

Rak kanału i rak brzegu odbytu

Carcinoma of the anal canal and anal margin

Joanna Socha^{1, 2}, Krzysztof Bujko³

¹Zakład Radioterapii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Zakład Radioterapii, Częstochowskie Centrum Onkologii

³Zakład Radioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Socha J, Bujko K. Carcinoma of the anal canal and anal margin. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0036.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: rak kanału odbytu, rak brzegu odbytu, diagnostyka, leczenie, wytyczne

Key words: anal canal carcinoma, anal margin carcinoma, diagnosis, treatment, follow-up, recommendations

Spis treści

Epidemiologia	439
Etiopatogeneza	439
Patomorfologia	439
Rozpoznawanie — ogólne zasady	439
Ocena zaawansowania	440
Leczenie raka płaskonabłonkowego kanału odbytu	441
Zasady radioterapii	441
Zasady chemioterapii stosowanej jednocześnie z radioterapią.....	442
Leczenie chirurgiczne	442
Powikłania	442
Rokowanie	443
Badania kontrolne po leczeniu	443
Chirurgiczne leczenie ratujące	443
Leczenie chorych z przerzutami odległymi	443
Leczenie raka gruczołowego kanału odbytu	444
Leczenie raka płaskonabłonkowego brzegu odbytu	444
Piśmiennictwo	444

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem naukowych dowodów o wskazanym poziomie i kategorii rekomendacji. Wytyczne powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Wytyczne nie w każdym przypadku odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

I. Jakość naukowych dowodów

I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opinii ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — Wskazania określone indywidualnie

Epidemiologia

Raki kanału i brzegu odbytu występują rzadko — stanowią 1–2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. W 2017 roku w Polsce odnotowano 286 zachorowań [1]. Kobiety chorują częściej niż mężczyźni, a wiek zachorowania wynosi zwykle 60–65 lat. Rak brzegu odbytu i rak kanału odbytu są odrębnymi jednostkami klinicznymi, w których stosuje się często różne sposoby leczenia, co uzasadnia ich oddzielne omówienie. W przypadkach wątpliwych, kiedy guz zajmuje zarówno skórę brzegu odbytu, jak i kanał odbytu, o rozpoznaniu decyduje umiejscowienie głównej masy guza.

Etiopatogeneza

Czynnikami ryzyka raka kanału i brzegu odbytu są: infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*), infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), nawyki seksualne (bierne stosunki analne), przebyty rak szyjki macicy i leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządów. Uważa się, że największe znaczenie ma infekcja HPV, którą wykrywa się u 84% chorych. Rak brzegu odbytu może się rozwinąć na podłożu kłykcin kończystych.

Rak brzegu odbytu jest rakiem skóry umiejscowionym w promieniu 5 cm od ujścia odbytu. Kanał odbytu rozciąga się na długości 3–5 cm od ujścia odbytu do wyczuwalnej badaniem *per rectum* górnej granicy mięśnia łonowo-odbytniczego, gdzie łączy się z odbytnicą. Brzeg odbytu wyścielony jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim rogowaciejącym, a początkowy odcinek kanału odbytu — nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Linia zębata stanowi górną granicę kanału odbytu. Powyżej rozpoczyna się nabłonek przejściowy, który przechodzi bez wyraźnej granicy w typowy dla jelita nabłonek jednowarstwowo gruczołowy walcowaty. Rak kanału odbytu najczęściej powstaje z nabłonka przejściowego, a zatem najczęściej lokalizuje się w górnej części kanału odbytu. Niekiedy, ze względu na brak barier anatomicznych, guz rozprzestrzenia się w kierunku odbytnicy, gdzie można wyczuć jego główną masę. Jeżeli stwierdza się raka płaskonabłonkowego, wówczas należy rozpoznać raka kanału odbytu, a nie odbytnicy. Raki płaskonabłonkowe odbytnicy występują bardzo rzadko i należy je rozpoznawać tylko wtedy, gdy guz nie łączy się z górnym brzegiem kanału odbytu.

Spyw chłonki ze skóry brzegu odbytu kieruje się do węzłów chłonnych pachwinowych, dalej do biodrowych zewnętrznych, a następnie do biodrowych wspólnych.

