

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ АНАЛЬНОГО КАНАЛА

Малихов А.Г., Барсуков Ю.А., Малихова О.А., Унгуадзе Г.В., Тимофеев Ю.М., Перфильев И.Б.

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Малихова Ольга Александровна

Адрес: 127055, Москва, Новолесная 17/21

Тел.: 8 (903) 199 0612

E-mail: malikhova@inbox.ru

### РЕЗЮМЕ

**Задача исследования.** Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных плоскоклеточным раком анального канала.

**Материал и методы.** Схема лечения основана на одновременном применении лучевой терапии, цисплатина в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в виде продленной инфузии на фоне водной нагрузки и блеомицина в дозе 15 мг внутримышечно. Всего в ходе лечения больной получает от 240 до 320 мг цисплатина и 120 мг блеомицина. Лучевая терапия подводится на область малого таза, промежности и паховых лимфатических узлов, СОД составляет 44 Гр (64–67 Гр за два этапа). В процессе лучевой терапии проводятся 5 сеансов СВЧ-гипертермии.

**Результаты.** Применение описанной схемы лечения обеспечивает полную резорбцию опухоли у 44% больных. Уменьшение объема первичной опухоли на 75% отмечено у 39% пациентов, этим группам пациентов проводится второй этап внутриполостной лучевой терапии до СОД 67 Гр. В общей сложности консервативное сфинктеросохраняющее лечение проведено у 83% пациентов.

При использовании терморadioхимиотерапии частота местного рецидивирования составляет 10%, а частота отдаленного метастазирования достигает 6,7%. Общая 5-летняя выживаемость, среди пациентов, получавших терморadioхимиотерапию, составила 75,2 ± 8,5%.

**Выводы.** Приводимый метод лечения обладает удовлетворительной переносимостью и значительной противоопухолевой активностью.

### SUMMARY

**Purpose of the Study:** The development of the rectum preservation treatment for the squamous-cell carcinoma of the anal canal.

**Materials and Methods:** The following scheme of the rectum preservation treatment for the squamous-cell carcinoma of the anal canal was developed and has been used in the Cancer Research Center RAMS since 1995. The irradiation is performed to the small pelvis, perineum and ilioinguinal lymph nodes, at a single dose 2 Gy, 22 sessions, total dose 44 Gy. Radiotherapy is associated with chemotherapy: cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>, twice a week, No 8; bleomycin 15 mg, twice a week, No 8. Irradiation is combined with 4–5 sessions of local hyperthermia. Local hyperthermia (about 42.5–43 °C in the tumor) was given for 60 minutes after irradiation. Local hyperthermia increases the effect of chemoradiotherapy in 1.5–2 times. If the tumor resorbtion exceeds 75%, intrarectal irradiation is performed at a single dose 3 Gy, 7–8 sessions, total dose 21–24 Gy. If the tumor resorbtion is less than 75%, abdomino-perineal resection is performed.

**Results:** This scheme was used in the treatment of 92 patients, rectum preservation treatment was performed in 76 cases (83%), abdomino-perineal resection — in 16 cases (17%). Local recurrences were in 10.0%, the overall 5-year survival was 75.2 ± 8.5%.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что плоскоклеточный рак анального канала в структуре заболеваемости раком прямой кишки занимает 5–10%, проблема адекватного лечения этой категории больных остается актуальной.

Ежегодная заболеваемость в европейских странах составляет 0,5–1,0 на 100 000 среди женщин и 0,3–0,8 на 100 000 среди мужчин.

Средний возраст установления диагноза 60–65 лет. Заболеваемость среди женщин в 4 раза выше, чем среди мужчин [1; 6].

