

Zriedkavé nádory gastrointestinálneho systému s akcentom na análny karcinóm

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav, Bratislava

Neexistuje všeobecne prijatá definícia zriedkavého karcinómu. Definícia Národného inštitútu pre výskum rakoviny (NCI) je menej než 15 prípadov na 100 000 ľudí ročne. V poslednom čase konzorcium z Európskej únie (RARECARE) definovalo zriedkavý typ onkologického ochorenia ako 6 prípadov a menej na 100 000 ľudí ročne. Historicky boli typy nádorov kategorizované podľa miesta vzniku, odkiaľ pochádzajú (anatomické miesto), a podľa typu tkaniva (histológia). Dnes sa genetické informácie čoraz viac používajú na nádorové skupiny podľa molekulového podtypu, čo vedie k rozdeleniu niektorých častých typov rakoviny na súbory vzácnejších druhov. Vzhľadom na obmedzené údaje o molekulových subtypoch dostupných v onkologických registroch sú karcinómy v tomto texte primárne definované miestom pôvodu ako hepatocelulárny karcinóm, cholangiocelulárny karcinóm, gastrointestinálny stromálny tumor a análny karcinóm.

Kľúčové slová: zriedkavé tumory, gastrointestinálny systém, hepatocelulárny karcinóm, cholangiocelulárny karcinóm, gastrointestinálny stromálny tumor, análny karcinóm

Rare cancers of gastrointestinal system with an accent on anal cancer

There is no universally adopted definition for rare cancers. The National Cancer Institute definition is fewer than 15 cases per 100,000 people per year. More recently, a consortium from the European Union (RARECARE) defined rare cancers as those with fewer than 6 cases per 100,000 people per year, which is the definition we use in this report. Historically, cancers have been categorized by the location in the body (anatomic site) and type of tissue (histology) from which they originate. Today, genetic information is increasingly used to group cancers according to a molecular subtype resulting in the subdivision of some more common cancers into a collection of rarer cancers. However, given the limited data on molecular subtypes available from cancer registries, the cancers described herein are primarily defined by site of origin like hepatocellular carcinoma, cholangiocellular carcinoma, gastrointestinal stromal tumor and anal cancer.

Key words: rare tumors, gastrointestinal tract, hepatocellular carcinoma, cholangiocellular carcinoma, gastrointestinal stromal tumor, anal carcinoma

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(3):178-183

Úvod

Akýkoľvek typ onkologického ochorenia je pomerne komplikovaná diagnóza, ale existujú aj zriedkavé typy nádorov, obzvlášť náročné pre pacientov, a dokonca aj lekárov. Pri mnohých zriedkavých druhoch rakoviny výskum identifikuje príčiny, rozvíja stratégie prevencie alebo včasnej detekcie. Zriedkavé druhy onkologických ochorení môže byť veľmi náročné diagnostikovať, čo často vedie k početným nesprávnym diagnózam a podstatnému oneskoreniu stanovenia definitívnej diagnózy. Po stanovení diagnózy pacienti a ošetrojúci personál často pomerne komplikovane získavajú informácie o ochorení a možnosti liečby sú zvyčajne viac obmedzené a menej účinné ako pri bežnejších onkologických ochoreniach. Pomerne „často“ sa medzi zriedkavými onkologickými ochoreniami stretávame s nádormi pečene a GIST-ami, ale ich zložitá a rozsiahla problematika je

mimo rámca tohto článku, preto z tejto oblasti predkladáme len to najnovšie, čo sa prezentovalo v poslednom období, najmä na ASCO GI 2018 v USA.

Hepatocelulárny karcinóm

Podľa zistení zo štúdie CELESTIAL III liečba kabozantinibom zlepšila medián celkového prežívania (OS) o 2,2 mesiaca v porovnaní s placebom u pacientov s predtým liečeným pokročilým hepatocelulárnym karcinómom (HCC). V dvojito zaslepenej štúdii bol medián celkového prežívania pri kabozantinibe 10,2 mesiaca v porovnaní s 8,0 mesiacov v skupine s placebom, čo predstavuje 24 % zníženie rizika úmrtia (HR, 0,76, 95 % CI, 0,63 – 0,92, $p = 0,0049$). Stredné prežívanie bez progresie (PFS) s kabozantinibom bolo 5,2 mesiaca v porovnaní s 1,9 mesiaca pri placebe, čo bolo 56 % zníženie rizika progresie alebo úmrtia s cieľenou terapiou (HR, 0,44, 95 % CI, 0,36 – 0,52, $p < .0001$). Preparát je už schválený ako

liečba u pacientov s karcinómom obličkových buniek a medulárneho karcinómu štítnej žľazy. Klinicky významný prínos v celkovom prežívaní a prežívaní bez progresie v štúdiu CELESTIAL naznačujú, že kabozantinib by sa mohol stať dôležitou súčasťou liečby pre týchto pacientov. V štúdiu CELESTIAL bolo 707 pacientov randomizovaných v pomere 2 : 1 na rameno kabozantinibu v dávke 60 mg denne ($n = 470$) alebo placebo ($n = 237$). Všetci pacienti mali stav výkonnosti ECOG 0 alebo 1, skóre Child-Pugh A a progredovali na predchádzajúcej systémovej terapii pokročilého HCC, pričom 70 % dostalo len predchádzajúci sorafenib. Pacienti boli stratifikovaní na základe etiológie ochorenia, geografickej oblasti a prítomnosti extrahepatického rozšírenia (EHS) a/alebo makrovaskulárnej invázie (MVI). Základné charakteristiky boli vyvážené medzi ramenami. Celkovo bol priemerný vek 64 rokov a 82 % mužov. Východiskové etiológie zahŕňali