Chłonka kanału odbytu spływa w trzech kierunkach: — dogłowym, początkowo poprzez węzły chłonne okołoodbytnicze w mezorektum, następnie do węzłów chłonnych zlokalizowanych wzdłuż przebiegu naczyń odbytniczych górnych i kręzkowych dolnych; — bocznym, wzdłuż przebiegu naczyń odbytniczych środkowych do węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych, następnie biodrowych wspólnych i okołoaortalnych; — do węzłów chłonnych pachwinowych, dalej do biodrowych zewnętrznych i następnie wspólnych.

Patomorfologia

Najczęstszym typem histologicznym nowotworów kanału odbytu jest rak płaskonabłonkowy, który może powstać z tzw. neoplazji śród nabłonkowej kanału odbytu dużego stopnia (HG-AIN, *high grade anal intraepithelial neoplasia*). Wcześniej rozpoznawane odmiany raka płaskonabłonkowego — *carcinoma basaloides, transitionale, cloacogenes i keratodes* — są obecnie zgrupowane pod wspólną nazwą raka płaskonabłonkowego, ponieważ ich wyróżnianie nie ma znaczenia klinicznego (brak różnic w rokowaniu w zależności od podtypu raka dla jednakowych stopni zaawansowania oraz identyczne leczenie). Odmianą raka płaskonabłonkowego jest rak brodawczakowaty (*carcinoma verrucosum*), którego szczególną formę stanowią zezłośliwiałe olbrzymie kłykciny kończyste (tzw. guz Buschkego–Loewensteina).

Raka gruczołowego kanału odbytu rozpoznaje się u około 5–10% chorych. Znacznie rzadziej występuje czerniak.

Najczęstszym typem histologicznym nowotworów brzegu odbytu jest rak płaskonabłonkowy. Rzadziej spotyka się raka podstawnokomórkowego, pozasutkową postać choroby Pageta lub chorobę Bowena (obecnie neoplazja śród nabłonkowa w nabłonku płaskim okolicy okołoodbytniczej — PSIN, *perianal squamous intraepithelial neoplasia*).

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Najczęściej występującym objawem jest krwawienie z odbytu. W dalszej kolejności występują ból i nietrzymanie stolca oraz widoczny lub wyczuwalny guz w oko-

licy odbytu bądź pachwiny. O dużym zaawansowaniu świadczą: ból w okolicy miednicy, objawy częściowej niedrożności, przetoka odbytniczno-pochwowa, zajęcie dołu kulszowo-odbytniczego i przetoki do skóry pośladka. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (pachwinowych i miednicy) występują u około 30% chorych, a synchroniczne przerzuty odległe — u około 10% chorych. W pierwszym okresie choroby częste jest nieprawidłowe rozpoznawanie żyłaków, szczeliny lub ropnia odbytu, z czym wiąże się opóźnienie właściwego leczenia.

Ocena zaawansowania

Podstawą oceny jest szczegółowe badanie *per rectum* i — wykonywana w znieczuleniu — anoskopia z pobraniem wycinka do badania histologicznego. U kobiet obowiązuje badanie *per vaginam* oraz badanie dwuręczne (*per rectum* i *per vaginam*), wykonywane w celu oceny przegrody odbytniczno-pochwowej i naciekania błony śluzowej. Opis badania *per rectum*, niezbędny przy planowaniu radioterapii (RTH) do wyznaczania objętości makroskopowo stwierdzanego guza (GTV, *gross tumour volume*), powinien obejmować ocenę odległości dolnej i górnej granicy guza od brzegu odbytu,

a także długości zajęcia odbytnicy powyżej górnego brzegu kanału odbytu. Należy wskazać zajęta ścianę kanału odbytu, odsetek zajętego obwodu oraz stopień ruchomości guza. Badanie *per rectum* powinno obejmować również ocenę węzłów chłonnych mezorektum. Są one wyczuwalne przez niezmienną błonę śluzową odbytnicy w postaci twardych guzków, co świadczy o ich przerzutowym charakterze. Opis badania *per vaginam* powinien uwzględniać stan błony śluzowej pochwy — jeśli jest zajęta, chora powinna zostać poinformowana o ryzyku powstania przetoki odbytniczno-pochwowej po leczeniu lub w trakcie leczenia. Konieczna jest staranna diagnostyka węzłów chłonnych pachwinowych, niezbędna do precyzyjnego zaplanowania RTH. Weryfikacja patomorfologiczna nie jest konieczna w przypadku powiększonych węzłów chłonnych pachwinowych, jeśli badanie kliniczne wskazuje na ich przerzutowy charakter. W przypadkach wątpliwych wykonuje się cienkoigłową biopsję aspiracyjną.

Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia rozpoznania i określenia stopnia zaawansowania raka kanału i brzegu odbytu wymieniono w tabeli 1. Nie ma konieczności wykonywania kolonoskopii, gdyż zmiany w jelicie grubym nie mają związku z rakiem kanału odbytu. W tabeli 2 przedstawiono klasyfikację zaawansowania raka kanału odbytu według TNM

Tabela 1. Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia rozpoznania i określenia stopnia zaawansowania raka kanału odbytu i raka brzegu odbytu

Badanie diagnostyczne	Najważniejsze informacje
Anoskopia z pobraniem wycinka do badania histologicznego	Ocena położenia i zasięgu guza Weryfikacja histopatologiczna guza — Należy unikać biopsji wycinającej, ponieważ gojenie może wydłużyć czas do wdrożenia leczenia przyczynowego
Wysokiej rozdzielczości badanie rezonansu magnetycznego miednicy	Ocena zaawansowania miejscowego Niezbędne do planowania RTH, głównie do konturowania GTV — Badanie tomografii komputerowej miednicy jest niewystarczające, gdyż małe guzy kanału odbytu nie są w nim widoczne
Tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej	Wykluczenie zmian przerzutowych Konieczne przed leczeniem u wszystkich chorych — Dopuszczalne wykonanie jest wykonanie badania rentgenograficznego klatki piersiowej zamiast tomografii komputerowej
PET-CT (jeśli dostępne)	Poprawia skuteczność w wykrywaniu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych Ułatwia konturowanie ogniska pierwotnego Nie jest bezwzględnie konieczne
Badania krwi	Morfologia Badania biochemiczne Kliniczna użyteczność SCCAg nie została udowodniona
Ocena obecności przeciwciał anti-HIV	Wykluczenie aktywnego zakażenia
Badanie ginekologiczne	Pobranie materiału do badania cytologicznego z szyjki macicy — HPV — wspólny czynnik etiologiczny powstania raka kanału odbytu, szyjki macicy i pochwy

GTV (*gross tumour volume*) — objętość makroskopowo stwierdzanego guza; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; HPV (*human papilloma virus*) — wirus brodawczaka ludzkiego; PET-CT (*positron emission tomography — computed tomography*) — badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową; SCCAg (*squamous cell carcinoma antigen*) — antygen raka płaskonabłonkowego

Tabela 2. Ocena stopnia zaawansowania raka kanału odbytu według TNM (8 edycja, 2017) [2]

T	Guz pierwotny
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i> , choroba Bowena, zmiana śródplaskonabłonkowa dużego stopnia (HSIL, <i>high grade squamous intraepithelial lesion</i>), nowotworzenie śródnałonkowe odbytu II–III (AIN II–III, <i>anal intraepithelial neoplasia</i>)
T1	Guz, którego największy wymiar nie przekracza 2 cm
T2	Guz, którego największy wymiar jest większy niż 2 cm, ale nie przekracza 5 cm
T3	Guz, którego największy wymiar jest większy niż 5 cm
T4	Guz o każdym wymiarze, który nacieka narząd sąsiadujący, np. pochwę, cewkę moczową, pęcherz
N	Regionalne węzły chłonne
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w węzłach chłonnych pachwinowych, okołoodbytnicznych, biodrowych wewnętrznych lub zewnętrznych
N1a	Przerzut w węzłach chłonnych pachwinowych, okołoodbytnicznych lub biodrowych wewnętrznych
N1b	Przerzut w węzłach chłonnych biodrowych zewnętrznych
N1c	Przerzut w węzłach chłonnych biodrowych zewnętrznych i w jakichkolwiek z grupy N1a
M	Przerzuty odległe
M0	Przerzuty odległe nieobecne
M1	Przerzuty odległe obecne
Stopnie zaawansowania klinicznego	
0	TisN0M0
I	T1N0M0
IIA	T2N0M0
IIB	T3N0M0
IIIA	T1–2N1M0
IIIB	T4N0M0
IIIC	T3–4N1M0
IV	Każde T, każde N, M1

(*tumor, node, metastasis*) [2]. Dotyczy ona zarówno raka kanału odbytu, jak i raka brzegu odbytu [3].

