

KARCINOM ANUZákladní charakteristika onemocnění

Karcinom anu je vzácné onemocnění. V roce 1998 bylo v ČR diagnostikováno 29 nových případů u mužů a 40 u žen¹⁾. Alespoň u některých z těchto nádorů byla prokázána souvislost s infekcí papilomaviry²⁾. Naopak souvislost s chronickým lokálním drážděním, např. při idiopatických střevních zánětech, hemerhoidech, fistulích a fisurách se nepotvrdila³⁾.

Histologicky se nejčastěji jedná o spinocelulární karcinom. Jeho bazaloidní varianta (kloakogenní tumor) je méně častá. Adenokarcinomy anální oblasti jsou vzácné. Pokud jsou diagnostikovány, řídí se jejich léčba postupy pro terapii karcinomu rekta.

Až 70% pětiletého přežití může být dosaženo i u pokročilých forem nádoru.

Rizikové faktory

Souvislost se sexuálním chováním je dobře zdokumentována. Vyšší riziko onemocnění (OR 4,9) mají ženy s 10 a více sexuálními partnery⁴⁾ a osoby praktikující anální pohlavní styk; a dále ženy s anamnézou infekcí herpesviry nebo Chlamidií trachomatis⁵⁾. V 88% nádorů anu byla detekována DNA papilomavirů, ale v adenokarcinomech rekta nebyla virová DNA nalezena⁴⁾.

Riziko onemocnět je až 100x vyšší u dlouhodobě imunosuprimovaných osob, např. po orgánových transplantacích⁶⁾.

Kouření zvyšuje riziko vzniku karcinomu anu 2x–5x⁷⁾.

TNM klasifikace

T – Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i>
T1	nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	nádor jakékoliv velikosti postihující okolní orgán(y), např. pochvu, uretru, močový měchýř (samotné postižení svalů sfinkteru se jako T4 neklasifikuje).
N – Regionální mízní uzliny	
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v přirektální(ch) mízní(ch) uzlině (uzlinách)
N2	metastázy v jednostranných vnitřních ilických a/nebo inguinálních mízních uzlinách
N3	metastázy v přirektálních a inguinálních mízních uzlinách a/nebo v oboustranných vnitřních ilických a/nebo inguinálních mízních uzlinách
M – Vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

ROZDĚLENÍ DO STADIÍ

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2N0M0
	T3N0M0
Stadium IIIA	T1N1M0
	T2N1M0
	T3N1M0
	T4N0M0
Stadium IIIB	T4N1M0
	jakékoliv T N2/N3 M0
Stadium IV	jakékoliv T jakékoliv N M1

Prognostické faktory

Anatomické a histopatologické prognostické faktory zahrnují lokalizaci nádoru (nádory análního kanálu jsou agresivnější než nádory perianální kůže), velikost nádoru (příznivější průběh při velikosti do 2 cm) a nádorový grade (bazaloidní forma je agresivnější). Jednotný není názor na prognostický význam uzlinového postižení⁸⁾.

Přítomnost nebo nepřítomnost infekce papilomaviry není prognostickým faktorem⁴⁾. Studium molekulárně biologických prognostických faktorů je s ohledem na nízkou incidenci těchto nádorů teprve v počátcích.

Klinické příznaky

Bolest při defekaci, tenesmy, střídání zácpy a průjmu, krvácení (enterorhagie), stužkovitá stolice a pruritus.

Diagnostický postup

Rozsah onemocnění vyšetřujeme pomocí CT břicha a malé pánve, skiagramem hrudníku a endorektálním ultrazvukem. Onemocnění verifikujeme biopsií v průběhu rektoskopie. Zvažujeme testování na HIV.

Léčebný postup

Úvodní chirurgická léčba je v dnešní době léčbou neindikovanou bez ohledu na stádium nemoci. Dříve se pětileté přežívání operovaných nemocných se pohybovalo kolem 50–70%⁹⁾ při nízké kvalitě života v důsledku rozsáhlé operace s trvalou kolostomií. Lokální excize je opodstatněná pouze u lézí *in situ*. V případě neadekvátní resekce nádoru je nutné provést reexcizi nebo pooperační radioterapii.

