

Успешное лечение больной плоскоклеточным раком прямой кишки. Клиническое наблюдение

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Н.Ф. Орел, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, В.В. Глебовская,
Ю.М. Тимофеев, А.О. Атрощенко, А.И. Овчинникова, А.В. Налбандян
ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вячеслав Афандиевич Алиев afandi@inbox.ru

В статье представлены отдаленные результаты консервативного лечения больной, страдающей эктопической формой плоскоклеточного рака, локализовавшегося в верхнеампулярном отделе прямой кишки (на 12 см). Плоскоклеточный рак прямой кишки — редкое заболевание, описано всего 73 наблюдения, и только в англоязычной литературе. Пациентке проводилась разработанная в клинике схема химиолучевой терапии. Удалось достичь полной резорбции опухоли и избежать хирургического лечения. При 4-летнем периоде наблюдения нет данных за прогрессирование заболевания при хорошем качестве жизни пациентки.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак прямой кишки, химиолучевая терапия, блеомицин, цисплатин

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-54-58

Successful treatment of squamous-cell rectal cancer: a case report

Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, N.F. Orel, V.A. Aliyev, S.S. Gordeev, V.V. Glebovskaya,
Yu.M. Timofeev, A.O. Atroshchenko, A.I. Ovchinnikova, A.V. Nalbandyan

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Long-term results of conservative squamous-cell rectal cancer treatment (12 cm above anal verge) are presented in the article. Squamous-cell rectal cancer is a rare disease with only 73 cases described in the literature. Patient received a novel chemoradiotherapy scheme. Complete response was achieved and no surgery performed. Patient is disease-free and has good quality of life with 4 years followup.

Key words: squamous-cell rectal cancer, chemoradiotherapy, bleomycin, cisplatin

Ежегодная заболеваемость плоскоклеточным раком анального канала во всем мире составляет 1 на 100 тыс. человек, но с каждым годом данный показатель увеличивается. Чаще страдают лица старше 50 лет, в основном женщины. Известно, что инфицирование вирусом папилломы человека типов 16, 18, 31, 33 влияет на развитие плоскоклеточного рака [1–5]. В США ежегодно заболевают около 6000 человек, при этом заболеваемость за последние 5 лет выросла более чем в 1,5 раза [6].

В прямой кишке в норме нет плоского эпителия, и все случаи плоскоклеточного рака данной локализации следует рассматривать как эктопические. В 1919 г. М. Schmidtman впервые описал плоскоклеточный рак ободочной кишки [7], а плоскоклеточный рак прямой кишки впервые был описан Т.С. Раифорд в 1933 г. [8]. С того времени в англоязычной литературе существует всего 73 наблюдения плоскоклеточного рака, локализованного именно в прямой кишке [9].

На протяжении начала XX века основным методом лечения плоскоклеточного рака анального канала являлся хирургический. Всем пациентам выполнялась брюшно-промежностная экстирпация прямой

кишки, приводившая к инвалидизации больных и тяжелой психологической и социальной реабилитации [10]. Первые попытки применения лучевой терапии при этом заболевании датированы серединой XX века. Развитие радиологии, создание современных лучевых установок, появление противоопухолевых химиопрепаратов произвели революцию в лечении плоскоклеточного рака анального канала. Современные схемы химиолучевой терапии позволяют провести органосохраняющее лечение у большинства пациентов [11, 12]. Применение химиопрепаратов усиливает не только канцероцидный эффект лучевой терапии, но и воздействует на микрометастазы в регионарные лимфатические узлы. Возможность применения аналогичных лечебных подходов у больных плоскоклеточным раком прямой кишки на данный момент не изучена.

