

## САВРЕМЕНИ ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП У ЛЕЧЕЊУ КАРЦИНОМА АНАЛНОГ КАНАЛА

Марко Дожић<sup>1</sup>, Сузана Стојановић Рундић<sup>2</sup>, Весна Плешинац Карапанџић<sup>3</sup>, Срђан Милановић<sup>4</sup>, Никола Милошевић<sup>5</sup>

## A MODERN APPROACH IN THE TREATMENT OF ANAL CANAL CARCINOMA

Marko Dožić, Suzana Stojanović Rundić, Vesna Plešinac Karapandžić, Srđan Milanović, Nikola Milošević

### Сажетак

Карциноми аналног канала представљају ретке туморе дигестивног тракта. Најзначајнији фактор ризика за настајање ових тумора је инфекција хуманим папилома вирусима (HPV), која се сматра узрочником у чак 85% случајева. Најчешће заступљени хистолошки тип је сквамозелуларни карцином. Сходно препорукама за лечење ових тумора спровођењем комбиноване радио-хемиотерапије, могуће је постићи комплетан терапијски одговор код највећег броја пацијената. У случајевима незадовољавајућег локалног одговора, предлаже се разматрање хируршког лечења. Код метастатске болести примењује се хемиотерапија са ограниченим успехом.

**Кључне речи:** карцином аналног канала, радиохемиотерапија, радиотерапија.

### Summary

*Anal cancers represent rare tumors of digestive tract. The most important risk factor for these tumors is an infection with human papillomavirus (HPV) which is considered a causative agent in as much as 85% of cases. The most common histological type is squamous cell carcinoma. In accordance with the recommendations for the treatment of these tumors, by conducting combined radio-chemotherapy it is possible to achieve a complete therapeutic response in the majority of patients. In cases of unsatisfactory local response, consideration of surgical treatment is proposed. In metastatic disease chemotherapy is applied, but with limited success.*

**Key words:** anal cancer, radio-chemotherapy, radiotherapy.

<sup>1</sup> Марко Дожић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија.

<sup>2</sup> Сузана Стојановић Рундић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија.

<sup>3</sup> Весна Плешинац Карапанџић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија.

<sup>4</sup> Срђан Милановић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија.

<sup>5</sup> Никола Милошевић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија.

## УВОД

**К**арциноми аналног канала су ретки тумори дигестивног тракта чија је инциденција у порасту. Узрок настанка је најчешће уско повезан са инфекцијом хуманим папилома вирусом (HPV), углавном подтипovima HPV 16 или HPV 18, који се сматрају узрочником у чак 85% случајева, што се доводи и у везу са већим бројем сексуалних партнера. Такође, у литератури се као фактори ризика наводе узрочници из групе херпес вируса, вирус HIV, дуготрајна имunosупресија (употреба кортикостероида, аутоимуни поремећаји), пушење, као и старија животна доб.<sup>(1, 2)</sup>

На основу патохистолошке слике, постоје различити типови тумора у аналном каналу. Најчешћи хистолошки тип који се јавља у преко 85% случајева је сквамoцелуларни карцином. У мањем броју случајева настаје аденокарцином, учесталости око 10%. Ретки типови који су заступљени у мање од 3% случајева укључују меланом, неуроендокрине карциноме, карциноид, сарком, гастроинтестинални стромални тумор – ГИСТ и лимфоме.<sup>(4)</sup>

Клиничка слика тумора у аналној регији може бити различита и са најчешће неспецифичном симптоматологијом. Обухвата низ симптома почевши од крварења и осећаја нелагодности у овој регији, а који се јављају код око половине пацијената. Бол није уобичајен, али уколико је присутан, може бити веома јаког интензитета. Мање заступљени симптоми могу бити пруритус и измене у режиму пражњења, поготово код дистално локализованих тумора. Тумори мање величине су обично нодуларни или у виду плака, док су већи тумори типично са присутним улцерацијама и инфилтративним растом, који може довести до захватања околних ткива. Деструкција аналног сфинктера се јавља код око 5% пацијената, иако је инконтиненција чешће заступљена.

Клиничко испитивање и постављање дијагнозе је олакшано захваљујући локализацији ових тумора и приступачности

ради хистопатолошке верификације. Дијагностика карцинома аналног канала обухвата преглед проктолога са дигиторекталним прегледом, аноскопијом са ректоскопијом, биопсијом туморске промене, као и допунском ендоаналном ултрасонографијом. По добијеном хистопатолошком налазу и потврди малигнитета следећи корак је одређивање стадијума болести ради одлуке о даљем терапијском приступу. Радиолошке методе којима се утврђује проширеност болести укључују компјутеризовану томографију (ЦТ) или магнетну резонанцију (МР) абдомена, МР преглед мале карлице и ингвиналних регија,<sup>(5)</sup> радиографију или ЦТ грудног коша. У случају сумње на ширење болести на удаљене органе, може се учинити и позитронска емисиона томографија (PET-CT).<sup>(1)</sup>

