшими полного клинического ответа, с персистирующим раком анального канала в течение 6 месяцев после завершения лучевой и химиотерапии, при условии отсутствия признаков прогрессирования заболевания в течение этого периода наблюдения. Персистирующее заболевание может продолжать регрессировать в течение 6 месяцев с момента начала лечения, поэтому у некоторых пациентов APR можно не проводить. У таких пациентов наблюдение и повторное обследование следует проводить с интервалом в 3 месяца. Группа экспертов не рекомендует использовать ПЭТ/КТ-изображения в рамках этой стратегии повторной оценки из-за опасений, что ложноположительные результаты локального воспаления, вызванного ЛТ, могут привести к ненужным операциям. Если происходит биопсихически доказанное прогрессирование заболевания, показано дальнейшее интенсивное лечение (см. раздел "Лечение местнораспространенной или рецидивирующей анальной карциномы", ниже).

Хотя клиническая оценка прогрессирования заболевания требует гистологического подтверждения, пациенты могут быть классифицированы как имеющие полную ремиссию без подтверждения биопсией, если клинические признаки заболевания отсутствуют. Группа экспертов рекомендует таким пациентам проходить обследование каждые 3-6 месяцев в течение 5 лет, включая ДРЭ и пальпацию паховых узлов. Аноскопическое обследование рекомендуется проводить каждые 6-12 месяцев в течение 3 лет. Ежегодное проведение КТ грудной клетки, брюшной полости и таза с контрастированием или КТ грудной клетки без контрастирования и МРТ брюшной полости/таза с контрастированием рекомендуется в течение 3 лет для пациентов, у которых изначально была выявлена II-III стадия заболевания.

Лечение местнопрогрессирующей или рецидивирующей анальной карциномы

Несмотря на эффективность химиолучевой терапии при первичном лечении карциномы анального канала, частота локорегионарных неудач составляет от 10% до 30%.^{209,210} Некоторые характеристики заболевания, которые ассоциируются с более высокой частотой рецидивов после химиолучевой терапии, включают более высокую стадию Т и более высокую стадию N (см. также раздел "Прогностические факторы", выше).²¹¹

При выявлении признаков прогрессирования по результатам DRE необходимо провести биопсию, а также повторное визуализирование с помощью КТ и/или ПЭТ/КТ. Пациенты с доказанным биопсией местнопрогрессирующим заболеванием являются кандидатами на радикальную операцию с APR и колостомией.²¹⁰ В попытке избежать хирургического вмешательства можно рассмотреть возможность применения иммунотерапии ниволумабом или пембролизумабом до APR (категория 2B), поскольку у некоторых пациентов может быть хороший ответ, однако следует отметить, что этот подход основан только на опыте учреждения и в настоящее время нет опубликованных данных, подтверждающих его применение в условиях операции с иными лечебными целями.

В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании изучалась частота причинно обусловленных колостомий у 235 больных раком анального канала, получавших лучевую или химиолучевую терапию с 1995 по 2003 гг.²¹² 5-летняя кумулятивная частота опухолеспецифических и терапевтически обусловленных колостом составила 26% (95% ДИ, 21-32) и 8% (95% ДИ, 5-12) соответственно. Увеличение размера опухоли (>6 см) было фактором риска развития опухолевой колостомии, а локальное иссечение до лучевой терапии - фактором риска развития терапевтической колостомии. Однако следует отметить, что эти пациенты получали более старые схемы химиотерапии и ЛТ, что может объяснять столь высокую частоту колостомии.²¹³

В исследованиях, включавших не менее 25 пациентов, подвергшихся APR по поводу карциномы анального канала, 5-летняя выживаемость составила от 39 до 66%.^{209,210,214-218} В некоторых из этих исследований отмечалась высокая частота осложнений. Факторы, ассоциирующиеся с худшим прогнозом после APR, включают первоначальное появление узлоположительного заболевания и дозы ЛТ менее 55 Гр, использованные при лечении первичного заболевания.²¹⁰

Общие принципы методики APR сходны с таковыми при дистальном раке прямой кишки и включают тщательное выполнение тотального мезоректального иссечения (TME). Однако APR при раке анального канала может потребовать более широких латеральных перианальных краев, чем при раке прямой кишки.

Ретроспективный анализ историй болезни 14 пациентов, получивших интраоперационную лучевую терапию (ИОРТ) во время APR, показал, что ИОРТ вряд ли улучшит локальный контроль или даст преимущество в выживаемости²¹⁹.

В связи с необходимостью облучения промежности пациенты с раком анального канала склонны к плохому заживлению ран промежности. Было показано, что у пациентов, перенесших APR, которой предшествовала ЛТ, закрытие раны промежности с помощью реконструкции миокожным лоскутом прямой мышцы живота приводит к уменьшению осложнений со стороны раны промежности.^{220,221} Поэтому для пациентов с раком анального канала, перенесших APR, следует рассмотреть возможность использования реконструктивных тканевых лоскутов для промежности, таких как вертикальный прямой или локальный миокутантные лоскуты.

Иссечение пахового узла рекомендуется при рецидивах в этой области, а также пациентам, которым требуется APR, но уже получившим облучение паховой области. Иссечение пахового узла может быть выполнено с APR или без нее в зависимости от того, является ли заболевание изолированным в паху или возникло в сочетании с рецидивом или персистенцией в первичном очаге.

Пациентам с метастазами в паховых узлах, которым не была выполнена APR, может быть предложена паллиативная ЛТ на пах с или без 5-ФУ/митомидина или митомидина/капецитабина, если до этого ЛТ на пах не проводилась. Техника и дозы лучевой терапии зависят от дозировки и техники предшествующего лечения (см. рекомендации выше). Если ранее проводилась лучевая терапия, можно провести химиотерапию 5-ФУ/цисплатин (категория 2B).

Наблюдение после лечения рецидива

После APR пациенты должны проходить повторное обследование каждые 3-6 месяцев в течение 5 лет, включая клиническую оценку наличия узловых метастазов (т.е. пальпацию паховых узлов). Кроме того, этим пациентам рекомендуется ежегодно проводить КТ грудной клетки, брюшной полости и таза с контрастированием или КТ грудной клетки без контрастирования и МРТ брюшной полости/таза с контрастированием в течение 3 лет. В одном ретроспективном исследовании 105 пациентов с карциномой анального канала, которым была выполнена АПР в период с 1996 по 2009 г., общая частота рецидивов после АПР составила 43%.²²² У пациентов с опухолями Т3/4 или вовлеченными краями вероятность рецидива была выше. 5-летняя выживаемость после APR составляет от 60 до 64%.^{222,223}

После лечения рецидива пахового узла пациенты должны проходить DRE и пальпацию пахового узла каждые 3-6 месяцев в течение 5 лет. Кроме того, в течение 3 лет рекомендуется проводить аноскопию каждые 6-12 месяцев и ежегодную КТ грудной клетки, брюшной полости и таза с контрастом или КТ грудной клетки без контраста и МРТ брюшной полости/таза с контрастом.

Лечение метастатического рака анального канала

По имеющимся данным, наиболее частыми местами метастазирования рака анального канала за пределы таза являются печень, легкие и экстрапельвикальные лимфатические узлы.²²⁴ Поскольку анальная карцинома - редкий вид рака и только у 10%-20% пациентов с анальной карциномой обнаруживаются экстрапельвикальные метастатические заболевания,²²⁴ имеются лишь ограниченные данные по этой популяции пациентов. Несмотря на это, имеются данные о том, что системная терапия имеет определенную пользу у пациентов с метастатической анальной карциномой.

Паллиативная химиолучевая терапия первичного очага может быть назначена после предшествующей химиотерапии для локального контроля симптоматической объемной первичной опухоли. Так, анализ Национальной базы данных по раку показал, что у пациентов с недавно диагностированным метастатическим раком анального канала, получивших окончательную ЛТ таза в дополнение к химиотерапии, медиана OS была больше, чем у тех, кто получал только химиотерапию (21,3 против 15,9 месяца; HR, 0,70; 95% CI, 0,61-0,81; P < .001). В ретроспективном анализе 106 пациентов с плоскоклеточной карциномой сообщается, что резекция или абляция метастазов в печени может привести к долгосрочной выживаемости и что у пациентов с раком анального канала результаты были лучше, чем у пациентов с плоскоклеточной карциномой неанального канала, хотя в настоящее время этот подход не включен в рекомендации NCCN по лечению анальной карциномы²²⁶.

На основании результатов II фазы международного многоцентрового исследования InterAACT карбоплатин в комбинации с паклитакселом был признан группой экспертов NCCN предпочтительной схемой первой линии лечения метастатического рака анального канала.²²⁷ В этом исследовании 91 пациент с ранее не леченной, нерезектабельной, местнорецидивирующей или метастатической сквамозной карциномой анального канала был рандомизирован на карбоплатин плюс паклитаксел или цисплатин плюс 5-ФУ. Несмотря на то, что частота ответов на лечение карбоплатином плюс паклитаксел и цисплатином плюс 5-ФУ была одинаковой (59% и 57% соответственно), карбоплатин плюс паклитаксел показал более низкую токсичность по сравнению с цисплатином плюс 5-ФУ (71% против 76% токсичности класса ≥ 3 и 36% против 62% [$P = .016$] серьезных нежелательных явлений). Медианы PFS и OS составили 8,1 месяца и 20 месяцев для карбоплатина плюс паклитаксел и 5,7 месяца и 12,3 месяца для цисплатина плюс 5-ФУ (HR для OS - 2,0; 95% ДИ - 1,15-3,47; $P = .014$).²²⁷ Результаты исследования InterAACT согласуются с данными более ранних исследований, показавших, что химиотерапия с использованием фторпиримидиновой схемы плюс цисплатин^{205,228-230} или платиновой схемы плюс паклитаксел^{229,231,232} принесла пользу некоторым пациентам с метастатической анальной карциномой.

Другие рекомендуемые варианты лечения включают 5-ФУ, лейковорин и цисплатин (FOLFCIS); 5-ФУ, лейковорин и оксалиплатин (FOLFOX); 5-ФУ плюс цисплатин (категория 2B, отражающая сходную эффективность, но более высокую токсичность по сравнению с карбоплатином плюс паклитаксел в рандомизированном исследовании); или модифицированный доцетаксел, цисплатин и 5-ФУ (DCF, категория 2B). Ретроспективное исследование 53 пациентов с распространенной сквамозной карциномой анального канала, получавших FOLFCIS в качестве первой линии терапии, показало, что данная схема является безопасной и эффективной в данной популяции пациентов. Частота ответов составила 48%, PFS - 7,1 месяца, а OS - 22,1 месяца.²³³ Безопасность FOLFOX у пациентов с раком анального канала была продемонстрирована в отчете о конкретном случае.²³⁴ Несмотря на ограниченные данные по FOLFOX в этой ситуации, комиссия добавила его на основании консенсуса и его текущего использования в качестве стандартного варианта во многих институтах-членах NCCN. При использовании FOLFOX комиссия рекомендует настоятельно рассмотреть вопрос об отмене оксалиплатина через 3-4 месяца (или раньше при неприемлемой нейротоксичности), сохраняя другие препараты до момента прогрессирования заболевания.²³⁵ Оксалиплатин может быть введен вновь, если он был отменен из-за нейротоксичности, а не из-за прогрессирования заболевания.