Клиническое наблюдение

В феврале 2011 г. в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в отделение проктологии обратилась **больная К.** 60 лет с диагнозом «плоскоклеточный рак прямой кишки» (на 12 см) T4NxM0; IIIa (стадирование опухолевого про-

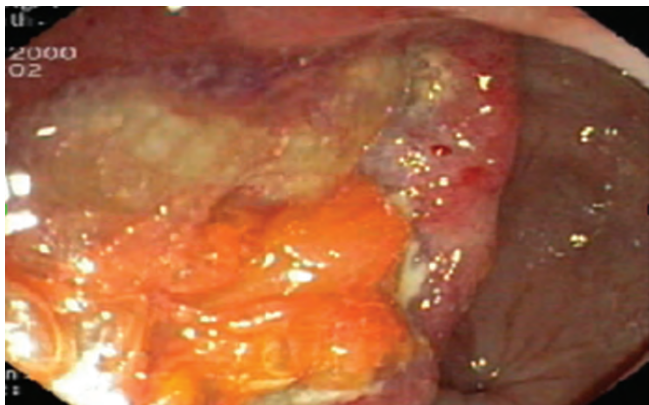


Рис. 1. Колоноскопия до лечения

цесса выполнялось по системе TNM (7-я редакция)) (код по МКБ-10 C21.1).

Из анамнеза: больна с октября 2011 г., когда впервые отметила появление болей в поясничной области и промежности. При обследовании по месту жительства (Республика Башкортостан) выявлена опухоль малого таза, больная направлена в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» для дообследования.

При комплексном обследовании: при пальпации живот обычных размеров, опухолевые образования через переднюю брюшную стенку не пальпируются, паховые лимфатические узлы не увеличены; **per rectum:** перианальная область не изменена, тонус сфинктера повышен (гипертонус), анальный канал без особенностей, на высоте пальца (7 см) внутрикишечных новообразований не выявлено, однако пресакрально пальпируется резко болезненное, подвижное опухолевое образование; по данным **ректороманоскопии и колоноскопии:** на расстоянии 12 см от переходной анальной складки по задней полуокружности определяется блюдцеобразная, неправильной округлой формы опухоль размерами $2,0 \times 3,0$ см, красноватой окраски, плотной консистенции с приподнятыми инфильтрированными краями, вдавлением и некротическим налетом в центре, весь ампулярный отдел прямой кишки сдавлен извне (рис. 1); **ирригоскопия:** в проекции среднеампулярного отдела прямой кишки определяется дефект наполнения размерами 3×2 см.

По данным ультразвуковой и компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза: в печени очаговых проявлений не обнаружено, забрюшинные лимфатические узлы не увеличены; по заднелевой полуокружности на границе средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки определяется опухолевое образование размерами $3,3 \times 1,8 \times 4,1$ см, на этом уровне дифференцировка анатомических слоев стенки кишки нарушена, стенка кишки утолщена до 3,2 см, наружный контур нечеткий, фрагментарный, нельзя исключить выход опухоли за пределы кишечной стенки, сфинктеры анального канала дифференцируются. В параректальной клетчатке увеличенных и патологически измененных лимфатических узлов не выявлено.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза: в клетчатке дугласова пространства центрально справа выявлено мягкотканное объемное образование неправильной округлой формы с бугристыми четкими контурами, общими размерами $33,4 \times 28,9$ см, интимно прилежащее к внутренней поверхности крестца, без признаков прорастания, опухоль инфильтрирует заднюю стенку прямой кишки в дистальной трети вплоть до слизистой по переднему контуру слева. Перифокальные ткани с признаками отека (рис. 2). **При биопсии опухоли:** в материале фрагменты слизистой оболочки толстой кишки, в собственной пластинке которой имеются комплексы низкодифференцированного рака солидного строения. Для уточнения гистогенеза опухоли проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CK20, Cdx2, CK5/14, p63, PR, PR: опухолевые клетки диффузно экспрессируют CK5/14 и p63, реакции с остальными маркерами отрицательны, морфоиммуногистохимические характеристики опухоли соответствуют низкодифференцированному плоскоклеточному раку без ороговения.

Опухолевые маркеры от 16.12.2011: раково-эмбриональный антиген (РЭА) — 1,87 нг/мл (N — 2,5 нг/мл); CA19-9 — 7,91 Е/мл (N — 37,0 Е/мл); SCC — 5,5 нг/мл (N — 1,5 нг/мл).