Leczenie raka płaskonabłonkowego kanału odbytu

Leczeniem z wyboru raka płaskonabłonkowego kanału odbytu jest jednoczasowa chemioradioterapia

(CRTH) o założeniu radykalnym, wskazana nawet w bardziej zaawansowanych miejscowo przypadkach (II, A). Chorzy z infekcją HIV w zasadzie nie wymagają odstępstw od podanych poniżej schematów leczenia. CRTH powinna być stosowana również u chorych w zaawansowanym wieku z wykorzystaniem standardowych dawek radioterapii i objętości napromienianych oraz schematu stosowania leków cytotoksycznych.

Zasady radioterapii

O ile pozwala na to stan ogólny, RTH kojarzona jest jednocześnie z chemioterapią (CTH). Opublikowane zostały dwa atlasy przedstawiające szczegółowo zasady konturowania [4, 5]. Dodatkowo, przydatne informacje dotyczące praktycznych aspektów konturowania przedstawiono w artykule omawiającym lokalizację węzłów chłonnych miednicy [6]. W dalszej części opracowania podano informacje podstawowe. Do realizacji RTH rutynowo powinno się stosować technikę intensywnej modulacji dawki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) lub jej odmianę łukową (V-MAT, *volumetric modulated arc therapy*) [7]. Umożliwia to ograniczenie toksyczności ostrej, głównie ze strony skóry okolicy kroczka, dzięki czemu wymuszone popromiennym odczynem skórnym przerwy w napromienianiu obecnie zdarzają się rzadko. Należy, o ile to możliwe, unikać lub skracać przerwy w leczeniu, gdyż badania wykazały, że pogarszają one skuteczność miejscową radioterapii [8]. Najczęściej stosowane dawki wynoszą — w zależności od stopnia zaawansowania — 50–60 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,8 lub 2 Gy. Zastosowanie dawek napromieniania wyższych niż 60 Gy nie poprawia wyników leczenia [9]. Tradycyjnym i najlepiej udokumentowanym schematem jest napromienianie dwuetapowe. Zawsze napromienia się niezajęte regionalne węzły chłonne pachwinowe i miednicy — na ten obszar w pierwszym etapie leczenia podaje się dawkę 30,6–36 Gy we frakcjach po 1,8 Gy. W drugim etapie terapii obszar napromieniany wysoką dawką zostaje ograniczony do makroskopowo stwierdzonych zmian w kanale i brzegu odbytu oraz powiększonych węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy; dawka frakcyjna może zostać zwiększona do 2 Gy. W zależności od wielkości tych ognisk dawka całkowita napromieniania wynosi od 50 Gy do 54 Gy. U chorych z resztkowym guzem stwierdzonym na końcu leczenia można rozważyć podwyższenie dawki o 5,4–6 Gy, chociaż zasadność takiego postępowania nie została udowodniona (IV, B). Opcjonalnym schematem jest radioterapia jednoetapowa z wykorzystaniem techniki SIB (*simultaneous integrated boost*), oceniona w prospektywnym badaniu amerykańskim II fazy z historyczną grupą kontrolną [7]. U chorych z rakiem o zaawansowaniu T3–4 lub N1 w 30

frakcjach podawana była dawka 54 Gy na guz pierwotny i węzły chłonne > 3 cm, 50,4 Gy na powiększone węzły chłonne ≤ 3 cm i 45 Gy na obszar elektywny; dawki frakcyjne wyniosły odpowiednio 1,8 Gy, 1,7 Gy i 1,5 Gy. U chorych z rakiem o zaawansowaniu T1–2N0 w 28 frakcjach podawana była dawka 50,4 Gy na guz pierwotny i 42 Gy na obszar elektywny; dawki frakcyjne wyniosły odpowiednio 1,8 Gy i 1,5 Gy.

