

## **Клинические рекомендации – Плоскоклеточный рак анального канала, анального края, перианальной кожи – 2022-2023-2024 (22.07.2022) – Утверждены Минздравом РФ**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С21, С44.5

Год утверждения (частота пересмотра): 2022

Возрастная категория: Взрослые

Пересмотр не позднее: 2024

ID: 555

По состоянию на 22.07.2022 на сайте МЗ РФ

Официально применяется с 01.01.2024 в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 17.11.2021 N 1968

### **Разработчик клинической рекомендации**

- Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии"
- Российское общество специалистов по колоректальному раку
- Общероссийская общественная организация "Ассоциация колопроктологов России"
- Ассоциация онкологов России

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

### **Список сокращений**

3DCRT – трехмерная конформная лучевая терапия

AUC (area under curve) – мера измерения дозировки ряда химиопрепаратов

СТСАЕ – общие терминологические критерии неблагоприятных эффектов

HSIL – дисплазия анального эпителия тяжелой степени

IMRT – модулированная по интенсивности лучевая терапия

NCI-СТСАЕ – общая терминология критериев побочных эффектов Национального института рака США

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

TNM (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) – международная классификация стадий злокачественных новообразований

КТ – компьютерная томография

ЛФК – лечебная физкультура

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиография

\*\* – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

# – препарат, применяющийся вне показаний

## **Термины и определения**

3DCRT – метод проведения лучевой терапии, трехмерная конформная лучевая терапия.

IMRT – метод проведения лучевой терапии, интенсивно модулированная лучевая терапия.

Rapid Arc – технология проведения лучевой терапии под визуальным контролем.

Пререабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

I этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания;

II этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

III этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)**

### **1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Рак анального канала – новообразование, возникающее в области, проксимальной границей которой является верхний край аноректальной линии, а дистальной – место соединения анодермы с перианальной кожей. Новообразования, развивающиеся дистальнее края ануса до места перехода в волосистую часть кожи ягодиц (код МКБ-10 C44.5), классифицируются как опухоли кожи (перианальной). Новообразования, затрагивающие преимущественно область анокутанной линии, без значительного распространения в анальный канал, классифицируются как рак анального края [1].

### **1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Считается, что развитие рака анального канала связано с носительством вирусов папилломы человека онкогенных типов (16, 18 и др.). Механизм заражения и распространения носительства вируса в популяции происходит преимущественно через анальный половой контакт [2].

### **1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Злокачественные опухоли анального канала – сравнительно редкое заболевание. Частота их составляет, по данным различных авторов, 1-6% всех злокачественных опухолей прямой кишки. Точная статистика заболеваемости и смертности от рака анального канала в России не ведется.

Средний возраст пациентов – 60 лет. Среди пациентов преобладают женщины, соотношение с мужчинами составляет 7:1 [3].

#### **1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

Злокачественное новообразование заднего прохода (ануса) и анального канала (C21):

C21.0 – Злокачественное новообразование заднего прохода неуточненной локализации.

C21.1 – Злокачественное новообразование анального канала.

C21.2 – Злокачественное новообразование клоакогенной зоны.

C21.8 – Злокачественное новообразование с поражением прямой кишки, заднего прохода (ануса) и анального канала, выходящим за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

Другие злокачественные новообразования кожи (C44):

C44.5 – Другие злокачественные новообразования кожи туловища (анальный край и перианальная кожа).

При локализации рака кожи в перианальной области принципы диагностики и лечения аналогичны таковым для плоскоклеточного рака анального канала, что позволяет рассматривать данные нозологии в рамках одних клинических рекомендаций.

#### **1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Международная гистологическая классификация (2010)

Основная масса опухолей анального канала (70-80%) представлена плоскоклеточным раком. Аденокарцинома составляет 10-15%, другие опухоли – не более 3-5%. Определение гистологического типа опухоли имеет ключевое значение в выборе тактики лечения.

Эпителиальные опухоли:

I. Доброкачественные опухоли.

- Плоскоклеточная папиллома.

II. Злокачественные опухоли.

1. Плоскоклеточный (клоакогенный) рак\* 8070/3:

A. Крупноклеточный ороговевающий.

B. Крупноклеточный неороговевающий.

C. Базалоидный.

2. Аденокарцинома 8140/3.

A. Кишечного типа.

B. Из анальных желез.

C. В свище прямой кишки.

3. Слизистая аденокарцинома 8480/3.

4. Мелкоклеточный рак 8041/3.

5. Недифференцированный рак 8020/3.

6. Другие.

Нейроэндокринные опухоли 8240/3 (встречаются редко, входит в классификацию рака прямой кишки).

Злокачественная меланома 8720/3.

Неэпителиальные опухоли

Вторичные опухоли

Опухолеподобные образования:

- Остроконечные кондиломы.
- Воспалительный клоакогенный полип.
- Олеогранулема.

Изменения эпителия анального канала и перианальной кожи (предраковые изменения/интраэпителиальный рак).

Анальная интраэпителиальная дисплазия (8077/0 – интраэпителиальная неоплазия низкой степени злокачественности; 8077/2 – интраэпителиальная неоплазия высокой степени злокачественности).

8081/2 Болезнь Боуэна.

8542/3 Болезнь Пэджета.

\*Опухоли делятся на высоко-, умеренно-, низкодифференцированные структуры и недифференцированные.

Лечение аденокарциномы анального канала подчиняется тем же принципам, что и лечение рака нижнеампулярного отдела прямой кишки (см. соответствующий раздел рекомендаций). Принципы лечения аденокарцином анального канала можно увидеть в разделе рекомендаций, посвященном раку прямой кишки.

### 1.5.1. Стадирование

Стадирование по системе TNM8 (2017). Опухоли анального канала и перианальной кожи (в пределах 5 см от анокутанной линии) имеют одинаковое стадирование (табл. 1):

Символ T содержит следующие градации:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – нет данных о наличии первичной опухоли.

Tis – преинвазивный рак (заболевания Боуэна, Пэджета, анальная интраэпителиальная неоплазия II-III (AIN-II-III).

T1 – опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

T2 – опухоль больше 2 см, но не больше 5 см в наибольшем измерении.

T3 – опухоль больше 5 см в наибольшем измерении.

T4 – опухоль любого размера, прорастающая в окружающие органы и ткани (влагалище, уретра, мочевого пузырь). При инвазии опухоли на кожу перианальной области, в подкожную жировую клетчатку, сфинктерный аппарат не классифицируется как T4.

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах. К регионарным лимфатическим узлам относятся: лимфатические узлы мезоректума (параректальные, сакральные), внутренние и наружные подвздошные, паховые.

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – поражения регионарных лимфатических узлов нет.

N1a – метастазы в лимфатические узлы мезоректума, паховые, внутренние подвздошные.

N1b – метастазы в наружные подвздошные лимфатические узлы.

N1c – метастазы в наружные и внутренние подвздошные/паховые/мезоректальные лимфатические узлы.

Символ M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

M0 – отдаленных метастазов нет.

M1 – наличие отдаленных метастазов.

Таблица 1. Стадирование рака анального канала по системе TNM (UICC, 2017, 8-е издание)

Традиционное стадирование		Система TNM (UICC, 2017, 8-е издание)		
Первичная опухоль	Регионарные лимфатические узлы	Отдаленные метастазы		
Стадия 0		Tis	N0	M0
Стадия I		T1	N0	M0
Стадия IIА		T2	N0	M0
Стадия IIВ		T3	N0	M0
Стадия III	IIА	T1/T2	N1	M0
	IIВ	T4	N0	M0
	IIС	T3/T4	N1	M0
Стадия IV		Тлюбая	Нлюбая	M1

## 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак анального канала проявляется появлением пальпируемого образования в области заднего прохода. Наиболее характерные симптомы – выделение крови и слизи с калом, боли в области заднего прохода, усиливающиеся при дефекации, ощущение инородного тела в области заднего прохода. Рак анального канала также может быть случайной находкой при выполнении патологоанатомического исследования операционного материала после операций, выполненной по поводу анальных трещин и геморроя.

## 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления заболевания или состояния:

- Рекомендуется устанавливать диагноз на основании данных патологоанатомического исследования биопсийного материала [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: взятие биопсийного материала возможно выполнять во время клинического осмотра и ректального исследования, аноскопии, ректоскопии или колоноскопии.

### 2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

## 2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется проводить клинический осмотр всех пациентов с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики, который должен включать:

- осмотр перианальной кожи: наличие опухолевых разрастаний, свищевых отверстий, мацераций, изъязвлений, пальпацию паховых лимфатических узлов (определение наличия увеличенных узлов, их консистенции и подвижности по отношению к подлежащим структурам и коже);

- гинекологический осмотр для женщин для оценки распространенности опухоли на заднюю стенку влагалища и скрининга рака шейки матки (должно выполняться цитологическое исследование мазка из цервикального канала);

- пальцевое исследование прямой кишки для уточнения размеров новообразования [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: у 3-5% пациентов, страдающих раком анального канала, может выявляться синхронный рак шейки матки или цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

- У всех пациентов, страдающих раком анального канала, до начала лечения рекомендуется оценка нутритивного статуса с целью определения показаний для проведения сопроводительной терапии [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

## 2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, рассматривать проведение исследования уровня антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в крови для оценки прогноза и последующего мониторинга эффективности лечения [7, 8].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: данный онкологический маркер не имеет доказанного клинического значения при рутинном применении. Его определение следует рассматривать у пациентов с метастатическим заболеванием или исходно местнораспространенным раком анального канала.

### 2.3.1. Морфологическое исследование после хирургического лечения

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, которым была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, проводить патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, при этом в морфологическом заключении для полноценной оценки прогностических факторов рекомендуется отразить следующие параметры [13]:

- 1) расстояние до проксимального и дистального краев резекции;
- 2) размеры опухоли;
- 3) гистологическое строение опухоли;
- 4) степень дифференцировки опухоли;
- 5) pT;
- 6) pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфатических узлов);
- 7) наличие поражения проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 8) наличие поражения дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 9) наличие лимфоваскулярной, перинеуральной инвазии (отрицательный результат также

должен быть констатирован);

10) степень регрессии опухоли по шкалам Mandard ([Приложение Г1](#)) (при наличии предшествующего комбинированного лечения);

11) поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован).

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется всем пациентам, страдающим раком анального канала, до начала лечения выполнять колоноскопию или аноскопию со взятием биопсийного материала для определения оптимального метода лечения. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (3-5) биопсий стандартными эндоскопическими щипцами. План лечения не должен составляться до получения результатов патологоанатомического исследования биопсийного материала [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в анальном канале может встречаться как плоскоклеточный рак, так и аденокарцинома. Принципы лечения этих заболеваний кардинально отличаются, поэтому во всех случаях требуется четкая морфологическая верификация до начала лечения.

- Рекомендуется всем пациентам, страдающим раком анального канала, для локального стадирования рака анального канала использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) малого таза [9, 10].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: МРТ малого таза имеет преимущество в диагностике локального распространения рака анального канала, так как позволяет оценить не только глубину инвазии стенки анального канала, но и состояние всех групп тазовых и паховых лимфатических узлов. На ранних стадиях (T1-T2) возможно использование трансректального ультразвукового исследования (УЗИ) прямой кишки для оценки первичной опухоли, однако это метод может быть связан с высоким болевым синдромом. Кроме того, он должен дополняться другим методом диагностики для определения статуса тазовых лимфатических узлов. При наличии противопоказаний к выполнению МРТ малого таза показано выполнение компьютерной томографии (КТ) малого таза с внутривенным контрастированием или позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с фтордезоксиглюкозой [18F] (ПЭТ, совмещенная с КТ с опухолетропными радиофармпрепаратами с контрастированием).

В заключении МРТ малого таза при первичном стадировании рака анального канала и перианальной кожи следует указывать следующие параметры:

- максимальный размер и локализацию опухоли;
- наличие, количество и размер пораженных паховых лимфатических узлов;
- наличие, количество и размер пораженных мезоректальных лимфатических узлов и лимфатических узлов вдоль нижней брыжеечной артерии;
- наличие, количество, размер и локализацию пораженных тазовых лимфатических узлов;
- данные о врастании опухоли в соседние органы и ткани;
- данные о наличии свищей, паратуморальных абсцессов.

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, выполнять пункцию паховых лимфатических узлов при подозрении (на основании данных МРТ или УЗИ) на их метастатическое поражение для уточнения диагноза [11].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 3).