Клинички стадијуми болести се одређују у односу на величину примарног тумора, захваћеност регионалних лимфних чворова и постојање удаљених метастаза. Уколико није могуће одредити величину примарног тумора, онда се постојање болести означава по међународној ТНМ класификацији малигних тумора као Тх. Стадијум Т0 указује да нема доказа о постојању тумора, а Тis (tumor in situ) да није захваћена базална мембрана. Тумор величине до 2 cm је стадијума Т1, већи од 2 cm а мањи од 5 cm је Т2, а тумор већи од 5 cm у највећој димензији је Т3. Туморски стадијум Т4 представља захватање околних органа као што су вагина, уретра, мокраћна бешика. Регионални лимфни чворови су периректални, унутрашњи илијачни и ингвинални лимфни чворови. Захваћеност се обележава симболима N1 до N3, у зависности од регије у којој се налазе. Постојање метастаза у удаљеним органима означава се као M1 и чини четврти клинички стадијум болести.<sup>(6)</sup> Најчешће захваћени удаљени органи у којима се јављају метастазе су јетра и плућа. Стадијуми карцинома аналног канала су приказани у Табели 1.

**Табела 1.** Стадијуми карцинома аналног канала.

Редни број	Стадијум	T	N	M
0	I	T1	N0	M0
1	0	Tis	N0	M0
2	I	T1	N0	M0
3	II	T2	N0	M0
4	II	T3	N0	M0
5	IIIA	T1	N1	M0
6	IIIA	T2	N1	M0
7	IIIA	T3	N1	M0
8	IIIA	T4	N0	M0
9	IIIB	T4	N1	M0
10	IIIB	Било који T	N2	M0
11	IIIB	Било који T	N3	M0
12	IV	Било који T	Било који N	M1

У зависности од клиничког стадијума болести, примарно лечење има за циљ постизање локорегионалне контроле болести и презервацију функције аналног сфинктера, као и очување квалитета живота пацијената. Модалитети лечења подразумевају радиотерапију, хемиотерапију и хирургију, као и комбинацију ових метода.

## ДИСКУСИЈА

До осамдесетих година прошлог века радикални хируршки захват је представљао ослонац у лечењу свих стадијума болести. Од деведесетих година код локално узнапредовалих стадијума болести примат преузима радиотерапија у комбинацији са хемиотерапијом, тако да данас представља стандард у лечењу. Код I клиничког стадијума болести (T1 N0 M0), где је операцијом могуће постићи адекватне ивице ресекције веће од 5 mm уз очување функције аналног сфинктера, примарни хируршки приступ је и даље терапија избора.

## Радио-хемиотерапија

Радиотерапија као метод лечења заузима значајно место у лечењу ових пацијената, као једини вид терапије или у комбинацији са хемиотерапијом и хирургијом. Најчешће се спроводи и даје најбоље резултате заједно са конкомитантном хемиотерапијом.

Савремени приступ у терапији карцинома аналног канала се заснива на препорукама европских онколошких удружења (ESMO, ESSO, ESTRO) базираних на резултатима више студија. Једну од најзначајнијих су спровели Radiation Therapy Oncology Group (RTOG – Радиотерапијска онколошка група) и Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG – Источна кооперативна онколошка група), којом је показано да је укључивање комбинације цитостатика митомицина и 5-флуороурацила у хемиорадиотерапијски протокол довело до значајно бољих резултата. Студија је укључивала 291 пацијента било ког T и N стадијума, код којих је спроведена транскутана радиотерапија у трајању од

пет недеља, уз два циклуса конкомитантне хемиотерапије 5-флуороурацилом и митомицином, у првој и петој недељи зрачне терапије. На основу резултата овог трајала, митомицин је задржан као стандард у лечењу у комбинацији са 5-флуороурацилом и радиотерапијом.<sup>(7)</sup>

Овом комбинацијом модалитета лечења могуће је постићи комплетан терапијски одговор. Студија RTOG 8704 је показала да је додатком митомицина постигнут комплетан патолошки одговор код 92% пацијената, у поређењу са групом пацијената који су примили само 5-флуороурацил и где је постигнут одговор од 87%.<sup>(8)</sup>

Код око 15% пацијената се након спроведене терапије не постиже задовољавајући одговор и тада се разматра хируршко лечење као терапија „спаса“ (Salvage хирургија, абдоминална перинеална ресекција), даља примена хемиотерапије или симптоматска и супортивна терапија.

### Радиотерапија

Планирање и спровођење зрачне терапије, са или без хемиотерапије, одређује се сходно клиничком стадијуму. Радиотерапија се може спроводити на више начина: раније коришћеном конвенционалном техником зрачења са два опозитна паралелна поља (2D техника), модерним техникама (3D конформална техника или интензитетом модулисана радиотерапија – IMRT). Модерне технике зрачења омогућавају поштеду органа од ризика уз смањење токсичности и давање ескалираних доза зрачења на туморски волумен. Једна од могућности додатне зрачне терапије је брахитерапија, којом је могуће локално додати високе дозе зрачења на примарни тумор. Конвенционална 2D техника и даље има значајну улогу у палијативном приступу.