infekciu vírusu hepatitídy B (38 %) a infekciu vírusom hepatitídy C (24 %). Viac ako tri štvrtiny pacientov malo EHS (78 %) a 30 % MVI, pričom 27 % pacientov malo obe. Štvrtina pacientov bola zaradená z Ázie (25 %) a 27 % dostalo dve predchádzajúce systémové terapie. Pri kritériách RECIST 1.1 bola miera objektívnej odpovede (ORR) 4 % s kabozantinibom v porovnaní s 0,4 % s placebom ($p = 0,0086$). Pri zaradení pacientov so stabilným ochorením bola miera kontroly ochorenia s inhibítorom multikinázy 64 % v porovnaní s 33 % v prípade placeba. V analýze podskupiny tých, ktorí dostali iba predchádzajúci sorafenib pre pokročilý HCC, bol medián OS s kabozantinibom 11,3 mesiaca v porovnaní s 7,2 mesiaca pri placebe (HR, 0,70; 95 % CI, 0,55 – 0,88). Stredná hodnota PFS v tejto skupine bola 5,5 mesiaca (HR, 0,40; 95 % CI, 0,32 – 0,50) v porovnaní s 1,9 mesiaca s placebom. Kabozantinib dostal označenie lieku pre „orphan“ ochorenia pre pokročilý HCC, ktoré udeľuje FDA (Food and Drug Administration) na liečbu určenú na choroby s menej ako 200 000 ročnou incidenciou (1).

Liečba inhibítorom PD-1 (Programmed cell death-1) pembrolizumabom dosiahla sľubné prežívania bez progresie ochorenia (PFS) a celkové prežívania (OS) u pacientov s pokročilým hepatocelulárnym karcinómom (HCC), ktorí boli predliečení sorafenibom. U 105 pacientov zaradených do otvorenej klinickej štúdie fázy II KEYNOTE-224 bola objektívna odpoveď s pembrolizumabom 16,3 % (95 % CI, 9,8 % – 24,9 %) a jedna kompletná odpoveď (CR). Stredná hodnota PFS bola 4,8 mesiaca (95 % CI, 3,4 – 6,6) a medián OS nebol dosiahnutý. Šesťmesačné PFS a OS boli 43,1 % a 77,9 %. Liečba pokračuje u 23 pacientov a monoterapia pembrolizumabom vykazuje veľmi impresívnu protinádorovú aktivitu, čo dokazuje miera odpovede 16,3 %, ale aj PFS u tejto populácie. Sorafenib je štandardnou liečbou prvej línie pre pokročilý HCC. Regorafenib a nivolumab sú jedinými schválenými možnosťami druhej línie u vybraných pacientov s HCC. Regorafenib bol schválený na základe zlepšenia OS v štúdií fázy III, zatiaľ čo nivolumab mal zrýchlené schválenie na základe údajov odpovedi vo fá-

ze I/II štúdie. Fáza III KEYNOTE-240 v súčasnosti posudzuje pembrolizumab u pacientov s predliečeným HCC s primárnym cieľom OS (NCT02702401). Biomarkerová analýza sa uskutoční na tkanivových vzorkách získaných zo štúdie KEYNOTE-224. Vo fáze II štúdie bola účinnosť a bezpečnosť monoterapie pembrolizumabom hodnotená u pacientov s pokročilým HCC triedy Child Pugh A, ktorí zaznamenali rádiografickú progresiu ochorenia počas liečby sorafenibom alebo s intoleranciou na sorafenib a predpokladanou dĺžkou života > 3 mesiace. Z 105 zaradených pacientov bolo 104 liečených pembrolizumabom, 200 mg každé tri týždne počas dvoch rokov alebo do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity, odobratia súhlasu pacientom alebo rozhodnutia investigátora. Odpoveď sa hodnotila každých 9 týždňov podľa kritéria RECIST v1.1. Medián veku bol 68 rokov, 21,2 % bola pozitívna na vírus hepatitídy B (HBV) a 26,0 % bola pozitívna na vírus hepatitídy C (HCV). Približne 79,8 % vysadilo sorafenib pre progresiu ochorenia a 20,2 % pre intoleranciu. Extrahepatálna choroba bola prítomná v 63,5 %. Okrem ORR 16,3 % bola miera kontroly ochorenia 61,5 % (95 % CI, 51,5 % – 70,9 %). Najlepšou celkovou odpoveďou bola parciálna odpoveď – 15,4 %, CR – 1,0 % a stabilná choroba – 45,2 %. U respondentov bol medián času odpovede 2,1 mesiaca. Približne 94 % pacientov s odpoveďou malo trvanie odpovede ≥ 6 mesiacov a medián trvania odpovede bol 8,2 mesiaca (rozmedzie od 2,3 do 8,3). Odpovede boli pozorované aj u pacientov s infekciou HBV alebo HCV a aj u neinfikovaných pacientov. Miera nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (TRAE, treatment-related adverse events) akéhokoľvek stupňa bola 73,1 %. Najčastejšími TRAE akéhokoľvek stupňa boli pruritus (21,2 %), únava (12,5 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (9,6 %) a hnačka (9,6 %). Celkovo 25,0 % pacientov malo stupeň ≥ 3 TRAE a zaznamenalo sa jedno úmrtie súvisiace s liečbou z ulceróznej ezofagitídy. Imunoterapiou indukovaná hepatitída sa vyskytla u troch pacientov (2,9 %). Dlhotrvalé odpovede navodené pembrolizumabom sa ukazujú ako veľmi sľubné (2).