Комментарии: у значительной доли пациентов по результатам пункции будет определяться только реактивное воспаление. При подозрении на ложноотрицательные результаты пункции рекомендуется ее повторение.

- Рекомендуется всем пациентам, страдающим раком анального канала, до начала лечения выполнить КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для исключения метастатического поражения органов брюшной полости [1, 5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием является стандартом уточняющей диагностики при раке анального канала в большинстве развитых стран.

- Рекомендуется всем пациентам, страдающим раком анального канала, до начала лечения выполнить КТ органов грудной клетки для исключения метастатического поражения органов грудной клетки [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: КТ органов грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке анального канала в большинстве развитых стран.

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, выполнять электрокардиографию (ЭКГ) для исключения сопутствующих заболеваний и оценки потенциальной переносимости лечения [1, 4, 12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется выполнить пациентам, страдающим раком анального канала, до начала лечения остеосцинтиграфию (сцинтиграфия костей всего тела) при подозрении на метастатическое поражение костей скелета с целью его исключения [13].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, выполнить взятие биопсийного материала под контролем УЗИ или КТ при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения, с целью верификации диагноза [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, выполнить ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой [18F] при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: выполнение данного исследования предпочтительно у пациентов с метастатическими и местнораспространенными формами заболевания.

- Рекомендуется выполнить лапароскопию при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине, если ее выявление влияет на тактику лечения для уточнения стадии заболевания [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, выполнить МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга с целью его исключения [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, при подготовке к



хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов шеи и нижних конечностей и т.п. [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

## **2.5. Иные диагностические исследования**

- Рекомендуется пациентам с подозрением на рак анального канала при сомнительном результате биопсии выполнить взятие биопсийного материала повторно для исключения или подтверждения наличия рака анального канала [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пациентам при положительном результате биопсии в заключении указывать гистологический тип опухоли и степень ее дифференцировки для определения оптимальной тактики лечения [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пациентам с подозрением на рак анального канала при отрицательном результате биопсии (диагноз новообразования не верифицирован) для определения тактики лечения принимать решение о необходимости выполнения повторной биопсии индивидуально, с учетом наличия признаков злокачественного роста по данным эндоскопических и рентгенологических методов обследования [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, при подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование: консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога и т.п. [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала и ВИЧ-инфекцией, с целью выбора режима химиотерапии на фоне лучевой терапии перед началом лечения выполнять исследование CD4+ лимфоцитов [68-71] и получить консультацию врача-инфекциониста для решения вопроса о проведении антиретровирусной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: пациентам с уровнем CD4+ лимфоцитов более 200 клеток/мкл при отсутствии других противопоказаний возможно назначение стандартного курса химиолучевой терапии, как и пациентам с нескомпromетированной иммунной системой.

## **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендациях, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

- Рекомендуется рассматривать проведение химиолучевой терапии с СОД не менее 50 Гр и комбинированной химиотерапии митомицином\*\* и лекарственных препаратов из группы аналогов пиримидина [14, 15] как основной метод лечения всех пациентов с неметастатическим плоскоклеточным раком анального канала [14, 16, 17].

Уровень убедительности рекомендаций – **A** (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: более подробно рекомендации по проведению лучевой терапии и химиотерапии изложены в разделах "Принципы проведения лучевой терапии" и "Принципы проведения химиотерапии". Рекомендации по применению лекарственных препаратов из группы аналогов пиримидина, имеющих зарегистрированные показания, представлены ниже.

### **3.1. Принципы проведения лучевой терапии**

При проведении лучевой терапии пациентам, страдающим раком анального канала, целесообразно использовать следующие принципы с целью достижения максимальной эффективности лечения [18-20]:

- 1) дистанционная лучевая терапия проводится ежедневно, фотонами 6-18 МэВ;
- 2) оптимальным методом является трехмерная конформная лучевая терапия (3DCRT), или модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT);
- 3) предлучевая топометрическая подготовка включает в себя выполнение КТ и МРТ-исследований, давность которых к моменту начала лечения не должна превышать 30 дней. На основании представленных данных формируется план облучения;
- 4) объем облучения включает первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы;
- 5) объем облучения на зону регионарного метастазирования должен включать пресакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные, паховые лимфатические узлы;
- 6) верхняя граница поля облучения локализуется на уровне L5 – S1 позвонков;
- 7) нижняя граница поля облучения – 2,5 см ниже дистального края первичной опухоли;
- 8) на первом этапе проводится лучевая терапия РОД 1,8-2 Гр, СОД 40-46 Гр на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования;
- 9) на втором этапе проводится буст на зону исходно определявшихся очагов заболевания;
- 10) буст проводится с РОД 1,8-2 Гр, СОД зависит от исходной распространенности заболевания (СОД 50-54 Гр при T1-T2, СОД 56-60 Гр при T3-T4);
- 11) начинается дистанционная лучевая терапия с объемного 3D-планирования и выполняется по технологии конформной лучевой терапии (3DCRT и ее вариантов);
- 12) точность воспроизведения условий лучевой терапии контролируется с помощью системы портальной визуализации в мегавольтном пучке линейного ускорителя электронов – OBI (on board imager) и использования конического киловольтного пучка рентгеновского излучения – СВСТ (cone beam computed tomography);
- 13) при технической доступности возможно применение дистанционной лучевой терапии протонами/тяжелыми ионами, энергией 250 МэВ, с использованием протонных комплексов;
- 14) допустимо по решению мультидисциплинарной команды использование стереотаксического лучевого воздействия при лечении олигометастатического заболевания.

- Рекомендуется, при технической доступности, для снижения частоты побочных эффектов лечения и снижения частоты вынужденных перерывов в курсе лечения использовать IMRT в лечении пациентов с плоскоклеточным раком анального канала [19, 21-24].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: использование IMRT в лечении пациентов с плоскоклеточным раком анального канала позволяет значительно снизить негематологическую токсичность лечения, снизить число вынужденных перерывов в курсе лечения. В отдельных исследованиях с низкой

степенью доказательности был продемонстрирован возможный эффект при добавлении локальной гипертермии в процессе химиолучевой терапии, однако точный режим использования, количество и продолжительность сеансов не стандартизованы [72, 73].

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, при проведении лучевой терапии с профилактической целью включать в объем облучения паховые лимфатические узлы вне зависимости от стадии по параметру T и N первичной опухоли [25-27].

Уровень убедительности рекомендаций – Т (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, проводить курс химиолучевой терапии без запланированных перерывов с целью повышения эффективности лечения [28-30].

Уровень убедительности рекомендаций – Т (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: проведение перерывов достоверно снижает эффективность проводимого химиолучевого лечения и снижает вероятность полного ответа после химиолучевой терапии.

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, перерывы в курсе химиолучевой терапии проводить только при выявлении осложнений не ниже III степени по шкалам RTOG (Приложение Г2) и/или NCI-CTCAE (Приложение Г3), перерывы в курсе химиолучевой терапии могут значительно снизить эффективность лечения [28-30].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: осложнения более низкой степени должны купироваться консервативно, не представляют угрозы для жизни пациента и не должны быть причиной изменения исходного плана лечения. Данные правила являются общепринятыми для различных методов комбинированного лечения злокачественных новообразований и не требуют изучения в рамках клинических исследований. Вид и степень осложнений, послуживших причиной вынужденного перерыва в курсе лечения, должны быть обязательно задокументированы. Перед принятием решения о перерыве в курсе химиолучевой терапии обязательно должна быть предпринята попытка консервативного лечения. Принятие решения о перерыве возможно только при невозможности снижения степени осложнений до II степени и ниже (по шкалам RTOG и/или NCI-CTCAE) на фоне адекватной сопроводительной терапии и/или при наличии непосредственной угрозы здоровью пациента.

## 3.2. Принципы проведения химиотерапии

### 3.2.1. Химиотерапия на фоне лучевой терапии

- Рекомендуется всем пациентам, страдающим раком анального канала с целью повышения эффективности лечения на фоне лучевой терапии проводить химиотерапию #митомицином\*\* 12 мг/м<sup>2</sup> в/в болюсно в 1-й день в сочетании с аналогами пиримидина (#фторурацил\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup> в сутки непрерывная в/в инфузия в 1-4-й и 29-32-й дни или #капецитабин\*\* 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки per os в дни облучения) [14-17].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: при локализованном раке анального канала предпочтительнее использование схем химиотерапии с включением препарата #фторурацила\*\* и #митомицина\*\* на фоне проведения лучевой терапии. При наличии противопоказаний к применению #митомицина\*\* или других объективных задокументированных причин, препятствующих его применению, возможно использование схемы с использованием #дцисплатина\*\* (60 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й и 29-й дни). Для удобства применения возможна замена #фторурацила\*\* на капецитабин\*\* [14, 15]. Возможно использование альтернативного режима введения #митомицина\*\* – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в болюсно в 1-й и

29-й дни проведения лучевой терапии.

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала и ВИЧ-инфекцией, с уровнем CD4+ лимфоцитов [68-71, 74] менее 200 клеток/мкл на фоне стандартного курса лучевой терапии проводить химиотерапию комбинацией #цисплатина\*\* (60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 29-й дни) и #фторурацила\*\* (1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-4-й и 29-32-й дни).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: пациентам с уровнем CD4+ лимфоцитов более 200 клеток/мкл при отсутствии других противопоказаний возможно назначение стандартного курса химиолучевой терапии, как и пациентам с нескомпрометированной иммунной системой. Замена митомицина на цисплатин значительно снижает риск гематологических осложнений в процессе химиолучевой терапии [17].

### 3.2.2. Паллиативная химиотерапия

- Рекомендуется пациентам с метастатическим плоскоклеточным раком анального канала в 1-й линии химиотерапии проведение системной химиотерапии #паклитакселом\*\* 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в виде 1-часовой внутривенной инфузии и #карбоплатином\*\* AUC-5 в 1-й день, продолжительность курса 28 дней, лечение до прогрессирования, неприемлемой токсичности, но не более 24 нед [31].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется пациентам с метастатическим плоскоклеточным раком анального канала в 1-й линии химиотерапии в качестве альтернативной схемы лечения рассматривать проведение системной химиотерапии mDCF (#Цисплатин\*\* 40 мг/м<sup>2</sup> в виде 40-минутной в/в инфузии в 1-й день (на фоне в/в гидратации не менее 2,5 л), #доцетаксел\*\* 40 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й день, с последующей 46-часовой инфузией #фторурацила\*\* 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день) [34].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется пациентам с метастатическим плоскоклеточным раком анального канала во 2-й линии проведения системной химиотерапии #фторурацилом\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-4-й дни в виде непрерывной внутривенной инфузии и #цисплатином\*\* (60 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день), продолжительность курса 21 день [31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется во 2-й линии терапии в качестве альтернативных схем лечения, а также в третьей и последующих линиях химиотерапии рассматривать назначение следующих схем химиотерапии пациентам с метастатическим плоскоклеточным раком анального канала:

- FOLFCIS (#Цисплатин\*\* 40 мг/м<sup>2</sup> в виде 40-минутной в/в инфузии в 1-й день (на фоне в/в гидратации не менее 2,5 л), кальция фолинат\*\* 400 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсом #фторурацила\*\* 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией #фторурацила\*\* 2000 мг/м<sup>2</sup> (по 1000 мг/м<sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день) [33].

- mDCF (#Цисплатин\*\* 40 мг/м<sup>2</sup> в виде 40-минутной в/в инфузии в 1-й день (на фоне в/в гидратации не менее 2,5 л), #доцетаксел\*\* 40 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й день, с последующей 46-часовой инфузией #фторурацила\*\* 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день) [34].

- монотерапию антителами моноклональными (анти-PD1-антитела; #ниволумаб\*\* (240 мг [75] или 3 мг/кг в/в капельно 60 мин каждые 2 нед или 480 мг в/в капельно 60 мин каждые 4 нед) или #пембролизумаб\*\* (200 мг или 2 мг/кг в/в капельно 30 мин каждые 3 нед или 400 мг в/в капельно каждые 6 нед)) при повышенном уровне экспрессии PDL в опухоли (CPS > 1) [35, 36, 75-77].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: данные об эффективности данных схем лечения получены из небольших исследований и имеют низкую степень доказательности. Тем не менее степень их доказательности не ниже, чем для режима фторурацил\*\* + #цисплатин\*\*, рекомендованного в качестве терапии 2-й линии.

