

Ploščatocelični karcinom analnega kanala

I. Oblak, V. Velenik, F. Anderluh, A. P. Fras in P. Petrič

Ploščatocelični karcinom analnega kanala je redka oblika maligne bolezni in predstavlja 2–4 % vseh karcinomov širokega črevesa in danke (1). Navadno je bolezen ob postavitvi diagnoze omejena na organ in regionalne bezgavke (2). Incidenca v svetu zadnja leta narašča, predvsem pri mlajših moških (homoseksualci) (1). V Sloveniji je leta 2003 zbolelo 17 bolnikov, 11 moških in 6 žensk. Vsi so bili starejši od 40 let. Od teh je bila pri 6 bolnikih (35,3 %) bolezen omejena na anus, 7 bolnikov (41,2 %) je imelo prizadete tudi regionalne bezgavke, pri 2 bolnikih (11,8 %) so bile že ob postavitvi diagnoze prisotni oddaljeni zasevki, pri 2 bolnikih (11,8 %) pa stadij bolezni ni bil določen (3).

Etiologija

Natančnih vzrokov, zaradi katerih bolezen nastane, ne poznamo. Nastanek povezujemo s prisotnostjo:

1. okužbe s humanim papiloma virusom (HPV),
2. promiskuiteto in predhodno ali sočasno okužbo s spolno prenosljivimi boleznimi,
3. kronično imunosupresijo,
4. kajenjem,
4. Crohnovo boleznijo,
5. predhodnim obsevanjem analnega kanala zaradi drugih razlogov in
6. benignimi lezijami (fistule, fisure, abscesi, hemeroidi).

Ob okužbi s HPV le 1 % bolnikov razvije klinične znake okužbe z virusom (analna bradavica), subklinična okužba pa se pojavi v 10–46 % primerov (4). Promiskuiteto, pogosto menjavanje spolnih partnerjev, pogoste analne spolne odnose in prisotnost spolno prenosljivih bolezni (HPV, HIV, herpes, sifilis, gonoreja) prav tako povezujejo z razvojem ploščatoceličnega karcinoma analnega kanala (1). Dokazano je, da kronična imunosupresija poveča možnost za nastanek ploščatoceličnega karcinoma analnega kanala (5). Kadilci naj bi imeli 2- do 5-krat večjo možnost za nastanek bolezni, prav tako pa nastanek zaradi kroničnega draženja povezujejo s Crohnovo boleznijo in raznimi benignimi spremembami analnega kanala (1).

Klinični simptomi in znaki

So neznčilni in podobni kot pri drugih benignih spremembah analnega kanala. Pomembno je, da ob benignih spremembah v analnem kanalu pomislimo tudi na možnost sočasnega karcinoma. Najpogostejši znaki in simptomi so: krvavitev in bolečina v predelu anusa, občutek mase v analnem kanalu, srbenje. Tenezmi in analna inkontinenca so navadno znak vraščanja v analni sfinkter. Izguba telesne teže, spremembe v odvajanju blata, konstipacija, povečane ingvinalne bezgavke in rektovaginalna fistula pa so pogosto znak že napredovale bolezni.

Potrebne preiskave pred začetkom zdravljenja

- 1) rektalni pregled z rektoskopijo in odvzemom biopsičnih vzorcev
- 2) EUZ ali MRI za opredelitev lokoregionalnega stadija
- 3) UZ ali CT trebuha
- 4) UZ ingvin in v primeru patoloških bezgavk citološka verifikacija
- 5) RTG ali CT pljuč

Stadiji bolezni

Za razvrstitev bolezni v stadije uporabljamo sistem TNM, ki ga je oblikoval American Joint Committee on Cancer (AJCC) (6).