DCF - еще одна схема лечения метастатического рака анального канала.^{236,237} В неконтролируемом исследовании II фазы эта схема была оценена у пациентов с ранее не леченной распространенной плоскоклеточной карциномой анального канала. Это исследование продемонстрировало эффективность DCF (как стандартной, так и модифицированной схем) в данной ситуации и сообщило о лучшей переносимости модифицированной DCF по сравнению со стандартной схемой.²³⁶ Медиана PFS составила 10,7 месяцев для стандартной схемы DCF и 11,0 месяцев для модифицированной схемы. При использовании стандартной схемы 83% пациентов имели по крайней мере одно нежелательное явление 3-4 класса, в то время как при лечении модифицированной схемой DCF нежелательное явление 3-4 класса наблюдалось у 53% пациентов. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3-4 класса были нейтропения, диарея, астения, анемия, лимфопения, мукозит и рвота. На основании этих результатов комиссия добавила модифицированный DCF в качестве варианта лечения метастатического рака анального канала, при этом категория 2B отражает опасения некоторых членов комиссии относительно потенциально более высокой токсичности модифицированного DCF по сравнению с другими схемами, рекомендованными для лечения метастатического рака анального канала.

В нескольких текущих клинических исследованиях изучается возможность применения ингибиторов контрольных точек в первой линии лечения метастатического рака анального канала. NCT04444921 - рандомизированное исследование 3-й фазы, в котором сравнивается химиотерапия (карбоплатин и паклитаксел) с химиотерапией плюс ниволумаб при метастатическом раке анального канала, не требующем лечения.²³⁸ В это исследование планируется включить 205 участников и завершить его в 2023 году. POD1UM303/InterAACT2 - аналогичное глобальное исследование 3-й фазы (NCT04472429), в котором изучается добавление ингибитора контрольных точек ретифанлимаба к химиотерапии карбоплатином/паклитакселом и сравнение с химиотерапией в одиночку.²³⁹ В это исследование планируется

включить 300 участников с ранее не леченной метастатической анальной карциномой, а его завершение ожидается в 2024 году.

Лечение второй линии метастатического анального рака

В одноручном многоцентровом исследовании фазы 2 оценивалась безопасность и эффективность анти-PD-1 антитела ниволумаба при рефрактерном метастатическом анальном раке.²⁴⁰ Среди 37 участников, получивших хотя бы одну дозу препарата, было отмечено два полных ответа и семь частичных ответов, что составило 24% (95% ДИ, 15-33). Исследование KEYNOTE-028 представляет собой многокогортное исследование фазы 1b анти-PD-1 антитела пембролизумаба у 24 пациентов с лигандом программируемой клеточной смерти 1 (PDL1)-позитивной распространенной плоскоклеточной карциномой анального канала.²⁴¹ Было отмечено четыре частичных ответа, что составило 17% (95% ДИ, 5-37), а у 10 пациентов (42%) наблюдалась стабильная болезнь, что составило 58% контроля заболевания. В обоих исследованиях токсические эффекты были управляемыми: 13% и 17% пациентов столкнулись с нежелательными явлениями 3-го класса при применении ниволумаба и пембролизумаба, соответственно.^{240,241} В исследовании II фазы KEYNOTE-158 изучалось применение пембролизумаба у пациентов с неколоректальным раком с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H)/дефицитной репарацией рассогласования (dMMR), включая пациентов с анальным раком (когорта A).^{242,243} В исследование были включены и пролечены 112 пациентов с анальным раком, 67% из которых имели PD-L1-положительный статус²⁴³. Объективный ответ был получен у 11% пациентов (95% ДИ, 6-18), при этом ответ был получен у 15% (95% ДИ, 8-25) пациентов с PD-L1-положительным заболеванием и у 3% (95% ДИ, 0-17) пациентов с PD-L1-отрицательным заболеванием. Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, были отмечены у 11% пациентов, причем у 25% из них наблюдались иммуноопосредованные явления. Данное исследование продемонстрировало клиническую пользу пембролизумаба для пациентов с ранее леченной распространенной плоскоклеточной карциномой анального канала.

Также проводится клиническое исследование фазы 2 (NCT02314169), в котором изучается эффективность и безопасность ниволумаба с ипилимумабом или без него для пациентов с рефрактерным метастатическим раком анального канала.²⁴⁴ В исследование включено 137 участников, его завершение ожидается в феврале 2024 г. В других исследованиях изучаются новые препараты второго ряда для лечения метастатического рака анального канала, в том числе в исследовании PODIUM-202 (фаза 2) ретифанлимаб применяется для лечения распространенной или метастатической плоскоклеточной карциномы анального канала, прогрессирующей после химиотерапии на основе платины.²⁴⁵

Несмотря на необходимость дальнейших исследований ингибиторов PD-1/PD-L1, в версии рекомендаций 2018 г. группа экспертов добавила ниволумаб и пембролизумаб в качестве предпочтительных вариантов для пациентов с метастатическим раком анального канала, прогрессирующим после химиотерапии первой линии. Тестирование на микросателлитную нестабильность (MSI)/репарацию несоответствия (MMR) не требуется. MSI при раке анального канала встречается редко²⁴⁶, и, как обсуждалось выше, ответ на ингибиторы PD-1/PD-L1 наблюдается у 20-24% пациентов.^{240,241} Анальные раки могут быть отзывчивы на ингибиторы PD-1/PD-L1, поскольку они часто имеют высокую экспрессию PD-L1 и/или высокую мутационную нагрузку опухоли, несмотря на микросателлитную стабильность (MSS)²⁴⁶.

Группа экспертов также отмечает, что химиотерапию на основе платины не следует назначать во второй линии, если заболевание прогрессировало на терапии на основе платины в первой линии.

Выживаемость

Группа экспертов рекомендует составить план выживания и передать его лечащему врачу.²⁴⁷ Онколог и лечащий врач должны иметь определенные роли в период наблюдения, причем эти роли должны быть доведены до сведения пациента. План лечения должен включать общую сводку полученных методов лечения, включая операции, лучевую терапию и химиотерапию. Должны быть описаны ожидаемые сроки купирования острых токсических эффектов, долгосрочные последствия лечения и возможные поздние последствия лечения. Наконец, в план лечения должны быть включены рекомендации по наблюдению и здоровому образу жизни.

Рекомендуются меры профилактики заболеваний, такие как иммунизация, раннее выявление заболевания путем периодического скрининга на второй первичный рак (например, рак молочной железы, шейки матки, предстательной железы), а также регулярное качественное медицинское обслуживание и наблюдение (см. Руководство NCCN по выживаемости). Дополнительный контроль состояния здоровья должен осуществляться по мере необходимости под наблюдением лечащего врача. Пациентам рекомендуется поддерживать терапевтические отношения с лечащим врачом на протяжении всей жизни²⁴⁸.

Другие рекомендации включают наблюдение за поздними последствиями рака анального канала или лечения рака анального канала. Поздние токсические последствия облучения тазовой области могут включать в себя дисфункцию кишечника (т.е. учащение стула, недержание кала, метеоризм, ректальные позывы), дисфункцию мочеиспускания и сексуальную дисфункцию (т.е. импотенцию, диспареунию, стеноз влагалища, сухость влагалища, снижение либидо).²⁴⁹⁻²⁵³ Люди, пережившие рак анального канала, также отмечают значительное снижение общего качества жизни и увеличение частоты соматических симптомов, включая усталость, одышку, тошноту, потерю аппетита, боль и бессонницу.^{249,253-255} Поэтому пациенты после рака анального канала должны регулярно проходить скрининг на наличие дистресса.

Рекомендации NCCN по выживаемости содержат рекомендации по скринингу, оценке и лечению распространенных последствий рака и онкологического лечения, которые помогут медицинским работникам, работающим с выжившими пациентами с раком взрослого типа в постлечебный период, в том числе в специализированных клиниках для выживших после рака и в практике первичной медицинской помощи. Данные рекомендации включают множество тем, потенциально актуальных для лиц, переживших рак анального канала, в том числе тревогу, депрессию и дистресс, когнитивные нарушения, усталость, боль, сексуальную дисфункцию, нарушения сна, здоровый образ жизни и вакцинацию. Также обсуждаются вопросы, связанные с трудоустройством, страхованием и нетрудоспособностью.

Резюме

Группа экспертов NCCN по анальной карциноме считает, что для лечения пациентов с анальной карциномой необходим мультидисциплинарный подход, включающий врачей из гастроэнтерологии, медицинской онкологии, хирургической онкологии, радиационной онкологии и радиологии.

Рекомендации по первичному лечению рака перианальной области и рака анального канала очень похожи и включают химиолучевую терапию в большинстве случаев. Исключение составляют небольшие, хорошо или умеренно дифференцированные поражения перианальной области и поверхностно-инвазивные поражения, которые можно лечить только локальным иссечением с отрицательным краем. Всем пациентам с анальной карциномой рекомендуется последующее клиническое обследование, поскольку возможно проведение дополнительного лечения с целью лечения. Пациентам с подтвержденными биопсией признаками местно-рецидивирующего или персистирующего заболевания после первичного лечения необходимо выполнить APRc иссечением паховой области при наличии клинических признаков метастазирования в паховые узлы. Пациентам с регионарным рецидивом в паховых узлах может быть проведено иссечение паховых узлов с рассмотрением возможности проведения ЛТ с химиотерапией или без нее, если до этого ЛТ на паховую область не проводилась. Пациенты с признаками экстрапельвикального метастатического заболевания должны получать системную терапию. Группа экспертов одобряет концепцию, согласно которой лечение пациентов, участвующих в клиническом исследовании, имеет приоритет перед стандартной или общепринятой терапией.