- Рекомендуется во 2-й линии терапии в качестве альтернативных схем лечения, а также в 3-й и последующих линиях химиотерапии назначение следующих схем химиотерапии пациентам с метастатическим плоскоклеточным раком анального канала: #иринотеканом\*\* (#Иринотекан\*\* 180 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 1 раз в 2 нед) в комбинации [78-84] с #цетуксимабом\*\* (400 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-часовая инфузия в 1-й день, далее по 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно или 500 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 1 раз в 2 нед) [38, 39] или #панитумумабом\*\* 6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 нед (Приложение А3) [40, 41].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: решение в пользу того или иного режима во 2-й и последующих линиях терапии метастатического рака анального канала должно приниматься индивидуально, так как из-за редкости заболевания имеется недостаточное количество доказательных данных. У пациентов с низким функциональным статусом возможно рассмотреть монотерапию паклитакселом\*\*, анти-EGFR-антителами, аналогами пиримидинов, ниволумабом\*\* или пембролизумабом\*\* при повышенном уровне экспрессии PDL в опухоли.

### 3.3. Принципы хирургического лечения

#### 3.3.1. Показания к хирургическому лечению

- Рекомендуется хирургическое лечение выполнять только у пациентов с рецидивом или продолженным ростом опухоли после химиолучевой терапии не раньше 26-29 нед после завершения химиолучевой терапии, с целью уменьшения числа пациентов, которым операции выполняют при наличии полного морфологического ответа опухоли на лечение [42, 43].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: решение вопроса о выполнении операции является одним из наиболее сложных в лечении пациентов с плоскоклеточным раком анального канала. Рубцовые и постлучевые изменения тканей, особенно после лечения крупных новообразований, часто могут имитировать остаточную опухоль. Срок решения вопроса о проведении операции через 26 нед (или 6 мес) после завершения химиолучевой терапии обоснован данными о более высокой частоте достижения полного ответа при ожидании сроком 26 нед по сравнению с 11 нед. Описаны случаи, когда полный ответ на лечение достигался только при наблюдении в течение более длительного периода [44, 45], поэтому в отдельных случаях, по решению мультидисциплинарной команды, этот срок может быть увеличен. Принятие решения об операции в срок до 26 нед возможен только в эксклюзивных случаях, у пациентов, у которых курс химиолучевой терапии проведен неполноценно, с нарушением клинических рекомендаций, либо при исходной стадии опухоли не ниже T4, по решению онкологического консилиума и при констатации прогрессирования опухолевого процесса по данным объективных методов исследования.

- Рекомендуется использовать следующие критерии постановки диагноза рецидива/продолженного роста плоскоклеточного рака анального канала при решении вопроса о необходимости хирургического лечения [1, 5, 6]:

- 1) морфологическая верификация рецидива/продолженного роста опухоли, или
- 2) рост остаточной опухоли при проведении двух последовательных МРТ малого таза/эндоректального УЗИ с интервалом не менее 4 нед, или



3) сочетание данных МРТ малого таза + решение мультидисциплинарной команды о наличии остаточной опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется хирургическое лечение на первом этапе выполнять только пациентам с острым, не купирующимся консервативно, жизнеугрожающим кровотечением из опухоли [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

### **3.3.2. Объем хирургического лечения**

- Рекомендуется у пациентов с острой кишечной непроходимостью и/или ректовагинальным/наружным кишечным свищом, связанным с опухолью анального канала, на первом этапе лечения формировать разгрузочную двухствольную трансверзостому с последующим проведением химиолучевой терапии [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется при проведении хирургического лечения по поводу рецидива/продолженного роста первичной опухоли с целью повышения вероятности выполнения R0-резекции выполнять цилиндрическую (экстралеваторную) брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется при проведении хирургического лечения пациентам по поводу рецидива/продолженного роста рака анального канала в области паховых лимфатических узлов выполнять операцию Дюкена на стороне поражения в качестве основного метода лечения [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется при проведении хирургического лечения пациентам с раком анального канала по поводу рецидива/продолженного роста опухоли в области тазовых лимфатических узлов выполнять тазовую лимфодиссекцию на стороне поражения либо двустороннюю тазовую лимфодиссекцию в качестве основного метода лечения [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

### **3.4. Интраэпителиальный рак анального канала, анального края или перианальной кожи (TisN0M0)**

- Рекомендуется пациентам с интраэпителиальным раком анального канала, анального края или перианальной кожи (TisN0M0) выполнять местное иссечение в качестве основного метода лечения. При рецидивах/продолженном росте данных образований без изменения глубины инвазии и гистологической формы также рекомендуется повторное местное иссечение [46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: в эту группу входят пациенты с дисплазией анального эпителия тяжелой степени (HSIL, в более ранней терминологии – анальная интраэпителиальная неоплазия II-III степени), интраэпителиальной аденокарциномой (болезнь Пэджета), интраэпителиальным плоскоклеточным раком (болезнь Боуэна).

### **3.5. Ранний рак перианальной кожи и анального края T1N0M0**

- Рекомендуется пациентам, страдающим ранним раком перианальной кожи и анального края T1N0M0, как основной метод лечения выполнять местное иссечение только при условии возможности достижения краев резекции не менее 1 см, а также высокой или умеренной степени

дифференцировки опухоли [48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: особенностью данной группы является благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость более 90%). В первую очередь должны рассматриваться методы органосохраняющего лечения. При условии возможности достижения границы резекции 1 см, высокой или умеренной степени дифференцировки опухоли (у подавляющего большинства пациентов с раком перианальной кожи отмечается высокая степень дифференцировки опухоли) и отсутствия инвазии сфинктерного аппарата пациентам с раком анального края и перианальной кожи проводится хирургическое лечение в объеме местного иссечения опухоли. Пациентам, которые не подходят под критерии для местного иссечения опухоли, рекомендуется проведение химиолучевой терапии по принципам, аналогичным заболеванию стадии T2N0-2M0. В отдельных случаях, по решению онкологического консилиума, возможно хирургическое лечение рака перианальной кожи T2N0M0 при условии возможности достижения края резекции не менее 1 см, высокой или умеренной степени дифференцировки опухоли.

### **3.6. Рак анального канала T1-2N0-2M0, анального края или перианальной кожи T1-2N1-2M0, T2N0M0**

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала T1-2N0-2M0, анального края или перианальной кожи T1-2N1-2M0, T2N0M0, в качестве основного метода лечения проводить лучевую терапию (РОД 1,8-2 Гр, СОД 40-42 Гр на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования, а также дополнительно буст на первичную опухоль РОД 1,8-2 Гр, СОД 6-10 Гр (СОД за весь курс 48-52 Гр)) на фоне химиотерапии аналогами пиримидина (#фторурацилом\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-4-й, 29-32-й дни лучевой терапии) в комбинации с #митомицином\*\* 10 мг/м<sup>2</sup> в/в болюсно в 1-й день лучевой терапии [15-17, 50-52].

Уровень убедительности рекомендаций – **A** (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: оптимальный режим химиотерапии на фоне лучевой терапии определен на основании данных исторических исследований III фазы АСТ II и RTOG 98-11 [16, 17]. Дозы лучевой терапии были адаптированы в дальнейшем с учетом появления нового оборудования и технологий лучевой терапии [50]. Химиолучевая терапия должна рассматриваться как основной метод лечения у всех пациентов с неметастатическим плоскоклеточным раком анального канала. Проведение лучевой терапии без химиотерапии возможно только при наличии объективных задокументированных противопоказаний к использованию всех химиопрепаратов, включенных в возможные схемы лечения. При технической доступности у пациентов без поражения регионарных лимфатических узлов возможно проведение буста с применением внутриволостной лучевой терапии РОД 3 Гр, СОД 18 Гр. Проведение индукционной (до химиолучевой терапии) или адьювантной (после завершения химиолучевой терапии) химиотерапии не улучшает показатели выживаемости [16, 17].

- Рекомендуется в качестве альтернативного режима химиолучевой терапии пациентам, страдающим раком анального канала T1-2N0-2M0, анального края или перианальной кожи T1-2N1-2M0, T2N0M0, в качестве основного метода лечения проводить лучевую терапию (РОД 1,8-2 Гр, СОД 40-42 Гр на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования, а также дополнительно буст на первичную опухоль РОД 1,8-2 Гр, СОД 6-10 Гр (СОД за весь курс 48-52 Гр)) на фоне химиотерапии #капецитабином\*\* 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки per os в дни проведения лучевой терапии, #митомицином 10 мг/м<sup>2</sup> в/в болюсно в 1-й день лучевой терапии [14, 15].

Уровень убедительности рекомендаций – **A** (уровень достоверности доказательств – 3)



### 3.7. Рак анального канала, анального края или перианальной кожи Т3-4N0-2M0

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, анального края или перианальной кожи Т3-4N0-2M0, в качестве основного метода лечения проводить лучевую терапию (РОД 1,8-2 Гр, СОД 45-46 Гр) на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования, а также дополнительно буст на первичную опухоль и пораженные лимфатические узлы с РОД 1,8-2 Гр, СОД 10-16 Гр (СОД за весь курс 54-60 Гр) на фоне химиотерапии аналогами пиримидина (#фторурацилом\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-4-й, 29-32-й дни лучевой терапии) в/в в сочетании с #митомоцином\*\* 10 мг/м<sup>2</sup> в/в болюсно в 1-й день лучевой терапии [15-17, 50, 52].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: данной категории пациентов возможно проведение только химиолучевой терапии. Хирургическое лечение возможно только для пациентов с остаточной опухолью после полного курса лечения, опухолью, осложненной массивным кровотечением. В зависимости от конкретной распространенности заболевания, у 60-80% пациентов следует ожидать полной регрессии опухоли после химиолучевой терапии. Оптимальный режим химиотерапии на фоне лучевой терапии определен на основании данных исторических исследований III фазы АСТ II и RTOG 98-11 [16, 17]. Дозы лучевой терапии были адаптированы в дальнейшем с учетом появления нового оборудования и технологий лучевой терапии [50]. При наличии противопоказаний к применению #митомоцина\*\* или других объективных задокументированных причин, препятствующих его применению, возможна замена #митомоцина\*\* на #цисплатин\*\* (60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 29-й дни) [16, 17].

- Рекомендуется в качестве альтернативного режима химиолучевой терапии пациентам, страдающим раком анального канала Т3-4N0-2M0, анального края или перианальной кожи Т1-2N1-2M0, Т2N0M0, в качестве основного метода лечения проводить лучевую терапию (РОД 1,8-2 Гр, СОД 44-45 Гр на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования, а также дополнительно буст на первичную опухоль РОД 1,8-2 Гр, СОД 10-16 Гр (СОД за весь курс 54-60 Гр)) на фоне химиотерапии #капецитабином\*\* 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки per os в дни проведения лучевой терапии, #митомоцином 10 мг/м<sup>2</sup> в/в болюсно в 1-й день лучевой терапии [14, 15].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

### 3.8. Рак анального канала, анального края или перианальной кожи ТлюбоеNлюбоеM1

- Рекомендуется пациентам, страдающим раком анального канала, анального края или перианальной кожи ТлюбоеNлюбоеM1, в качестве основного метода лечения проводить паллиативную химиотерапию (подробно см. в разделе "Принципы проведения химиотерапии"). Проведение химиолучевой терапии возможно по решению онкологического консилиума для уменьшения болевого симптома или улучшения контроля за ростом опухоли при наличии симптомов со стороны первичной опухоли по принципам, аналогичным лечению неметастатических форм данного заболевания [1, 5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: отсутствуют данные о влиянии проведения химиолучевой терапии на выживаемость пациентов с метастатическим раком анального канала, однако данный метод лечения позволяет эффективно купировать болевой синдром и контролировать другие симптомы со стороны первичной опухоли при их наличии.

### **3.9. Обезболивание**

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов с раком анального канала с хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в клинических рекомендациях "Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи".

### **3.10. Диетотерапия**

Отсутствуют показания к диетотерапии с доказательной базой, специфичные для больных раком анального канала.

### **3.11. Симптоматическая терапия**

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в рекомендациях "Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных".

Принципы лечения и профилактики костных осложнений у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях".

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении".

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией".

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии".

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию".

Принципы нутритивной поддержки у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных".

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов".

Принципы профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных".

Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов".

Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях "Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями".

Принципы профилактики и лечения анемии у пациентов с раком анального канала соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях "Анемия при злокачественных новообразованиях", размещенных в рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России.