W niektórych ośrodkach stosuje się brachyterapię na okolicę resztkowego guza pierwotnego zamiast drugiego etapu napromieniania wiązkami zewnętrznymi (IV, C). U około 5% tych chorych dochodzi jednak do martwicy popromiennej kanału odbytu, powodującej konieczność wyłonienia stomii; powikłania tego praktycznie nie obserwuje się po zastosowaniu napromieniania wyłącznie wiązkami zewnętrznymi. Ponadto, brak jest dowodów na poprawę skuteczności miejscowej po zastosowaniu brachyterapii w porównaniu z leczeniem wyłącznie wiązkami zewnętrznymi.

U chorych, u których choroby towarzyszące wykluczają stosowanie CTH, wykorzystuje się samodzielną RTH. Dawki muszą zostać wówczas podwyższone o 5–10 Gy w porównaniu z dawkami podanymi powyżej. Podwyższenie całkowitej dawki napromieniania należy także rozważyć, gdy ze względu na toksyczność podano jeden zamiast dwóch kursów CTH.

Zasady chemioterapii stosowanej jednocześnie z radioterapią

Stosowany schemat CTH obejmuje dwa cykle fluorouracylu we wlewie ciągłym i mitomycyny (I, A). Badania z losowym doбором chorych wykazały podobne wyniki leczenia w przypadku zastąpienia mitomycyny przez cisplatynę (I, A) [10, 11]. Zastosowanie neoadiuwantowej lub adiuwantowej CTH nie poprawia wyników terapii (I, A) [9–11]. Wykazano przewagę CRTH nad samą RTH jako leczenia o lepszej skuteczności miejscowej, wydłużającego czas przeżycia wolnego od stomii, ale niewpływającego na przeżycie całkowite (I, A) [12]. Potwierdzono też wartość mitomycyny jako składnika CTH (I, A) [13]. Badania retrospektywne sugerują podobną skuteczność terapii, gdy fluorouracyl zostaje zastąpiony przez kapecytabinę (III, B).

Rutynowy schemat CTH podawanej w trakcie napromieniania składa się z dwóch cykli fluorouracylu i mitomycyny podawanych w 1. i 5. tygodniu RTH. Fluorouracyl podawany jest w 96-godzinnym dożylnym wlewie ciągłym w dawce 1000 mg/m²/24 h. Mitomycyna podawana jest w 1. lub 2. dniu cyklu w dawce 10 mg/m² (maksymalna dawka wynosi 20 mg). Cykl powtarza się po 28 dniach. W celu zmniejszenia toksyczności możliwe jest podanie mitomycyny tylko w 1. kursie. Badania retrospektywne wykazały, że nie zmniejsza to skuteczności leczenia (III, B) [14].

Stosowanie konsolidującej CTH po zakończeniu CRTH nie ma potwierdzonej wartości.

Istnieją rozbieżne opinie dotyczące celowości podawania jednoczesnej CRTH u chorych z rakiem o zaawansowaniu T1–2N0. Należy ją jednak rozważyć, gdyż bez jej zastosowania dawki napromieniania powinny być wyższe niż wskazane powyżej.

Leczenie chirurgiczne

Wykonanie pierwotnej amputacji brzuszno-krzyżowej jest błędem; operację tę przeprowadza się tylko w ramach terapii ratującej po niepowodzeniu CRTH oraz u chorych z przeciwwskazaniami do RTH (np. po przebytej RTH obszaru miednicy). CRTH powoduje szybkie zmniejszenie się dolegliwości spowodowanych przez guz, więc wskazania do wykonania stomii omijającej przed leczeniem występują rzadko; typowym wskazaniem jest przetoka do pochwy. Wartość miejscowego wycięcia zdiagnozowanego raka płaskonabłonkowego kanału odbytu jest wątpliwa nawet w pierwszym stopniu zaawansowania. Powodem są częste nawroty miejscowe lub w regionalnych węzłach chłonnych.

Leczenie chirurgiczne może mieć zastosowanie jedynie w przypadku choroby nawrotowej, przy czym zawsze należy wykonać badania oceniające stan narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej w celu wykluczenia obecności przerzutów.