Учитывая атипичное расположение опухоли, для исключения метастатического поражения больной вы-

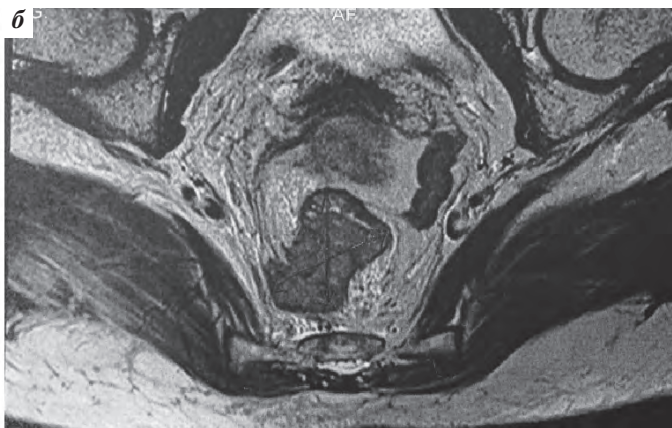
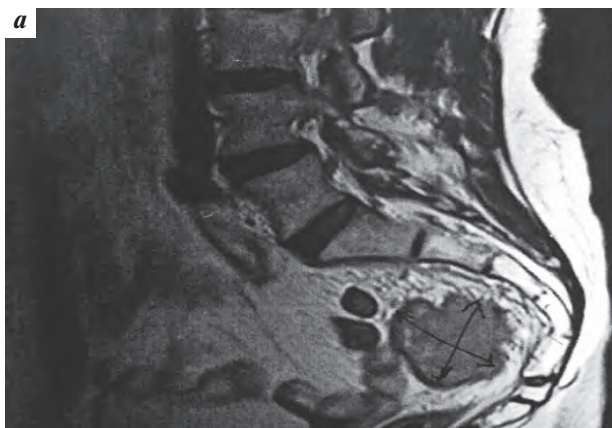


Рис. 2. МРТ малого таза до лечения: а — сагиттальный срез; б — трансверсальный срез

полнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки, пункция заднего свода влагалища и взяты смывы с брюшной полости, по результатам которых других очагов опухолевого поражения не обнаружено. При МРТ брюшной полости, ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости, рентгенографии грудной клетки данных за наличие отдаленных метастазов не выявлено. В клинике проведен мультидисциплинарный консилиум с участием хирурга-онкопроктолога, лучевого терапевта, химиотерапевта. Учитывая нетипичную локализацию плоскоклеточного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки, больной решено провести терморадиохимиотерапию по разработанной в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» оригинальной методике лечения рака анального канала («Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала», патент РФ № 2427399, 2011 г.). С 16.02.2012 по 10.03.2012 больной проведена дистанционная лучевая терапия с использованием технологии IMRT (intensity modulated radiation therapy).

Дистанционная лучевая терапия проводилась ежедневно, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 40–44 Гр на зону регионарного метастазирования, включая первичную опухоль, СОД 52 Гр на первичную опухоль. Дистанционная лучевая терапия начиналась с объемного 3D-планирования и выполнялась по технологии конформной лучевой терапии (3D CRT). Точность воспроизведения условий лучевой терапии контролировалась 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). В рамках изучения новых радиомодифицирующих агентов нами использовались радиомодификаторы: 3 сеанса чрескожной ультразвукоочастотной гипертермии и внутривидеальное введение метронидазола в дозе 10 мг/м² (2 введения) в составе полимерной композиции.

Согласно протоколу лечения, лучевая терапия сопровождалась химиотерапией с использованием препаратов: цисплатин 20 мг/м² в/в дни 1, 3, недели 1–4 (всего 8 введений СД — 240 мг), блеомицин 15 мг в/м в дни 2, 4 недели 1–4 (всего 8 введений СД — 120 мг). На фоне проводимой терапии отмечались явления гематологической токсичности III степени, проктит II степени. В отделении проводилась сопроводительная терапия с положительной динамикой. После 2-недельного перерыва проведен 2-й этап лучевой терапии с РОД 2 Гр до СОД 72 Гр за 2 этапа лечения. Однако решено отказаться от химиотерапии, учитывая зарегистрированную ранее лейкоцитопению III степени. Осложнений не зарегистрировано.