## **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

### **4.1. Пререабилитация**

- Рекомендуется проведение пациентам, страдающим раком анального канала, пререабилитации, которая включает в себя физическую подготовку (лечебная физкультура (ЛФК)), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов – с целью снижения риска развития побочных эффектов лечения [53].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: проведение пререабилитации значительно ускоряет функциональное восстановление, сокращает сроки пребывания в стационаре после операции и снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения онкологического заболевания.

- Рекомендуется объяснять пациентам, страдающим раком анального канала, эффективность увеличения физической активности за 2 нед до операции с целью снижения риска осложнений [54].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: увеличение физической активности улучшает качество жизни в послеоперационном периоде, позволяя быстрее вернуться к полноценной повседневной активности. Программа комплексной пререабилитации у пациентов с колоректальным раком, которая включает в себя занятия ЛФК дома (комплекс физической нагрузки средней интенсивности, включающей в себя как аэробную, так и анаэробную нагрузку), консультирование его по питанию, работу с медицинским психологом на преодоление тревоги и депрессии (начинается за 28 дней до операции и продолжается в течение 8 нед после) значительно улучшает качество жизни в послеоперационном периоде [55].

Психологическая поддержка в плане пререабилитации улучшает настроение, снижает уровень тревоги и депрессии. Пациенты, прошедшие курс психологической пререабилитации, лучше адаптируются к повседневной жизни после хирургического лечения. Психологическая пререабилитация, включающая методики, направленные на работу со стрессом (методики релаксации, формирование позитивного настроения) в течение 40-60 мин 6 дней в неделю, которая начинается за 5 дней до операции и продолжается 30 дней после, значительно улучшает качество жизни [56].

### **4.2. Реабилитация при хирургическом лечении**

#### **4.2.1. I этап реабилитации при хирургическом лечении**

- Рекомендуется у пациентов с раком анального канала в периоперационном периоде с целью более быстрого восстановления и снижения риска развития осложнений использовать тактику fast track rehabilitation ("быстрый путь"/ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация

после операции)), включающую в себя комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, раннюю мобилизацию (активизация и вертикализация) пациентов с 1-2-х суток после операции [57].

Уровень убедительности рекомендаций – **A** (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: данная тактика не увеличивает риски ранних послеоперационных осложнений, частоту повторных госпитализаций.

- Рекомендуется у пациентов с раком анального канала в периоперационном периоде с целью более быстрого восстановления и снижения риска развития осложнений применение побудительной спирометрии, подъем головного конца кровати, раннее начало дыхательной гимнастики и ранняя активизация пациентов [58].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: указанные меры помогают в профилактике осложнений со стороны дыхательной системы в послеоперационном периоде. Дыхательная гимнастика начинается сразу после нормализации сознания пациента после операции. Тактике дыхательной гимнастики в послеоперационном периоде пациент обучается до операции. После проведения оперативного лечения у пациентов с колоректальным раком рекомендовано выполнение диафрагмального дыхания, которое способствует улучшению циркуляции лимфы в организме и позволяет вентилировать нижние доли легких, которые при грудном типе дыхания обычно наполняются воздухом недостаточно [59].

- Рекомендуется у пациентов с раком анального канала использование междисциплинарного подхода к лечению болевого синдрома в послеоперационном периоде, который, помимо медикаментозной коррекции, может включать физическую реабилитацию (ЛФК), лечение положением, психологические методы коррекции боли (релаксация), чрескожную электростимуляцию, акупунктуру, массаж для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов [23, 52].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: массаж является безопасным и эффективным методом лечения болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших большие колоректальные вмешательства. Его использование позволяет снизить интенсивность боли, беспокойство и напряжение.

#### **4.2.2. II этап реабилитации при хирургическом лечении**

- Рекомендуется у пациентов с раком анального канала при нарушении мочеиспускания и эректильной дисфункции назначение упражнений для укрепления мышц тазового дна, ЛФК с биологической обратной связью при заболеваниях толстой кишки (Biofeedback-терапия), тиббиальной нейромодуляции, электростимуляции мышц тазового дна и промежности для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов [60].

Уровень убедительности рекомендаций – **C** (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется у пациентов с раком анального канала при возникновении лимфедемы нижних конечностей проведение следующих реабилитационных мероприятий: проводить полную противоотечную терапию, включающую в себя массаж нижних конечностей медицинский, ношение компрессионного трикотажа, выполнение комплекса ЛФК, уход за кожей для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов [61].

Уровень убедительности рекомендаций – **B** (уровень достоверности доказательств – 3).

### 4.2.3. III этап реабилитации при хирургическом лечении

- Рекомендуется пациентам с раком анального канала давать рекомендации по выполнению комплекса ЛФК и повышению физической активности с целью ускорения восстановления после проведенного лечения [62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: повышение физической активности уменьшает слабость, увеличивает мобильность, снижает уровень депрессии и улучшает качество жизни.

- Рекомендуется пациентам с раком анального канала, при наличии показаний, физиотерапия, бальнеотерапия и курортологическое лечение в качестве методов реабилитации [27].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: отсутствуют данные о повышении риска прогрессирования опухолевого процесса при использовании данных методов реабилитации.

### 4.3. Реабилитация при химиотерапии

- Во время проведения химиотерапии пациентам с раком анального канала рекомендуется выполнение комплекса ЛФК, методики релаксации, включающие диафрагмальное дыхание и прогрессирующую мышечную релаксацию, массаж -

с целью снижения риска развития побочных эффектов лечения [64, 65].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: объем и интенсивность ЛФК подбираются индивидуально исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая). При улучшении общего состояния возможно увеличить интенсивность ЛФК. Рекомендуется сочетание аэробной нагрузки и силовой.

- Во время III этапа реабилитации рекомендуется ведение активного образа жизни, выполнение комплексов ЛФК после комбинированного лечения рака анального канала для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов [54].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: выполнение комплекса ЛФК и физическая активность пациентов с диссеминированным опухолевым процессом уменьшают слабость, увеличивают мобильность, снижают уровень депрессии и улучшают качество жизни.

### 4.4. Реабилитация при лучевой терапии

- Рекомендуется рассмотреть применение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) на фоне лучевой терапии у пациентов с раком анального канала с целью снижения риска развития побочных эффектов лечения [54].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: проведение комплекса ЛФК увеличивает плотность костной ткани и выносливость пациента на фоне лучевой терапии.

- Рекомендуется для профилактики лучевого дерматита у пациентов с раком анального канала рассмотреть применение низкоинтенсивной лазеротерапии. Низкоинтенсивная лазеротерапия применяется через 3 дня после начала лучевой терапии, 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита [66].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

## 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения после завершения лечения по поводу рака анального канала с целью раннего выявления прогрессирования заболевания при его развитии. В первые 2 года физикальный осмотр и сбор жалоб рекомендуется проводить каждые 3 мес, на сроке 3-5 лет – 1 раз в 6-12 мес. После 5 лет с момента лечения визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен [1, 5, 6].

### Объем обследования

Обязательное обследование (Приложение А3):

- пальцевое исследование прямой кишки;
- аноскопия;
- пальпация паховых областей;
- МРТ малого таза в первые 2 года после завершения лечения;
- консультация врача-акушера-гинеколога (гинекологический осмотр) для женщин;
- УЗИ брюшной полости, малого таза, паховых лимфатических узлов;
- рентгенография органов грудной клетки.

Дополнительное обследование:

- МРТ или КТ-исследование брюшной полости и малого таза при необходимости мониторинга пациентов с опухолями Т3 – 4 или при исходном поражении паховых/подвздошных лимфатических узлов;
- КТ малого таза с внутривенным контрастированием при невозможности выполнения МРТ малого таза;
- эндоректальное УЗИ в дополнение или при невозможности выполнения МРТ малого таза;
- взятие биопсийного материала выполняется только при наличии пальпируемой остаточной опухоли;
- исследование уровня антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в крови, при наличии исходного повышения до начала лечения.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей, а также выявление метастатических опухолей. В заключении МРТ малого таза при наблюдении после завершения химиолучевой терапии следует указывать:

- наличие остаточной опухоли, при ее наличии – обязательно указать изменение размеров в динамике по сравнению с предшествующим исследованием;
- оценить степень фиброзных изменений в структуре опухоли в соответствии с классификацией mrTRG;
- в случае исходного поражения регионарных лимфатических узлов – описать все исходно измененные лимфатические узлы в динамике по сравнению с предшествующим исследованием;
- при выявлении новых лимфатических узлов, подозрительных на метастатическое поражение, – описать в соответствии с правилами, принятыми для первичного стадирования.

## 6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", организуется и оказывается:



- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю "Онкология", обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении или выявлении у пациента рака анального канала врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с раком анального канала.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественного новообразования, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи таких пациентов переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с раком анального канала, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с раком анального канала, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе



высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза рака анального канала (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патологоанатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с раком анального канала, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с раком анального канала, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю "Онкология", определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

- 1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания пациенту специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т.д.) онкологического заболевания.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная и другие виды лучевой терапии, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условиях отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей

онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Известные прогностические факторы при раке анального канала, анального края и перианальной кожи, которые рекомендуется регистрировать, приведены в табл. 2.

Таблица 2. Прогностические факторы при раке анального канала, анального края и перианальной кожи

Категория факторов	Прогностические факторы		
	ассоциированные с опухолью	ассоциированные с пациентом	ассоциированные с окружающей средой
Необходимые для оценки	Критерии T, N, M (по классификации TNM, 8-я редакция)	Наличие ВИЧ-инфекции	Прием лекарственных препаратов, особенно иммуносупрессоров
Дополнительные	Лимфоваскулярная инвазия, периневральное распространение	Локализация первичной опухоли, семейный анамнез, наличие ВПЧ-инфекции	-
Новые и перспективные	Экспрессия p16 в опухоли	Тип ВПЧ-инфекции	-

### Критерии оценки качества медицинской помощи

N	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Проведено патологоанатомическое исследование биопсийного материала с верификацией диагноза до начала лечения, за исключением случаев экстренной хирургии	Да/Нет
2	Проведена химиолучевая терапия в СОД не менее 48 Гр пациентам с раком анального канала стадии T1-2N0-2M0, за исключением случаев экстренного хирургического лечения по поводу острого кровотечения	Да/Нет
3	Проведена химиолучевая терапия в СОД не менее 54 Гр пациентам с раком	Да/Нет

	анального канала стадии T3-4N0-2M0, за исключением случаев экстренного хирургического лечения по поводу острого кровотечения	
4	Решение о проведении хирургического лечения по поводу рецидива/продолженного роста опухоли принято не раньше 26 нед после завершения химиолучевой терапии, за исключением случаев задокументированного прогрессирования опухолевого процесса	Да/Нет
5	Отсутствие запланированных перерывов в курсе химиолучевой терапии (за исключением осложнений не ниже III степени по шкале RTOG или NCI-CTCAE)	Да/Нет
6	Выполнена цилиндрическая (экстралеваторная) брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки при диагностике рецидива/продолженного роста первичной опухоли (кому было показано хирургическое лечение)	Да/Нет
7	Выполнено МРТ малого таза до начала лечения	Да/Нет
8	Выполнено патологоанатомическое исследование операционного материала при проведении хирургического лечения (кому было показано хирургическое лечение)	Да/Нет
9	Проведена оценка осложнений химиолучевой терапии по шкалам RTOG и/или NCI-CTCAE (кому проводилась химиолучевая терапия)	Да/Нет
10	В объем облучения включены паховые лимфатические узлы (кому проводилась химиолучевая терапия)	Да/Нет

### Список литературы

1. Glynne-Jones R., Nilsson P.J., Aschele C., Goh V., Peiffert D., Cervantes A., Arnold D.; European Society for Medical Oncology (ESMO); European Society of Surgical Oncology (ESSO); European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(10): 1165-76.
2. Hoots B.E., Palefsky J.M., Pimenta J.M., Smith J.S. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer* 2009; 124(10): 2375-83.
3. Nelson V.M., Benson A.B. 3rd. Epidemiology of Anal Canal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017; 26(1): 9-15.
4. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
5. Correa J.C., Cummings B., Eason A.M. Anal Cancer. *Surgical Oncology Manual*. Springer, 2016. P. 21-39.
6. Minsky B.D., Guillem J.G. Neoplasms of the anus. *Holland Frei Cancer Medicine* 2016: 1-12.
7. Henkenberens C., Toklu H., Tamme C., Bruns F. Clinical Value of Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCAg) in Anal Cancer – A Single-Center Retrospective Analysis. *Anticancer Res* 2016; 36(6): 3173-7.
8. Williams M., Swampillai A., Osborne M., Mawdsley S., Hughes R., Harrison M., Harvey R., Glynne-Jones R.; Mount Vernon Colorectal Cancer Network. Squamous cell carcinoma antigen: a potentially useful prognostic marker in squamous cell carcinoma of the anal canal and margin. *Cancer* 2013; 119(13): 2391-8.
9. Reginelli A., Granata V., Fusco R., Granata F., Rega D., Roberto L., Pellino G., Rotondo A., Selvaggi F., Izzo F., Petrillo A., Grassi R. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and 3D endoanal ultrasound in detection, staging and assessment post treatment, in

anal cancer. *Oncotarget* 2017; 8(14): 22980-90.