Частота развития плоскоклеточного рака в анальном канале составляет от 40 до 80% всех злокачественных опухолей и подвержена географическим колебаниям. Остальные опухоли анального канала представлены преимущественно аденокарциномой и меланомой. В рамках термина «плоскоклеточный рак» выделяют несколько гистологических вариантов: ороговевающий, неороговевающий, переходноклеточный (или клоакогенный) и базалоидный рак. Большинство исследователей сходятся во мнении, что морфологические подтипы плоскоклеточного рака имеют практически одинаковое клиническое течение, радиочувствительность и чувствительность к химиопрепаратам, что обуславливает единый подход к лечению разных морфологических форм плоскоклеточного рака анального канала и перианальной области [7–9].

Основными этиологическими факторами развития плоскоклеточного рака анального канала являются: контаминация вирусом папилломы человека, в особенности 16-го типа, иммуносупрессивные состояния и другие факторы [2].

В исследованиях показана роль вируса папилломы человека (ВПЧ), передающегося половым путем,

как фактора, вызывающего развитие рака анального канала. Вирус папилломы человека вызывает развитие генитальных папиллом (*condylomata acuminata*), которые могут малигнизироваться в течение периода от 5 до 40 лет [3].

Выявлена четкая взаимосвязь развития анального рака с иммуносупрессивным состоянием. Частота аногенитальных опухолей многократно возрастает у пациентов с трансплантированной почкой, получающих иммуносупрессоры, при наличии распространенных кондилом и генитального герпеса по сравнению с общей популяцией. Рак анального канала нередко развивается у пациентов больных СПИД наряду с саркомой Капоши и неходжкинскими лимфомами. Рак анального канала является частой опухолью среди ВИЧ-положительных мужчин, в особенности в стадии полного иммунодефицита [4].

Одной из особенностей анального рака является его местное распространение по длине и окружности кишки, а также склонность к лимфогенному метастазированию, более чем к гематогенному. Так, уже у 5–30% пациентов с первично установленным диагнозом плоскоклеточного рака анального канала отмечена инвазия опухоли в сфинктер прямой кишки. Отдаленные метастазы встречаются у 5% первично диагностированных больных [5].

Лимфоузлы таза поражаются метастазами у 10–40%, подвздошные лимфоузлы — у 9–40%. При вращении опухоли в сфинктер прямой кишки поражение метастазами регионарных лимфоузлов отмечено у 30% пациентов, тогда как при прорастании опухоли через сфинктер поражение лимфоузлов отмечено у 60%.

