



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
больных раком анального канала, анального края и
перианальной кожи**

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

**Барсуков Ю.А., Бесова Н.С., Гладилина И.А., Глебовская В.В., Горбунова В.А.,
Гордеев С.С., Нечушкин М.И., Расулов А.О., Рыбаков Е.Г., Тимофеев Ю.М., Ткачев
С.И., Триголосов А.В., Царюк В.Ф., Черных М.В., Шельгин Ю.А.**

Москва 2014

Оглавление.

1. Методология
2. Определение, классификации, стадирование.
 - 2.1. Классификация по МКБ-Х
 - 2.2. Международная гистологическая классификация (ВОЗ 2010)
 - 2.3. Стадирование рака анального канала по системе TNM
3. Обследование пациента
 - 3.1. Рекомендации по инструментальному обследованию.
4. Выбор тактики лечения
 - 4.1 Принципы лучевой терапии
 - 4.2 Выбор метода лучевого лечения с учетом стадии заболевания.
 - 4.3 Рекомендации по использованию химиотерапии
 - 4.4 Лечение резидуальных и рецидивных опухолей анального канала.
 - 4.5 Лечение больных с метастазами плоскоклеточного рака в паховых лимфоузлах.
- 5 . Динамическое наблюдение
- 6.Морфологическое исследование удалённого препарата

1. Методология.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в электронные библиотеки, базы данных (например, MEDLINE, PubMed и др.). Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Консенсус экспертов

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1. Уровни доказательности и градации рекомендаций Американского общества Клинической онкологии (ASCO).

Уровень и тип доказательности

I	Доказательства полученные в результате мета-анализа большого числа хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо сбалансированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.

IV	Доказательства, полученные в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
Градация рекомендаций	
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III или IV уровня, но данные в целом неустойчивые

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

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.

2. Определение, классификации, стадирование.

Рак анального канала (код МКБ-0 С21.1) — новообразования, возникающие 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 ягодич (код МКБ-0 С44.5), классифицируются как опухоли кожи (перианальной). Злокачественные опухоли анального канала — сравнительно редкое заболевание. Частота их составляет, по данным различных авторов, 1-6 % всех злокачественных опухолей прямой кишки.

Средний возраст больных 60 лет. Среди больных преобладают женщины, соотношение с мужчинами составляет 7:1.

В клинической практике и при описании результатов научных исследований применяют следующие классификации рака анального канала.

2.1. Классификация МКБ-Х

- С21 Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала
- С21.0 Злокачественное н/о заднего прохода неуточнённой локализации
- С21.1 Злокачественное н/о анального канала
- С21.2 Злокачественное н/о клоакогенной зоны
- С21.8 Злокачественное н/о с поражением прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала, выходящим за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- С44.5 Рак кожи или меланома (анальный край и перианальная кожа)

2.2. Международная гистологическая классификация (ВОЗ 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*

А. Крупноклеточный ороговевающий

В. Крупноклеточный неороговевающий

С. Базалоидный

2. Аденокарцинома

А. Кишечного типа

В. Из анальных желез

С. В свище прямой кишки

3. Мелкоклеточный рак

4. Недифференцированный рак

5. Нейроэндокринные опухоли (встречается редко, входит в классификацию рака прямой кишки.

Неэпителиальные опухоли

Злокачественная меланома

Неклассифицируемые опухоли

Вторичные опухоли

Опухолеподобные образования

I. Остроконечные кондиломы

II. Воспалительный клоакогенный полип

III. Олеогранулема

Изменения эпителия (предраковые)

Дисплазия

*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. Принципы лечения аденокарцином анального канала можно увидеть в разделе рекомендаций, посвящённом раку прямой кишки.

2.3. Стадирование рака анального канала по системе TNM (UICC, 2010г. 7-я редакция)

Символ T содержит следующие градации:

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T₀ – нет данных о наличии первичной опухоли.

T_{is} – 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 ткан (вагина, уретра, мочевого пузырь. При инвазии опухоли на кожу, подкожно-жировую клетчатку, сфинктерный аппарат не классифицируется как **T₄**

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

К регионарным лимфатическим узлам относится:

Лимфоузлы мезоректума (аноректальные, сакральные), внутренние подвздошные (гипогастральные), паховые и поверхностные.