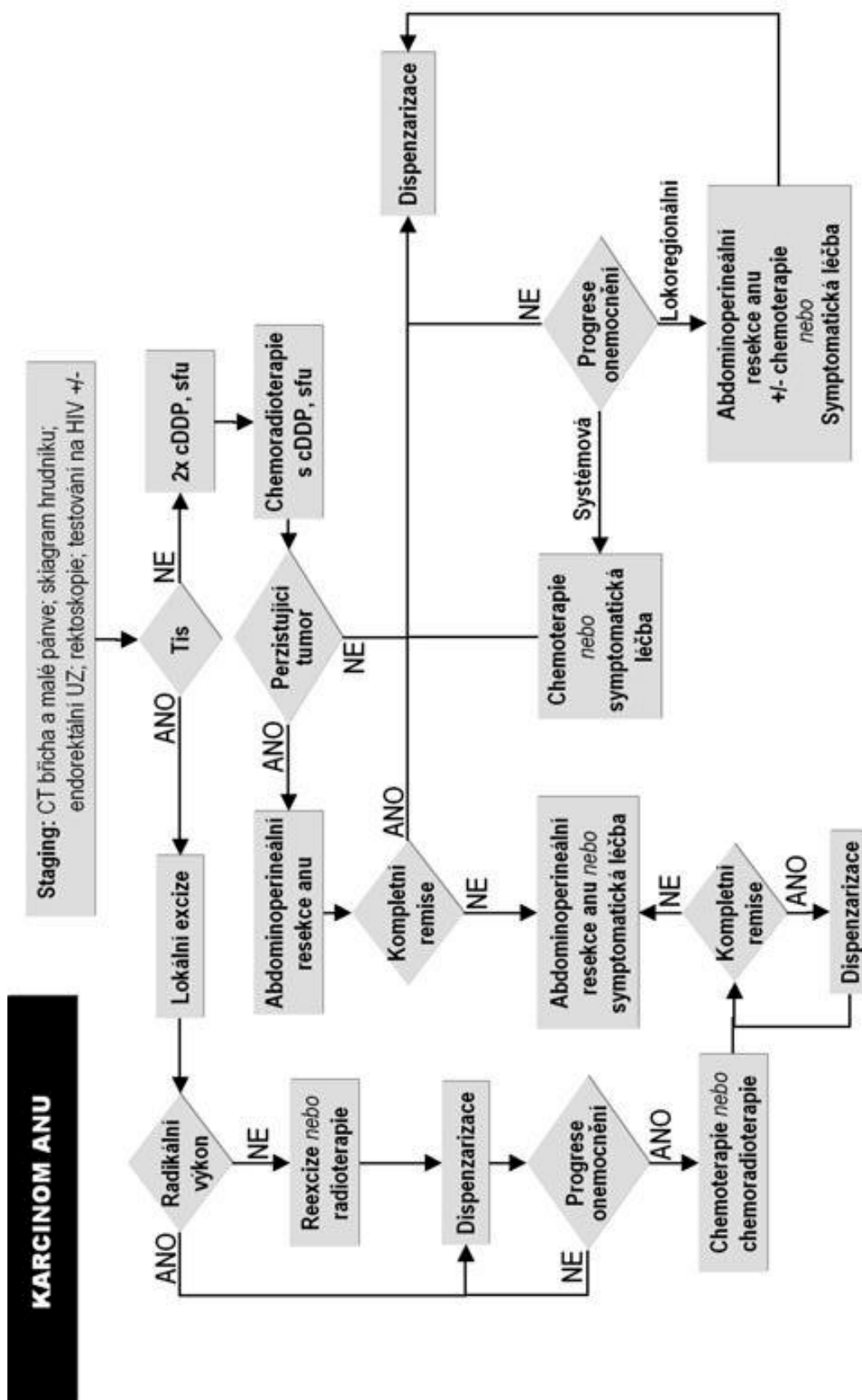
Stejných nebo lepších výsledků je dnes dosahováno onkologickou léčbou.