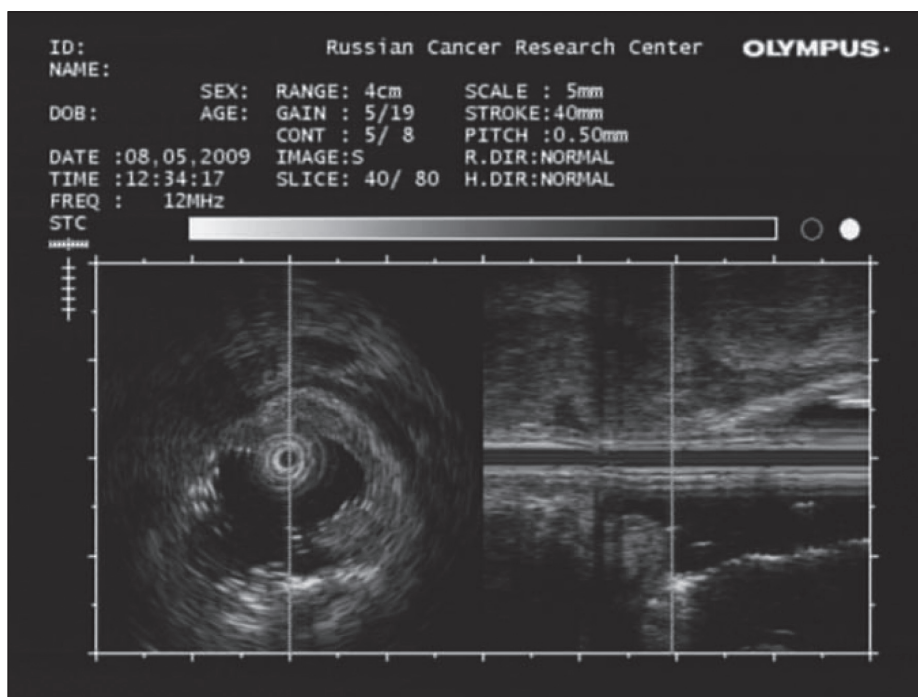


Рис. 2. Эндосонограмма. 3D-изображение рака анального канала

Значительную роль в диагностике патологических изменений прямой кишки и анального канала принадлежит эндоскопическому методу исследования. Постоянное техническое совершенствование эндоскопической аппаратуры, а в последнее время возможность сочетать с ультразвуковым методом исследования (появление ротационных и конвексных эхоэндоскопов, тонких ультразвуковых датчиков) позволяет под визуальным контролем проводить прицельное ультразвуковое сканирование патологически как измененной стенки органа, а в зависимости от применяемой частоты сканирования прилежащих анатомических структур также возможно проведение пункционной биопсии под контролем эхоэндоскопа из патологического образования с последующим морфологическим исследованием.

Безусловно, трансректальная эндосонография не может являться методом первичной диагностики рака анального канала и прямой кишки. Однако данное исследование позволяет решить такие важнейшие диагностические задачи, как предоперационное стадирование опухолевого процесса. По данным разных авторов, при раке анального канала и прямой кишки чувствительность и специфичность трансректального эндо-УЗИ составляет 82–87 и 95–98% соответственно (S.R. Puli и соавт., 2008) и имеет преимущество перед другими методами обследования. Данные показатели компьютерной томографии колеблются от 65 до 75%, у МРТ — от 75 до 85% соответственно (Robert H. Hawes, Paul Fockens, 2006). С учетом высокой чувствительности и специфичности данного метода исследования возможно достоверно проводить мониторинг и на ранних этапах выявлять рецидив опухоли у прооперированных по поводу рака анального канала и прямой кишки, пациентов.

По мнению ряда авторов (Robert H. Hawes, Paul Fockens, 2006), при оценке состояния регионарных лимфатических узлов данные эндосонографии не отличаются от КТ и МРТ. Возможность проведения прицельной пункционной биопсии увеличенных параректальных лимфатических узлов с последующим морфологическим исследованием пунктата позволяет достоверно судить о характере увеличения параректальных лимфатических узлов, что дает явное преимущество в диагностике перед другими методами.

Трансректальная эндосонография позволяет измерить площадь опухоли и соответственно проводить оценку эффективности проведения комбинированного лечения. При эндосонографии можно четко определить структуру анального канала и вовлеченность в опухолевый процесс внутреннего и наружного сфинктеров, что определяет дальнейшую тактику ведения больного, объем оперативного вмешательства при раке анального канала и раке прямой кишки с распространением на анальный канал.

Эндоскопическими ультразвуковыми зондами возможно проводить ультразвуковое сканирование

в зоне опухолевого стеноза и больным с выраженным болевым синдромом. Возможность трехмерного (3D) ультразвукового сканирования позволяет более точно судить о характере опухолевого поражения в прямой кишке и выполнять трехмерную реконструкцию пораженного участка кишки с точным макроскопическим рисунком опухоли.

Основным методом лечения больных плоскоклеточным раком анального канала достаточно долго оставалась хирургическая операция. Наиболее оправданный с онкологических позиций объем вмешательства при данной патологии — это брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Операция, являющаяся по своей сути калечащим, инвалидизирующим вмешательством, тем не менее не обеспечивает стойкого излечения больных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По нашим данным, 5-летний рубеж после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки по поводу плоскоклеточного рака анального канала переживает не более 39,4% больных. При этом рецидив заболевания развивается в 62,2% случаев [5].