10. Granata V., Fusco R., Reginelli A., Roberto L., Granata F., Rega D., Rotondo A., Grassi R., Izzo F., Petrillo A. Radiological assessment of anal cancer: an overview and update. *Infect Agent Cancer* 2016; 11: 52.

11. Mistrangelo M., Franco P., Testa V., Lesca A., Bell M., Morino M. Sentinel Node Biopsy for Anal Carcinoma. *Clin Oncol* 2017; 2: 1311.

12. Van den Wyngaert T., Strobel K., Kampen W.U., Kuwert T., van der Bruggen W., Mohan H.K., Gnanasegaran G., Delgado-Bolton R., Weber W.A., Beheshti M., Langsteger W., Giammarile F., Mottaghy F.M., Paycha F.; EANM Bone & Joint Committee and the Oncology Committee. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(9): 1723-38.

13. Starck S., Rosendahl L. Comments on Van den Wyngaert et al., The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(12): 2263-4.

14. Glynne-Jones R., Meadows H., Wan S., Gollins S., Leslie M., Levine E., McDonald A.C., Myint S., Samuel L., Sebag-Montefiore D. EXTRA – a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1): 119-26.

15. Meulendijks D., Dewit L., Tomaso N.B., van Tinteren H., Beijnen J.H., Schellens J.H., Cats A. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014; 111(9): 1726-33.

16. Gunderson L.L., Winter K.A., Ajani J.A., Pedersen J.E., Moughan J., Benson A.B. 3rd, Thomas C.R. Jr., Mayer R.J., Haddock M.G., Rich T.A., Willett C.G. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012; 30(35): 4344-51.

17. James R.D., Glynne-Jones R., Meadows H.M., Cunningham D., Myint A.S., Saunders M.P., Maughan T., McDonald A., Essapen S., Leslie M., Falk S., Wilson C., Gollins S., Begum R., Ledermann J., Kadalayil L., Sebag-Montefiore D. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 516-24.

18. Myerson R.J., Garofalo M.C., El Naqa I., Abrams R.A., Apte A., Bosch W.R., Das P., Gunderson L.L., Hong T.S., Kim J.J., Willett C.G., Kachnic L.A. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(3): 824-30.

19. Mitra D., Hong T.S., Horick N., Rose B., Drapek L.N., Blaszkowsky L.S., Allen J.N., Kwak E.L., Murphy J.E., Clark J.W., Ryan D.P., Cusack J.C., Bordeianou L.G., Berger D.L., Wo J.Y. Long-term outcomes and toxicities of a large cohort of anal cancer patients treated with dose-painted IMRT per RTOG 0529. *Adv Radiat Oncol* 2017; 2(2): 110-7.

20. Wright J.L., Patil S.M., Temple L.K., Minsky B.D., Saltz L.B., Goodman K.A. Squamous cell carcinoma of the anal canal: patterns and predictors of failure and implications for intensity-modulated radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(4): 1064-72.

21. Bazan J.G., Hara W., Hsu A., Kunz P.A., Ford J., Fisher G.A., Welton M.L., Shelton A., Kapp D.S., Koong A.C., Goodman K.A., Chang D.T. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 2011; 117(15): 3342-51.

22. Dewas C.V., Maingon P., Dalban C., Petitfils A., Peignaux K., Truc G., Martin E., Khoury C., Dewas S., Cr hange G. Does gap-free intensity modulated chemoradiation therapy provide a greater clinical benefit than 3D conformal chemoradiation in patients with anal cancer? *Radiat Oncol* 2012; 7: 201.

23. Lee A., Albert A., Sheth N., Adedoyin P., Rowley J., Schreiber D. Patterns of care and

outcomes of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy for anal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 623-31.

24. Ghareeb A., Paramasevon K., Mokool P., van der Voet H., Jha M. Toxicity and survival of anal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy. *Ann R Coll Surg Engl* 2019; 101(3): 168-75.

25. Ortholan C., Resbeut M., Hannoun-Levi J.M., Teissier E., Gerard J.P., Ronchin P., Zaccariotto A., Minsat M., Benezery K., Francois E., Salem N., Ellis S., Azria D., Champetier C., Gross E., Cowen D. Anal canal cancer: management of inguinal nodes and benefit of prophylactic inguinal irradiation (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 1988-95.

26. Matthews J.H., Burmeister B.H., Borg M., Capp A.L., Joseph D., Thompson K.M., Thompson P.I., Harvey J.A., Spry N.A. T1-2 anal carcinoma requires elective inguinal radiation treatment – the results of Trans Tasman Radiation Oncology Group study TROG 99.02. *Radiother Oncol* 2011; 98(1): 93-8.

27. Zilli T., Betz M., Bieri S., Ris F., Roche B., Roth A.D., Allal A.S. Elective inguinal node irradiation in early-stage T2N0 anal cancer: prognostic impact on locoregional control.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(1): 60-6.

28. Janssen S., Meier zu Eissen J., Kolbert G., Bremer M., Karstens J.H., Meyer A. Anal cancer treated with radio-chemotherapy: correlation between length of treatment interruption and outcome. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(12): 1421-8.

29. Meyer A., Meier Zu Eissen J., Karstens J.H., Bremer M. Chemoradiotherapy in patients with anal cancer: impact of length of unplanned treatment interruption on outcome. *Acta Oncol* 2006; 45(6): 728-35.

30. Konski A., Garcia M. Jr., John M., Krieg R., Pinover W., Myerson R., Willett C. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1): 114-8.

31. Rao S., Sclafani F., Guren M.G., Adams R.A., Montefiori D., Segelov E., Bryant A., Peckitt C., Roy A., Seymour M.T. InterAACT: a multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naive disease-an international rare cancers initiative (IRCI) trial. *Ann Oncol* 2018; 29.

32. Faivre C., Rougier P., Ducreux M., Mitry E., Lusinchi A., Lasser P., Elias D., Eschwege F. Carcinome pidermo de m tastatique de l"anus: tude r trospective de l'efficacit de l'association de 5-fluorouracile en perfusion continue et de cisplatine [5-fluorouracile and cisplatinum combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer* 1999; 86(10): 861-5.

33. Mondaca S.N., Chatila W.K., Hechtman J.F., Bates D., Cercek A., Segal N.H., Stadler Z.K., Varghese A.M., Berger M.F., Capanu M. FOLFCIS regimen for treatment of cancer of the anal canal. *American Society of Clinical Oncology*, 2018.

34. Kim S., Jary M., Andr T., Vendrely V., Buecher B., Francois E., Bidard F.-C., Dumont S., Samalin E., Peiffert D., Pernot S., Baba-Hamed N., El Hajbi F., Bouch O., Desrame J., Parzy A., Zoubir M., Louvet C., Bachet J.B., Nguyen T., Abdelghani M.B., Smith D., De La Fouchardi re C., Aparicio T., Bennouna J., Gornet J.M., Jacquin M., Bonnetain F., Borg C. Docetaxel, Cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) chemotherapy in the treatment of metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma: a phase II study of French interdisciplinary GERCOR and FFCD groups (Epitopes-HPV02 study). *BMC Cancer* 2017; 17(1): 574.

35. Morris V.K., Salem M.E., Nimeiri H., Iqbal S., Singh P., Ciombor K., Polite B., Deming D., Chan E., Wade J.L., Xiao L., Bekaii-Saab T., Vence L., Blando J., Mahvash A., Foo W.C., Ohaji C., Pasia M., Bland G., Ohinata A., Rogers J., Mehdizadeh A., Banks K., Lanman R., Wolff R.A., Streicher H., Allison J., Sharma P., Eng C. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18(4): 446-53.

36. Ott P.A., Piha-Paul S.A., Munster P., Pishvaian M.J., van Brummelen E.M.J., Cohen R.B., Gomez-Roca C., Ejadi S., Stein M., Chan E., Simonelli M., Morosky A., Saraf S., Emancipator K., Koshiji M., Bennouna J. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017; 28(5): 1036-41.
37. Grifaichi F., Padovani A., Romeo F., Trinca C., Moschetti L., Cortesi E. Response of metastatic epidermoid anal cancer to single agent irinotecan: a case report. *Tumori* 2001; 87(1): 58-9.
38. Lukan N., Strobel P., Willer A., Kripp M., Dinter D., Mai S., Hochhaus A., Hofheinz R.D. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology* 2009; 77(5): 293-9.
39. Barmettler H., Komminoth P., Schmid M., Duerr D. Efficacy of Cetuximab in Combination with FOLFIRI in a Patient with KRAS Wild-Type Metastatic Anal Cancer. *Case Rep Oncol* 2012; 5(2): 428-33.
40. Rogers J.E., Ohinata A., Silva N.N., Mehdizadeh A., Eng C. Epidermal growth factor receptor inhibition in metastatic anal cancer. *Anticancer Drugs* 2016; 27(8): 804-8.
41. Kim D.W., Byer J., Kothari N., Mahipal A., Chang Y.D., Kim R.D. EGFR Inhibitors in Patients with Advanced Squamous Cell Anal Carcinomas: A Single-Institution Experience. *Oncology* 2017; 92(4): 190-6.
42. Mullen J.T., Rodriguez-Bigas M.A., Chang G.J., Barcenas C.H., Crane C.H., Skibber J.M., Feig B.W. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 478-83.
43. Glynne-Jones R., Sebag-Montefiore D., Meadows H.M., Cunningham D., Begum R., Adab F., Benstead K., Harte R.J., Stewart J., Beare S., Hackshaw A., Kadalayil L.; ACT II study group. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 347-56.
44. Cummings B.J., Keane T.J., O'Sullivan B., Wong C.S., Catton C.N. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(5): 1115-25.
45. Schlienger M., Krzisch C., Pene F., Marin J.L., Gindrey-Vie B., Mauban S., Barthelemy N., Habrand J.L., Socie G., Parc R., et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(6): 1141-51.
46. Brown S.R., Skinner P., Tidy J., Smith J.H., Sharp F., Hosie K.B. Outcome after surgical resection for high-grade anal intraepithelial neoplasia (Bowen's disease). *Br J Surg* 1999; 86(8): 1063-6.
47. Marchesa P., Fazio V.W., Oliart S., Goldblum J.R., Lavery I.C. Perianal Bowen's disease: a clinicopathologic study of 47 patients. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(11): 1286-93.
48. Polcz M., Chakravarthy A.B., Bailey C.E. Diagnosis and Management of Perianal Skin Tumors. *Anal Cancer*. Springer, 2019. P. 123-131.
49. Isik O., Aytac E., Brainard J., Valente M.A., Abbas M.A., Gorgun E. Perianal Paget's disease: three decades experience of a single institution. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31(1): 29-34.
50. Kachnic L.A., Winter K., Myerson R.J., Goodyear M.D., Willins J., Esthappen J., Haddock M.G., Rotman M., Parikh P.J., Safran H., Willett C.G. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(1): 27-33.
51. Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L., Pedersen J., Benson A.B. 3rd, Thomas C.R. Jr., Mayer R.J., Haddock M.G., Rich T.A., Willett C. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(16): 1914-21.
52. Yeung R., McConnell Y., Roxin G., Banerjee R., Urgoiti G.B., MacLean A.R., Buie W.D., Mulder K.E., Vickers M.M., Joseph K.J., Doll C.M. One compared with two cycles of mitomycin C in

chemoradiotherapy for anal cancer: analysis of outcomes and toxicity.

Curr Oncol 2014; 21(3): e449-56.