Cholangiokarcinóm

Ďalším typom primárneho tumoru pečene je cholangiokarcinóm, má ešte limitovanejšie možnosti terapie ako hepatocelulárny karcinóm, preto hľadanie nových liečebných možností v tejto diagnostickej jednotke je veľmi potrebné. Podľa predbežných údajov zo „single-center“ štúdie kombinácia lenvatinibu s inhibítormi PD-1 sa ukazuje sľubnou terapiou u pacientov s pokročilým intrahepatálnym cholangiokarcinómom (ICC). Keď sa lenvatinib kombinoval s pembrolizumabom alebo nivolumabom u 14 pacientov, ktorí dostali predchádzajúcu onkologickú liečbu, medián prežívania bez progresie bol (PFS) 5,0 mesiaca. Pacienti s nádormi s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI) a aj mikrosatelitovou stabilitou (MSS) získali pri kombinácii jasný klinický benefit. Väčšia masa nádoru korelovala s lepšou terapeutickou odpoveďou a dlhším PFS. ICC je typicky diagnostikovaný v pokročilom štádiu, ktoré znamená zlú prognózu. Lenvatinib je multikinázový inhibítor, ktorý je cieľný na VEGFR 1-3, FGFR 1-4 a iné kinázy. Do štúdie boli zaradení pacienti s pokročilým ICC, najmenej jednou merateľnou léziou RECIST a progresiou ochorenia po predchádzajúcej protinádorovej liečbe. Trinásť zo 14 pacientov malo aspoň dve predchádzajúce línie liečby. Všetci boli liečení lenvatinibom v dávke 10 mg/deň perorálne plus buď pembrolizumab v dávke 200 mg IV každé tri týždne ($n = 10$), alebo nivolumab v dávke 140 mg IV každé dva týždne ($n = 4$). Primárne ciele zahŕňali PFS, mieru objektívnej odpovede (ORR) a mieru kontroly choroby (DCR) meranú podľa kritéria RECIST v1.1. Priemerný vek pacientov bol 49 rokov, 50 % pacientov malo stav výkonnosti ECOG 0 alebo 1 a 50 % malo stav výkonnosti ECOG 2 alebo 3. 79 % malo jednu pozitívnu lymfatickú uzlinu a 28 % malo zvýšený sérový bilirubín. Traja pacienti (21 %) mali infekciu vírusom hepatitídy B. U desiatich pacientov sa uskutočnilo cieľné „next generation“ sekvenčné sledovanie 450 klinicky aktivovateľných génov alebo „cancer driver“ génov, aby sa stanovilo zaťaženie nádorových mutácií, stav nestability mikrosatelitu a genómový mutačný profil. Jedenásť (79 %) pacientov malo MSS a 1 (7 %) malo nádory

MSI-H, u ostatných dvoch pacientov bol stav neznámy. Hodnota ORR bola 21,4 %, pozostávajúca z troch parciálnych odpovedí (PR). Jedenásť (79 %) pacientov malo stabilné ochorenie, hodnota DCR bola 93 %. U 14 pacientov došlo k zmenšeniu nádoru – u 8 z 10, ktorí dostávali pembrolizumab a 3 zo 4 pacientov, ktorí dostávali nivolumab. Lenvatinib plus inhibítor PD-1 bol dobre tolerovaný, dokonca aj u skupiny pacientov v neskorom klinickom štádiu so zlou funkciou pečene. Najčastejšie nežiaduce udalosti boli hypertenzia u 77 %, zvýšenie hladiny aminotransferázy (56 %) a únava (49 %). Boli hlásené tri nežiaduce udalosti 3. stupňa: 1 hypotyreoidizmus, 1 pleurálny výpotok a 1 krvácanie z horného gastrointestinálneho traktu. Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce udalosti stupňa 4. Uvedené zistenia podporujú klinické skúšanie s väčšou veľkosťou súboru na posúdenie celkového prežívania (3).