ССЫЛКИ

1. Сигел Р.Л., Миллер К.Д., Вагл Н.С., Джемаль А. Статистика рака, 2023 год. Клиника рака Калифорнии, 2023;73:17-48. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36633525>.
2. Джемаль А, Симард Е.П., Дорелл С. и др. Ежегодный доклад для нации о состоянии онкологических заболеваний за 1975-2009 годы, содержащий информацию о бремени и тенденциях в области рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и уровнях охвата вакцинацией против ВПЧ. JNatCancerInst2013;105:175-201. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297039>.
3. Джонсон Л.Г., Мадлен ММ, Новичок Л.М. и др. Заболеваемость раком заднего прохода и выживаемость: опыт эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов, 1973-2000 годы. Рак 2004;101:281-288. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241824>.
4. Нельсон РА, Левин А.М., Бернштейн Л. и др. Изменение структуры карциномы анального канала в Соединенных Штатах. Клинический онколог 2013; 31: 1569-1575. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509304>.
5. Шилс М.С., Креймер А.Р., Когхилл А.Е. и др. Заболеваемость раком заднего прохода в Соединенных Штатах, 1977-2011 гг.: отчетливые закономерности по гистологии и поведению. Биомаркеры эпидемиологии рака, предшествующие 2015 году; 24: 1548-1556. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26224796>.
6. Дешмух А.А., Сук Р., Шилс М.С. и др. Последние тенденции заболеваемости плоскоклеточным раком заднего прохода и смертности от него в Соединенных Штатах, 2001-2015 годы. JNatCancerInst2020;112:829-838. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31742639>.
7. Раед А, Занду М, Шарма А и др. Плоскоклеточный рак заднего прохода: растущая угроза здоровью женщин и призыв к действию [аннотация]. Ежегодное научное собрание Американского колледжа гастроэнтерологии 2020; Аннотация P0399. Доступно по адресу: <https://www.eventscribe.com/2020/ACG/fsPopup.asp?efp=REICSUFHUK02NDI2&PosterID=298982&rnd=0.3727714&mode=posterinfo>.
8. Глинн-Джонс Р., Нильссон П.Дж., Ашеле С. и др. Рак заднего прохода: руководство ESMOESSO-ESTRO по клинической практике диагностики, лечения и последующего наблюдения. RadiotherOncol2014;111:330-339. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947004>.
9. Муро-Заботто Л., Вендрели В., Абрамович Л. и др. Рак заднего прохода: Французские межгрупповые клинические рекомендации по диагностике, лечению и последующему наблюдению (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). DigLiverDis2017;49:831-840. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610905>.
10. Стюарт Д.Б., Гертнер В.Б., Глазго, Шотландия, и др. Руководство по клинической практике Американского общества хирургов толстой и прямой кишки при плоскоклеточном раке анального отверстия (пересмотрено в 2018 году). Дис ободочной кишки 2018;61:755-774. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878949>.
11. Обзор PubMed. Доступно по адресу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Дата обращения: 13 февраля 2023 года.
12. Далинг-младший, Мадлен ММ, Джонсон Л.Г. и др. Вирус папилломы человека, курение и сексуальные практики в этиологии рака заднего прохода. Рак 2004;101:270-280. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241823>.
13. Фриш М., Глимелиус Б., ван ден Брюле А.Дж. и др. Инфекция, передающаяся половым путем, как причина рака заднего прохода. На английском языке JMed 1997; 337: 1350-1358. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9358129>.

14. Хименес У., Пасзат Л., Купец Р. и др. Предполагаемый ранее связанный с вирусом папилломы человека (ВПЧ) гинекологический рак у женщин с диагнозом рак заднего прохода в провинции Онтарио. Гинекол Онкол 2009;114:395-398. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501390>.
15. Райан Д.П., Комптон К.К., Майер Р.Дж. Карцинома анального канала. На английском языке, Медицина 2000; 342: 792-800. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717015>.
16. Сунесен К.Г., Норгаард М., Торлациус-Уссинг О., Лаурберг С. Иммуносупрессивные расстройства и риск плоскоклеточного рака заднего прохода: общенациональное когортное исследование в Дании, 1978-2005. IntJ Рак 2010;127:675-684. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960431>.
17. Фриш М., Биггар Р.Дж., Гедерт Дж.Дж. Рак, ассоциированный с вирусом папилломы человека, у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и синдромом приобретенного иммунодефицита. JNatCancerInst2000;92:1500-1510. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995805>.
18. Уронис Х.Е, Бенделл Джей Си. Рак заднего прохода: общий обзор. Онколог 2007;12:524-534. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522240>.
19. Альбукерке А, Стремя О, Натан М, Клиффорд ГМ. Распространенность плоскоклеточного рака заднего прохода, плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и инфекции HPV16 у реципиентов трансплантата солидных органов: систематический обзор и мета-анализ. Трансплантация AmJ2020;20:3520-3528. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343489>.
20. Клиффорд Дж.М., Джордж Д., Шилс М.С. и др. Метаанализ заболеваемости раком заднего прохода по группам риска: на пути к единой шкале риска развития рака заднего прохода. IntJ Рак 2021;148:38-47. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32621759>.
21. Де Вуйст Х., Клиффорд Дж.М., Насименто М.С. и др. Распространенность и распределение по типам вируса папилломы человека при карциноме и интраэпителиальной неоплазии вульвы, влагалища и заднего прохода: метаанализ. IntJCancer2009;124:1626-1636. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115209>.
22. Хутс БЕ, Палефски Дж.М., Пимента Дж.М., Смит Дж.С. Тип распространения вируса папилломы человека при раке заднего прохода и анальных интраэпителиальных поражениях. IntJCancer2009;124:2375-2383. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189402>.
23. Оухумман Н., Стебен М., Кутли Ф. и др. Плоскоклеточный рак заднего прохода: характеристики пациентов и распределение типов ВПЧ. Эпидемиол рака 2013;37:807-812. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139594>.
24. Штайнау М., Унгер Э., Эрнандес Б. и др. Распространенность вируса папилломы человека при инвазивном раке анального отверстия в Соединенных Штатах до введения вакцины. J Исследование нижних отделов половых органов, 2013; 17:397-403. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609590>.
25. Рак, ассоциированный с вирусом папилломы человека - Соединенные Штаты, 2004-2008 годы. MMWRMorbMortalWklyRep2012;61:258-261. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513527>.
26. Палефски Д.М., Холли Е.А., Ралстон Мл., Джей Н. Распространенность и факторы риска папилломавирусной инфекции анального канала у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и ВИЧ-отрицательных гомосексуалистов. JInfectDis1998;177:361-367. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9466522>.
27. Патель П., Хэнсон Д.Л., Салливан П.С. и др. Заболеваемость различными видами рака среди ВИЧ-инфицированных лиц по сравнению с населением в целом в Соединенных Штатах, 1992-2003 годы. Энн Интерн Мед 2008; 148:728-736. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490686>.

28. Чатурведи А.К., Мадлен Мм, Биггар Р.Дж., Энгельс Е.А.. Риск развития рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека, у лиц, больных СПИДом. JNatCancerInst2009;101:1120-1130. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648510>.
29. Колон-Лопес В., Шилс М.С., Мачин М. и др. Риск развития рака заднего прохода среди людей с ВИЧ-инфекцией в Соединенных Штатах. Клинический онколог 2018;36:68-75. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29140774>.
30. Грулич А.Е., ван Левен М.Т., Фальстер МО, Вайдич см. Заболеваемость раком у людей с ВИЧ/СПИДом по сравнению с реципиентами трансплантата с ослабленным иммунитетом: метаанализ. Ланцет 2007;370:59-67. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617273>.
31. Эрнандес-Рамирес Р.У, Шилс М.С, Дуброу Р, Энгельс Е.А. Риск развития рака у ВИЧ-инфицированных людей в США с 1996 по 2012 год: популяционное исследование с привязкой к регистрам. Ланцет по ВИЧ 2017;4: e495-e504. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803888>.
32. Сильверберг М.Дж., Лау Б., Джасти А.С и др. Риск развития рака заднего прохода у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных лиц в Северной Америке. Клинический анализ 2012;54:1026-1034. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291097>.
33. Сир Е.А., Себринг М.С., Мендес А.Е. и др. Распространенность анальной инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, и заболеваний, связанных с анальным ВПЧ, у женщин: систематический обзор. AmJ Акушерство и гинекология 2015; 213:278-309. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797230>.
34. Пикетти С., Селинджер-Ленеман Х., Бувье А.М. и др. Заболеваемость раком заднего прохода, связанным с ВИЧ, остается повышенной, несмотря на длительное комбинированное антиретровирусное лечение: результаты из базы данных французских больниц по ВИЧ. JClinOncol2012;30:4360-4366. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091098>.
35. Либуа А, Феоли Ф, Нкуизе М и др. Длительная антиретровирусная терапия связана с меньшим количеством плоскоклеточных интраэпителиальных поражений анального отверстия высокой степени выраженности у ВИЧ-позитивных МСМ в перекрестном исследовании. Заражение половым путем 2017;93:15-17. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27030607>.
36. Берри Д.М., Джей Н., Крэнстон Р.Д. и др. Прогрессирование плоскоклеточных интраэпителиальных поражений анального отверстия высокой степени злокачественности до инвазивного рака анального отверстия у ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами. IntJ Рак 2014;134:1147-1155. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934991>.
37. Скоулфилд Дж.Х., Касл М.Т., Уотсон Н.Ф. Злокачественная трансформация анальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени злокачественности. Бр Джей Сург 2005;92:1133-1136. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044425>.
38. Уотсон А.Дж., Смит Б.Б., Уайтхед М.Р. и др. Злокачественное прогрессирование анальной интраэпителиальной неоплазии. ANZJSurg2006;76:715-717. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916390>.
39. Тинмут Дж., Пеева В., Амаре Х. и др. Прогрессирование от перианальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени анальности до рака заднего прохода у ВИЧ-позитивных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами. Дис ободочной кишки 2016;59:836-842. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505112>.
40. Берри Д.М., Палефски Д.М., Джей Н. и др. Характеристики эффективности анальной цитологии и тестирования на вирус папилломы человека у пациентов с аноскопической биопсией высокого разрешения при анальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени тяжести. Дис ободочной кишки 2009;52:239-247. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279418>.

41. Джей Н. Элементы программы скрининга анальной дисплазии. J Ассоциированные медсестры по уходу за больными СПИДом 2011;22:465-477. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035526>.
42. Палефски Д.М., Ли Джи, Джей Н. и др. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений анального отверстия высокой степени злокачественности для профилактики рака заднего прохода. JMed 2022; 386:2273-2282. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35704479>.
43. Алам Н.Н., Уайт Д.А., Наранг С.К. и др. Систематический обзор руководящих принципов по оценке и лечению анальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени (AINII/III). Колоректальный Дис 2016;18:135-146. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559167>.
44. Хартшух В, Брейткопф С, Ленхард Б и др. Руководство S1: анальная интраэпителиальная неоплазия (AIN) и периаанальная интраэпителиальная неоплазия (PAIN). JDtschDermatolGes2011;9:256-258. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208377>.
45. Шолфилд Дж.Х., Харрис Д., Рэдклифф А. Рекомендации по лечению анальной интраэпителиальной неоплазии. Колоректальный Дис 2011; 13 Дополнение 1:3-10. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251167>.
46. Стил С.Р., Варма М.Г., Мелтон Г.Б. и др. Практические параметры при плоскоклеточных новообразованиях заднего прохода. Дис ободочной кишки 2012;55:735-749. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706125>.
47. Ришель О., де Фриз Х.Дж., ван Ноэзел С.Дж. и др. Сравнение имиквимода, местного применения фторурацила и электрокоагуляции для лечения анальной интраэпителиальной неоплазии у ВИЧ-положительных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами: открытое рандомизированное контролируемое исследование. Онкологический журнал "Ланцет" 2013;14:346-353. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499546>.
48. Баррозу Л.Ф. Скрининг на анальный рак. Онкологический журнал "Ланцет" 2012;13:e278-279; ответ автора e280. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748260>.
49. Голдстоун Ю.Э., Джонстон А.А., Мошье Эл. Отдаленные результаты удаления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений анального отверстия высокой степени злокачественности: рецидивы и частота развития рака. Дис ободочной кишки 2014;57:316-323. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509453>.
50. Палефски Дж., Берри Дж.М., Джей Н. Скрининг анального рака. LancetOncol 2012;13: e279-280; автор указывает e280. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748261>.
51. Парк Ю., Палефски Дж.М. Оценка и лечение анальной интраэпителиальной неоплазии у ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-позитивных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами. CurrInfectDisRep2010;12:126-133. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461117>.
52. Рорк Р. Необходимость проведения программ скрининга и лечения анальной дисплазии для ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами: обзор литературы. J Ассоциированные медсестры по уходу за больными СПИДом 2011;22:433-443. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035523>.
53. Венценсен Н. Скрининг на рак заднего прохода: необходимы конечные точки. Онкологический журнал "Ланцет" 2012;13:438-440. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445258>.
54. Чэнь СИ, Чжоу Ю.Й. Прогностическая ценность анальной цитологии для выявления анальной интраэпителиальной неоплазии или чего похуже: систематический обзор и мета-анализ. Диагностическая цитопатология 2019;47:307-314. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30605263>.
55. Диас Гонсалвес Лима Ф., Висет Д.Д., Лифланг ММГ и др. Точность тестов на основе анального мазка для выявления анальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени у ВИЧ-инфицированных пациентов:

систематический обзор и мета-анализ. Открытый форум InfectDis 2019;6:ofz191. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31123696>.