Закономерным этапом в развитии методов лечения больных плоскоклеточным раком анального канала было внедрение лучевой терапии.

Опубликованные результаты применения лучевой терапии в качестве самостоятельного метода лечения значительно варьируют, однако, по нашим данным, 5-летний рубеж после лучевого лечения переживают только 6,9% пациентов (2 из 42 пациентов). Частота развития местного рецидива достигает 87,5% при чисто лучевом лечении.

Дальнейшая эволюция методов лечения больных анальным раком лежит в области применения методов радиомодификации, то есть селективного повышения радиочувствительности наиболее резистентной гипоксической фракции опухолевых клеток.

Первые работы по применению локальной СВЧ-гипертермии в лечении больных анальным раком были проведены в онкологическом центре с 1984 по 1991 год.

Проведена комплексная эндоскопическая диагностика и лечение 92 больных плоскоклеточным раком анального канала в рамках разработанной схемы терморадикотерапии.

Диагностическая точность эндоскопического трансректального ультразвукового метода составила 78,3%. Чувствительность — 76,8%. Из применяемых в онкологической практике электромагнитных излучений наиболее приемлемым в лечении рака анального канала является использование внутриполостных антенн излучателей, работающих



в СВЧ (от 450 до 915 МГц) диапазоне. При этом можно довольно равномерно прогреть опухоль на глубину до 2,0–3,5 см. Отечественные аппараты для электромагнитной гипертермии («Яхта-3, -4») позволяют достаточно избирательно нагревать ткань опухоли в пределах 41–45 °С, не вызывая критического нагревания окружающих здоровых тканей, где температура при этом составляет 38–40 °С.

Лечение начинали с дистанционной лучевой терапии на первичную опухоль, лимфатические узлы таза и паховые лимфатические узлы. Облучение проводили 5 раз в неделю методом суперфракционирования РОД = 1,2 Гр с перерывом между фракциями 4–6 часов. Суточная доза составляла 2,4 Гр. СОД на первом этапе составляла 44 Гр. Паховые зоны дополнительно облучали электронным лучом с энергией 12–20 МэВ. Локальную гипертермию выполняли 2 раза в неделю после достижения СОД 14–16 Гр. Всего на первом этапе облучения больных получили 3–5 сеансов локальной гипертермии. Оценка эффекта лечения осуществлялась спустя 4 недели после завершения курса термолучевой терапии. Основным критерием эффективности проведенного лечения принята степень резорбции первичной опухоли. В группе больных, получивших терморрадиотерапию, установлены следующие результаты: 100%-ная резорбция опухоли отмечена у 19,6, 75 у 36,9% больных, почти у половины всех больных резорбция опухоли составила 50% и менее. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что после применения термолучевой терапии частота локального рецидивирования составляет 13%, отдаленного метастазирования — 15,8%.

В стремлении улучшить результаты лечения больных плоскоклеточным раком анального канала и учитывая довольно высокую частоту отдаленного метастазирования после терморрадиотерапии, с 1991 года в отделении проктологии РОНЦ совместно с отделением химиотерапии разработан и внедрен в практику метод терморрадиохимиотерапии.

На фоне термолучевой терапии проводилась химиотерапия в течение 4 последовательных циклов. Каждый цикл состоял из 2 введений цисплатина и 2 введений блеомицина. Цисплатин вводился внутривенно в виде продленной инфузии после лучевой терапии на фоне гипергидратации до 1600 мл в 1 и 3 дни. Доза цисплатина — 20 мг/м<sup>2</sup>/сутки. Блеомицин вводился внутримышечно в дозе 15 мг (независимо от площади поверхности тела). Инъекция блеомицина проводилась до лучевой терапии во 2-й и 4-й дни цикла. В общей сложности пациент получал 240–320 мг цисплатина и 120 мг блеомицина в течение всего курса лечения. Через 4 недели после окончания первого этапа лечения и стихания лучевых реакций определяли эффективность проведенного лечения при клиническом осмотре, ультразвуковом исследовании, КТ, ректороманоскопии, цитологическом исследовании соскоба из анального канала. При уменьшении размеров опухоли более чем на 75% от первоначального на втором этапе продолжали