53. Silver J.K., Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. Am J Phys Med Rehabil 2013; 92(8): 715-27.

54. Hijazi Y., Gondal U., Aziz O. A systematic review of prehabilitation programs in abdominal cancer surgery. Int J Surg 2017; 39: 156-62.

55. Gillis C., Li C., Lee L., Awasthi R., Augustin B., Gamsa A., Liberman A.S., Stein B., Charlebois P., Feldman L.S., Carli F. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. Anesthesiology 2014; 121(5): 937-47.

56. Tsimopoulou I., Pasquali S., Howard R., Desai A., Gourevitch D., Tolosa I., Vohra R. Psychological prehabilitation before cancer surgery: a systematic review. Ann Surg Oncol 2015; 22(13): 4117-23.

57. Li P., Fang F., Cai J.X., Tang D., Li Q.G., Wang D.R. Fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for colorectal malignancy: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2013; 19(47): 9119-26.

58. Wren S.M., Martin M., Yoon J. K., Bech F. Postoperative pneumonia-prevention program for the inpatient surgical ward. J Am Coll Surg 2010; 210(4): 491-5.

59. de Almeida E.P.M., de Almeida J.P., Landoni G., Galas F.R.B.G., Fukushima J.T., Fominskiy E., de Brito C.M.M., Cavichio L.B.L., de Almeida L.A.A., Ribeiro U. Jr., Osawa E.A., Diz M.P., Cecatto R.B., Battistella L.R., Hajjar L.A. Early mobilization programme improves functional capacity after major abdominal cancer surgery: a randomized controlled trial.

Br J Anaesth 2017; 119(5): 900-7.

60. Visser W.S., Te Riele W.W., Boerma D., van Ramshorst B., van Westreenen H.L. Pelvic floor rehabilitation to improve functional outcome after a low anterior resection: a systematic review. Ann Coloproctol 2014; 30(3): 109-14.

61. Finnane A., Janda M., Hayes S.C. Review of the evidence of lymphedema treatment effect. Am J Phys Med Rehabil 2015; 94(6): 483-98.

62. Cheville A.L., Kollasch J., Vandenberg J., Shen T., Grothey A., Gamble G., Basford J.R. A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with Stage IV lung and colorectal cancer: a randomized controlled trial. J Pain Symptom Manage 2013; 45(5): 811-21.

63. Jeon J., Sato K., Niedzwiecki D., Ye X., Saltz L.B., Mayer R.J., Mowat R.B., Whittom R., Hantel A., Benson A., Wigler D.S., Atienza D., Messino M., Kindler H., Venook A., Fuchs C.S., Meyerhardt J.A. Impact of physical activity after cancer diagnosis on survival in patients with recurrent colon cancer: Findings from CALGB 89803/Alliance. Clin Colorectal Cancer 2013; 12(4): 233-8.

64. Mustian K.M., Alfano C.M., Heckler C., Kleckner A.S., Kleckner I.R., Leach C.R., Mohr D., Palesh O.G., Peppone L.J., Piper B.F., Scarpato J., Smith T., Sprod L.K., Miller S.M. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. JAMA Oncol 2017; 3(7): 961-8.

65. Kinkead B., Schettler P.J., Larson E.R., Carroll D., Sharenko M., Nettles J., Edwards S.A., Miller A.H., Torres M.A., Dunlop B.W., Rakofsky J.J., Rapaport M.H. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial. Cancer 2018; 124(3): 546-54.

66. Bensadoun R.J., Nair R.G. Low-Level Laser Therapy in the Management of Mucositis and Dermatitis Induced by Cancer Therapy. Photomed Laser Surg 2015; 33(10): 487-91.

67. Mandard A.-M., Dalibard F., Mandard J.-C., Marnay J., Henry-Amar M., Petiot J.-F., Gignoux M. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer 1994; 73(11): 2680-6.

68. Hoffman R., Welton M.L., Klencke B., Weinberg V., Krieg R. The significance of pretreatment



CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(1): 127-31.

69. John M., Pajak T., Flam M., Hoffman J., Markoe A., Wolkov H., Paris K. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996; 2(4): 205-11.

70. Wexler A., Berson A.M., Goldstone S.E., Waltzman R., Penzer J., Maisonet O.G., McDermott B., Rescigno J. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(1): 73-81.

71. Edelman S., Johnstone P.A. Combined modality therapy for HIV-infected patients with squamous cell carcinoma of the anus: outcomes and toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(1): 206-11.

72. Kouloulis V., Plataniotis G., Kouvaris J., Dardoufas C., Gennatas C., Uzunoglu N., Papavasiliou C., Vlahos L. Chemoradiotherapy combined with intracavitary hyperthermia for anal cancer: feasibility and long-term results from a phase II randomized trial. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(1): 91-9.

73. Ott O.J., Schmidt M., Semrau S., Strnad V., Matzel K.E., Schneider I., Raptis D., Uter W., Grtzmann R., Fietkau R. Chemoradiotherapy with and without deep regional hyperthermia for squamous cell carcinoma of the anus. *Strahlenther Onkol* 2019; 195(7): 607-14.

74. Leon O., Guren M., Hagberg O., Glimelius B., Dahl O., Havsteen H., Naucler G., Svensson C., Tveit K.M., Jakobsen A., Pfeiffer P., Wander s E., Ekman T., Lindh B., Balteskard L., Frykholm G., Johnsson A. Anal carcinoma – Survival and recurrence in a large cohort of patients treated according to Nordic guidelines. *Radiother Oncol* 2014; 113(3): 352-8.

75. Freshwater T., Kondic A., Ahamadi M., Li C.H., de Greef R., de Alwis D., Stone J.A. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 43.

76. Marabelle A., Cassier P.A., Fakih M., Kao S., Nielsen D., Italiano A., Guren T.K., van Dongen M.G.J., Spencer K., Bariani G.M., Ascierto P.A., Santoro A., Shah M., Asselah J., Iqbal S., Takahashi S., Piha-Paul S.A., Ott P.A., Chatterjee A., Jin F., Norwood K., Delord J.P. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: results from the non-randomised, multicohort, multicentre, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7(5): 446-54.

77. Bei D., Osawa M., Uemura S., Ohno T., Gobburu J., Roy A., Hasegawa M. Benefit-risk assessment of nivolumab 240 mg flat dose relative to 3 mg/kg Q2W regimen in Japanese patients with advanced cancers. *Cancer Sci* 2020; 111(2): 528-35.

78. De Dosso S., Martin V., Zanellato E., Frattini M., Saletti P. Molecular characterization and response to cetuximab in a patient with refractory squamous cell anal carcinoma. *Tumori* 2010; 96(4): 627-8.

79. Phan L.K., Hoff P.M. Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(3): 395-8.

80. Tabernero J., Pfeiffer P., Cervantes A. Administration of cetuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal cancer: an effective, more convenient alternative to weekly administration? *Oncologist* 2008; 13(2): 113-9.

81. Parikh A.R., Gonzalez-Gugel E., Smolyakova N., Jen M.H., Toms N., Lin Y., Kim J.S., Kopetz S. Efficacy and Safety of Cetuximab Dosing (biweekly vs weekly) in Patients with KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Oncologist* 2022; 27(5): 371-9.

82. Addeo R., Montella L., Mastella A., Vincenzi B., Mazzone S., Ricciardiello F., Del Prete S. Maintenance Therapy with Biweekly Cetuximab: Optimizing Schedule Can Preserve Activity and Improves Compliance in Advanced Head and Neck Cancer. *Oncology* 2018; 95(6): 353-9.

83. Czejka M., Gruenberger B., Kiss A., Farkouh A., Schueller J. Pharmacokinetics of irinotecan in combination with biweekly cetuximab in patients with advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2010; 30(6): 2355-60.

84. Tabernero J., Ciardiello F., Rivera F., Rodriguez-Braun E., Ramos F.J., Martinelli E., Vega-Villegas M.E., Rosell S., Liebscher S., Kisker O., Macarulla T., Baselga J., Cervantes A. Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colorectal cancer: a two-part pharmacokinetic/pharmacodynamic phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2010; 21(7): 1537-45.

## Приложение А1

### Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Гордеев С.С., к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического № 3 проктологического ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

2. Мамедли З.З., к.м.н., заведующий отделения хирургического № 3 проктологического ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

3. Черных М.В., к.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ КиЭР, заведующая отделением радиотерапии, врач-радиотерапевт ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

4. Федянин М.Ю., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России; руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ "ММКЦ Коммунарка" ДЗ г. Москвы.

5. Бесова Н.С., к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

6. Глебовская В.В., д.м.н., старший научный сотрудник отдела лучевой терапии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

7. Карачун А.М., профессор, д.м.н., заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, сотрудник кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

8. Мерзлякова А.М., к.м.н., врач-реабилитолог отделения медицинской реабилитации ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

9. Петров К.С., к.м.н., главный рентгенолог клиники Медскан.рф.

10. Петров Л.О., к.м.н., руководитель отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

11. Рыбаков Е.Г., д.м.н., проф. РАН, руководитель отдела онкопроктологии, ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих" Минздрава России.

12. Сидоров Д.В., д.м.н., заведующий абдоминальным хирургическим отделением хирургического отдела МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

13. Ткачев С.И., профессор, д.м.н., главный научный сотрудник отдела лучевой терапии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

14. Шельгин Ю.А., академик РАН, профессор, д.м.н., президент Общероссийской общественной некоммерческой организации "Ассоциация колопроктологов России", научный руководитель ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих" Минздрава России, главный внештатный специалист колопроктолог Минздрава России.

15. Дрошнева И.В., к.м.н., доцент, заведующая отделением лучевой терапии отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

16. Болотина Л.В., д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

17. Феденко А.А., д.м.н., руководитель отдела лекарственной терапии ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

18. Фалалеева Н.А., заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

19. Филоненко Е.В., заведующий Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

20. Бойко А.В., д.м.н., заведующая отделением лучевой терапии с модификацией, врач-радиотерапевт, профессор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

#### **Блок по организации медицинской помощи:**

1. Невольских А.А., д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

2. Иванов С.А., профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

3. Хайлова Ж.В., к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России.

4. Геворкян Т.Г., заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

Конфликта интересов нет.

Приложение А2

### **Методология разработки клинических рекомендаций**

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-онкологи.
2. Врачи-хирурги.
3. Врачи-радиологи.
4. Врачи-генетики.
5. Врачи-радиотерапевты.
6. Врачи-колопроктологи.
7. Врачи-эндоскописты.
8. Врачи-клинические фармакологи.
9. Специалисты по медицинской реабилитации.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или

	систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица П2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все

рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года, но не чаще 1 раза в 6 мес, с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

**Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

**Режимы системной терапии, применяемые при распространенном/метастатическом раке анального канала**

Режим	Описание
#Паклитаксел** + #карбоплатин** [31]	#Паклитаксел** 80 мг/м <sup>2</sup> 1-часовая инфузия в 1-й, 8-й, 15-й дни, #карбоплатин** 45-минутная инфузия в дозе AUC-5 в 1-й день. Начало очередного курса на 22-й день
#Цисплатин** + #фторурацил** [32]	#Фторурацил** в виде непрерывной в/в инфузии с 1-го по 4-й дни по 1000 мг/м <sup>2</sup> в сутки, #цисплатин** в виде 60-минутной в/в инфузии в дозе 60 мг/м <sup>2</sup> во 2-й день (на фоне в/в гидратации не менее 2,5 л). Начало очередного курса на 22-й день
FOLFCIS <*> [33]	#Цисплатин** 40 мг/м <sup>2</sup> в виде 40-минутной в/в инфузии в 1-й день (на фоне в/в гидратации не менее 2,5 л), кальция фолинат** 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсом #фторурацила** 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией #фторурацила** 2000 мг/м <sup>2</sup> (по 1000 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
mDCF <*> [34]	#Цисплатин** 40 мг/м <sup>2</sup> в виде 40-минутной в/в инфузии в 1-й день (на фоне в/в гидратации не менее 2,5 л), #доцетаксел** 40 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й день, с последующей 46-часовой инфузией #фторурацила** 2400 мг/м <sup>2</sup> (по 1200 мг/м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день
#Ниволумаб** [32]	240 мг или 3 мг/кг в/в капельно 60 мин каждые 2 нед или 480 мг каждые 4 нед
#Пембролизумаб** [33]	200 мг или 2 мг/кг в/в капельно 30 мин каждые 3 нед или 400 мг каждые 6 нед
#Цетуксимаб** [38, 39]	400 мг/м <sup>2</sup> в/в 1-часовая инфузия в 1-й день, далее по 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно (может применяться в монорежиме или с #иринотеканом**). Возможно назначение #цетуксимаба** 500 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 1 раз в 2 нед
#Панитумумаб** [40]	6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 нед (может применяться в монорежиме или с #иринотеканом**)
#Иринотекан** [1, 37]	#Иринотекан** 180 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день. Начало очередного курса на 15-й день