56. Гонсалвес Дж.К.Н., Маседо А.К.Л., Мадейра К и др. Точность анальной цитологии для диагностики предвестников рака прямой кишки: систематический обзор и мета-анализ. Расстройство толстой кишки 2019;62:112-120. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30451747>.

57. Четырехвалентная вакцина против вируса папилломы человека для предотвращения серьезных поражений шейки матки. NEnglishJMed 2007; 356: 1915-1927. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>.

58. Диллнер Дж., Кьяер С.К., Уилер С.М. и др. Четырехлетняя эффективность профилактической четырехвалентной вакцины против вируса папилломы человека против низкосортной цервикальной, вульварной и вагинальной интраэпителиальной неоплазии и аногенитальных бородавок: рандомизированное контролируемое исследование. BMJ 2010;341:c3493. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647284>.

59. Гарланд С.М., Эрнандес-Авила М., Уилер С.М. и др. Четырехвалентная вакцина против вируса папилломы человека для профилактики аногенитальных заболеваний. NEnglishJMed 2007; 356: 1928-1943. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494926>.

60. Джулиано А.Р., Палефски Д.М., Голдстоун С. и др. Эффективность четырехвалентной вакцины против ВПЧ против ВПЧ-инфекции и заболеваний у мужчин. На английском языке, Медицина 2011; 364:401-411. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288094>.

61. Палефски Д.М., Джулиано А.Р., Голдстоун С. и др. Вакцина против ВПЧ против анальной ВПЧ-инфекции и анальной интраэпителиальной неоплазии. На английском языке JMed 2011; 365: 1576-1585. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029979>.

62. Лицензирование FDA двухвалентной вакцины против вируса папилломы человека (HPV2, Cervarix) для использования у женщин и обновленные рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP) по вакцинации против ВПЧ. MMWRMorbMortalWklyRep2010;59:626-629. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508593>.

63. Креймер А.Р., Гонсалес П., Катки ХА и др. Эффективность двухвалентной вакцины против ВПЧ 16/18 против анальной инфекции ВПЧ 16/18 среди молодых женщин: вложенный анализ в рамках испытания вакцины в Коста-Рике. Онкологический журнал "Ланцет", 2011; 12:862-870. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865087>.

64. Бичлер Д.К., Креймер А.Р., Шиффман М. и др. Эффективность многоузловой вакцины против ВПЧ16/18 против цервикальной, анальной и оральной ВПЧ-инфекции. Рак молочной железы в 2016 году;108. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467666>.

65. Лехтинен М, Паавонен Дж, Уилер См и др. Общая эффективность адъювантной вакцины против ВПЧ-16/18 AS04 против цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3-й степени или выше: 4-летний анализ результатов рандомизированного двойного слепого исследования PATRICIA. Онкологический журнал "Ланцет", 2011;13:69-99. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075171>.

66. Петроски Э., Боккини ДЖА-младший, Харири С. и др. Использование 9-валентной вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ): обновленные рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации по вакцинации против ВПЧ. MMWRMorbMortalWklyRep2015;64:300-304. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811679>.

67. Сарайя М., Унгер Э.Р., Томпсон Т. Д. и др. Оценка типов ВПЧ при раке в США: последствия для существующих и 9-валентных вакцин против ВПЧ. JNatlCancerInst 2015;107:djv086. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925419>.

68. Джура Е.А., Джулиано Ар, Иверсен О.Э. и др. 9-валентная вакцина против ВПЧ против инфекции и интраэпителиальной неоплазии у женщин. На английском языке JMed 2015; 372: 711-723. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693011> .
69. Марковиц Л.Е., Данн Э.Ф., Сарайя М. и др. Вакцинация против вируса папилломы человека: рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP). Рекомендации MMWR, 2014;63:1-30. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167164> .
70. Мейтес Э, Кемпе А, Марковиц ЛЕ. Использование 2-дозовой схемы вакцинации против вируса папилломы человека - Обновленные рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации. MMWRMorbMortalWklyRep2016;65:1405-1408. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27977643> .
71. Ким Д.К., Райли ЛЕ, Харриман Х.Х. и др. Консультативный комитет по практике иммунизации рекомендовал график иммунизации для взрослых в возрасте 19 лет и старше - Соединенные Штаты, 2017 год. MMWRMorbMortalWklyRep2017;66:136-138. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2818259>.
72. Мейтес Э., Силаги П.Г., Чессон Х.У. и др. Вакцинация против вируса папилломы человека для взрослых: обновленные рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации. MMWRMorbMortalWklyRep2019;68:698-702. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31415491>.
73. Рекомендации по вакцинации против ВПЧ. Педиатрия 2012;129:602-605. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371460>.
74. Бейли Х.Х., Чжуанг Л.Т., Дюпон Северная Каролина и др. Заявление Американского общества клинической онкологии: вакцинация против вируса папилломы человека для профилактики рака. Клинический онколог 2016; 34: 1803-1812. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069078>.
75. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобряет расширенное применение 9-валентной вакцины против вируса папилломы человека среди лиц в возрасте от 27 до 45 лет. 2018. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>. Дата обращения: 14 февраля 2023 года.
76. Гудман К.А., Голлаб М., Энг С. и др. Анус. Руководство по стадированию рака AJCC, девятое издание: Американский колледж хирургов; 2022 год.
77. Каммингс Би Джей, Аджани ДЖА, Своллоу Си Джей. Рак анальной области. В: Де Вита-младший В.Т., Лоуренс Т.С., Розенберг С.А. и др., ред. Рак: Принципы и практика онкологии, восьмое издание. Филадельфия, Пенсильвания: Липпинкотт, Уильямс и Уилкинс; 2008.
78. Пандей П. Анатомия заднего прохода и нормальная гистология. Сексуальное здоровье 2012;9:513-516. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380234>.
79. Ниватвонгс С, Стерн Х.С., Фрид Д.С. Длина анального канала. Расстройство толстой кишки 1981; 24:600-601. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7318624>.
80. Джасс Дж.Р., Собин Л.Х. Гистологическое типирование опухолей кишечника: Springer-VerlagBerlinHeidelberg; 1989.
81. Фенгер С., Фриш М., Марти М.К., Парк Р. Опухоли анального канала. В: Гамильтон-старший, Аалтонен ЛА, ред. Классификация опухолей ВОЗ, Том 2: Патология и генетика. Опухоли пищеварительной системы. Лион: Издательство МАИР; 2000: 145-155.
82. Уэлтон мл., Ламберт Р., Босман ФУТ. Опухоли анального канала. В: Босман Ф.Т., Карнейро Ф., Грубан Р. Х., Тейз, Н.Д., изд. Классификация опухолей пищеварительной системы ВОЗ. Лион: МАИР; 2010: 183-193.

83. Фенгер С. Прогностические факторы при карциноме заднего прохода. Патология 2002;34:573-578. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12555997>.
84. Оливер Г.К., Лабоу С.Б. Новообразования заднего прохода. Хирургический клиник Северной Америки, 1994; 74: 1475-1490. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7985077>.
85. Бургарт Л.Дж., Какар С., Ши С. и др. Протокол исследования образцов для иссечения у пациентов с карциномой заднего прохода. 2020. Доступно по адресу: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-anus-иссечение-20-4101.pdf>.
86. Бургарт Л.Дж., Ши С., Дриман Д.К. и др. Протокол исследования резекционных образцов, взятых у пациентов с карциномой заднего прохода. 2020. Доступно по адресу: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-резекция-заднего-прохода-20-4100.pdf>.
87. Эдж СББ, Д.Р.; Комптон, К.С.; Фриц, А.Г.; Грин, Ф.Л.; Тротти, А., ред. Руководство по стадированию рака AJCC (7-е издание). Нью-Йорк: Спрингер; 2010.
88. Альтекруз С.Ф., Косари К.Л., Крапчо М. и др. Обзор статистики рака SEER, 1975-2007. 2010. Доступно по адресу: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/.
89. Джерард Дж.П., Шапет О., Сэми Ф. и др. Лечение метастазов в паховые лимфатические узлы у пациентов с карциномой анального канала: опыт серии из 270 пациентов, проходивших лечение в Лионе, и обзор литературы. Рак 2001;92:77-84. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443612>.
90. Гандерсон Л.Л., Моуган Дж., Аджани ДЖА и др. Карцинома заднего прохода: влияние категории заболевания TN на выживаемость, рецидив заболевания и несостоятельность колостомы в исследовании 3 фазы межгруппового исследования желудочно-кишечного тракта RTOG 98-11 в США. IntJRadiatOncolBiolPhys2013;87:638-645. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035327>.
91. Уэлтон мл., Стил-старший, Гудман КА и др. Анус. В: Амин МБ, изд. Руководство по стадированию рака AJCC, восьмое издание: Springer; 2017.
92. Уэйд Д.С., Эррера Л., Кастильо Н.Б., Петрелли Н.Дж. Метастазы в лимфатические узлы при эпидермоидной карциноме анального канала изучались методом клиринга. Хирург-гинеколог-акушер 1989;169:238-242. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2672386>.
93. Аджани ДЖА, Винтер К.А., Гандерсон Л.Л. и др. Фторурацил, митомицин и лучевая терапия в сравнении с фторурацилом, цисплатином и лучевой терапией при карциноме анального канала: рандомизированное контролируемое исследование. JAMA 2008; 299: 1914-1921. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18430910>.
94. Аджани ДЖА, Винтер К.А., Гандерсон Л.Л. и др. Американское межгрупповое исследование анальной карциномы: диаметр опухоли позволяет прогнозировать необходимость колостомии. Клинический онколог 2009; 27:1116-1121. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139424>.
95. Бартелинк Х., Рулофсен Ф., Эшвеге Ф. и др. Сопутствующая лучевая терапия и химиотерапия превосходят только лучевую терапию при лечении местнораспространенного рака заднего прохода: результаты III фазы рандомизированного исследования Европейской организации по исследованию и лечению рака, радиотерапии и Желудочно-кишечных кооперативных групп. Клинический онколог 1997; 15:2040-2049. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164216>.
96. Глинн-Джонс Р., Себаг-Монтефиоре Д., Адамс Р. и др. Прогностические факторы рецидива и выживаемости при раке заднего прохода: формирование гипотез на основе зрелых результатов первого исследования анального рака Координационного комитета Соединенного Королевства по исследованию рака (АСТИ). Рак 2013;119:748-755. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011911>.
97. Родель Ф., Виланд У., Фраунхольц И. и др. Уровень ДНК вируса папилломы человека и экспрессия p16 позволяют прогнозировать местный контроль у пациентов с плоскоклеточным раком анального отверстия,

получавших химиолучевую терапию. IntJ Pak 2014;136:278-288. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24839133>.