лучевую терапию локально на область опухоли. Если остаточная опухоль располагалась в анальном канале, проводили внутриволостную гамма-терапию на аппарате «Агат-В» РОД 3 Гр через день до СОД 27–30 Гр. В связи с тем что у подавляющего большинства пациентов перед вторым этапом лучевой терапии не оставалось практически субстрата опухоли, исключалась целесообразность дополнительного применения локальной гипертермии. В случае если через две недели после окончания первого этапа лучевого лечения резорбция опухоли составляла менее 75% первоначального объема, проводилось хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

В некоторых случаях брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки проведена в плановом порядке после первого этапа лучевого лечения у больных с опухолями, достигавшими значительного размера (10–15 см). Комбинированное лечение в данном случае проведено с целью преобразования первично неоперабельной опухоли в операбельную форму, а также для обеспечения радикальности последующей брюшно-промежностной экстирпации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В сравнении с терморрадиотерапией терморрадиохимиотерапия позволила достичь гораздо лучших непосредственных результатов. Полный эффект лечения (100%-ная резорбция первичной опухоли) значительно чаще отмечался в группе терморрадиохимиотерапии (43,9%) чем в группе терморрадиотерапии (19,6%) ( $p < 0,05$ ). Эффект, достаточный для продолжения консервативного лечения (75%-ная резорбция опухоли), достигнут в группе терморрадиотерапии у 36,9% пациентов, в группе терморрадиохимиотерапии — 39,0% пациентов ( $p > 0,05$ ). Эффект менее 75% достигнут при терморрадиотерапии у 43,5% больных, тогда как в группе терморрадиотерапии — у 17,1% больных ( $p < 0,05$ ).

Достоверно оценить влияние лучевой терапии, сопровождающейся применением тех или иных радиомодификаторов, возможно при морфологическом исследовании лечебного патоморфоза опухоли. При исследовании лучевого патоморфоза в опухолях после проведения терморрадиохимиотерапии получены следующие результаты: умеренный патоморфоз (II степень) — 14,3%, выраженный патоморфоз (III степень) — 57,1%, полная регрессия опухоли (IV степень) — 28,6%. Более высокая частота выраженной и полной резорбции первичной опухоли после проведения терморрадиохимиотерапии способствует увеличению частоты органосохраняющего лечения. Так, при проведении терморрадиохимиотерапии органосохраняющее консервативное лечение было осуществлено в 82,9% случаев, тогда как терморрадиотерапия обеспечивала выполнение органосохраняющего лечения только в 56,5% случаев (различие статистически достоверно,  $p < 0,05$ ).

Профиль токсичности приведенной схемы лечения не отличался от таковой при терморadioтерапии.

Дополнительное использование химиотерапии в программе комплексного лечения достоверно увеличивает частоту развития эпидермита, ректита и цистита. Однако выраженность повреждений невысокая, достигает в основном II степени. Все нежелательные реакции излечивались преимущественно в течение 2–3 недель после завершения химиолучевого лечения.

Оценивая отдаленные результаты лечения, следует отметить, что частота локорегионарного рецидивирования при использовании терморadioхимиотерапии сопоставима с таковой при лечении без применения химиотерапевтического компонента лечения, составляя 12,2%. При использовании терморadioтерапии частота локорегионарного рецидивирования достигает 13,0% ( $p = 0,4442$ ).

В группе терморadioтерапии частота отдаленного метастазирования после лечения составила 15,8%, при этом частота отдаленного метастазирования при терморadioхимиотерапии составляет 2,44%. Таким образом, применение терморadioхимиотерапии способствует достоверному ( $p = 0,0184$ ) уменьшению частоты отдаленного метастазирования у пациентов с плоскоклеточным раком анального канала.