Gastrointestinálny stromálny nádor

Nivolumab samostatne a v kombinácii s ipilimumabom indukuje odpovede u pacientov s ťažko predliečeným gastrointestinálnym stromálnym nádorom (GIST) podľa výsledkov prezentovaných na kongrese. Údaje z prvých 14 pacientov zaradených do randomizovanej štúdie fázy II preukázali stabilnú chorobu (SD) ako najlepšiu odpoveď u 3 zo 7 pacientov liečených monoterapiou nivolumabom a jednu čiastočnú odpoveď a 2 SD u pacientov, ktorí dostávali nivolumab aj ipilimumab. Do štúdie s otvorenou paralelnou skupinou bolo plánovaných 40 pacientov (20 pacientov v každom ramene). Prežitie bez progresie u pacientov s nivolumabom bolo 8,6 týždňa a 9,86 týždňa v ramene s nivolumabom a ipilimumabom. Únava, artralgia, pruritus a vyrážka boli hlavnými nežiaducimi účinkami súvisiacimi s liečbou. Päť zo 14 pacientov bolo liečených dlhšie ako 6 mesiacov. Predpokladá sa, že sekundárne mutácie v KIT a PDGFRA spôsobujú rezistenciu proti inhibítorom tyrozínkinázy (TKI). Všetkých 14 pacientov malo pokročilý GIST, stredný počet terapií, ktorými boli predliečení, bol 4. V štúdiu boli pacienti s progredujúcim/metastatickým GIST-om a výkonnostným stavom

ECOG 0 alebo 1, ktorí progredovali na liečbe imatinibom, randomizovaní buď na liečbu nivolumabom (240 mg každé dva týždne) samotným alebo nivolumabom a ipilimumabom (1 mg/kg každých 6 týždňov) až do dvoch rokov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera objektívnej odpovede podľa kritérií RECIST 1.1. Klinický benefit v každej skupine bol 42,8 %. Priemerný PFS bol 15,3 týždňa v ramene s nivolumabom a 18 týždňov v ramene s kombináciou. Nežiaduce udalosti súvisiace s nivolumabom zahŕňali únavu (26,3 %), pruritus (15,8 %), artralgiu (10,5 %) a vyrážku (10,5 %). Najčastejšie nežiaduce udalosti súvisiace s ipilimumabom boli vyrážka (21,1 %), artralgia (10,5 %) a pruritus (10,5 %). Jeden pacient v ramene s nivolumabom mal únavu 3. stupňa. Nežiaduce účinky stupňa 3 súvisiace s ipilimumabom zahŕňali hnačku a slabosť. U všetkých pacientov boli realizované biopsie pred liečbou a pre korelačnú analýzu sa odebali vzorky krvi (4).

Análny karcinóm

Zriedkavým karcinómom, ktorý sa svojím biologickým správaním, ale hlavne terapiou odlišuje od väčšiny ostatných typov, je análny karcinóm. Je typický tým, že ak sa pacientovi dostane adekvátneho manažmentu na špecializovanom pracovisku, liečebné výsledky sú vynikajúce aj bez použitia mutilujúcich chirurgických metód. Análny skvamocelulárny karcinóm (SCCA) je často spojený s infekciou spôsobenou ľudským papilomavírusom (HPV), ktorý vyvoláva toto ochorenie až u 80 – 85 % pacientov. Zdá sa, že faktory zvyšujúce riziko HPV infekcie a/alebo modulujúce reakciu hostiteľa a pretrvávanie tejto infekcie ovplyvňujú epidemiológiu nádoru. Ďalšími dôležitými rizikovými faktormi sú vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), potlačanie imunity u príjemcov transplantátu, použitie imunosupresív, ako sú dlhodobé kortikosteroidy, anamnéza iných nádorov súvisiacich s HPV, autoimunitné poruchy, sociálna deprivácia a fajčenie. Zdá sa, že stravovacie návyky, chronické zápalové ochorenia a prítomnosť hemoroidov predisponujú k análnemu karcinómu. Medzi mužmi, ktorí majú sex s mužmi (MSM), výskyt análneho

karcinómu je v rozmedzí 35 na 100 000. U mužov, ktorí sú HIV séropozitívni, sa zvyšuje výskyt na 75 – 135 na 100 000, incidencia je tiež vyššia u HIV séropozitívnych žien. Predĺžené prežívanie chorých s vysoko aktívnou antiretrovírusovou liečbou (HAART) pravdepodobne povedie k ďalšiemu zvýšeniu výskytu análnych karcinómov u HIV pozitívnych pacientov. Epidermoidný análny karcinóm je zriedkavé ochorenie, ktoré predstavuje 1 – 2 % nádorov tráviaceho traktu. Ročný výskyt je 1 zo 100 000, u žien je vyšší a neustále sa zvyšuje (5). V Európe diagnostikujeme približne 2 000 mužov a 2 300 žien s týmto ochorením každý rok. Päťročné prežitie sa v posledných dvoch desaťročiach nezmenilo a pohybuje sa medzi 66 % (stredná Európa) a 44 % (východná Európa).

Diagnóza sa realizuje biopsiicky. Zriedkavo sú pacienti s primárne diagnostikovanou inguinálnou lymfadenopatiou. Nedávne výskumy naznačujú, že až 80 % análnych karcinómov je možné vyhnúť sa profylaktickou kvadrivalentnou HPV vakcínou (proti HPV typom 6, 11, 16 a 18). (6). Pre vysokorizikové populácie boli navrhnuté skríningové programy využívajúce análnu cytológiu a anoskopiu s vysokým rozlíšením. Análny karcinóm môže vzniknúť z prekursorovej dysplastickéj lézie – AIN, známej aj ako análna dlaždicová intraepiteliálna lézia (SIL). Prevalencia AIN v populácii je nízka, ale je vyššia u MSM (30 – 40 %). Pri nádoroch súvisiacich s HPV sa zvyčajne zachováva divoký typ P53, a to vysvetľuje, prečo pacienti s nádormi spojenými s HPV dobre reagujú na konkomitantnú chemorádioterapiu. Histologické potvrdenie diagnózy je nevyhnutné, pretože sú tu možné aj iné histologické varianty vrátane adenokarcinómu, melanómu, gastrointestinálnych stromálnych nádorov, zle diferencovaných neuroendokrinných nádorov a lymfómov. Histologické subklasifikácie bazaloidných, prechodných, sféroidných a kloakogénnych nádorových buniek nemajú v manažmente žiadne ďalšie odlišnosti. Biológia a prognóza keratinizujúcich a nekeratinizujúcich nádorov análneho kanála sa javia ako veľmi podobné. Verukózne karcinómy sú variantom, ktorý môže mať lepšiu prognózu ako SCCA. Postihnutie lymfatic-