При контрольном обследовании через 1 мес после проведенного лечения отмечена выраженная положительная динамика: по данным МРТ органов брюшной полости и малого таза — уменьшение размеров опухоли с 33,4 × 23,8 см до 1,7 × 1,5 см (рис. 3); при ирригоско-

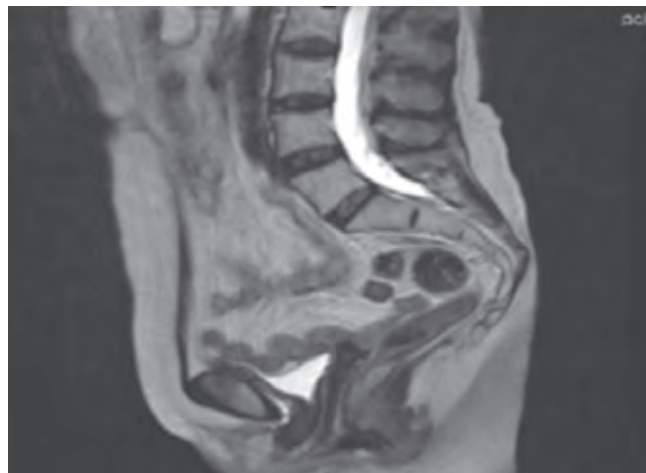


Рис. 3. МРТ малого таза через 1 мес после проведенного лечения



Рис. 4. Колоноскопия после лечения

пии протяженность опухолевого поражения уменьшилась с 3 × 2 см до 1,0 × 1,2 см; при видеоколоноскопии на расстоянии 12 см от переходной анальной складки в области ранее определяемой опухоли визуализируется рубец звездчатой формы с конвергенцией к нему складок, слизистая прямой кишки розовой окраски, эластичные (рис. 4). Учитывая выраженную положительную динамику, отсутствие убедительных данных о наличии остаточной опухолевой ткани, было принято решение о динамическом наблюдении пациентки.

Пациентка регулярно проходила контрольные обследования в нашем центре. Каждые 3 мес в течение первых 2 лет, далее — каждые 6 мес выполнялись пальцевое ректальное исследование, видеоректоскопия, МРТ малого таза, УЗИ органов брюшной полости и малого таза. Данных за прогрессирование заболевания не было. По данным УЗИ, компьютерной томографии брюшной полости, диффузионно-взвешенной МРТ малого таза от ноября 2014 г. признаков заболевания не выявлено: в стенке прямой кишки фиброзные изменения, без гиперинтенсивного сигнала, в стенках анального канала и верхне-, средне-, нижнеампулярных отделах без дополнительных образо-

ваний. Дифференцировка анатомических слоев не нарушена. Наружный и внутренний сфинктеры дифференцируются. В параректальной клетчатке увеличение лимфатических узлов отсутствует; в малом тазу без дополнительных образований.

Обсуждение

Впервые схему комбинированной химиолучевой терапии при плоскоклеточном раке анального канала предложил Norman D. Nigro в 1974 г., который в качестве химиотерапии использовал 2 препарата (митомин С и 5-фторурацил). Автор впервые продемонстрировал возможность полной резорбции опухоли после химиолучевого лечения: все 28 пациентов в его исследовании были оперированы, но только у 16 была обнаружена остаточная опухоль. В дальнейшем данная схема стала «золотым стандартом» лечения плоскоклеточного рака в большинстве стран мира, а показания к хирургическому лечению прогрессивно снижались [13]. В последующем схема модифицировалась и улучшалась прежде всего за счет совершенствования лучевого оборудования, отказа от перерывов в курсе лечения и повышения дозы лучевой терапии, разработок индивидуальных программ лечения в зависимости от исходной стадии заболевания, что в итоге позволило достичь частоты полных ответов практически у 95 % пациентов [14]. Тем не менее общая концепция и схема химиотерапии остаются неизменными практически 40 лет.