98. Серуп-Хансен Э, Линнеманн Д, Сковрайдер-Румински Ш и др. Генотипирование вируса папилломы человека и экспрессия p16 как прогностические факторы у пациентов с карциномой анального канала I-III стадий Американского объединенного комитета по раку. Клинический онколог 2014; 32: 1812-1817. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821878>.

99. Урбут А, Расмуссен К.Л., Бельмонте Ф. и др. Прогностическое значение ДНК ВПЧ и p16(INK4a) при раке заднего прохода: систематический обзор и мета-анализ. Биомаркеры эпидемиологии рака до 2020 года; 29:703-710. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32051192>.

100. Парвайз И., Маккейб ТА, Томас МГ, посланник ДЕ. Систематический обзор и мета-анализ прогностических биомаркеров при плоскоклеточном раке заднего прохода, получавшем первичную химиолучевую терапию. Клинический онкологический центр (RCollRadiol) 2019;31:e1-e13. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31301958>.

101. Статистика США. HIV.gov ; 2022 год. Доступно по адресу: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/statistics>. Дата обращения: 14 февраля 2023 года.

102. Маркс Дж., Крепаз Н., Сентерфитт Ю.В., JanssenRS. Метаанализ сексуального поведения высокого риска у лиц, осознающих или не подозревающих, что они инфицированы ВИЧ в Соединенных Штатах: последствия для программ профилактики ВИЧ. J Синдром приобретенного иммунодефицита, 2005;39:446-453. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16010168>.

103. Чао Э.Й., Дезубе Б. Дж., Кроун С.Е. и др. Пришло ли время онкологам записаться на плановое тестирование на ВИЧ? JAMA2010;304:334-339. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20639567>.

104. Брэнсон Б.М., Хэндсфилд Х.Х., Лампе М.А. и др. Пересмотренные рекомендации по тестированию на ВИЧ взрослых, подростков и беременных женщин в медицинских учреждениях. Рекомендации MMWR, 2006; 55:1-17; тест CE11-14. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988643>.

105. Бхува Н.Дж., Глинн-Джонс Р., Сонода Л. и др. ПЭТ или не ПЭТ? Вот в чем вопрос. Стадия рака заднего прохода. Энн Онкол 2012; 23:2078-2082. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294527>.

106. Кальдарелла С, Аннунциата С, Треглия Г и др. Диагностическая эффективность позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии с использованием фтор-18 фтордезоксиглюкозы при выявлении локорегионарного поражения узлов у пациентов с раком анального канала: систематический обзор и мета-анализ. Журнал ScientificWorldJournal 2014: 196068. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672298>.

107. Коттер Ю.Э., Григсби П.У., Сигел Б.А. и др. ФДГ-ПЭТ/КТ при оценке карциномы заднего прохода. IntJRadiatOncolBiolPhys2006;65:720-725. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626889>.

108. Мистранджело М., Пелоси Э., Белло М. и др. Роль позитронно-эмиссионной томографии-компьютерной томографии в лечении рака заднего прохода. IntJRadiatOncolBiolPhys2012;84:66-72. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592047>.

109. Пепек Д.М., Уиллетт К.Г., Чито Б.Г. Достижения лучевой терапии в лечении рака заднего прохода. JNatICompr., Netw 2010;8:123-129. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064294>.

110. Траутманн Т.Г., Цугер Дж. Х. Позитронно-эмиссионная томография для определения стадии до лечения и оценки после лечения при раке анального канала. MolImagingBiol 2005; 7:309-313. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16028002>.

111. Махмуд А, Пун Р, Йонкер Д. ПЭТ-визуализация при раке анального канала: систематический обзор и мета-анализ. BrJRadiol2017;90:20170370. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28972796>.

112. Джонс М., Груби Г., Соломон М. и др. Роль ФДГ-ПЭТ в начальной стадии и оценке ответа на лечение рака заднего прохода: систематический обзор и мета-анализ. Энн Сург Онкол 2015;22:3574-3581. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25652048>.
113. Альбертссон П., Алвербратт С., Лильегрен А. и др. Позитронно-эмиссионная томография и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) для планирования лучевой терапии при раке заднего прохода: систематический обзор и мета-анализ. Критический обзор онкологии и гематологии 2018;126:6-12. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29759568>.
114. Сехар Х., Звален М., Трелл С. и др. Миграция узловой стадии и прогноз при раке заднего прохода: систематический обзор, мета-регрессия и имитационное исследование. Онкологический журнал "Ланцет" 2017;18:1348-1359. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802802>.
115. Нигро Н.Д., Вайткавичюс В.К., Консидайн Б. Комбинированная терапия рака анального канала: предварительный отчет. Расстройство толстой кишки Rectum 1974;17:354-356. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4830803>.
116. Каммингс Би Джей, Кин Ти Джей, О'Салливан Би и др. Эпидермоидный рак заднего прохода: лечение только лучевой терапией или облучением и 5-фторурацилом с митомицином С и без него. IntJRadiatOncolBiolPhys 1991; 21:1115-1125. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1938508>.
117. Папийон Дж., Шассар Дж.Л. Соответствующая роль лучевой терапии и хирургии в лечении эпидермоидной карциномы края заднего прохода. Серия из 57 пациентов. Расстройство толстой кишки 1992;35:422-429. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568392>.
118. Чито Б.Г., Уиллетт К.Г. Современное лечение рака анального канала. CurrOncolRep 2009; 11:186-192. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336010>.
119. Глинн-Джонс Р., Лим Ф. Рак заднего прохода: изучение стратегий лучевой терапии. IntJRadiatOncolBiolPhys 2011; 79: 1290-1301. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414513>.
120. Эпидермоидный рак заднего прохода: результаты рандомизированного исследования UKCCCR, в котором применялась только лучевая терапия в сравнении с лучевой терапией 5-фторурацилом и митомицином. Рабочая группа по исследованию анального рака UKCCCR. Координационный комитет Великобритании по исследованиям рака. Ланцет 1996; 348:1049-1054. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874455>.
121. Нортовер Дж., Глинн-Джонс Р., Себаг-Монтефиоре Д. и др. Химиолучевая терапия для лечения эпидермоидного рака заднего прохода: 13-летнее наблюдение за первым рандомизированным исследованием рака заднего прохода UKCCCR (AKT I). BrJ Рак 2010;102:1123-1128. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354531>.
122. Талвар Г., Дэниел Р., Маккечни Т. и др. Только лучевая терапия в сравнении с химиолучевой терапией плоскоклеточного рака заднего прохода I стадии: систематический обзор и мета-анализ. IntJ Колоректальный Дис 2021; 36:1111-1122. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33486535>.
123. Бакштейн М., Аренс Ю., Вишнеvesки Дж. и др. Популяционный когортный анализ химиолучевой терапии в сравнении только с облучением для окончательного лечения рака прямой кишки I стадии у пожилых пациентов. Дис ободочной кишки 2018;61:787-794. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29771796>.
124. Креанж Г., Боссет М., Лоршель Ф. и др. Сочетание цисплатина и митомицина с лучевой терапией при карциноме заднего прохода. Дис ободочной кишки 2007;50:43-49. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089083>.
125. Флам М., Джон М., Паяк Т.Ф. и др. Роль митомицина в комбинации с фторурацилом и лучевой терапией, а также спасительной химиолучевой терапии в окончательном нехирургическом лечении эпидермоидной

карциномы анального канала: результаты III фазы рандомизированного межгруппового исследования. Клинический онколог 1996; 14:2527-2539. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823332>.

Пожаловаться на некорректный пример или перевод

126. Мурофуши К.Н., Итасака С., Симокава М. и др. Исследование II фазы одновременной химиолучевой терапии 5-фторурацилом и митомицином-С плоскоклеточного рака анального канала (исследование JROSG 10-2). J Радиат Res2023;64:154-161. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36280895>.

127. Хофхайнц Р.Д., Венц Ф., Пост С. и др. Химиолучевая терапия капецитабином в сравнении с фторурацилом при местнораспространенном раке прямой кишки: рандомизированное многоцентровое исследование, фаза 3. Онкологический журнал "Ланцет" 2012;13:579-588. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503032>.

128. О'Коннелл М.Дж., Коланджело Л.Х., Беарт Р.У. и др. Капецитабин и оксалиплатин в предоперационном комплексном лечении рака прямой кишки: хирургические конечные точки в исследовании Национального проекта хирургического адъювантного лечения молочной железы и кишечника R-04. JClinOncol 2014; 32: 1927-1934. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799484>.

129. Твелвз С, Шайтхауэр У., Маккендрик Дж. и др. Капецитабин в сравнении с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой в качестве адъювантной терапии рака толстой кишки III стадии: окончательные результаты исследования X-АСТ с анализом по возрасту и предварительными доказательствами фармакодинамического маркера эффективности. Энн Онкол 2012; 23:1190-1197. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896539>.

130. TwelvesC, Вонг А, депутат парламента Новацки и др. Капецитабин в качестве адъювантного лечения рака толстой кишки III стадии. На английском языке JMed 2005; 352: 2696-2704. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918>.

131. Глинн-Джонс Р., Медоуз Х., Ван С. и др. ЭКСТРА - многоцентровое исследование II фазы химиолучевой терапии с использованием перорального приема капецитабина 5 раз в неделю и внутривенного введения митомицина С при раке заднего прохода. Международный онкологический журнал BiolPhys2008;72:119-126. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472366>.

132. Гудман К., Ротенштейн Д., Лайхем С. и др. Капецитабин плюс митомицин у пациентов, проходящих окончательное химиолучевое лечение плоскоклеточного рака заднего прохода. IntJRadiatOncolBiolPhys 2014;90:S32-S33. Доступно по адресу: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(14\)00792-5/полный текст](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(14)00792-5/полный%20текст).

133. Меулендейкс Д., Девит Л., Томасоа Н.Б. и др. Химиолучевая терапия капецитабином местнораспространенной карциномы заднего прохода: альтернативный вариант лечения. BrJ Рак 2014; 111:1726-1733. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167226>.

134. Тинд Дж., Йохал Б., Фолвелл М., Кеннеке Х.Ф. Химиолучевая терапия капецитабином и митомицином-С при плоскоклеточном раке заднего прохода I-III стадии. Радиат Онкол 2014;9:124. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885554>.