Několik randomizovaných studií shodně prokázalo horší lokoregionální kontrolu onemocnění a nutnost častějšího provádění kolostomií u nemocných léčených pouze radiací ve srovnání s kombinovanou chemoradioterapií⁹⁾.

Účinnost chemoradioterapie je vysoká – kompletní odpovědi jsou zaznamenávány u 75–96% nemocných^{9, 10)}. Ve většině studií se celková dávka záření pohybuje mezi 45–59 Gy⁹⁾. Dávka nižší než 54 Gy je spojena s kratším celkovým přežitím nemocných a častějším lokoregionálním selháním než dávky vyšší (OS 47% vs 84%, lokální relaps 77% vs 61%)¹¹⁾. K radiopotenciaci je nejběžnější podání 5FU s MMC, méně časté je použití bleomycinu nebo 5FU v monoterapii. Analýza různých nechirurgických léčebných postupů prokazuje negativní vliv nepodání MMC na lokální kontrolu nemoci ($p=0,001$)¹²⁾. Z hlediska toxicity je kombinace radioterapie s 5FU a MMC režimem nejtoxičtější¹²⁾. V novějších studiích byl proto MMC nahrazen méně toxickým, a ještě účinnějším lékem – cisplatinou (počet CR 80% až 96%^{13, 14)}. Výše uvedený závěr není závěrem randomizované studie RT + 5FU, MMC vs RT + 5FU, CDDP (ta teprve probíhá), ale pouze komparativním porovnáním studií fáze II. Zatímco oba režimy působí radiosenzibilizaci, systémový efekt má pouze kombinace s cisplatinou.

Proto je dnes velmi rozšířené podání dvou cyklů neoadjuvantní chemoterapie CDDP, 5FU, která účinně zmenší primární nádor, eventuelní lymfadenopatii a zamezí vzniku vzdálených metastáz. Následující dva cykly se aplikují konkomitantně se zářením. V případě kompletní remise je pacient dispenzarizován. Perzistující nádor se odstraňuje chirurgicky abdominoperineální resekcí. Protokolem není stanoven optimální interval do definitivní operace. V případě, že nádor neprogreduje, je možné zvolit vyčkávací taktiku. Operace musí být provedena ihned v případě progresu nádoru nebo nejdéle do 12 měsíců od ukončení úvodní léčby. Úloha brachyterapie není u nádorů anu dostatečně zhodnocena.

V případě lokoregionální recidivy vzniklé v intervalu delším než 6 měsíců je doporučeno zahájit léčbu kombinovanou chemoterapií CDDP, 5FU. Vznikne-li lokoregionální recidiva v intervalu kratším než 6 měsíců nebo nedojde-li ke kompletní remisi při chemoterapii pro recidivu, podstoupí pacient abdominoperineální resekci tumoru a disekci pánevních a tříselných uzlin. Systémový relaps léčíme také chemoterapií CDDP, 5FU. V případě jejího selhání postupujeme symptomaticky.



Léčebná schémata

Chemoterapie**Konkomitativní chemoradioterapie a 1. paliativní režim:**

CDDP	inf	100 mg/m ²	1. den	a 21 dní
5FU*	24 hod. ki.	1000 mg/m ²	1.–5. den	a 21 dní
nebo				
MMC	iv	10 mg/m ²	1. den	a 28 dní
5FU*	24 hod. ki.	1000 mg/m ²	1.–4. den	a 28 dní

* celková dávka nesmí přesáhnout 1500 mg/ den

Radioterapie

U nádorů anu bylo doporučeno několik účinných ozařovacích technik se srovnatelnými efekty. Kontroverzí radiace karcinomu anu zůstává:

- Zahrnutí inguinální oblasti do ozařovaného objemu.
- Zahrnutí společných ilických lymfatických uzlin do ozařovaného objemu.
- Způsob ozáření inguinální oblasti – boostování elektronovým svazkem.
- Boostování formou brychyradioterapie

Technika	2 protilehlá pole (AP PA)	
	Vleže na zádech ruce podél těla	
Poloha nemocného	Vleže na zádech ruce podél těla	
Doplňující opatření	Naplněný močový měchýř během simulace i ozáření	
	Kontrastní náplň rektu a tenkého střeva při simulaci	
Definice ozařovaného objemu (PTV)	Primární tumor a spádová lymfatika (uzliny vnitřní, vnější a společné ilické +/- inguinální)	PTV1
	Primární tumor	PTV2
Vymezení ozařovaného objemu	<i>Kraniální okraj:</i> Spojení L5 S1. <i>Kaudální okraj:</i> 3 cm distálně od nádoru nebo 3 cm pod dolní okraj nádoru (Použije se vymezení, které je distálnější). <i>Laterální okraje:</i> 1,5 cm laterálně za kostěným okrajem pánve v nejširším místě s rozšířením v místě projekce inguin tak, aby byl zahrnut celý rozsah inguiny. <i>Dorsální okraj:</i> 1 cm za vnitřním okrajem sakra. <i>Ventrální okraj:</i> Zadní okraj symfýzy.	PTV1
	Zobrazitelný primární nádor s lemem 2 – 3 cm	PTV2
Kritické orgány	Tenké střevo	
Celková dávka	46 Gy	PTV1
	do celkové dávky 60 Gy	PTV2
Dávka na frakci	1,8 – 2 Gy	

Pozn. Modifikace obou polí vykrývacími bloky je nezbytná – modelování rozšíření polí v místě inguin. V tabulce je popsána technika 2 protilehlých polí s ohledem na nedostupnost elektronového svazku na některých pracovištích. Dávkování je nastaveno pro kombinaci s chemoterapií, ozařuje se pouze primární objem. Sekundární ozařovaný objem je vymezen pouze pro záchrannou radioterapii. Ostatní techniky (3 pole + 2 inguinální elektronová pole nebo technika 4 polí) vyžadují podrobnější popis nad rámec této publikace.

Dispenzární schéma

Frekvence kontrol je stanovena na 4x ročně první dva roky, následně 2x ročně 3 roky a 1x ročně později. Doporučené vyšetření pro každou kontrolu: fyzikální vyšetření, vyšetření per rektum, rektoskopie¹⁵⁾. Stanovení nádorových markerů CEA, TPA, CA 19–9, SCCA nebo CYFRA je naprosto neúčinné¹⁶⁾.

Literatura

-
1. UZIS ČR, NOR ČR 2001, Novotvary 1998, Cancer Incidence 1998 in the Czech republic, ISBN 80-7280-041-8
 2. www.nci.nih.gov
 3. NEJM 2000, 342, 792-800
 4. NEJM 1997, 337, 1350-1358
 5. NEJM 1987, 317, 973-977
 6. Br J Cancer 1997, 75, 722-728
 7. Am J Epidemiol 1992, 135, 180-189
 8. JCO 1997, 15, 2040-2049
 9. The Oncologist 2002, 7, 188-189
 10. Int J Rad Oncol Biol Phys 1993, 27, 67-73
 11. Int J Rad Oncol Biol Phys 1997, 39, 651-657
 12. Int J Rad Oncol Biol Phys 1991, 21, 1115-1125
 13. Ann oncol 1997, 8, 575-581
 14. Proc ASCO 1999, 1003
 15. www.nccn.org
 16. Int Surg 1997, 82, 275-279