В 1990 г. в отделении онкопроктологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» была разработана схема химиолучевой терапии с использованием локальной гипертермии, метронидазола в составе полимерной композиции, химиотерапии цисплатином и блеомицином. По данным ретроспективного исследования, этот метод позволяет провести органосохраняющее лечение у 93,6 % пациентов [15]. В рассматриваемом клиническом наблюдении мы также использовали эту схему, исходя из накопленного опыта лечения больных раком анального канала. Нам удалось продемонстрировать возможность использования аналогичных подходов при 2 различных локализациях заболевания. В настоящее время ведутся новые разработки схем лечения как со стороны лучевой терапии, так и со стороны химиотерапии. Так, данные современных исследований говорят о необходимости ликвидации или максимального ограничения перерывов в курсе лучевой терапии, а также предпочтительного использования фторпиримидинов и митомина в качестве химиотерапевтических агентов [14]. Также имеются данные о низкой эффективности блеомицина в схемах химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала [16].

Причины развития плоскоклеточного рака в прямой кишке до сих пор не изучены. F. Michelassi предположил, что хроническое повреждение слизистой

может стимулировать пролиферацию недетерминированных базальных клеток в плоскоклеточные [17]. Также в литературе описаны случаи нахождения участков плоскоклеточного рака в аденомах и аденокарциномах [18, 19], что говорит в пользу теории о возможности развития плоскоклеточного рака как доминантного клона стволовых клеток другой злокачественной опухоли [20]. Более распространены теории, что это преимущественно радиоиндуцированные опухоли [21] (хотя в нашем наблюдении этот фактор был исключен), а также метаплазия плоского эпителия [22].

Дифференциальная диагностика плоскоклеточного рака прямой кишки может быть затруднительной. В 1979 г. с этой целью G.T. Williams сформулировал следующие критерии: отсутствие плоскоклеточного рака другой локализации (исключение метастатической природы опухоли прямой кишки), исключение распространения опухоли анального канала на прямую кишку, инвазии плоскоклеточного рака другой локализации в стенку прямой кишки, а также пересмотр препаратов вторым морфологом (исключение низкодифференцированного/недифференцированного аденогенного рака) [19]. Все эти критерии были соблюдены в нашем наблюдении.

С точки зрения молекулярной диагностики, наиболее информативным маркером может быть иммуногистохимическая окраска CAM 5.2. Эта молекула будет экспрессироваться аденокарциномами и плоскоклеточным раком прямой кишки, но не анального канала [23]. Также это позволит исключить метастазы рака анального канала в параректальную клетчатку с инвазией стенки прямой кишки.

В отношении плоскоклеточного рака прямой кишки не существует принятых стандартов лечения. Некоторые авторы говорят о хирургической тактике как основном компоненте лечения, по аналогии с аденогенным раком прямой кишки [24]. Тем не менее есть и противоположные мнения. Так, J. Clark et al. описали успешное органосохранное лечение у 6 из 7 больных плоскоклеточным раком прямой кишки после химиолучевой терапии [25], а S. Rasheed et al. — у 4 из 6 [26]. В обоих случаях схемы лечения включали химиотерапию цисплатином и 5-фторурацилом или митоминном и 5-фторурацилом.