Powikłania

Chemioradioterapia jest obciążona dużym ryzykiem wystąpienia ostrych powikłań popromiennych. Wczesne powikłania 3.–4. stopnia występują u około 70% chorych. Należą do nich: bolesne zapalenie popromienne skóry, osłabienie, biegunka, nudności, wymioty, częstomocz, leukopenia i niedokrwistość. Większość chorych wymaga podawania opioidowych leków przeciwbólowych. Wskazane jest stosowanie maści przeciwbakteryjnych (np. argosulfan) na zmienioną popromiennie skórę. Złagodzenie dolegliwości może przynieść miejscowo stosowana lidokaina. Ostry odczyn popromienny utrzymuje się do około 2–3 tygodni po leczeniu. Ze względu na duże ryzyko leukopenii konieczne jest badanie morfologii krwi raz w tygodniu.

Najczęstsze późne powikłanie stanowi upośledzenie czynności odbytnicy i kanału odbytu, przypominające zespół resekcji przedniej (nagłące parcia, częste oddawanie stolca, nietrzymanie stolca i gazów o różnym stopniu nasilenia oraz wielokrotne, niepełne wypróżnienia w krótkim czasie). Często zdarza się domieszka krwi w stolcu wskutek popromiennych teleangiektazji w odbytnicy. Należy wówczas wykonać kolonoskopię w celu wykluczenia innych przyczyn. Rzadko konieczne

jest leczenie bimerem argonowym w celu powstrzymania krwawień. Zwiększone jest ryzyko złamań kości udowej. U mężczyzn mogą się pojawić zaburzenia erekcji. Nawet niewielkie dawki promieniowania rozproszonego w jądrach mogą powodować niepłodność i hipogonadyzm. Mężczyźni w młodym i średnim wieku powinni zostać o tym poinformowani w celu ewentualnego zdeponowania spermy w banku. U kobiet popromienna suchość pochwy powoduje bolesne stosunki płciowe. U tych, które nie współżyją, dochodzi do zarastania pochwy, dlatego polecane jest jej sztuczne rozszerzanie. U kobiet młodych wkrótce po CRTH rozwija się wczesna menopauza. Wskazana jest wówczas konsultacja ginekologiczna dotycząca celowości zastosowania hormonoterapii zastępczej.

Rokowanie

Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: duży rozmiar guza pierwotnego, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, płec męska i owrzodzenie skóry. Należy jednak podkreślić, że płaskonabłonkowy rak brzegu i kanału odbytu jest nowotworem promienioczułym. Nawet u chorych z rakiem o bardzo dużym zaawansowaniu miejscowym możliwe jest wyleczenie; chorzy ci powinni być leczeni radykalnie. Nawrót miejscowy lub w regionalnych węzłach chłonnych ma miejsce zazwyczaj w czasie pierwszych 3 lat po leczeniu. Skuteczność miejscowa CRTH u chorych na raka kanału lub raka brzegu odbytu jest podobna i wynosi około 80%. Przerzuty odległe po leczeniu występują rzadko — u około 10–15% chorych.

Badania kontrolne po leczeniu

Badania kontrolne po leczeniu są zalecane co 3 miesiące w pierwszych 2 latach, następnie co 4 miesiące do 3–4 lat (II, B). Niemal wszystkie nawroty pojawiają się do 3 lat po leczeniu. Podstawowe znaczenie ma badanie *per rectum* i pachwin. Jako punkt wyjścia do porównania służy opis badania *per rectum* wykonany na końcu napromieniania. Stwierdzenie resztkowego, niepowiększającego się guza w badaniu kontrolnym nie upoważnia do rozpoznania niepowodzenia terapii. Pobieranie wycinka z takich zmian nie jest wskazane. Wycinek pobiera się tylko w przypadku podejrzenia progresji guza przed ratującą amputacją brzuszno-krocową. Resztkowy guz może się zmniejszać powoli, nawet do 6 miesięcy po leczeniu [15]. W niektórych przypadkach pierwotnie bardzo zaawansowanych raków wskazane jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego miednicy w pierwszym badaniu kontrolnym jako punkt wyjścia do obiektywnego porównania wielkości resztkowych zmian w kolejnych badaniach, wykonywanych w odstępach 1–2-miesięcznych, aż do uzyskania całkowitej

regresji. Dotyczy to szczególnie owrzodziałych raków brzegu odbytu, które po wyleczeniu pozostawiają duże zmiany bliznowate. Ponieważ przerzuty odległe zdarzają się rzadko i zazwyczaj występują razem z nawrotem miejscowym, wątpliwą wartość ma cykliczne wykonywanie kontrolnego badania tomografii komputerowej miednicy, jamy brzusznej i klatki piersiowej. U kobiet raz w roku zalecane jest badanie cytologiczne materiału pobranego z szyjki macicy ze względu na wspólny czynnik etiologiczny raka kanału odbytu i szyjki macicy, jakim jest HPV.