Без обзира на локорегионалну проширеност болести, ингвинални лимфни чворови се укључују у зрачни волумен и без радиолошки доказане дисеминације. Укупне дозе зрачења које се примењују су обично у распону од 36 до 50,4 Греја (Gy). Након

примењене дозе на проширени терапијски волумен који укључује обе ингвиналне јаме, зрачење се наставља смањеним волуменима усмереним на регију мале карлице уз евентуални додатак („boost“) на туморску масу, када се апликују дозе од 60 до 65 Gy у трајању од шест до седам недеља. Стандардни режим фракционисања представља апликовање дневне дозе од 1,8 до 2 Gy по фракцији зрачења, пет дана недељно.<sup>(9)</sup>

### Salvage хирургија

После завршетка конзервативног лечења потребан је временски период око три месеца за постизање смрти туморских ћелија. Комплетан одговор се може очекивати након периода и до шест месеци од последњег зрачења.<sup>(8)</sup>

Код пацијената код којих није постигнут комплетан локални одговор на терапију или када постоји локални рецидив болести неки аутори препоручују да се размотри Salvage хирургија. Код већине пацијената то захтева абдоминалну перинеалну ресекцију ради постизања радикалности хируршког захвата и негативних ивица ресекције. Код мањег броја пацијената се разматра и тотална пелвична егзентереза. Код око 60% пацијената је могуће успоставити локалну контролу болести уз петогодишње преживљавање 30 до 60% пацијената.<sup>(1)</sup>

### Метастатска болест

Поред примењених модалитета лечења у комбинованом приступу приближно 20% пацијената има дисеминовану екстрапелвичну болест са захватањем параорталних лимфних чворова, јетре, плућа и коже. Ови пацијенти имају лошу прогнозу са преживљавањем од око две године. Једини вид специфичног онколошког лечења који се може применити у овој фази болести је хемиотерапија. Не постоји консензус око стандардне комбинације лекова, најчешће се примењује комбинација цисплатине и 5-флуороурацила, али са краткотрајним и незадовољавајућим успехом.<sup>(1)</sup>

## Праћење и контроле

По завршеном лечењу су неопходне редовне контроле пацијената и то у прве две године на три до шест месеци, а потом једном до два пута годишње до укупно пет година. Праћење пацијената подразумева дигиторектални преглед, палпацију ингвиналних лимфних чворова, контролну ендоскопију (аноскопија, ректоскопија) уз радиолошке и нуклеарно-медицинске методе. Постоје препоруке да се прва контролна магнетна резонанција уради шест месеци по спроведеном лечењу, с обзиром на време које је потребно да се испољи ефекат примењене терапије. PET-CT представља додатну дијагностичку методу за потврду присуства болести, било у карлици, било у регионалним лимфним чворовима или удаљеним органима.

## ЗАКЉУЧАК

Карцином аналног канала представља редак тумор са тенденцијом пораста инци-

денције. Ради избора оптималног начина лечења неопходан је мултидисциплинарни приступ који укључује тим специјалиста из различитих области онкологије и међусобну сарадњу онколошког хирурга, радијационог онколога, медикалног онколога, патолога и радиолога дијагностичара.

Код локално узрапредовалих стадијума болести, данас је златни стандард лечења конкомитантна радиохемиотерапија, а сходно препорукама европских онколошких удружења (ESMO, ESSO, ESTRO). Оваквим терапијским приступом се постиже комплетан одговор код око 80% пацијената. Код мањег броја пацијената код којих примењена терапија није дала задовољавајући терапијски одговор, у наставку лечења се препоручује хирургија којом се може постићи локална контрола болести. Даља прогресија болести у смислу дисеминације захтева системско лечење, међутим, хемиотерапија у метастатској фази болести не даје очекиване резултате.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C. et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *EJSO* 2014; 40: 1165–1176.
2. Shridhar R, Shibata D, Chan E. et al. Anal Cancer: Current standards in care and recent changes in practice. *Cancer J Clin* 2015; 65: 139–162.
3. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L. et al. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1569–1575.
4. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD. et al. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer* 1999; 85: 1686–1693.
5. Goh V, Gollub FK, Liaw. et al. Magnetic resonance imaging assessment of squamous cell carcinoma of the anal canal before and after chemoradiation: can MRI predict for eventual clinical outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 715–21.
6. UICC. TNM klasifikacija. 7 ed. 2010.
7. Flam M, John M, Pajak TF. et al. The role of mitomycin C in combination with 5-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: 2527–2539.
8. Glynne-Jones R, Lim F. Anal Cancer: An examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2011.
9. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

**Контакт:** Др Марко Дожић, радиолог, Институт за онкологију и радиологију Србије, Пастерова 14, Београд, телефон 011/2067242, e-mail: marcodozic@gmail.com