Мы также экстраполировали принципы консервативной терапии, принятые при лечении плоскоклеточного рака анального канала, и успешно применили их при локализации плоскоклеточного рака в прямой кишке. Полученный положительный опыт говорит о биологической схожести данных заболеваний и о возможности использования схожих методов их лечения. Данный подход позволил полностью избавить пациентку от болезни и сохранить хорошее качество ее жизни. Пациентка наблюдается в клинике более 4 лет без проявлений болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palefsky J.M., Giuliano A.R., Goldstone S. et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365(17):1576–85.
2. Palefsky J.M. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;(23):15–20.
3. Crichtlow C.W., Surawicz C.M., Holmes K.K. et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: Influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 1995;9:1255–62.
4. Palefsky J.M., Holly E.A., Hogeboom C.J. et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:314–9.
5. Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L. et al. High incidence of anal highgrade squamous intraepithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998;12:495–503.
6. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
7. Schmidtmann M. Zur Kenntnis seltener Krebsformen. *Virchow Arch (A)* 1919;226:100–18.
8. Raiford T.S. Epitheliomata of the lower rectum and anus. *Surg Gynecol Obstet* 1933;57:21–35.
9. Dyson T., Draganov P.V. Squamous cell cancer of the rectum. *World J Gastroenterol* 2009;15:4380–6.
10. Vordermark D., Sailer M., Flentje M. et al. Curative-intent radiation therapy in anal carcinoma: quality of life and sphincter function. *Radiother Oncol* 1999;52:239–43.
11. Flam M., John M., Pajak T.F. et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2527–39.
12. Gunderson L.L., Winter K.A., Ajani J.A. et al. 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.
13. Nigro N.D., Seydel H.G., Considine B. et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51(10):1826–9.
14. James R.D., Glynne-Jones R., Meadows H.M. et al. 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 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):516–24.
15. Барсуков Ю.А., Ким Д.Ф., Николаев А.В. и др. Органосохраняющее лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. *Онкологическая колопроктология* 2014;2:22–7. [Barsukov Yu.A., Kim D.F., Nikolayev A.V. et al. Organ-preserving treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Cancer Coloproctology* 2014;2:22–7. (In Russ.)].
16. Svensson C., Goldman S., Friberg B. Radiation treatment of epidermoid cancer of the anus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(1):67–73.
17. Michelassi F., Mishlove L.A., Stipa F. Squamous-cell carcinoma of the colon. Experience at the University of Chicago, review of the literature, report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1988;31:228–35.
18. Jaworski R.C., Biankin S.A., Baird P.J. Squamous cell carcinoma in situ arising in inflammatory cloacogenic polyps: report of two cases with PCR analysis for HPV DNA. *Pathology* 2001;33:312–4.
19. Williams G.T., Blackshaw A.J., Morson B.C. Squamous carcinoma of the colorectum and its genesis. *J Pathol* 1979;129:139–47.
20. Ouban A., Nawab R.A., Coppola D. Diagnostic and pathogenetic implications of colorectal carcinomas with multidirectional differentiation: a report of 4 cases. *Clin Colorectal Cancer* 2002;1:243–8.
21. Yurdakul G., de Reijke T.M., Blank L.E., Rauws E.A. Rectal squamous cell carcinoma 11 years after brachytherapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 2003;169(1):280.
22. Woods W.G. Squamous cell carcinoma of the rectum arising in an area of squamous metaplasia. *Eur J Surg Oncol* 1987;13:455–8.
23. Nahas C.S., Shia J., Joseph R. et al. Squamous-cell carcinoma of the rectum: a rare but curable tumor. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1393–400.
24. Theodosopoulos T.K., Marinis A.D., Dafnios N.A. et al. Aggressive treatment of metastatic squamous cell carcinoma of the rectum to the liver: a case report and a brief review of the literature. *World J Surg Oncol* 2006;4:49.
25. Clark J., Cleator S., Goldin R. Treatment of primary rectal squamous cell carcinoma by primary chemoradiotherapy: should surgery still be considered a standard of care. *Eur J Cancer* 2008;44:2340–3.
26. Rasheed S., Yap T., Zia A. Chemo-radiotherapy: an alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the rectum – report of six patients and literature review. *Colorectal Dis* 2009;11:191–7.

В № 4, 2014 журнала «Онкологическая колопроктология» на стр. 30 вместо «Вторая группа (18 (51,4 %) пациентов) продолжила терапию Авастином 7,5 мг/м² каждые 3 нед со сменой режима ХТ» следует читать: «Вторая группа (18 (51,4 %) пациентов) продолжила терапию Авастином 7,5 мг/кг каждые 3 нед со сменой режима ХТ».

Редакция приносит извинения за допущенную ошибку.