135. Оливейра С.К., Монис С.М., Рихельман Р. и др. Исследование II фазы применения капецитабина взамен 5-ФУ в режиме химиолучевой терапии у пациентов с локализованным плоскоклеточным раком анального канала. J Гастроинтест рака 2016;47:75-81. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691173>.

136. Джеймс Р.Д., Глинн-Джонс Р., Медоуз Х.М. и др. Химиолучевая терапия митомицином или цисплатином с поддерживающей химиотерапией или без нее для лечения плоскоклеточного рака заднего прохода (АКТ II): рандомизированное, фаза 3, открытое факторное исследование 2 x 2. Онкологический журнал "Ланцет" 2013;14:516-524. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578724>.

137. Гандерсон Л.Л., Винтер К.А., Аджани Дж.А. и др. Долгосрочное обновление межгруппового исследования RTOG 98-11 III фазы по поводу рака анального отверстия в США: выживаемость, рецидив и несостоятельность колостомы при одновременном химиолучевом лечении с использованием фторурацила/митомицина в

сравнении с фторурацилом/цисплатином. JClinOncol2012;30:4344-4351. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150707>.

138. Энг С., Крейн Ч., Родригес-Бигас М.А. Следует ли избегать применения цисплатина при лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака анального канала? Национальная клиническая практика Гастроэнтерол-Гепатол 2009; 6:16-17. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047998>.

139. Аббас А, Янг Г, Факих М. Лечение рака заднего прохода в 2010 году. Часть 2: текущие стандарты лечения и направления на будущее. Онкология (Уиллистон Парк) 2010;24:417-424. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20480740>.

140. Пайфферт Д., Турнье-Рангард Л., Жерар Дж.П. и др. Индукционная химиотерапия и увеличение дозы лучевой терапии при местнораспространенной карциноме анального канала: окончательный анализ рандомизированного исследования UNICANCERACCORD 03. JClinOncol 2012; 30: 1941-1948. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529257>.

141. Спитхофф К., Каммингс Б., Йонкер Д. и др. Химиолучевая терапия плоскоклеточного рака анального канала: систематический обзор. Клинический онколог (RCollRadiol) 2014;26:473-487. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721444>.

142. Муро-Заботто Л., Вирет Ф., Джованини М. и др. Полезна ли неоадьювантная химиотерапия перед лучевой химиотерапией при карциноме заднего прохода Т4? JSurgOncol2011;104:66-71. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21240983>.

143. Себаг-Монтефиоре Д., Медоуз Х.М., Каннингем Д. и др. Три цитотоксических препарата в сочетании с облучением органов малого таза и поддерживающей химиотерапией для пациентов с плоскоклеточным раком заднего прохода (SCCA): долгосрочное наблюдение за пилотным исследованием II фазы с использованием 5-фторурацила, митомицина С и цисплатина. RadiotherOncol2012;104:155-160. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857859>.

144. Энг С, Джакоме А.А., Дас П. и др. Исследование II фазы капецитабина/оксалиплатина с одновременной лучевой терапией при местнораспространенном плоскоклеточном раке анального канала. Клиника колоректального рака 2019;18:301-306. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31350201>.

145. ClinicalTrials.gov. Ниволумаб после комбинированной терапии при лечении пациентов с раком заднего прохода II-IIIb стадии высокого риска. 2023. Доступно по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233711>. Дата обращения: 14 февраля 2023 года.

146. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США. Информация о назначении инъекции цетуксимаба для внутривенного применения. 2021. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125084s279lbl.pdf. Дата обращения: 14 февраля 2023 года.

147. Ван Дамм Н., Дерон П., Ван Рой Н. и др. Рецептор эпидермального фактора роста и статус K-RAS в двух когортах плоскоклеточного рака. BMC Cancer2010;10:189. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20459770>.

148. Зампино М.Г., Магни Е., Сонцонь А., Ренне Г. Статус K-ras при плоскоклеточном раке заднего прохода (SCC): пришло время для целенаправленного лечения? Химиотерапия рака, Фармакол 2009;65:197-199. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19727729>.

149. Гарг М.К., Чжао Ф., Спарано Джа и др. Цетуксимаб плюс химиолучевая терапия у иммунокомпетентных пациентов с карциномой заднего прохода: исследование II фазы Восточной кооперативной онкологической группы-Американского колледжа радиологии ImagingNetworkCancerResearchGroup (E3205). JClinOncol2017;35:718-726. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28068178>.

150. Спарано Джа, Ли Джи, Палефски Дж и др. Цетуксимаб плюс химиолучевая терапия анальной карциномы, ассоциированной с ВИЧ: исследование Консорциума по борьбе со злокачественными новообразованиями

при СПИДе II фазы. JClinOncol2017;35:727-733. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27937092>.

151. Оливатто Л.О., Виейра Ф.М., Перейра Б.В. и др. Фаза 1 Исследования цетуксимаба в комбинации с 5-фторурацилом, цисплатином и лучевой терапией у пациентов с местнораспространенной карциномой анального канала. Рак 2013;119:2973-2980. Доступно по адресу:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674135>.

152. Дойч Э., Лемански С., Пиньон Дж.П. и др. Неожиданная токсичность цетуксимаба в сочетании с традиционной химиолучевой терапией у пациентов с местнораспространенным раком заднего прохода: результаты исследования UNICANCERACCORD 16 II фазы. Энн Онкол 2013; 24:2834-2838. Доступно по адресу:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24026540>.

153. Леви А, Азрия Д, Пиньон Дж.П. и др. Низкая частота ответа после применения цетуксимаба в сочетании с традиционной химиолучевой терапией у пациентов с местнораспространенным раком заднего прохода: отдаленные результаты исследования UNICANCERACCORD 16 II фазы. RadiotherOncol2015;114:415-416. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769380>.

154. Холлидей Э.Б., Моррис В.К., Джонсон Б. и др. Химиолучевая терапия с модулированной интенсивностью при плоскоклеточном раке заднего прохода: исходы и токсичность у 428 пациентов, проходивших лечение в одном учреждении. Онколог 2022;27:40-47. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35305097>.

155. Уоллингтон Д.Г., Холлидей Э.Б. Подготовка пациентов к сексуальной дисфункции после облучения при аноректальном раке: систематический обзор. Практический радиационный онкол 2021; 11:193-201. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32777386>.

156. Ортолан С, Рамайоли А, Пайфферт Д и др. Карцинома анального канала: опухоли на ранней стадии < или =10 мм (T1 или Tis): варианты лечения и исходная картина локальной недостаточности после лучевой терапии. IntJRadiatOncolBiolPhys2005;62:479-485. Доступно по адресу:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890590>.

157. Ферриньо Р., Накамура Р.А., Душ Сантуш Новаэс ПЕР и др. Радиохимиотерапия в консервативном лечении карциномы анального канала: ретроспективный анализ результатов и эффективности дозы облучения. IntJRadiatOncolBiolPhys 2005; 61:1136-1142. Доступно по адресу:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752894>.

158. Хуан К., Хаас-Коган Д., Вайнберг В., Криг Р. Более высокая доза облучения при более короткой продолжительности лечения улучшает исход местнораспространенной карциномы анального канала. Всемирный журнал гастроэнтерологии 2007; 13:895-900. Доступно по адресу:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352019>.

159. Джон М., Пайак Т., Флам М. и др. Увеличение дозы при химиолучевом лечении рака заднего прохода: предварительные результаты RTOG 92-08. Рак JSciAm 1996; 2:205-211. Доступно по адресу:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166533>.

160. ClinicalTrials.gov . Химиолучевая терапия в более низких дозах при лечении пациентов с раком анального отверстия на ранней стадии, исследование REDUCTION. 2023. Доступно по адресу:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166318>. Дата обращения: 14 февраля 2023 года.

161. Конски А, Гарсия М. младший, Джон М. и др. Оценка запланированных перерывов в лечении во время лучевой терапии рака заднего прохода: обновление RTOG 92-08. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:114-118. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472363>.

162. Глинн-Джонс Р., Медоуз Х.М., Лопес А. и др. Влияние соблюдения режима химиолучевой терапии на отдаленные результаты лечения плоскоклеточного рака заднего прохода: результаты пост-специального анализа рандомизированного исследования III фазы АСТII. Энн Онкол 2020;31:1376-1385. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32619648>.

163. Бен-Йозеф Э., Моган Дж., Аджани ДЖА и др. Влияние общего времени лечения на выживаемость и местный контроль у пациентов с раком заднего прохода: объединенный анализ данных исследований группы лучевой терапии в онкологии 87-04 и 98-11. JClinOncol 2010; 28:5061-5066. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956625>.
164. Граф Р., Вуст П., Хильдебрандт Б. и др. Влияние общего времени лечения на местный контроль рака заднего прохода, получаемого с помощью радиохимиотерапии. Онкология 2003;65:14-22. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837978>.
165. Рухипур Р., Патил С., Гудман К.А. и др. Плоскоклеточный рак анального канала: предикторы исхода лечения. Дис ободочной кишки 2008;51:147-153. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180997>.
166. Аллал А.С., Спрангерс М.А., Лоренсет Ф. и др. Оценка долгосрочного качества жизни пациентов с раком заднего прохода, получавших лучевую терапию с химиотерапией или без нее. Рак 1999;80:1588-1594. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408404>.
167. де Бри Э, ван Рут С, Дебит ЛГ, Зутмулдер ФАН. Высокий риск колостомии при первичной лучевой терапии рака заднего прохода. Энн Сург Онкол 2007; 14:100-108. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066231>.
168. Бакстер Н.Н., Хаберман Э.Б., Теппер Дж.Э. и др. Риск переломов таза у пожилых женщин после облучения органов малого таза. JAMA2005;294:2587-2593. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304072>.
169. Колл Дж.А., Прендергаст Б.М., Дженсен Л.Г. и др. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности при раке заднего прохода: результаты мультиинституционального ретроспективного когортного исследования. AmJClinOncol2014;39:8-12. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401669>.
170. Чен Ю.Дж., Лю А., Цай П.Т. и др. Органосохраняющая лучевая терапия с модуляцией интенсивности конформного избегания при раке заднего прохода: дозиметрическая оценка охвата таза и паховых/бедренных узлов. IntJRadiatOncolBiolPhys2005;63:274-281. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16111597>.
171. Чунг М.Д., Фрейлих Д.М., Хоффе С.Е. и др. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности по сравнению с трехмерной конформной лучевой терапией плоскоклеточного рака анального канала. Результаты гастроинтестинального исследования рака 2013;6:39-45. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23745158>.
172. Дефо С.Г., Беривал С., Джонс Х. и др. Одновременная химиотерапия и лучевая терапия с модуляцией интенсивности при карциноме заднего прохода - клинические результаты в крупной сети интегрированных онкологических центров, назначенных Национальным институтом рака. Клинический онколог (RCollRadiol) 2012;24:424-431. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075444>.
173. Франко П., Мистранджело М., Аркадиан Ф. и др. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности и одновременным комплексным усилением в сочетании с сопутствующей химиотерапией для лечения больных раком заднего прохода: результаты 4-летней серии последовательных наблюдений. Рак Инвест 2015;33:259-266. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25950188>.
174. Качник Л.А., Цай Х.К., Коэн Дж.Дж. и др. Дозированная лучевая терапия с модуляцией интенсивности при раке заднего прохода: межведомственный отчет об острой токсичности и реакции на терапию. IntJRadiatOncolBiolPhys2012;82:153-158. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095071>.
175. Лин А, Бен-Йозеф Э. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности для лечения рака заднего прохода. Клиника колоректального рака 2007;6:716-719. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039425>.