Stadij T:

- Tx: tumor ni določljiv
T0: tumorja ni mogoče najti
Tis: karcinom in situ
T1: tumor je manjši od 2 cm v največjem premeru
T2: tumor je velik 2–5 cm v največjem premeru
T3: tumor je večji od 5 cm v največjem premeru
T4: tumor vrašča v sosednje organe: vagino, uretro, mehur

Stadij N:

- Nx: bezgavke niso določljive
N0: brez pozitivnih bezgavk
N1: pozitivne perirektalne bezgavke
N2: pozitivne bezgavke unilateralno ob arteriji iliaki interni in/ali pozitivne unilateralne ingvinalne bezgavke
N3: pozitivne perirektalne in ingvinalne bezgavke in/ali bezgavke ob arteriji iliaki interni obojestransko in/ali ingvinalne bezgavke obojestransko

Stadij M:

- Mx: zasevki niso določljivi
M0: brez oddaljenih zasevkov
M1: oddaljeni zasevki

Celokupni stadiji bolezni:

- Stadij 0: Tis
Stadij I: T1 N0 M0
Stadij II: T2–3 N0 M0
Stadij IIIA: T1–T3 N1 M0 ali T4 N0 M0
Stadij IIIB: T4 N1 M0 ali T1–4 N2–3 M0
Stadij IV: T1–4 N0–3 M1

Napovedni dejavniki

Najpomembnejša napovedna dejavnika za izid zdravljenja sta pri ploščatoceličnem karcinomu analnega kanala velikost tumorja (stadij T) in prizadetost področnih bezgavk (N-stadij). Pri tumorjih T3–4 pride do lokalne ponovitve bolezni po

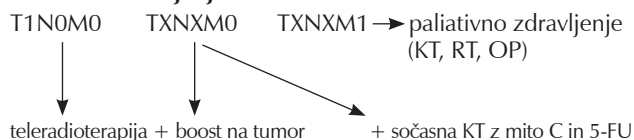
zdravljenju pri približno 50 % bolnikov, kar je dvakrat pogosteje kot pri bolnikih s tumorji T1–2 (≤ 5 cm) (1). O večjem številu lokalnih ponovitev pri višjem T-stadiju bolezni (T1: 11 %, T2: 24 %, T3: 45 % in T4: 43 %) in posledičnim slabšim 5-letnim preživetjem (T1: 94 %, T2: 79 %, T3: 53 % in T4: 19 %) poroča tudi Peiffert s sodelavci (7). Možnost prizadetosti regionalnih bezgavk narašča z velikostjo primarnega tumorja (8). Drugi napovedni dejavniki, ki lahko negativno vplivajo na ohranitev organa, so še: podaljšan celokupni čas zdravljenja (OTT), kožne ulceracije, moški spol, anemija in prekomerno izražanje p53 (1).

Zdravljenje

V zadnjih 20 letih so se priporočila za zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma analnega kanala spremenila. Prej uporabljeno kirurško zdravljenje z abdominoperinealno amputacijo (APE) in trajno stomo je zamenjala radikalna radioterapija (RT) z ali brez sočasne kemoterapije (KT), ki omogoča ohranitev organa. Z radikalno radiokemoterapijo se uspemo izogniti APE kar v 60 % ali več (2). Že pred letom 1990 so predvsem v Franciji poročali o spodbudnih rezultatih zdravljenja z RT. Uporabljali so teleradioterapijo s kobaltom ali linearnimi pospeševalniki ter lokalni »boost« s teleradioterapijo ali implantacijsko brahiterapijo z Ir192 (9, 10, 11, 12, 13). Pionirsko delo Nigra s sod., ki je RT priključil še sočasno KT s 5-FU in mitomycinom C, je pokazalo enako preživetje bolnikov, ki so bili zdravljeni z radikalno radiokemoterapijo kot z APE, s sočasno radiokemoterapijo pa se pri večini bolnikov lahko izognemo tudi trajni kolostomi (14). Pozneje so še tri randomizirane raziskave dokazale korist kombinirane radiokemoterapije s 5-FU in mitomycinom C pri zdravljenju teh tumorjev (15, 16, 17).