kých uzlín pri stanovení diagnózy sa pozoruje u 30 – 40 % prípadov, zatiaľ čo systémové rozšírenie je menej časté (5 – 8 %). V praxi je pri diagnóze nádoru často stanovenie presného miesta neisté a stanovenie hranice medzi tumorom análneho kanálu a análneho okraja je často ťažké, až nemožné. Preto sa daná oblasť rozdelila do troch odlišných skupín – na intraanálne, perianálne a kožné nádory (viac ako 5 cm od análneho otvoru). Diagnóza sa realizuje biopťicky a s použitím zobrazovacích a endoskopických vyšetrovacích metód. Presné posúdenie veľkosti nádoru a hĺbky invázie je možné endoskopickou ultrasonografiou (EUS) pre vynikajúce priestorové detaily, ktorá je vhodná pre malé T1 lézie. Pozitronová emisná tomografia PET/CT s (¹⁸F) fluorodeoxyglukózou (FDG-PET/CT) má vysokú citlivosť pri identifikácii lymfatických uzlín, pretože väčšina análnych karcinómov je FDG-avidná. Niekoľko štúdií ukázalo, že FDG PET/CT môže zmeniť staging približne u 20 % prípadov, s trendom na upstaging a môže zmeniť liečbu približne v 3 – 5 % prípadov. Hlavný vplyv FDG PET/CT na terapiu vyplýva z jeho vysokej citlivosti pri identifikácii zahrnutých lymfatických uzlín a ovplyvňovaní plánovania radiačnej terapie definovaním miest metabolicky aktívneho nádoru. Systém klinického stážovania TNM je založený na presnom posúdení veľkosti nádoru (T), postihnúťia regionálnych lymfatických uzlín (N) a metastatického rozšírenia (M). Uzlinový status je založený skôr na vzdialenosti od primárneho miesta než na počte postihnutých uzlín. Pred v súčasnosti rozšíreným používaním HAART sa HIV pozitívni pacienti považovali za pacientov s vyššou toxicitou z chemoradiácie (CRT), najmä u pacientov s nízkym počtom CD4 < 200/mm³, čo mohlo mať vplyv na compliance (7). Takíto pacienti boli vylúčení z randomizovaných štúdií. Nedávne dôkazy poukazujú na podobné výsledky u HIV pozitívnych pacientov liečených HAART, ak ide o úplnú odpoveď a prežitie ako u HIV negatívnych pacientov (8, 9). Je potrebné, aby pacienti pred liečbou prestali fajčiť, pretože fajčenie môže počas liečby zhoršiť akútnu toxicitu a následne aj neskorú toxicitu. Primárnym cieľom liečby je dosiahnutie vyliečenia s lokál-

Tabuľka. Liečebný manažment análneho kanála a análneho okraja

Análny kanál
Štádium I – štandardná dávková rádioterapia (RT), infúzia 5FU a mitomycín (štádiová skupina nedostatočne zastúpená v randomizovaných štúdiách) – nízka dávka RT,
Štádium II – III – štandardná dávka RT, infúzia FU a mitomycín (dôkazy z viacerých randomizovaných štúdií)
Štádium IV – 5-FU a cisplatina, karboplatina/taxol, prípadne irinotekan/cetuximab
Análny okraj
Štádium I – dobre diferencované – lokálna excízia (reexcízia alebo chemoradiácia, ak sú blízke/ pozitívne okraje)
Štádium II – III – štandardná dávka RT, infúzia 5FU a mitomycín C
Štádium IV – 5-FU a cisplatina alebo karboplatina/paklitaxel

nou regionálnou kontrolou a zachovaním análnej funkcie s čo najlepšou kvalitou života. Liečba sa dramaticky líši od adenokarcinómov dolného konečníka. Kombinácia chemo-rádioterapie (CRT) na báze 5-fluorouracilu (5FU) a iných cytotoxických látok, najmä mitomycínu C (MMC), bola stanovená za štandard starostlivosti, s efektivitou úplnej regresie tumoru u 80 – 90 % pacientov, s lokoregionálnym zlyhaním približne 15 %. Multidisciplinárny prístup je nevyhnutný zahrňajúc radiačných a klinických onkológov, chirurgov, rádiológov a patológov. Posúdenie a liečba by sa mali vykonať v špecializovaných centrách. K dnešnému dňu existujú obmedzené dáta zo 6 randomizovaných klinických štúdií (9, 10, 11, 12, 13, 14), zriedkavosť ochorenia a rôzne správanie v závislosti od miesta tumoru (análny okraj, análny kanál alebo poloha nad linea dentata) poskytujú obmedzený zdroj odporúčaní. Chirurgia (radikálna alebo lokálna excízia) je vo všeobecnosti kontraindikovaná ako primárna liečba, ale jej postavenie ako záchranej liečby je akceptované. Manažovanie tumorov análneho kanála a okraja podľa štádií ukazuje tabuľka.