N_x – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N₀ – поражения регионарных лимфатических узлов нет.

N₁– метастазы в лимфатические узлы мезоректума

N₂– метастазы в унилатеральные внутренние подвздошные лимфатические узлы и/или паховые лимфатические узлы.

N₃– метастазы во внутренние подвздошные лимфатические узлы с двух сторон, метастазы в лимфатические узлы мезоректума и паховые лимфатические узлы, паховые лимфатические узлы с двух сторон.

Символ М характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов

M₀ – отдаленных метастазов нет.

M₁ – наличие отдаленных метастазов.

Традиционное стадирование	Система TNM (UICC, 2009, седьмое издание)		
	Первичная опухоль	Регионарные лимфоузлы	Отдаленные метастазы
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия I	T ₁	N ₀	M ₀
Стадия II	T ₂ T ₃	N ₀ N ₀	M ₀ M ₀
Стадия III			
ША	T ₁ T ₂ T ₃ T ₄	N ₁ N ₁ N ₁ N ₀	M ₀ M ₀ M ₀ M ₀
ШВ	T ₄ T любая T любая	N ₁ N ₂ N ₃	M ₀ M ₀ M ₀
Стадия IV	T любая	N любая	M ₁

При гистологическом анализе материала тазовой лимфаденэктомии необходимо исследование не менее 12 лимфатических узлов, при гистологическом анализе материала паховой лимфаденэктомии — не менее 6 лимфатических узлов.

3. Обследование пациента.

Необходимый минимум обследования для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки лечебного плана должен включать в себя следующие процедуры:

I. Клиническое обследование

- Осмотр перианальной кожи: наличие опухолевых разрастаний, свищевых отверстий, мацераций, изъязвлений.
- Пальпация паховых лимфатических узлов: наличие увеличенных узлов, их консистенция и подвижность по отношению к подлежащим структурам и коже.
- Гинекологический осмотр для женщин для оценки распространенности опухоли на заднюю стенку влагалища и скрининг рака шейки матки.
- Пальцевое исследование прямой кишки: уточнение размеров новообразования

II. Инструментальное обследование

- Тотальная колоноскопия с биопсией и исследование биопсийного материала (план лечения не должен составляться до получения данных биопсии,
- выполнение пункционной биопсии паховых лимфоузлов при подозрении на их поражение Гистологическое иммуноморфологическое

исследование (иммуногистохимия + иммуноцитохимия) при отсутствии четкого морфологического заключения о гистопринадлежности опухоли.

- МРТ малого таза и/или эндоректальное УЗИ: размеры опухоли и глубина инвазии, вовлечение сфинктера, наличие измененных параректальных лимфоузлов.
- УЗИ органов брюшной полости либо КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием*
- Рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки*
- Развернутый клинический и биохимический анализы крови
- Онкомаркеры: SCC; для аденокарцином - РЭА, СА-19-9
- Оценка нутритивного статуса
- ЭКГ

*КТ органов брюшной полости и грудной клетки является стандартом уточняющей диагностики при раке анального канала в большинстве развитых стран.

Дополнительные исследования, выполняемые при наличии клинических показаний:

- Остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение костей скелета
- Биопсия метастазов под контролем УЗИ/КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.
- ПЭТ-КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения. Возможно для планирования конформной лучевой терапии.

3.1. Рекомендации по инструментальному обследованию

Колоноскопия/ректоскопия/аноскопия с биопсией - основной метод постановки диагноза при раке анального канала, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. Для получения достаточного количества материала требуется выполнить несколько (3-5) биопсий стандартными эндоскопическими щипцами (В). При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат биопсии, что требует повторной глубокой биопсии. **МРТ малого таза** позволяет определить локализацию, протяженность, глубину инвазии опухолевого поражения, оценить состояние регионарных лимфатических узлов. Протокол заключения МРТ малого таза при раке анального канала должен включать следующую информацию: размеры опухоли, глубину инвазии в стенку анального канала, количество и размеры лимфатических узлов параректальной клетчатки, тазовых лимфатических узлов, наличие МР-признаков их злокачественного поражения. При недоступности МРТ диагностики возможно использование эндоректального УЗИ. Однако, учитывая неэффективность эндоректального УЗИ в диагностике поражения тазовых лимфатических узлов, необходимо дополнять его УЗИ малого таза с целью оценки состояния подвздошных и obturatorных групп лимфатических узлов, а также УЗИ паховых лимфатических узлов.