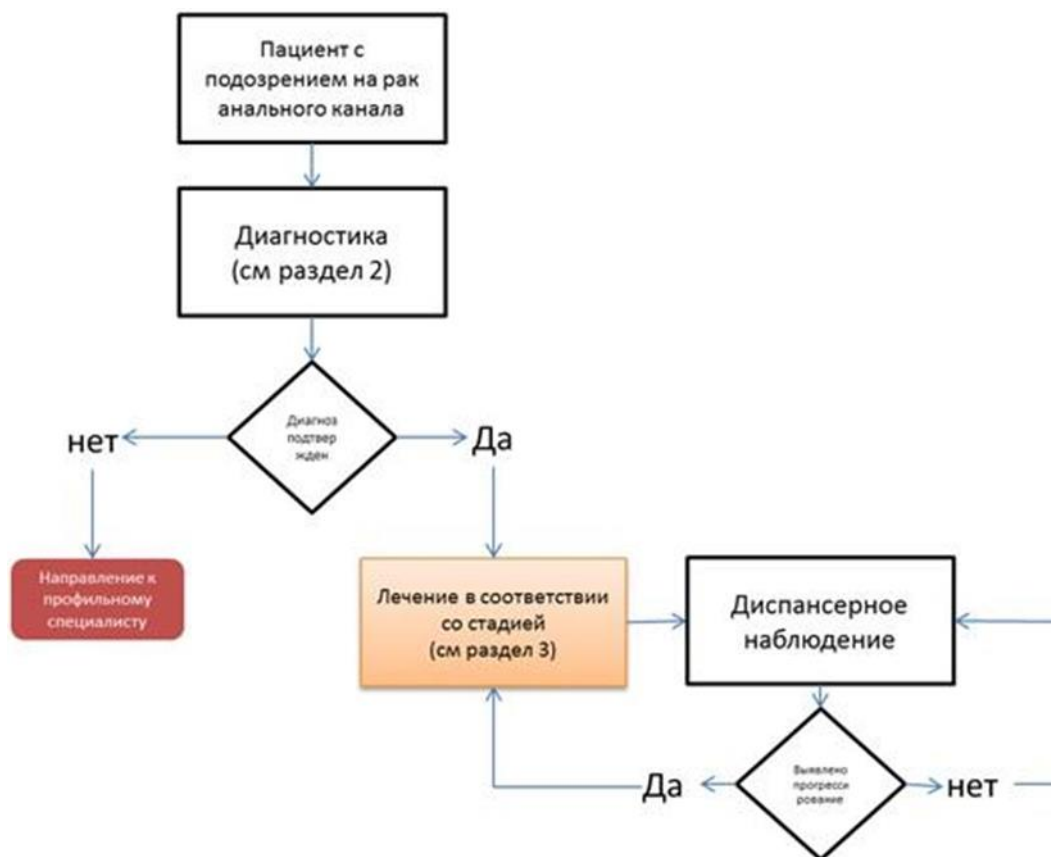
<\*> Режимы характеризуются более высокой, чем #карбоплатин\*\* с #паклитакселом\*\*, частотой развития побочных эффектов.

**План контрольных обследований пациента после завершения лечения**

Методы исследования	Сроки контрольных обследований пациента после завершения лечения, мес.																				
	1-й год			2-й год				3-й год				4-5-й годы				Далее					
	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	
Консультация врача-онколога (сбор жалоб + физикальный осмотр, включая пальцевое ректальное исследование, гинекологический осмотр для женщин)	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x				x
Онкомаркер SCC (при наличии исходного повышения до начала лечения)	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x	-			
УЗИ органов брюшной полости и малого таза			x		x		x		x		x		x		x		x	-			
Рентгенография органов грудной клетки					x				x				x				x	-			
КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием					x				x	-											
МРТ малого таза	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-											

Примечание. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

### Алгоритмы действий врача



Блок-схема диагностики и лечения пациента с плоскоклеточным раком анального канала.

### Информация для пациента

Рекомендуется в качестве источника информации по диагностике, лечению и профилактике рака прямой кишки использовать одобренный профессиональными и пациентскими сообществами источник информации: <http://www.russcpa.ru/patsientam/>.

Рекомендации при осложнениях химиотерапии – связаться с врачом-онкологом.

1. При повышении температуры тела 38°C и выше:

- Начать прием антибиотиков: по назначению врача-онколога.

2. При стоматите:

- Диета – механическое, термическое щажение;

- Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом.

3. При диарее:

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.

- Принимать препараты по назначению врача-онколога.



4. При тошноте:

- Принимать препараты по назначению врача-онколога.

Приложение Г1-ГН

**Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента,  
приведенные в клинических рекомендациях**

Приложение Г1

**Шкала оценки регрессии опухоли по Мандарду**

Название на русском языке: шкала оценки регрессии опухоли по Мандарду.

Оригинальное название: Mandard Tumor Regression Grade (TRG).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Mandard A.-M., Dalibard F., Mandard J.-C., Marnay J., Henry-Amar M., Petiot J.-F., Gignoux M. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer 1994; 73(11): 2680-6 [67].

Тип: шкала оценки.

Назначение: морфологическая оценка эффекта лекарственного и лучевого лечения.

Содержание (шаблон) и Ключ (интерпретация):

Критерии степени оценки регрессии опухоли в ответ на лечение по Mandard:

I степень регрессии опухоли (полная регрессия) (TRG1) – отсутствие опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли (возможно отсутствие фиброза).

II степень регрессии опухоли (TRG2) – сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений.

III степень регрессии опухоли (TRG3) – большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза.

IV степень регрессии опухоли (TRG4) – опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями.

V степень регрессии опухоли (TRG5) – отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза.

Пояснения: отсутствуют.

Приложение Г2

**Общие критерии токсичности группы радиационной терапии в онкологии**

Название на русском языке: общие критерии токсичности группы радиационной терапии в онкологии.

Оригинальное название: RTOG Cooperative Group Common Toxicity Criteria.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

<https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/CooperativeGroupCommonToxicityCriteria.aspx>;

<https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMor>

idityScoringSchema.aspx.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка степени выраженности побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии.

Содержание (шаблон) и Ключ (интерпретация):

### Шкала оценки острых осложнений лучевой терапии RTOG (выборочные параметры)

Орган/ткань	Степень				
	0	I	II	III	IV
КОЖА	Без изменений	Фолликулярная, слабая или неотчетливая эритема, потеря волос, сухая десквамация кожи, сниженное потоотделение	Яркое покраснение кожи, кожа легко травмируется, очаговый влажный эпидермит с десквамацией, умеренный отек	Сливной влажный эпидермит за пределами кожных складок, отек кожи, оставляющий ямку после надавливания	Изъязвление, кровотечение, некроз кожи
СЛИЗИСТЫЕ	Без изменений	Отек слизистой, умеренная боль, не требующая обезболивания	Очаговый мукозит со слизисто-геморрагическим отделяемым, умеренная боль, требующая регулярного использования анальгетиков	Сливной фибринозный мукозит, вызывающий выраженные боли, которые могут требовать назначения наркотических анальгетиков	Изъязвление, кровотечение, некроз слизистой
ВЕРХНИЕ ОТДЕЛЫ ЖКТ	Без изменений	Анорексия с потерей $\leq 5\%$ веса относительно веса на момент начала лечения/тошнота, не требующая антиэметической терапии/дискомфорт в животе, не требующий терапии парасимпатолитиками или анальгетиками	Анорексия с потерей $\leq 15\%$ веса относительно веса на момент начала лечения, тошнота и/или рвота, требующие антиэметической терапии, боль в животе, требующая назначения анальгетиков	Анорексия с потерей $> 15\%$ веса относительно веса на момент начала лечения или требующая питания через назогастральный зонд или парентерального питания. Тошнота и/или рвота, требующие питания через назогастральный зонд или парентерального питания, выраженные боли в	Илеус, кишечная непроходимость, перфорация, кровотечение, требующее переливания крови, некупирующаяся боль, необходимость интубации, формирования стомы

				животе несмотря на сопроводительную терапию, гематемизис, мелена, вздутие живота (перерастянутые петли кишки на обзорном снимке)	
НИЖНИЕ ОТДЕЛЫ ЖКТ, ВКЛЮЧАЯ ТАЗ	Без изменений	Учащение дефекации или другие изменения, не требующие медикаментозной терапии/дискомфорт в области прямой кишки, не требующий использования анальгетиков	Диарея, требующая назначения терапии парасимпатолитиками, выделение слизи, не требующее использования гигиенических прокладок/боли внизу живота, требующие обезболивания	Диарея, требующая парентерального питания, обильное отделение крови и слизи с калом, требующие использования гигиенических прокладок, вздутие живота (перерастянутые петли кишки на обзорном снимке)	Кишечная непроходимость, развитие свища, перфорации, кровотечения, требующего переливания крови, некупирующаяся боль, необходимость интубации, формирования стомы
МОЧЕПОЛОВЫЕ	Без изменений	Учащение мочеиспускания или никтурия с удвоением частоты мочеиспускания по сравнению с исходным состоянием, дизурия и императивные позывы, не требующие медикаментозного лечения	Учащение мочеиспускания или никтурия с частотой менее 1 раза в час. Дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, спазмы мочевого пузыря, требующие использования локальных анестетиков (например, пиридиум)	Учащение мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия каждый час или чаще, дизурия, боли внизу живота или спазмы мочевого пузыря, требующие регулярного использования наркотических анальгетиков, гематурия с выделением сгустков крови	Гематурия, требующая переливания крови, острая задержка мочи, не связанная с прохождением сгустков, изъязвление, некроз
СЕРДЦЕ	Без изменений	Бессимптомные, не объективные изменения на ЭКГ или изменения перикарда без	Появление симптомов с изменениями на ЭКГ и радиологическими признаками застойной сердечной недостаточности или	Застойная сердечная недостаточность, болезни перикарда, отвечающие на медикаментозное лечение	Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия,

		данных за развитие застойной сердечной недостаточности	изменений перикарда/лечение не требуется		болезни перикарда, аритмии, не купирующиеся медикаментозно
ЦНС	Без изменений	Нормальный функциональный статус (пациент может работать) с минимальными неврологическими изменениями, не требует медикаментозного лечения	Неврологические изменения, требующие лечения в домашних условиях/может потребоваться помощь по уходу/лечение с использованием стероидных препаратов/может потребоваться лечение с использованием препаратов для лечения эпилепсии	Неврологические изменения, требующие госпитализации на начальном этапе лечения	Серьезные неврологические нарушения, включая паралич, кому, припадки более 3 в неделю на фоне медикаментозного лечения, необходимость госпитализации
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ WBC (x1000)	$\geq 4,0$	3,0 – < 4,0	2,0 – < 3,0	1,0 – < 2,0	< 1,0
ТРОМБОЦИТЫ (x1000)	$\geq 100$	75 – < 100	50 – < 75	25 – < 50	< 25 или спонтанные кровотечения
НЕЙТРОФИЛЫ	$\geq 1,9$	1,5 – < 1,9	1,0 – < 1,5	0,5 – < 1,0	< 0,5 или сепсис
ГЕМОГЛОБИН (HGB, %)	> 11	11 – 9,5	< 9,5 – 7,5	< 7,5 – 5,0	-
ГЕМАТОКРИТ (%)	$\geq 32$	28 – < 32	< 28	Необходимо переливание крови	-

### Шкала оценки поздних осложнений лучевой терапии RTOG (выборочные параметры)

Орган/ткань	Степень					
	0	I	II	III	IV	V
КОЖА	Нет	Легкая атрофия,	Очаговая атрофия,	Выраженная атрофия, крупная	Изъязвление	