To shemo zdravljenja danes uporabljamo rutinsko kot doktrinarno zdravljenje pri lokalno napredovalih tumorjih analnega kanala (1, 18). Operacija se uporablja le v primeru ostanka bolezni, lokalne ali področne ponovitve bolezni ali ob hudih poznih posledicah obsevanja (1).

Doktrina zdravljenja



*Če je tumor manjši kot 5 cm in N0–1, uporabljamo kot »boost« brahiterapijo, če je tumor večji kot 5 cm ali N2–3, pa brahiterapija navadno ni mogoča in obsevanje končamo s teleradioterapijo.

Sledenje bolnikov

Po radikalni radiokemoterapiji so priporočene redne klinične kontrole na vsakih 6 tednov. Po podatkih iz literature je popolni odgovor tumorja na zdravljenje možen tudi šele po 6–9 mesecih od konca zdravljenja (19). V primeru regresa tumorja biopsije niso potrebne, če opazimo ostanek ali napredovanje bolezni, pa so biopsije potrebne za dokaz (ali izključitev) vitalnih tumorskih celic. Po radikalni radiokemoterapiji ima navadno 10–15 % bolnikov ostanek bolezni, pri drugih bolnikih pa se v 10–30 % po zdravljenju pojavi recidiv (1). Te bolnike navadno zdravimo z operacijo (APR s širokimi perinealnimi kožnimi robovi in posteriorna kolpektomija pri ženskah), ki

omogoča 24- do 47-odstotno celokupno preživetje (1).

Viri

1. Rousseau DL, Thomas CR, Petrelli NJ, Kahlenberg MS. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Surg Oncol* 2005; 14: 121–132.
2. Chapet O, Gerard JP, Riche B, Alessio A, Mornex F, Romestaing P. Prognostic value of tumor regression evaluated after first course of radiotherapy for anal canal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2005; 63: 1316–1324.
3. Incidenca raka v Sloveniji 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2006.
4. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, Chambers JT, Tashiro CJ, Chimera J, Reingold A, Manos MM. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991; 265: 472–477.
5. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, Ekblom A, Adami HO, Granath F. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89: 1221–1227.
6. Sobin LH, Wittekind Ch. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edition. New York: Wiley-Liss; 2002.
7. Peiffert D, Bey P, Pernot M, Guillemin F, Luporsi E, Hoffstetter S, Aletti P, Boissel P, Bigard MA, Dartois D, Baylac F. Conservative treatment by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal. Prognostic factors of tumoral control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 313–324.
8. Eng C, Abuzzese J, Minsky BD. Chemotherapy and radiation of anal canal cancer: the first approach. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 309–320.
9. Papillon J, Montbarton JF. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 324–333.
10. Salmon RJ, Fenton J, Asselain B, Mathieu G, Girodet J, Durand JC, Decroix Y, Pilleron JP, Rousseau J. Treatment of the epidermoid anal cell cancer. *Am J Surg* 1984; 147: 43–48.
11. Eschwege F, Lasser P, Chavy A, Wibault P, Kac J, Rougier P, Bognel C. Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol* 1985; 3: 145–150.
12. Cantril ST, Green JP, Schall GL, Schaupp WC. Primary radiation therapy in the treatment of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1271–1278.
13. Cummings B. Current management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16: 125–142.
14. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine D. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1974; 27: 763–766.
15. UKCCCR. Epidermoid anal cancer. Results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin. *Lancet* 1996; 348: 1049–1054.
16. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van Glabbeke M, Pierart M. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer. Results of the phase III randomized trial of the European Organization for Research Treatment of Cancer and Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2040–2049.
17. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and a salvage chemoradiotherapy in the definitive non surgical treatment of the epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527–2539.

18. Glynn-Jones R, Meadows H, Wan S. EXTRA Trial-Evaluation of capecitabine treatment with radiotherapy (RT) in anal cancer: Preliminary results on toxicity and outcome. *J Clin Oncol* 2006; 24: 14085.
19. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN. 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: 1115-1125.