Až do polovice osemdesiatych rokov bola radikálna chirurgia základnou modalitou liečby. Po publikáciách zo 70. rokov o kombinovanej terapii sa chirurgia ako primárna terapeutická možnosť vo všeobecnosti opúšťala. Dnes ešte menšie lézie (s priemerom < 2 cm) zahrňajúce análny okraj a nie zle diferencované mô-

žu byť liečené primárnym chirurgickým zákrokom vo forme lokálnej excízie za predpokladu, že sa dajú dosiahnuť adekvátne okraje (> 5 mm) bez porušenia funkcie zvierača. Lokálna excízia pri malých nádoroch v análnom kanáli je kontraindikovaná. Hoci rozsiahlejšie a slabodiferencované lézie majú väčšie riziko, že budú mať pozitívne lymfatické uzliny, dôležité je vykonať správne klinické a rádiologické stážovanie aj menších lézií, aby sa vylúčila prítomnosť pozitívnych uzlín, ktorá je kontraindikáciou lokálnej excízie. Resekovanie po častiach znemožňuje posúdenie resekcčných okrajov vo vzorke a nemalo by sa vykonávať. V prípade nedostatočných okrajov alebo resekcie R1 sa môže po adekvátnom stagingu zaväzovať ďalšia lokálna excízia s cieľom dosiahnutia R0 resekcie. Až do zavedenia definitívnej CRT sa odporúčala abdominoperinálna excízia (APE) pre všetky ostatné nádory (s výnimkou tých, ktoré sa podrobujú lokálnej excízii). Primárna APE bola spojená s lokálnym zlyhaním až v polovici prípadov a 5-ročná miera prežitia bola 50 – 70 %. Dôkazy, ktoré podporovali účinnosť CRT ako radikálnej liečby, vychádzali z viacerých štúdií fázy II a sérií prípadov. Nasledujúce randomizované štúdie stanovili optimálny režim, hoci žiadna individuálna randomizovaná štúdia priamo neporovnávala chirurgickú operáciu verzus CRT. Odporúčania sú založené na výsledkoch štúdií fázy II a šiestich randomizovaných štúdií fázy III (EORTC 22861, UKCCCR ACT I, RTOG 87-04, RTOG 98-11, ACCORD-03, CRUK ACT II). 5FU s MMC v kombinácii s rádioterapiou sa vo všeobecnosti odporúčajú skôr ako 5FU a cisplatina/MMC a cisplatina.

Pacienti v štádiu I predstavujú vo väčšine randomizovaných štúdií CRT iba 10 – 15 %, a preto je použitie celkových údajov pri nádoroch T1 obmedzené. Pri malých nádoroch (T1) však niektorí autori použili samotnú vonkajšiu rádioterapiu a následne boost buď fotónmi, elektrónmi alebo intersticiálnou implantáciou. Na rozdiel od nich, viacerí autori (15, 16) uviedli, že CRT s pridaním MMC k 5FU preukázala vynikajúcu lokálnu kontrolu malých nádorov (< 4 cm). Sekvenčne štúdie fázy II s CRT ukázali účinnosť relatívne nízkych celkových dávok žiarenia (30 – 50 Gy) v kombinácii s 5FU a MMC.

Randomizované kontrolované štúdie v Európe preukázali, že synchronna CRT ako primárna modalita je lepšia ako samotná rádioterapia. Štúdia RTOG fázy III porovnávala 5FU s 5FU a MMC v kombinácii s rádioterapiou (medián dávky 48 Gy). Táto štúdia potvrdila nadradenosť kombinácie MMC a 5FU (17).

Nie je jasné, či zvýšenie dávky ožiarenia na > 50 Gy u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom análneho kanála, ktorí dostávajú kombinovanú liečbu, zlepši výsledky – najmä u pacientov s dobrou odpoveďou. Druhá generácia randomizovaných štúdií skúmala úlohu cisplatiny ako náhrady MMC v kombinácii s 5FU a rádioterapiou. V týchto štúdiách sa cisplatina a FU tiež používali pred chemorádioterapiou alebo po nej ako neoadjuvantná alebo udržiavacia liečba. Výsledky týchto štúdií naznačujú, že:

1. Cisplatina v kombinácii s infúznym 5FU a ožarovaním nezlepšuje ani celkovú mieru odpovede, ani lokálnu kontrolu v porovnaní s MMC a neznižuje celkovú toxicitu (ale vedie k menšej myelotoxicite).
2. Neoadjuvantná chemoterapia pred CRT nezlepšuje lokálnu alebo vzdialenú kontrolu a prežívanie bez klostómie (CFS) je výrazne horšie (9, 10, 12). Neskoršie údaje naznačili, že aj lokálna kontrola a DFS sú horšie (12). Neoadjuvantná chemoterapia sa nemá podávať mimo klinických štúdií.
3. Dodatočná konsolidačná chemoterapia po CRT neovplyvňuje lokálnu kontrolu, DFS alebo OS (11).