Трансабдоминальное УЗИ позволяет с высокой достоверностью выявлять метастатическое поражение печени, увеличение забрюшинных лимфатических узлов, яичников, асцит(С). Достоинствами метода являются неинвазивный характер, простота и доступность исследования, а к основным недостаткам можно отнести влияние субъективных и объективных факторов на точность получаемых сведений (особенности

телосложения больного, подготовленность к исследованию, технические характеристики аппаратуры и опыт врача).

КТ-ангиография органов и брюшной полости и грудной клетки является основным методом уточняющей диагностики при злокачественных опухолях анального канала, позволяющим с высокой достоверностью выявлять отдаленные метастазы. К недостаткам метода можно отнести высокую стоимость, лучевую нагрузку, низкую информативность при оценке глубины инвазии и состояния лимфатических узлов. (Ib).

4. Выбор тактики лечения

Основным методом лечения рака анального канала является химиолучевая терапия. Выбор лечебной тактики осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-онкопроктолога, радиолога и химиотерапевта, на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания.

4.1 Выбор метода лечения с учетом стадии заболевания.

I. СТАДИЯ 0 (TisN0M0).

В эту группу входят больные с анальной интраэпителиальной неоплазией II-III, интраэпителиальной аденокарциномой (болезнь Педжета), интраэпителиальным плоскоклеточным раком (болезнь Боуэна). Основным методом лечения является местное иссечение. При рецидивах/продолженном росте данных образований без изменения глубины инвазии и гистологической формы также приоритет должен отдаваться повторным местным иссечениям.

II. СТАДИЯ I (T1 N0 M0)

Особенностью данной группы является благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость более 90%). В первую очередь должны рассматриваться методы органосохранного лечения. При условии возможности достижения границы резекции 1 см, высокой степени дифференцировки опухоли (у подавляющего большинства больных раком перианальной кожи отмечается высокая степень дифференцировки опухоли) и отсутствия инвазии сфинктерного аппарата больным раком анального края и перианальной кожи проводится хирургическое лечение в объеме местного иссечения опухоли (C). Больным раком анального края и перианальной кожи, не удовлетворяющим этим критериям, а также всем больным раком анального канала, показано проведение химиолучевой терапии.

Лучевая терапия проводится с РОД 2 Гр, СОД 40-44 Гр на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования. Дополнительно буст* на первичную опухоль РОД 2 Гр, СОД 6-10 Гр (СОД за весь курс 48-52 Гр). Лучевая терапия проводится на фоне химиотерапии (см. раздел 4.3).

*При технической доступности возможно проведение буста с применением внутриволостной лучевой терапии и использованием источника ионизирующего излучения Ir192 и проктостата РОД 3Гр, СОД 18Гр. Оценка эффекта проводится через 8-12 недель. При наличии морфологически верифицированной остаточной опухоли пациенту выполняется брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки; при наличии морфологически верифицированного поражения тазовых лимфатических узлов - орто-подвздошно-тазовая лимфаденэктомия, при наличии морфологического поражения паховых лимфатических узлов - операция Дюкена на стороне поражения.

III. СТАДИЯ II-IIIb (T2-4 N0-3 M0)

Данной категории пациентов возможно проведение только химиолучевой терапии. Хирургическое лечение возможно только для пациентов с остаточной опухолью после полного курса лечения, опухолью, осложнённой массивным кровотечением, а также для пациентов, категорически отказывающихся от проведения лучевой терапии (A). В отдельных случаях, по решению мультидисциплинарной комиссии, возможно проведение

хирургического лечения T2 опухолей перианальной кожи без инвазии сфинктерного аппарата. При больших и циркулярных раневых дефектах перианальной кожи возможно закрытие с помощью V-Y пластики или свободного кожного трансплантата (С).