SEZNAM ZKRATEK

AFP	α fetoprotein
ASCO	American Society of Medical Oncology
AUC	area under the curve, plocha pod křivkou, vyjadřuje ve vztahu k dávkování protinádorových léků míru expozice organismu danému léčivu
BLEO	bleomycin
BPH	benigní hyperplazie prostaty
CA 125	glykopeptidový nádorový marker
CA 15.3	glykopeptidový nádorový marker
CA 19.9	glykolipidový nádorový marker
CA 72.4	glykopeptidový nádorový marker
CBDCA	karboplatina
CDDP	cisplatina
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosamid
CI	confidence interval, interval spolehlivosti, konfidenční interval (v epidemiologii): interval, kde se zvolenou spolehlivostí leží správná (populační) hodnota parametru, který odhadujeme na základě výběru. Obvykle se používají 95% intervaly spolehlivosti a značí se 95% CI. Tj. populační hodnota leží uvnitř odhadnutého 95% CI s pravděpodobností 95%.
CR	complete response, úplná léčebná odpověď. Je obvykle definována jako úplné vymizení všech známek nádorového onemocnění v průběhu dvou po sobě následujících vyšetřeních, jejichž interval je roven nebo větší než 28 dnů.
ČOS	Česká onkologická společnost
DFS	disease free survival, čas bez známek onemocnění. Je definován obvykle jako čas od odstranění nádoru do vzniku recidivy. Údaj se používá při vyhodnocování účinnosti léčby časných stádií nemoci.
DOCE	docetaxel
DOX	doxorubicin, adriamycin
DSS	disease specific survival. Jde o údaj, který vyjadřuje podíl nemocných, kteří přežívají v daném časovém období bez známky nádoru. Na rozdíl od celkového přežití (OS) vyjadřuje tato veličina přesněji efektivitu léčby, neboť se vztahuje pouze na maligní onemocnění. Její užití je vhodné zejména tam, kde lze v populaci nemocných s nádorem očekávat velký podíl nenádorových příčin úmrtí, např. u nemocných s karcinomem prostaty, u nádorů hlavy a krku apod.
DTIC	dakarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED SCLC	extensive disease, pokročilé, diseminované onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI	epirubicin, epidoxorubicin
ESMO	European Society for Medical Oncology
5FU	5-fluorouracil
FQ	fluorované chinolony
GEM	gemcitabin
β -HCG	β podjednotka lidského choriového gonadotropinu
HR	hazard risk (v epidemiologii), hazard ratio (poměr hazardu, resp. poměr funkcí hazardu). Nejprve definujme pojem hazard (někdy též "hazard function"). Hazard je podmíněná pravděpodobnost, že událost ("událost" je výskyt onemocnění, resp. recidiva onemocnění – obecně klinická pozitivita) nastane v časovém intervalu $<t, t + dt>$ dělená dt za podmínky, že se pacient dožil času t . Zjednodušeně je hazard pravděpodobnost výskytu klinické positivity za jednotku času (např. během měsíce, roku, jako funkce času počátku tohoto jednotkového intervalu času), vše za podmínky, že se osoba tohoto času dožije. Hazard ratio je pak poměr hazardu pro definovanou kohortu k průměrnému hazardu populace. Obecně je hazard ratio též funkcí času.
HRT	hormonální substituční léčba
CHT	chemoterapie
ia	intraarteriální
IA	inhibitor aromatáz
IFS	ifosfamid
IL2	interleukin 2
INF α	interferon α
ki	kontinuální infuze