Chirurgiczne leczenie ratujące

Niepowodzenie po CRTH dotyczy najczęściej guza pierwotnego, w wyniku zarówno braku jego całkowitej regresji, jak i nawrotu po uprzednim uzyskaniu całkowitej regresji. Wówczas, w przypadku histologicznego potwierdzenia wznowy miejscowej, wykonuje się ratującą amputację brzuszno-krzyżową (III, A). Ze względu na szybką progresję raka po napromienianiu chorzy ci powinni być operowani w trybie pilnym. W związku z wcześniejszym napromienianiem wysoką dawką zabieg ten jest obarczony dużym (> 50%) ryzykiem wystąpienia powikłań polegających na długotrwałym upośledzeniu gojenia się rany krocza. Z tego powodu zaleca się zabieg operacyjny w ośrodku specjalistycznym, z rekonstrukcją krocza — na przykład płatem skórno-mięśniowym z mięśnia prostego brzucha. Przeżycia 5-letnie po tym zabiegu wynoszą około 50%.

Znacznie rzadziej nawrót raka może wystąpić w węzłach chłonnych pachwinowych. Należy wówczas rozważyć wykonanie radykalnej limfadenektomii pachwinowej. W niektórych przypadkach, gdy wcześniej zastosowana dawka napromieniania nie przekraczała 40 Gy, możliwa jest przed- lub pooperacyjna CRTH.

Leczenie chorych z przerzutami odległymi

U chorych z synchronicznymi przerzutami odległymi nadal wskazana jest CRTH na ogniska choroby położone w miednicy dawkami radykalnymi wskazanymi wcześniej. Celem jest uzyskanie miejscowego wyleczenia, a zatem poprawa jakości życia. W takim wypadku napromienianie elektywne stosuje się na ograniczony obszar.

Pojawienie się przerzutów odległych stanowi wskazanie do paliatywnej CTH — nie został jednoznacznie ustalony standardowy schemat CTH, ale zazwyczaj stosuje się fluorouracyl (\pm folinian wapniowy) z cisplatiną albo karboplatinę z paklitakselem (II, A). Decyzja o zastosowaniu paliatywnej CTH powinna uwzględniać wiek i stan sprawności chorego, współwystępowanie innych chorób oraz dynamikę nowotworu (między innymi czas wolny od choroby po leczeniu pierwotnym). Mediana

czasu przeżycia chorych poddawanych CTH wynosi 12–20 miesięcy. Brak jest dowodów na skuteczność metastazektomii.

Leczenie choroby oligometastatycznej jest indywidualizowane. Należy rozważyć metastazektomię. Zastosowanie może mieć także radioterapia stereotaktyczna — samodzielna lub w skojarzeniu z napromienianiem sąsiedniego obszaru dawką elektywną (możliwe jest — przykładowo — uzyskanie wyleczenia u blisko 50% chorych z izolowanymi przerzutami do węzłów chłonnych okołoaortalnych, przy braku przerzutów odległych w innych narządach [16]). Metodę tę stosuje się także w przypadku izolowanych nawrotów w miednicy poza obszarem napromieniania lub w obszarze napromieniania elektywnego.

Leczenie raka gruczołowego kanału odbytu

Standardem jest wykonanie amputacji sposobem brzuszno-kroczowym, gdyż u większości chorych rak gruczołowy nie cechuje się dużą promieniowrażliwością. Rutynowo stosuje się przedoperacyjną CRTH według tych samych zasad jak u chorych na raka odbytnicy (III, B). Elektywny obszar napromieniania powinien dodatkowo obejmować węzły pachwinowe.