В зависимости от конкретной распространённости заболевания, у 50-80% пациентов следует ожидать полной регрессии опухоли после химиолучевой терапии.

Лучевая терапия проводится с РОД 2 Гр, СОД 40-44 Гр на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования. Дополнительно буст на первичную опухоль РОД 2 Гр, СОД 10-16 Гр. Лучевая терапия проводится на фоне химиотерапии (см. раздел 4.3). Минимальная буст доза должна составлять 10 Гр, дальнейший подбор дозы должен определяться исходной распространённостью опухоли и наличием остаточной опухоли после СОД 44 Гр. Оценка эффекта проводится через 8-12 недель. При наличии морфологически верифицированной остаточной опухоли пациенту выполняется брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки; при наличии морфологически верифицированного поражения тазовых лимфатических узлов - орто-подвздошно-тазовая лимфаденэктомия, при наличии морфологического поражения паховых лимфатических узлов - операция Дюкена на стороне поражения.

IV. СТАДИЯ IV (Тлюбое Nлюбое M1) ПАЛЛИАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Задачей паллиативного лечения при метастатическом раке анального канала является увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни. Основным методом лечения является системная полихимиотерапия. Вопрос о проведении химиолучевой терапии решается индивидуально с учётом общего состояния пациента, риска развития осложнений со стороны первичной опухоли, количества и локализации метастатических очагов. Принципы лучевой терапии аналогичны описанным в разделе 4.2.3. Для большинства пациентов проведение химиолучевой терапии улучшает качество жизни, снижает риск развития выраженного болевого синдрома и осложнений со стороны первичной опухоли (С). Остальным пациентам показано проведение системной полихимиотерапии с использованием фторпиримидинов и цисплатина (см. раздел 4.4.).

4.2 Принципы лучевой терапии

- Дистанционная лучевая терапия проводится ежедневно, фотонами 6-18 МэВ.
- Конформность достигается при технологии 3DCRT, IMRT или Rapid Arc.
- Предлучевая топометрическая подготовка включает в себя выполнение КТ и МРТ исследований, на основании чего формируется план облучения.
- Объем облучения включает в себя первичную опухоль и регионарные лимфоузлы. Объем облучения на зону регионарного метастазирования должен включать пресакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные, нижние брыжеечные, паховые лимфоузлы.
- Верхняя граница поля облучения локализуется на уровне L5-S1 позвонков.
- Нижняя граница поля облучения – 2,5см ниже дистального края первичной опухоли.
- На первом этапе проводится лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-44 Гр на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования.
- На втором этапе проводится буст на зону исходно определявшихся очагов заболевания. Буст проводится с РОД 2 Гр, СОД зависит от исходной распространённости заболевания. При отсутствии побочных явлений лечения выше 3 степени (классификация NCI-CTC v.3.0) перерыв перед началом проведения лучевой терапии с использованием буста должен быть минимизирован или устранён.
- Начинается дистанционная лучевая терапия с объемного 3D планирования и выполняется по технологии конформной лучевой терапии (3D CRT и её вариантов). 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).

- Лучевая терапия проводится в комбинации с химиотерапией.
- При технической доступности возможно дополнение курса лучевой терапии использованием локальной гипертермии после СОД 16 Гр 2 раза в неделю с интервалом 72 часа при температуре 41-43⁰С в течение 60 минут, всего 4-5 сеансов (С).
- Возможно применение дистанционной лучевой терапии протонами, энергией 70-230 МэВ, с использованием протонных комплексов.

4.3 Принципы химиотерапевтического лечения.

4.3.1. Принципы проведения химиолучевой терапии.

При локализованном раке анального канала предпочтительнее использование схем полихимиотерапии с включением препаратом 5-фторурацила и митомицина С на фоне проведения лучевой терапии (I, A). При наличии противопоказаний к применению митомицина С возможно использование схемы с использованием цисплатина (I, A). Для удобства применения возможна замена 5-фторурацила на капецитабин (II, B). Все допустимые к применению режимы химиотерапии указаны в таблице 1.