176. Милано М.Т., Джани А.Б., Фарри К. Дж. и др. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) в лечении рака прямой кишки: токсичность и клинический исход. *IntJRadiatOncolBiolPhys*2005;63:354-361. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168830>.
177. Митчелл М.П., Аббуд М., Энг С. и др. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности и сопутствующая химиотерапия при раке заднего прохода: исходы и токсичность. *Клинический онколог* 2014;37:461-466. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466576>.
178. Салама Дж.К., Мелл Л.К., Шомас ДА и др. Одновременная химиотерапия и лучевая терапия с модуляцией интенсивности у больных раком анального канала: многоцентровый опыт. *JClinOncol* 2007; 25:4581-4586. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925552>.
179. Йейтс А, Кэрролл С, Нибон А и др. Внедрение лучевой терапии с модулированной интенсивностью и одновременным комплексным усилением при раке заднего прохода: результаты за 3 года в двух учреждениях Сиднея. *Клинический онколог (RCollRadiol)* 2015;27:700-707. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26382849>.
180. Базан Дж.Г., Хара В., Хсу А. и др. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности по сравнению с обычной лучевой терапией плоскоклеточного рака анального канала. *Рак* 2011;117:3342-3351. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287530>.
181. Дасгупта Т., Ротенштейн Д., Чоу Дж.Ф. и др. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности по сравнению с традиционной лучевой терапией при лечении плоскоклеточного рака заднего прохода: анализ показателей склонности. *RadiotherOncol*2013;107:189-194. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692961>.
182. Качник Л.А., Винтер К., Майерсон Р.Дж. и др. RTOG 0529: оценка 2-й фазы дозированной лучевой терапии с модуляцией интенсивности в комбинации с 5-фторурацилом и митомицином-С для снижения острой заболеваемости при карциноме анального канала. *IntJRadiatOncolBiolPhys*2013;86:27-33. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154075>.
183. Качник Л.А., Винтер К.А., Майерсон Р.Дж. и др. Отдаленные результаты NRG Oncology/RTOG 0529: Оценка 2-й фазы лучевой терапии с модулированной интенсивностью в комбинации с 5-фторурацилом и митомицином-с для снижения острой заболеваемости раком анального канала. *IntJRadiatOncolBiolPhys*2022;112:146-157. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34400269>.
184. Митра Д., Хонг Ц., Хорик Н. и др. Отдаленные исходы и токсичность у большой когорты больных раком заднего прохода, получавших IMRT в дозе, указанной в RTOG 0529. *AdvRadiatOncol*2017;2:110-117. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28740921>.
185. Чин ЭЛ, Поллом ЭЛ, Цянь И и др. Влияние лучевой терапии с модуляцией интенсивности на расходы на медицинское обслуживание пациентов с плоскоклеточным раком заднего прохода. *Ж Онкологический практикум* 2017;13:e992-e1001. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29035618>.
186. Майерсон Р.Дж., Гарофало М.С., Эль-Нака I и др. Выборные клинические целевые объемы для конформной терапии при аноректальном раке: согласованный атлас контуров группы онкологов по лучевой терапии. *IntJRadiatOncolBiolPhys*2009;74:824-830. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117696>.
187. Дарраг Т.М., Колган Т.Дж., Кокс Дж.Т. и др. Проект по стандартизации терминологии плоскоклеточного рака нижних отделов аногенитальной области для поражений, ассоциированных с ВПЧ: общие сведения и согласованные рекомендации Колледжа американских патологоанатомов и Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки. *ArchPatholLabMed* 2012; 136: 1266-1297. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742517>.
188. Каппелло С, Каминг Т, Боуринг Дж и др. Наблюдение с помощью аноскопии высокого разрешения после плоскоклеточного рака заднего прохода: Выявление и лечение плоскоклеточного интраэпителиального

поражения высокой степени тяжести может повлиять на местный рецидив. Расстройство толстой кишки 2020;63:1363-1371. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32969879>.

189. Арана Р., Фледжу Дж.Ф., Си-Мохаммед А и др. Клинико-патологические и вирусологические характеристики поверхностно инвазивного плоскоклеточного рака заднего прохода. Колоректальный Дис 2015; 17:965-972. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784158>.

190. Лечение плоскоклеточного рака анального канала I стадии. ДЖАМА Сург 2018;153:209-215. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29049547>.

191. Дункан К.С., Чан К.Дж., Чиу К.Г. и др. ВААРТ замедляет прогрессирование рака заднего прохода у ВИЧ-инфицированных MSM. СПИД 2015;29:305-311. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686679>.

192. Грю Д., Биттерман Д., Лейхман К.Г. и др. ВИЧ-инфекция связана с плохими исходами у пациентов с раком заднего прохода в эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии. Дис ободочной кишки 2015;58:1130-1136. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26544809>.

193. Элер-Янне С, Хьюге Ф, Провеншер С и др. Специфичные для ВИЧ различия в исходах плоскоклеточного рака анального канала: многоцентровое когортное исследование ВИЧ-позитивных пациентов, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию. Клинический онколог 2008; 26:2550-2557. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427149>.

194. Камандароба М.П.Г., де Араужо Р.Л.К., Сильва В.С.Е. и др. Результаты лечения пациентов с локализованной плоскоклеточной карциномой заднего прохода в зависимости от ВИЧ-инфекции: систематический обзор и мета-анализ. J Гастроинтест Онкол 2019;10:48-60. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30788159>.

195. Альфа-Вали М., Далла Приа А., Нельсон М. и др. Только хирургическое иссечение при раке анального отверстия T1 стадии у людей, живущих с ВИЧ. EurJSurgOncol 2016;42:813-816. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27012999>.

196. Брайант А.К., Хьюин-Ле МП, Симпсон д-р и др. Связь ВИЧ-статуса с исходами плоскоклеточного рака заднего прохода в эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии. JAMAOncol 2018;4:120-122. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28975226>.

197. Чао Эй, Джордано ТП, Ричардсон П, Эль-Серэг Х.Б. Плоскоклеточный рак заднего прохода, ассоциированный с вирусом иммунодефицита человека: эпидемиология и исходы в эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии. Клинический онколог 2008; 26:474-479. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202423>.

198. Лидс, Иллинойс, Альтурки Х., Каннер Дж.К. и др. Результаты абдоминально-промежностной резекции для лечения рака заднего прохода у ВИЧ-позитивных пациентов: национальный обзор случаев. Всемирный день онкологии 2016;14:208. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27495294>.

199. Мартин Д., Балермпас П., Фокас Е. и др. Существуют ли специфические для ВИЧ различия у пациентов с раком заднего прохода, получающих стандартную химиолучевую терапию в эпоху комбинированной антиретровирусной терапии? Клинический онколог (RCollRadiol) 2017;29:248-255. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049602>.

200. Паппу Э.П., Магрудер Дж.Т., Фу Т. и др. Прогностические и предиктивные клинико-патологические факторы плоскоклеточного рака анального канала у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов: влияет ли ВААРТ на исходы? Всемирная медицинская конференция 2018;42:876-883. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28948325>.

201. Сео У, Кинселла М.Т., Рейнольдс Х.Л. и др. Результаты химиолучевой терапии 5-фторурацилом и митомицином С при раке заднего прохода у иммунокомпетентных пациентов по сравнению с иммунодефицитными. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:143-149. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203845>.

202. Уайт Э.К., Ходаяри Б., Эриксон К.Т. и др. Сравнение токсичности и результатов лечения у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов с плоскоклеточным раком анального канала. Клиническая онкология 2014; 40:386-392. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25513996>.
203. Когхилл А.Е., Шилс М.С., Суней Г., Энгельс Е.А.. Повышенная смертность от специфических видов рака среди ВИЧ-инфицированных пациентов в Соединенных Штатах. JClinOncol2015;33:2376-2383. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077242>.
204. Холлидей Э.Б., Лестер С.К., Хармсен У.С. и др. Химиолучевая терапия расширенного поля для окончательного лечения плоскоклеточного рака анального канала с поражением парааортальных лимфатических узлов. IntJRadiatOncolBiolPhys2018;102:102-108. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29907489>.
205. Фейвр С, Ружье П, Дюкре М и др. [комбинированная химиотерапия 5-фторурацилом и цисплатином при метастатическом плоскоклеточном раке заднего прохода]. Рак быка 1999;86:861-865. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10572237>.
206. Коул А.Дж., Шталь Д.М., Парк Х.С. и др. Предикторы несоблюдения рекомендаций руководства NCCN по лечению рака анального канала I стадии. JNatIComprCancerNetw2017;15:355-362. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275036>.
207. Гельцайлер К.Б., Цикитис В.Л., Ким Дж.С. и др. Различия в использовании химиолучевой терапии при раке заднего прохода II и III стадий: анализ Национальной базы данных по раку. Энн Сург Онкол 2016;23:3934-3940. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444107>.
208. Глинн-Джонс Р., Себаг-Монтефиоре Д., Медоуз ХМ и др. Наилучшее время для оценки полного клинического ответа после химиолучевой терапии плоскоклеточного рака заднего прохода (АКТ II): пост-хок анализ рандомизированного контролируемого исследования фазы 3. Онкологический журнал "Ланцет" 2017;18:347-356. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209296>.
209. Шиллер Д.Э., Каммингс Б.Дж., Рай С. и др. Результаты спасательной операции по поводу плоскоклеточного рака анального канала. Энн Сург Онкол2007;14:2780-2789. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638059>.
210. Маллен Дж.Т, Родригес-Бигас МА, Чанг Жи Джей и др. Результаты хирургического вмешательства после неудачной химиолучевой терапии эпидермоидной карциномы анального канала. Энн Сург Онкол 2007; 14:478-483. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103253>.
211. Дас П., Бхатия С., Энг С. и др. Предикторы и закономерности рецидива после окончательного химиолучевого лечения рака заднего прохода. IntJRadiatOncolBiolPhys2007;68:794-800. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379452>.
212. Сунесен К.Г., Норгаард М., Лундби Л. и др. Частота колостомий в зависимости от причины после лучевой терапии рака заднего прохода: датское многоцентровое когортное исследование. Клинический онколог 2011; 29:3535-3540. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825256>.
213. Озсахин М., Санта Крус О., Бушааб Х. и др. Окончательное органосохраняющее лечение рака анального канала: можем ли мы позволить себе подвергать это сомнению? JClinOncol2012;30:673-674; ответ автора 674-675. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278906>.
214. Аллал А.С., Лоренсет Ф.М., Реймонд М.А. и др. Эффективность хирургической восстановительной терапии у пациентов с местно-неконтролируемой карциномой заднего прохода после лечения с сохранением сфинктера. Рак 1999;86:405-409. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430247>.
215. Делхорм Дж.Б., Северак Ф., Вайсси В. и др. Хирургическое вмешательство является эффективным вариантом после безуспешности химиолучевой терапии при раке анального канала и края заднего прохода. Онкология 2017;93:183-190. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28571009>.