Dvojmesačná liečebná pauza používaná v skorších štúdiách, ktorej cieľom bolo poskytnúť čas na zmenšenie nádoru a zhojenie akútnej panvovej toxicity, sa nateraz zanechala. Hoci randomizované štúdie neboli realizované, dôkazy zo štúdií fázy II a údaje extrapolované z randomizovaných štúdií karcinómu konečníka naznačujú, že kapecitabin sa môže považovať za alternatívu k infúzii 5FU.

Neprerušená radiačná liečba (bez pauzy) sa považuje za rádiobiologicky najefektívnejšiu liečbu. Pri T1-2 N0 sa odporúčajú dávky rádioterapie najmenej 45 – 50 Gy. Vyššie dávky môžu byť potrebné pre pokročilejšie nádory, najmä ak sa použije pauza v liečbe. Dávky boostu pre primárny nádor sa zvyčajne pohy-

bujú v rozmedzí od 15 do 25 Gy. Existujú významné rozdiely v prístupe v rámci Európy, ale vo všeobecnosti by sa liečba mala zamerať na zahrnutie primárneho nádoru a akýchkoľvek miest pravdepodobného postihnutia uzlín. Rádioterapia análneho karcinómu je zložitá pre rôzne rozmery a tvar cieľového objemu a blízkosti kritických štruktúr citlivých na radiáciu, ako sú tenké črevo, konečník, hlavice stehnového kĺbu močového mechúra, perineum a vonkajšie genitálie. V poslednom čase boli použité konformné (CT vedené alebo trojrozmerné – 3D) liečby založené na rádioterapii, ktoré umožňujú zlepšenie presnosti a dávkovanie liečby.

Intenzitou modulovaná rádioterapia (IMRT) v karcinóme análneho kanála zaznamenala významné zníženie dávok do čriev, močového mechúra a pohlavných orgánov/perinea. Brachyterapia je vysokokonformná liečba, ktorá je schopná dodávať vysokú dávku primárnemu nádoru, chrániť okolité normálne tkanivá a kontralaterálnu sliznicu a zvierač. Liečebná brachyterapia ako jediná modalita sa neodporúča, ale môže byť uplatniteľná ako podpora po CRT. Pooperačná CRT by sa mala zväziť u pacientov, ktorí podstúpili excíziu perianálnych tumorov po častiach, kde histologické posúdenie nevie zaručiť kompletnosť excízie. Análne karcinómy majú tendenciu sa pomaly zmenšovať po dokončení CRT liečby. Digitálne rektálne vyšetrenie je základom určenia úplnej odpovede po liečbe – definovanej ako neprítomnosť nádoru a/alebo ulcerácie. Okrem toho je potrebná starostlivá klinická prehliadka inguinálnych oblastí okrem rádiografického vyšetrenia (s vyšetrením panvovej magnetickej rezonancie a CT alebo PET-CT, ak je k dispozícii). Rozhodnutie o záchranej operácii sa odporúča odložiť na hodnotenie v 26 týždňoch, kedy je optimálny časový bod pre konečné posúdenie jej potreby. Zostávajúci alebo recidivujúci nádor musí byť potvrdený histologicky pred zvažovaním realizácie radikálnej chirurgie. MRI dopĺňa klinické hodnotenie, pôsobí ako užitočné východiskové vyšetrenie a môže zachytiť a dokumentovať odpoveď (18). EUS je kontroverzná, pretože edém a tkanivá jazvy môžu byť ťažko odlišiteľné od pretrvávajúceho ná-

doru. Zatiaľ pomerne málo štúdií s FDG PET/CT hodnotilo odpoveď na liečbu a načasovanie hodnotenia je kontroverzné. Výhodou PET je skôr zistiť reziduálnu subklinickú pozitívitu panvových alebo extrapelvických/paraaortálnych uzlín. Pôvodná štúdia EORTC 22861 zistila, že kožné ulcerácie boli prognostické pre horšie prežívanie a lokálnu kontrolu. Nedávna viacnásobná analýza z ACT I štúdie validovaná proti dátovému súboru ACT II ukázala, že pozitívne inguinálne uzliny a mužské pohlavie sú prognostické pre lokálne regionálne zlyhanie, mortalitu z análneho karcinómu a OS, rovnako ako hemoglobín (19). Dokonca aj v kontexte HIV pacientov s análnym karcinómom, ktorí fajčia, sa OS javí ako horší než u nefajčiarov. Približne 10 – 20 % pacientov trpí vzdialeným relapsom. Najbežnejšie miesta šírenia metastáz sú paraortálne uzliny, pečeň, pľúca a koža, ktoré sa zvyčajne objavujú pomerne neskoro a v kontexte lokálneho pretrvávania alebo recidívy choroby po liečbe. Prognóza v tejto skupine je zlá, pričom len 10 % pacientov so vzdialenými metastázami prežíva dva roky alebo viac. Neexistuje konsenzus o štandardnej chemoterapii. Voľba chemoterapie je často ovplyvnená predtým používanými látkami v počiatočnom režime CRT, ale režimy s dobrou zdokumentovanou aktivitou sú obmedzené a vo všeobecnosti sa dosahujú neuspokojivé výsledky. V opačnom prípade pacientov so symptomatickou metastatickou alebo recidivujúcou chorobou, ktorá nie je vhodná na operáciu, je možné použiť kombináciu cisplatiny a 5FU. Aktivita sa zaznamenáva aj pre karboplatinu, doxorubicín, taxány a irinotekan ± cetuximab – alebo pri kombinácii týchto látok. Výsledky sú ovplyvnené intervalom bez ochorenia a preferenciami a výkonnosťou pacienta. Odpovede sú zriedka kompletne a zvyčajne krátke. V súčasnosti medzinárodná iniciatíva vzácnych nádorových ochorení (IRCI) testuje úlohu karboplatiny/paklitaxelu v porovnaní so štandardom 5-FU/cisplatina (20). Najnovšie práce prinášajú informácie o výsledkoch anti-PD a anti-PD-L terapií v liečbe metastatického análneho karcinómu. Liečba inhibítorom PD-1 nivolumab viedla k celkovej odpovedi 24,3 % u predtým liečených pacientov so