Таблица 1. Режимы химиотерапии плоскоклеточного рака анального канала.

схема	Разовая доза мг/м ²
Схема Nigro митомицин С 5-фторурацил	10 мг/м ² 1 и 29 дни болюсно 1000 мг/м ² в сутки непрерывная инфузия в 1-4 дни и 29-32 дни
Митомицин С Капецитабин	10 мг/м ² 1 и 29 дни болюсно 825 мг/м ² 2 р/сут per os в дни облучения

Альтернативные схемы (при непереносимости Митомицина С)

Цисплатин 5-фторурацил	60 мг/м ² 1 и 29 дни 1000 мг/м ² в сутки непрерывная инфузия в 1-4 дни и 29-32 дни	
---------------------------	---	--

4.3.2. Паллиативная химиотерапия

При метастатическом раке анального канала рекомендовано использование схем с включением цисплатина и 5-фторурацила (II, A).

Паллиативная химиотерапия при диссеминированном анальном раке (таблица 2).

Таблица 2

схема	Разовая доза мг/м2	Межкурсовой интервал
Цисплатин 5-фторурацил	100 мг/м2 2 день 1000 мг/м2 1-5 дни в виде непрерывной внутривенной инфузии	Каждые 4 недели

Аденокарцинома анального канала лечится по тем же схемам, что и аденокарцинома прямой кишки.

При мелкоклеточном раке основной лекарственной комбинацией 1-й линии является схема EP (этопозид 120мг/м2 1,2,3 дни и цисплатин 75мг/м2 в 1-й день).

При НЭО анального канала вариант лекарственной терапии зависит от пролиферативной активности опухоли (Gr и Ki-67) и лечится как НЭО других локализаций.

4.4. Принципы хирургического лечения.

При остаточных и рецидивных опухолях основным методом лечения остается хирургическое вмешательство в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (при поражении соседних органов объем расширяется до эквисцерации малого таза).

Мобилизация прямой кишки должна выполняться только острым путём с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. Нижняя брыжеечная артерия должна быть лигирована непосредственно под местом отхождения левой ободочной артерии.

Выполнение экстралеваторной экстирпации прямой кишки показано пациентам с подтверждённым МРТ вращением опухоли в висцеральную фасцию или мышцы тазового дна.

При наличии морфологически верифицированного поражения тазовых лимфатических узлов - аорто-подвздошно-тазовая лимфаденэктомия, при наличии морфологического поражения паховых лимфатических узлов - операция Дюкена на стороне поражения.

5. Динамическое наблюдение

Окончательная оценка эффекта от химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала проводится через 8-12 недель после окончания лечения. Это время необходимое для реализации эффектов химиолучевой терапии.

Обязательное обследование:

- Пальцевое исследование прямой кишки
- аноскопия
- Эндоректальное ультразвуковое исследование
- Пальпация паховых областей
- Гинекологический осмотр для женщин
- УЗИ печени, паховых лимфоузлов
- Рентгенография органов грудной клетки

Дополнительное обследование:

- МРТ или КТ исследование брюшной полости и малого таза при необходимости мониторинга больных с опухолями Т3-4 или при исходном поражении паховых лимфоузлов/подвздошных лимфоузлов.
- Биопсия выполняется только при наличии пальпируемой остаточной опухоли

Критерии постановки диагноза рецидива/продолженного роста рака анального канала:

- морфологическая верификация опухоли или
- рост остаточной опухоли при проведении 2 последовательных МРТ малого таза/эндоректального УЗИ с интервалом 4 недели или

- сочетание данных МРТ малого таза + эндоректального УЗИ + решение мультидисциплинарной команды о наличии остаточной опухоли

Регулярность обследования:

1. При наличии пальпируемого уплотнения в анальном канале без морфологической верификации:

-каждые 4 недели эндоректальное УЗИ или МРТ малого таза + обязательное обследование

2. При отсутствии пальпируемого уплотнения в анальном канале - каждые 3 месяца в течение 1 года наблюдения, далее - каждые 3-6 месяцев в течение 5 лет.