KOC	Komplexní onkologické centrum
KSLPR	Kooperativní skupina pro léčbu plicní rakoviny
LDH	laktát dehydrogenáza
LD SCLC	limited disease, omezené onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
LE	life expectancy, očekávaná délka přežití
LHRH	hormon stimulující sekreci luteinizačního hormonu
LU	lymfatická uzlina
LV	leukovorin
MMC	mitomycin C
MMR geny	geny mismatched repair systému
MS	median survival, medián přežívání
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns	nesignifikantně, statisticky nevýznamně
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
OR	odds ratio (v epidemiologii), česky poměr šancí. Je to poměr šance pozitivního testu a šance negativního testu, kde šance pozitivního testu je: kolikrát více je pozitivních výsledků testu (T+) u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-); šance negativního testu je: kolikrát více je negativních výsledků testu u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-). Je to symetrická míra souvislosti mezi pozitivitou testu (expozicí) a klinickou pozitivitou.
OS	overall survival, celkové přežití. Je obvykle definováno jako čas od stanovení diagnózy do úmrtí z jakýchkoliv příčin – progrese nemoci, jiná i nenádorová onemocnění, úraz apod.)
PAKLI	paklitaxel
PCNA	proliferating cells nuclear antigen
PD	progressive disease, progredující nemoc
PFS	progression free survival, čas bez známek progrese onemocnění. Údaj je obvykle definován jako doba od zahájení aplikace paliativní léčby do doby zjištění progrese onemocnění. Používá se k vyhodnocování účinnosti léčby u pokročilých forem onemocnění.
p hodnota	p-value, p hodnota. Jedná se o pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za podmínky, že v populaci/cích ve skutečnosti nulová hypotéza platí. Obvykle je nulová hypotéza formulována jako "žádná difference neexistuje" (odtud pochází i název "nulová = žádná difference, negativní"), resp. "žádná souvislost (korelace) neexistuje" (dle kontextu). p-value se dá proto chápat jako pravděpodobnost obdržení námi nalezených výběrových diferencí, korelací, pokud ve skutečnosti v populacích neexistují. Velmi zjednodušeně je to podobné jako pravděpodobnost falešně pozitivního závěru ("pozitivní závěr" ve smyslu existují difference, něco s něčím koreluje, "falešný" v opačném smyslu – ve výběrech tomu tak je, ale v populacích nikoliv). Pokud je např. p-value 0,0123 při t-testu porovnání střední hodnoty parametru X v populacích P1 a P2, je pravděpodobnost toho, že mezi populačními středními hodnotami nejsou žádné difference a pozorované rozdíly v průměrech jsou náhodně dány jako $0,0123 \cdot 100\% = 1,23\%$. Obvykle se p-value porovnává s předem zvolenou hladinou významnosti α . Pokud je p-value nižší než α , pak nulovou hypotézu o neexistenci diferencí (korelací) zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze (což je to, co ve skutečnosti očekáváme). Pak o výsledku testu říkáme, že je "statisticky významný". V opačném případě říkáme, že nulová hypotéza nebyla zamítnuta.
PR	partial response, částečná léčebná odpověď
PSA	prostatický specifický antigen
RPE	radikální prostatektomie
RPLND	disekce retroperitoneálních mízních uzlin
RR	relativní riziko (v epidemiologii). Míra souvislosti mezi pozitivním výsledkem testu (T+) a klinickou pozitivitou (D+) říkájící kolikrát se zvýší riziko klinické positivity (D+) při pozitivním výsledku testu (T+) oproti riziku klinické positivity (D+) při negativním výsledku testu (T-). Pro správné použití relativního rizika musíme vědět, že test v diagnostické proceduře předchází diagnóze, resp. že expozice předchází diagnóze.
RR	response rate (v paliativní léčbě): počet léčebných odpovědí (podíl pacientů s CR a PR ku všem nemocným)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCA	antigen skvamózních buněk
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SD	stable disease, stabilizace onemocnění
SROBF	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky
SWOG	Southwest Oncology Group
syndrom HDŽ	syndrom horní duté žíly

TAM	tamoxifen
TOPO	topotekan
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TTP	time to progression, čas do progrese nemoci. Je definován jako čas od navození remise onemocnění do jeho progrese, použití při vyhodnocování účinnosti paliativní léčby)
TURT	transuretrální resekce nádoru
VBL	vinblastin
VEGF	vaskulární epiteliální růstový faktor
VNR	vinorelbin
VP16	etoposid, vepesid