U chorych z guzami ≤ 4 cm bez przerzutów do węzłów chłonnych zachęcające wyniki uzyskiwano przez skojarzenie miejscowego wycięcia z CRTH lub przez zastosowanie wyłącznie wysokiej dawki CRTH (IV, C). Wówczas amputacja sposobem brzuszno-kroczowym wykonywana jest wyłącznie w przypadku niepowodzenia. Takiego postępowania nie uznaje się jednak za standardowe.

Chemioterapia w chorobie przerzutowej jest stosowana podobnie jak u chorych na raka jelita grubego.

Leczenie raka płaskonabłonkowego brzegu odbytu

Leczenie chorych na raka brzegu odbytu o niewielkim zaawansowaniu (≤ 4 cm, bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych) polega na doszczętnym wycięciu chirurgicznym guza, podobnie jak u chorych na raka skóry o innej lokalizacji. Warunkiem jest możliwość uzyskania ≥ 1 cm wolnego makroskopowego marginesu chirurgicznego. Chorzy z wąskim (< 1 cm) lub dodatnim marginesem chirurgicznym w ocenie mikroskopowej wymagają poszerzenia wycięcia lub pooperacyjnej CRTH. U chorych z rakiem o większym zaawansowaniu lub gdy wycięcie miejscowe miałyby spowodować upośledzenie funkcji zwieraczy, stosuje się CRTH, tak jak u chorych na raka kanału odbytu.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 19.04.2020r.
2. Amin BA, Edge SB. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Springer, New York 2017.
3. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018; 16(7): 852–871, doi: [10.6004/jccn.2018.0060](https://doi.org/10.6004/jccn.2018.0060), indexed in Pubmed: [30006428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006428/).
4. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 74(3): 824–830, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.08.070](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.070), indexed in Pubmed: [19117696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19117696/).
5. Ng M, Leong T, Chander S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83(5): 1455–1462, doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.12.058](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.058), indexed in Pubmed: [22401917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22401917/).
6. Taylor A, Rockall AG, Reznick RH, et al. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 63(5): 1604–1612, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.05.062](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.062), indexed in Pubmed: [16198509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198509/).
7. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 86(1): 27–33, doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.09.023](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.09.023), indexed in Pubmed: [23154075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154075/).
8. Rivin Del Campo E, Matzinger O, Haustermans K, et al. Pooled Analysis of external-beam RADIotherapy parameters in phase II and phase III trials in radiochemotherapy in Anal Cancer (PARADAC). Eur J Cancer. 2019; 121: 130–143, doi: [10.1016/j.ejca.2019.08.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.022), indexed in Pubmed: [31574418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574418/).
9. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard JP, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. J Clin Oncol. 2012; 30(16): 1941–1948, doi: [10.1200/JCO.2011.35.4837](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.4837), indexed in Pubmed: [22529257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529257/).
10. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, 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): 516–524, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70086-X), indexed in Pubmed: [23578724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23578724/).
11. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA. 2008; 299(16): 1914–1921, doi: [10.1001/jama.299.16.1914](https://doi.org/10.1001/jama.299.16.1914), indexed in Pubmed: [18430910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18430910/).
12. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol. 1997; 15(5): 2040–2049, doi: [10.1200/JCO.1997.15.5.2040](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.2040), indexed in Pubmed: [9164216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9164216/).
13. Flam M, John M, Pajak TF, 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): 2527–2539, doi: [10.1200/JCO.1996.14.9.2527](https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.9.2527), indexed in Pubmed: [8823332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8823332/).
14. White EC, Goldman K, Aleshin A, et al. Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin-C. Radiother Oncol. 2015; 117(2): 240–245, doi: [10.1016/j.radonc.2015.08.015](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.08.015), indexed in Pubmed: [26347494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26347494/).
15. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al. ACT II study group. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(3): 347–356, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30071-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30071-2), indexed in Pubmed: [28209296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209296/).
16. Holliday EB, Lester SC, Harmsen WS, et al. Extended-Field chemoradiation therapy for definitive treatment of anal canal squamous cell carcinoma involving the para-aortic lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018; 102(1): 102–108, doi: [10.1016/j.ijrobp.2018.04.076](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.076), indexed in Pubmed: [29907489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907489/).