216. Элленхорн Д.Д., Энкер В., Куан Ш. Спасительная абдоминально-промежностная резекция после комбинированной химиотерапии и лучевой терапии эпидермоидной карциномы заднего прохода. Энн Сург Онкол, 1994; 1:105-110. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7834434>.
217. Нильссон П.Дж., Свенссон С., Голдман С., Глимелиус Б. Спасительная абдоминально-промежностная резекция при анальном эпидермоидном раке. Бр Джей Сург 2002; 89:1425-1429. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390386>.
218. Ко Г., Саркария А., Мерчант С.Дж. и др. Систематический обзор результатов после спасительной абдоминально-промежностной резекции по поводу персистирующего или рецидивирующего плоскоклеточного рака заднего прохода. Колоректальный Дис 2019; 21:632-650. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689272>.
219. Райт Дж.Л., Голлаб М.Дж., Вайзер М.Р. и др. Хирургическое вмешательство и интраоперационная лучевая терапия высокой мощностью дозы при рецидивирующем плоскоклеточном раке анального канала. Дис ободочной кишки 2011;54:1090-1097. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825888>.
220. Чессин Д.Б., Хартли Дж., Коэн А.М. и др. Реконструкция лоскута прямой кишки уменьшает осложнения при ране промежности после химиолучевой терапии и хирургического вмешательства на органах малого таза: когортное исследование. Энн Сург Онкол 2005; 12:104-110. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15827789>.
221. Девулапалли С., Цзя Вэй А., Дибьяджио Дж.Р. и др. Первичное или лоскутное закрытие дефектов промежности после онкологической резекции: систематический обзор и мета-анализ. Пластическая реконструкция, 2016;137:1602-1613. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26796372>.
222. Лефевр Дж.Х., Корте Х., Тирет Э. и др. Абдоминально-промежностная резекция при плоскоклеточном раке заднего прохода: выживаемость и факторы риска рецидива. Энн Сург Онкол 2012; 19:4186-4192. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825769>.
223. Харрис Д.А., Уильямсон Дж., Дэвис М. и др. Результат спасительной операции по поводу плоскоклеточного рака заднего прохода. Колоректальный Дис 2013;15:968973. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23522325>.
224. Каммингс Би Джей. Метастатический рак заднего прохода: поиск лекарства. Онкология 2006;29:5-6. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514247>.
225. Ван И, Юй Х., Чжао Н. и др. Окончательная лучевая терапия органов малого таза и выживаемость пациентов с недавно диагностированным метастатическим раком заднего прохода. JNatIComprCancerNetw2019;17:29-37. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30659127>.
226. Энгстранд Дж., Абреу де Карвалью Л.Ф., Агаян Д. и др. Резекция печени и удаление метастазов плоскоклеточного рака в печень. BJSOpen 2021;5. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34426830>.
227. Рао С., Склафани Ф., Энг С. и др. Многоцентровое рандомизированное исследование II фазы Международной инициативы по редким видам рака, в котором цисплатин и флуороурацил сравнивались с карбоплатином и паклитакселом при распространенном раке анального канала: Взаимодействие. JClInOncol2020;38:2510-2518. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32530769>.
228. Аджани Дж.А., Карраско Ч., Джексон Д.Е., Уоллес С. Комбинация цисплатина и фторпиримидиновой химиотерапии эффективна против метастазов в печень при карциноме анального канала. AmJMed 1989; 87:221-224. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2527006>.
229. Энг Си, Чанг Джи Джей, Ю И.Н. и др. Роль системной химиотерапии и мультидисциплинарного лечения в улучшении общей выживаемости пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком анального канала. Oncotarget2014;5:11133-11142. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373735>.

230. Джайесими И.А., Паздур Р. Цисплатин и 5-фторурацил в качестве спасительной терапии рецидивирующего метастатического плоскоклеточного рака анального канала. *AmJClinOncol* 1993; 16:536-540. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256774>.
231. Ким Р., Байер Дж., Фулп У.Дж. и др. Лечение карбоплатином и паклитакселем эффективно при запущенном раке заднего прохода. *Онкология* 2014;87:125-132. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012155>.
232. Склафани Ф., Морано Ф., Каннингем Д. и др. Химиотерапия на основе фторпиримидина платины и паклитаксела при лечении пациентов с запущенным раком заднего прохода. *Онколог* 2017;22:402-408. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209745>.
233. Мондака С., Шатила У.К., Бейтс Д. и др. Лечение FOLFCIS и геномные корреляты ответа при распространенном плоскоклеточном раке заднего прохода. *Клиника колоректального рака* 2019;18:e39-e52. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30316684>.
234. Мацунага М., Мива К., Ока Ю. и др. Успешное лечение метастатической аденокарциномы анального канала препаратом mFOLFOX6 + бевацизумаб. *Отчет по делу Oncol* 2016;9:249-254. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239180>.
235. Турниган С, Сервантес А, Фигер А и др. OPTIMOX1: рандомизированное исследование FOLFOX4 или FOLFOX7 с оксалиплатином в режиме "стоп-энд-гоу" при распространенном колоректальном раке - исследование GERCOR. *Клинический онколог* 2006; 24:394-400. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421419>.
236. Ким С., Франсуа Э., Андре Т. и др. Химиотерапия доцетакселем, цисплатином и фторурацилом при метастатическом или нерезектабельном местно-рецидивирующем плоскоклеточном раке анального отверстия (эпитопы-HPV02): многоцентровое исследование в одной группе, фаза 2. *Онкологический журнал "Ланцет"* 2018;19:1094-1106. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30042063>.
237. Ким С., Джари М., Манси Л. и др. Химиотерапия DCF (доцетаксел, цисплатин и 5-фторурацил) является многообещающим методом лечения рецидивирующей прогрессирующей плоскоклеточной карциномы заднего прохода. *Энн Онкол* 2013; 24:3045-3050. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114858>.
238. ClinicalTrials.gov .EA2176: Клиническое исследование фазы 3 карбоплатина и Паклитаксела +/- Ниволумаба у пациентов с метастатическим раком заднего прохода. 2023. Доступно по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04444921>. Дата обращения: 14 февраля 2023 года.
239. ClinicalTrials.gov . Карбоплатин-паклитаксел с Ретифанлимабом или плацебо у участников с местнораспространенной или метастатической плоскоклеточной карциномой заднего прохода (POD1UM-303/InterAACT 2). 2022. Доступно по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04472429>. Дата обращения: 14 февраля 2023 года.
240. Моррис В.К., Салем М.Е., Нимейри Х. и др. Ниволумаб при ранее леченном нерезектабельном метастатическом раке заднего прохода (NCI9673): многоцентровое исследование в одной группе, фаза 2. *Онкологический журнал "Ланцет"* 2017;18:446-453. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223062>.
241. Отт П.А., Пиха-Пол С.А., Мюнстер П. и др. Безопасность и противоопухолевая активность пембролизумаба против PD-1 у пациентов с рецидивирующей карциномой анального канала. *Энн Онкол* 2017;28:1036-1041. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453692>.
242. Марабель А, Ле Д.Т., Асциерто П.А. и др. Эффективность Пембролизумаба у пациентов с неколоректальным раком с высокой микросателлитной нестабильностью/Дефицитом репарации несоответствия: Результаты исследования KEYNOTE-158 II Фазы. *Клинический онколог* 2020;38:1-10. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.

243. Марабель А, Кассье П.А., Факих М. и др. Пембролизумаб при ранее леченной распространенной плоскоклеточной карциноме заднего прохода: результаты нерандомизированного, многократного, многоцентрового исследования фазы 2 KEYNOTE- 158. Ланцет Гастроэнтерол Гепатол 2022; 7:446-454. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35114169>.
244. ClinicalTrials.gov . Ниволумаб с ипилимумабом или без него в лечении пациентов с рефрактерным метастатическим раком анального канала. 2023. Доступно по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02314169>. Дата обращения: 14 февраля 2023 года.
245. Рао С., Анандаппа Г., Капдевила Дж. и др. Исследование ретифанлимаба II фазы (INCMGA00012) у пациентов с плоскоклеточной карциномой анального канала, у которых прогрессировало после химиотерапии на основе платины (POD1UM-202). ESMOOpen2022;7:100529. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35816951>.
246. Салем Я, Пуччини А, Гротей А и др. Картина мутационной нагрузки опухоли, дефицита репарации несоответствий и экспрессии PD-L1 в большой когорте пациентов с раком желудочно-кишечного тракта. MolCancerRes2018;16:805-812. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523759>.
247. Хьюитт М., Гринфилд С., Стовалл Е., ред. От больного раком к выжившему после рака: потерянный в переходный период. Комитет по выживаемости при раке: улучшение медицинской помощи и качества жизни, Институт медицины и Национальный исследовательский совет: Национальная академия наук; 2006. Доступно по адресу: <http://www.nap.edu/catalog/11468.html>.
248. Эль-Шахи К., Эффингер К.С., Эрб Н.Л. и др. Рекомендации Американского онкологического общества по лечению выживаемости при колоректальном раке. CACancerJClin2015;65:428-455. Доступно по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348643>.
249. Бентцен А.Г., Гурен М.Г., Вонен Б. и др. Недержание кала после химиолучевой терапии у выживших после рака заднего прохода: отдаленные результаты национальной когорты. RadiotherOncol2013;108:55-60. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891095>.
250. Мирабо-Бил К., Хонг Ц., Нимерко А. и др. Клинические и лечебные факторы, связанные со стенозом влагища после окончательного химиолучевого лечения рака анального канала. Практический радиационный онкологический журнал 2015;5:e113-118. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424587>.
251. Сунесен К.Г., Норгаард М., Лундби Л. и др. Длительная аноректальная, мочевогоделительная и сексуальная дисфункция, вызывающая дистресс после лучевой терапии рака заднего прохода: датское многоцентровое перекрестное анкетное исследование. Колоректальный Дис 2015;17:O230-239. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218674>.
252. Ноулз Г., Хейг Р., Маклин С., Филлипс Х. Отдаленные эффекты и качество жизни после химиолучевого лечения рака заднего прохода. Европейский онкологический центр, 2015;19:479-485. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911268>.
253. Стернер А, Дервингер К, Стафф С и др. Качество жизни пациентов, получавших лечение по поводу анальной карциномы - систематический обзор литературы. IntJ Колоректальный Дис 2019; 34:1517-1528. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31324957>.
254. Джефкотт К.Р., Палтиел С., Хэй Дж. Качество жизни после нехирургического лечения карциномы заднего прохода: исследование "случай-контроль" среди выживших в течение длительного времени. Клинический онколог (RCollRadiol) 2004;16:530-535. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630846>.
255. Бадин С., Икбал А., Сикдер М., Чанг В.Т. Постоянная боль у людей, перенесших рак заднего прохода. J CancerSurviv2008;2:79-83. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648976>.