skvamocelulárnym karcinómom análneho kanála podľa zistení zo štúdie fázy II publikovanej v *The Lancet Oncology*. Pri strednom sledovaní 10,1 mesiaca (95 % CI, 9,4 – 12,2), dvaja pacienti mali úplnú odpoveď a sedem ďalších malo parciálne odpovede. Sedemnást pacientov malo stabilné ochorenie a osem pacientov malo progresívne ochorenie. Traja pacienti neboli hodnotiteľní na odpoveď. Medián celkového prežívania bol 11,5 mesiaca (95 % CI, 7,1 – neodhadnutý) a odhadovaná ročná miera celkového prežívania bola 48 % (95 % CI, 32 – 74) (21). Bezpečnosť a účinnosť pembrolizumabu, anti-PD-1 protilátky bola hodnotená v štúdií fázy Ib KEYNOTE-028, multiskupinovej štúdií pre pacientov s pokročilými solidnými nádormi s pozitívnym ligandom (PD-L1). Pacienti s PD-L1 pozitívnymi nádormi (≥ 1 %) dostávali intravenózne pembrolizumab 10 mg/kg raz za dva týždne až do dvoch rokov alebo do potvrdennej progresie alebo neprijateľnej toxicity. Odpoveď bola hodnotená každých 8 týždňov počas prvých 6 mesiacov a potom každých 12 týždňov podľa kritérií Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), verzia 1.1. Primárnymi cieľmi bola miera bezpečnosti a celková miera odpovede. Sekundárne ciele zahŕňali prežitie bez progresie, celkové prežívanie a trvanie odpovede. Zo 43 pacientov s pokročilým análnym karcinómom, ktorí boli vyhodnotení na expresiu PD-L1, 32 (74 %) malo PD-L1-pozitívne nádory. Z 24 pacientov sa u štyroch potvrdila čiastočná odpoveď, celková miera odpovede bola 17 % (95 % interval spoľahlivosti (CI), 5 % až 37 %) a 10 (42 %) malo potvrdenú stabilizáciu ochorenia, miera kontroly choroby bola 58 %. V tejto populácii pacientov s PD-L1-pozitívnym pokročilým skvamocelulárnym análnym karcinómom pembrolizumab preukázal zvládnuteľný bezpečnostný profil a protinádorovú aktivitu. Dané dáta podporujú ďalšie štúdie pre populáciu pacientov s análnym karcinómom (22).

Záver

Análny karcinóm ako i ostatné zriedkavé nádory tráviaceho systému si určite zasluhujú viacej pozornosti zo strany farmaceutického ako i klinického výskumu.

Literatúra

1. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol*. 2018;36 (suppl 4S; abstr 208).
2. Zhu AX, Finn RS, Cattan S, et al. KEYNOTE-224: Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, Calif. Abstract 209.
3. Lin J, Wang A, Shi W, et al. Lenvatinib plus checkpoint inhibitors in patients (pts) with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC): Preliminary data and correlation with next-generation sequencing. Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 500.
4. Singh AS, Chmielowski BC, Hecht JR, et al. A randomized phase 2 study of nivolumab monotherapy versus nivolumab combined with ipilimumab in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST). Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 55.
5. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV) – associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(3):175-201.
6. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576-1585.
7. Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2550-2557.
8. Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(1):73-81.
9. Bartelink H, Roelofsens 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.
10. UKCCCR. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Lancet*. 1996;348(9034):1049-1054.
11. 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.
12. 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.
 13. Peiffert D, Tournier-Rangard 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.
 14. 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, 2x2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516-524.
 15. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4344-4351.
 16. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B., Jr, et al. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974;17(3):354-356.
 17. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. 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(5):1115-1125.
 18. Goh V, Gollub FK, Liaw J, 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(3):715-721.
 19. Glynne-Jones R, James R, Meadows H, et al. Optimum time to assess complete clinical response (CR) following chemoradiation (CRT) using mitomycin (MMC) or cisplatin (CisP), with or without maintenance CisP/5FU in squamous cell carcinoma of the anus: results of ACT II. 2012 ASCO annual meeting. *J Clin Oncol*. 2012; 30: abstr 4004.
 20. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;111(3):330-339.
 21. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18:446-453.
 22. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1036-1041.

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
tomas.salek@nou.sk