При анализе отдаленных результатов терморadioхимиотерапии установлено, что у 10,0% пациентов развился локальный рецидив заболевания, у 6,7% больных после лечения диагностированы отдаленные метастазы, у 3,3% — сочетание локального рецидива и отдаленных метастазов. Общая 5-летняя выживаемость больных, получавших терморadioхимиотерапию, составила  $75,2 \pm 8,5\%$ .

Дальнейшего улучшения результатов лечения больных плоскоклеточным раком анального канала, по нашему мнению, следует добиваться на пути применения разнонаправленных радиомодификаторов в рамках программы полирадиомодификации.

С 2005 года в отделении проктологии проводится исследование эффективности использования

электронно-акцепторного соединения метронидазола в программе комплексного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала. Программа сочетает применение описанной схемы терморadioхимиотерапии с внутривидеальным введением метронидазола в составе специально разработанной полимерной композиции на основе альгината натрия. В настоящее время исследование продолжается.

## ВЫВОДЫ

Хирургическое лечение больных плоскоклеточным раком анального канала заведомо обречено на неудачу. Неудовлетворительные результаты получены также и при использовании лучевой терапии без дополнительного применения возможностей радиомодификации. Созданная нами программа лечения больных плоскоклеточным раком анального канала является современным высокотехнологичным методом, позволяющим достигать выраженных успехов не только в отношении выживаемости пациентов, но также и в плане высокого качества жизни, так как у подавляющего числа пациентов приводит к стойкому излечению без выполнения калечащей операции — экстирпации прямой кишки. Разработанный план лечения отличается хорошей переносимостью и умеренной частотой развития осложнений, развивающихся не выше II степени выраженности. Основной идеологический принцип лечения больных раком анального канала предусматривает применение этой программы лечения в качестве неoadъювантной терапии, которая дополняется хирургическим лечением только в случае неудачи химиолучевого этапа лечения. Второй вариант применения методики — это перевод первично неоперабельной опухоли (значительный размер, инвазия в соседние органы или структуры) в операбельный вариант с последующим хирургическим лечением.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009 // *CA Cancer J. Clin.* — 2009. — Vol. 59, № 4. — P. 225–249.
2. Ramamoorthy S., Luo L., Luo E., Carethers J.M. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamous cell cancer of the anus // *Cancer Detect. Prev.* — 2008. — Vol. 32. — P. 116–20.
3. Beckmann A.M., Daling J.R., Sherman K.J. et al. Human papillomavirus infection and anal cancer // *Int. J. Cancer.* — 1989. — Vol. 43. — P. 1042–1049.
4. Sirera G., Videla S., Piñol M. et al. High prevalence of human papillomavirus infection in the anus, penis and mouth in HIV-positive men // *AIDS.* — 2006. — Vol. 20. — P. 1201–1204.
5. Книш В.И., Тимофеев Ю.М. Злокачественные опухоли анального канала. — М., 1997.
6. Staib L., Gottwald T., Lehnert T. et al. Sphincter-saving treatment in epidermoid anal cancer: cooperative analysis of 142 patients in five German university surgical centers // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2000. — Vol. 15, № 5–6. — P. 282–290.
7. Grinnell R.S. An analysis of forty-nine cases of squamous cell carcinoma of the anus // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1954. — Vol. 98. — P. 29–39.
8. Richards J.C., Beahrs O.H., Woolner L.B. Squamous cell carcinoma of the anus, anal canal and rectum of 109 patients // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1962. — Vol. 114. — P. 475–482.
9. Sawyers J.L., Herrington J.L. Jr., Main F.B. Surgical considerations in the treatment of epidermoid carcinoma of the anus // *Ann. Surg.* — 1963. — Vol. 157. — P. 817–824.