		пигментация, частичная потеря волос	умеренная телеангиэктазия, полная потеря волос	телеангиэктазия		
ПОДКОЖНАЯ ТКАНЬ	Нет	Легкая индурация (с развитием фиброза) и потеря слоя подкожной жировой клетчатки	Умеренный, но бессимптомный фиброз Легкое сморщивание < 10% в линейном измерении	Выраженная индурация и потеря подкожной ткани Выраженное сморщивание > 10% в линейном измерении	Некроз	
СЛИЗИСТЫЕ	Нет	Легкая атрофия и сухость	Умеренная атрофия и телеангиэктазия Небольшое количество слизи	Выраженная атрофия, полная сухость Тяжелая телеангиэктазия	Изъязвление	
СПИННОЙ МОЗГ	Нет	Умеренная форма синдрома Лермитта	Тяжелая форма синдрома Лермитта	Объективные неврологические находки на уровне или ниже уровня лечения спинного мозга	Моно-, пара-, квадроплегия	
ТОНКАЯ/ТОЛСТАЯ КИШКА	Нет	Умеренная диарея Умеренные спазмы Частота дефекаций до 5 раз в сутки Небольшие выделения крови и слизи из прямой кишки	Умеренная диарея с частотой стула > 5 раз в день Избыточное выделение слизи из прямой кишки, периодическое выделение крови	Непроходимость или кровотечение, требующие проведения хирургического вмешательства	Некроз/перфорация/свищ	Смерть, напрямую связанная с осложнениями лучевой терапии
МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ	Нет	Небольшая атрофия эпителия Небольшая телеангиэктазия (микрогематурия)	Умеренное учащение мочеиспускания Генерализованная телеангиэктазия Преходящая макрогематурия	Тяжелое учащение мочеиспускания и дизурия Тяжелая генерализованная телеангиэктазия (часто с петехиями) Частая гематурия Уменьшение объема мочевого пузыря (< 150 см <sup>3</sup> )	Некроз/сокращенный мочевой пузырь (объем менее <100 см <sup>3</sup> ) Тяжелый геморрагический цистит	
КОСТИ	Нет	Бессимптомн	Умеренная боль	Выраженная боль	Некроз/спонт	

		ые изменения Отсутствие изменения роста Снижение плотности костной ткани	Нарушение роста Неравномерный склероз костной ткани	Полное прекращение роста кости Плотный склероз костей	анные переломы	
СУСТАВ Ы	Нет	Умеренное ограничение подвижности суставов Небольшое ограничение движений	Выраженное ограничение подвижности Преходящая или выраженная боль в суставах Выраженное ограничение движений	Тяжелое ограничение подвижности суставов Боль с тяжелым ограничением движений	Некроз/полна я фиксация	

Пояснения: отсутствуют.

Приложение ГЗ

### Общие критерии токсичности Национального института рака США

Название на русском языке: общие критерии токсичности Национального Института Рака США.

Оригинальное название: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50);

[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка степени выраженности побочных эффектов лекарственного и химиолучевого лечения.

Содержание (шаблон) и Ключ (интерпретация):

### Международная шкала токсичности NCI-CTCAE v5.0 (избранные параметры)

Побочный эффект	Степень				
	I	II	III	IV	V
Осложнения со стороны системы крови					
Анемия	Нб ниже нормы, но > 10,0 г/дл	Нб 8,0-10,0 г/дл	Нб < 8,0 г/дл, показано переливание крови	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной	Смерть

				коррекции	
Фебрильная нейтропения	-	-	АЧН < 1000/мм <sup>3</sup> Однократный подъем температуры > 38,3 °С или подъем > 37 °С > 1 ч	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы					
Острый коронарный синдром	-	Симптоматический, нарастающая стенокардия, нет повышения сердечных ферментов, гемодинамика стабильная	Симптоматический, нестабильная стенокардия и/или инфаркт миокарда, повышение сердечных ферментов, гемодинамика стабильная	Симптоматический, нестабильная стенокардия и/или инфаркт миокарда, повышение сердечных ферментов, гемодинамика нестабильная	Смерть
Осложнения со стороны ЖКТ					
Боль в животе	Невыраженная боль	Умеренная боль, ограничивает обследование	Выраженная боль, ограничивает самообслуживание		
Парапроктит	Бессимптомный, не требует дополнительных лечебных или диагностических процедур	Наличие симптомов, изменение функции ЖКТ	Выраженное изменение функции ЖКТ, требуется госпитализация, плановое хирургическое лечение	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Прямокишечное кровотечение	Умеренное, не требует медицинского вмешательства	Выраженные симптомы, требуется медицинское вмешательство или коагуляция	Требуется переливание крови, радиологическое, эндоскопическое или плановое хирургическое лечение	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Мукозит анального канала	Бессимптомный, не требует медицинского вмешательства	Наличие симптомов, ограничивает инструментальное обследование	Выраженные симптомы, ограничивают самообслуживание	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Некроз анальной	-	-	Требуется госпитализация,	Развитие жизнеугрожающего	Смерть

области			парентеральное питание, радиологическое, эндоскопическое или хирургическое лечение	состояния, требующего немедленной коррекции	
Боль в области заднего прохода	Невыраженная боль	Умеренная боль, ограничивает обследование	Выраженная боль, ограничивает самообслуживание	-	-
Стриктура анального канала	Бессимптомная, не требует медицинского вмешательства	Наличие симптомов, изменение функции ЖКТ	Выраженное изменение функции ЖКТ, требуется госпитализация, плановое хирургическое лечение, парентеральное питание	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Язва анального канала	Бессимптомная, не требует медицинского вмешательства	Наличие симптомов, изменение функции ЖКТ	Выраженное изменение функции ЖКТ, требуется госпитализация, плановое хирургическое лечение, парентеральное питание	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Асцит	Бессимптомный, не требует медицинского вмешательства	Наличие симптомов, требуется медицинское вмешательство	Выраженные симптомы, требуется инвазивное медицинское вмешательство	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Вздутие живота	Нет изменений функционирования ЖКТ или питания	Изменение функций ЖКТ, характера питания	-	-	-
Колит	Бессимптомный, требует только наблюдения	Боль в животе, наличие крови или слизи в кале	Выраженная боль в животе, изменение режима дефекации, требуется медикаментозная коррекция, явления	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть



			перитонизма		
Толстокишечный свищ	Бессимптомный, требует только наблюдения	Изменение функций ЖКТ	Выраженное изменение функции ЖКТ, требуется госпитализация, плановое хирургическое лечение, парентеральное питание	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Толстокишечное кровотечение	Умеренное, не требует медицинского вмешательства	Выраженные симптомы, требуется медицинское вмешательство или коагуляция	Требуется переливание крови, радиологическое, эндоскопическое или плановое хирургическое лечение	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Запор	Случайные или непостоянные симптомы, нерегулярное использование слабительных или клизм	Постоянные симптомы, регулярное использование слабительных или клизм, ограничивает возможности инструментального обследования	Требуется механическая эвакуация кишечного содержимого, ограничивает самообслуживание	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Диарея	Повышение частоты стула менее чем на 4 раза в сутки/умеренное увеличение суточного количества отделяемого по стоме	Учащение стула на 4-6 раз по сравнению с нормальным/выраженное увеличение количества суточного отделяемого по стоме	Учащение стула более чем на 7 раз по сравнению с нормальным, недержание стула/крайне выраженное увеличение количества суточного отделяемого по стоме Ограничение самообслуживания, необходимость госпитализации	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Энтероколит	Бессимптомный, требуется	Боль в животе, кровь и слизь в	Тяжелая или постоянная боль в	Развитие жизнеугрожающего	Смерть

	только наблюдение	кале	животе, лихорадка, явления перитонизма	состояния, требующего немедленной коррекции	
Недержание кала	Непостоянное использование прокладок	Регулярное использование прокладок	Выраженные симптомы, требуется плановое хирургическое лечение	-	-
Парез желудка	Слабо выраженная тошнота, раннее насыщение, вздутие живота; возможность адекватного питания при регулярной диете	Умеренные симптомы Возможность адекватного питания только при изменении диеты и образа жизни, необходимость медикаментозной коррекции	Потеря массы тела, отсутствие эффекта от медикаментозного лечения, невозможность перорального питания	-	-
Тошнота	Потеря аппетита без изменения характера питания	Снижение количества употребляемой пищи без значительной потери веса и дегидратации	Неадекватное употребление калорий/жидкости, необходимость парентерального питания или госпитализации	-	-
Проктит	Дискомфорт в области прямой кишки, лечение не требуется	Наличие симптомов, периодическое выделение крови и слизи, боли в области заднего прохода, необходимо медицинское вмешательство, ограничение инструментальных методов исследования	Выраженные симптомы, тенезмы, недержание кала, императивные позывы в туалет, ограничение самообслуживания	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Рвота	1-2 эпизода в день с промежутком не менее 5 мин	3-5 эпизодов в день с промежутком не менее 5 мин	6 и более эпизодов в день с промежутком не менее 5 мин,	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего	Смерть

			необходимость госпитализации и парентерального питания	немедленной коррекции	
<b>Общие нарушения</b>					
Лихорадка	38-39 °С	39-40 °С	Более 40 °С в течение менее 24 ч	Более 40 °С длительностью более 24 ч	Смерть
<b>Иммунологические нарушения</b>					
Аллергические реакции	Преходящее покраснение или сыпь, лихорадка < 38 °С, лечение не требуется	Требуется лечение или прекращение инфузии, быстрый ответ на симптоматическое лечение, рекомендуется профилактическое лечение < 1 дня	Длительное персистирование симптомов, необходимость госпитализации	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
<b>Ятрогенные повреждения</b>					
Интраоперационное повреждение органа ЖКТ	Показано первичное ушивание поврежденного органа/структуры	Требуется резекция поврежденного органа/структуры	Требуется полное удаление поврежденного органа/структуры	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Отсроченные лучевые кожные реакции	Слабое воспаление или десквамация	Умеренно выраженное воспаление, влажная десквамация, умеренный отек, преимущественно в области складок кожи	Влажная десквамация за пределами складок кожи, кровоточивость при легком повреждении	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
<b>Изменение лабораторных и других измеримых показателей</b>					
Повышение АЛТ	До 3,0 нормы	3,0-5,0 нормы	5,0-20,0 нормы	> 20 норм	-
Повышение АСТ	До 3,0 нормы	3,0-5,0 нормы	5,0-20,0 нормы	> 20 норм	-
Повышение билирубина	До 1,5 нормы	1,5-3,0 нормы	3,0-10,0 нормы	> 10 норм	-
Повышение	До 1,5 нормы	1,5-3,0 нормы	3,0-6,0 нормы	> 6 норм	-

креатинина					
Нейтропения	Снижение до 1500/мм <sup>3</sup>	1000-1500/мм <sup>3</sup>	500-1000/мм <sup>3</sup>	< 500/мм <sup>3</sup>	
Тромбоцитопения	До 75 000/мм <sup>3</sup>	50000-75000/мм <sup>3</sup>	25000-50000/мм <sup>3</sup>	< 25000/мм <sup>3</sup>	-
Снижение мочевыделения	-	-	Олигурия (< 80 мл за 8 ч)	Анурия (< 240 мл за 24 ч)	-
Потеря массы тела	На 5-10% от исходной, лечение не требуется	10-20% от исходной, рекомендуется нутритивная поддержка	> 20% от исходной, рекомендуется парентеральное питание	-	-
Лейкопения	До 3000/мм <sup>3</sup>	2000-3000/мм <sup>3</sup>	1000-2000/мм <sup>3</sup>	< 1000/мм <sup>3</sup>	-
Изменения со стороны нервной системы					
Периферическая моторная нейропатия	Бессимптомная, требуется только наблюдение	Умеренные симптомы, ограничивают инструментальное обследование	Тяжелые симптомы, ограничивают самообслуживание	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Периферическая сенсорная нейропатия	Бессимптомная, потеря глубоких сухожильных рефлексов или парестезии	Умеренные симптомы, ограничивают инструментальное обследование	Тяжелые симптомы, ограничивают самообслуживание	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть
Изменения со стороны мочевыделительной системы					
Цистит (неинфекционный)	Микрогематурия/минимальное учащение мочеиспускания/дизурия/никтурия	Умеренная гематурия/умеренное учащение мочеиспускания, его императивность/дизурия/никтурия/показана установка мочевого катетера или ирригация мочевого пузыря	Макрогематурия, необходимость в/в инфузий/переливания крови, радиологического, эндоскопического или планового хирургического лечения	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть

Пояснения: отсутствуют.

Новые, изданные в 2020-2023 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.

Интернет-ссылка:

[http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie\\_rekomendacii\\_protokolny\\_lechenija/54](http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokolny_lechenija/54).



Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.

---