

| | | |
|--|------------------------------------|----------|
| Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové | Platnost od: | 1.3.2023 |
| | Počet stran: | 8 |
| | Přílohy: | nejsou |
| Dokument: standardní léčebný postup | Verze | 2023.1 |
| Komplexní léčba karcinomu anu | | |
| Schválili: | | |
| Garant standardu: | Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D. | |
| Klinika onkologie a radioterapie | | |
| Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra | Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D. | |
| Zástupce přednosta pro LP | Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D. | |
| II. interní gastroenterologická klinika | | |
| Přednostka kliniky | Doc. MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D. | |
| Zástupce přednosta pro LP | MUDr. Tomáš Douša, Ph.D. | |
| Chirurgická klinika | | |
| Přednosta kliniky | Prof. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA | |
| Zástupce přednosta pro LP | MUDr. Miroslav Sirový, MBA | |

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro spinocelulární a bazaloidní (kloakogenní) karcinom anu (tj. análního kanálu a perianální kůže do 5 cm od análního okraje). V případě vzácnějších histologických variant (adenokarcinom, mukoepidermoidní karcinom, melanom, malobuněčný karcinom atd.) je volen postup individuální nebo podle protokolů pro stejné diagnózy v jiných lokalitách.

Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především II. interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Léčebný standard nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně.

Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika a stanovení stadiu onemocnění: II. interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika, Klinika onkologie a radioterapie

Systémová léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Chirurgická léčba: Chirurgická klinika

Poléčebné sledování: Klinika onkologie a radioterapie, II. interní gastroenterologická klinika

III. Staging onemocnění

Klinická stadia onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha 2018).

T – Primární nádor

| | |
|-----|---|
| TX | Primární nádor nelze hodnotit |
| T0 | bez známek primárního nádoru |
| Tis | karcinom in situ, M. Bowen, high grade skvamózní intraepiteliální léze, anální intraepiteliální neoplázie |
| T1 | nádor do 2 cm v největším rozměru |
| T2 | nádor větší než 2 cm a ne větší než 5 cm v největším rozměru |
| T3 | nádor větší než 5 cm v největším rozměru |
| T4a | nádor prorůstá do okolních orgánů (pochva, uretra, močový měchýř apod.) |

N – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny perirektální, vnitřní ilické a inguinální. Metastázy v jiných než výše uvedených uzlinách jsou klasifikovány jako metastázy vzdálené)

| | |
|-----|---|
| NX | regionální mízní uzliny nelze zhodnotit |
| N0 | regionální mízní uzliny bez metastáz |
| N1a | Metastáza(y) v inguinálních, mezorektálních a/nebo vnitřních ilických uzlinách |
| N1b | Metastázy v zevních ilických uzlinách |
| N1c | Metastázy v zevních ilických uzlinách a v inguinálních, mezorektálních a/nebo vnitřních ilických uzlinách |

M – Vzdálené metastázy

| | |
|----|-----------------------------------|
| MX | vzdálené metastázy nelze hodnotit |
| M0 | nejsou vzdálené metastázy |
| M1 | vzdálené metastázy |

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

pN – Histologické vyšetření vzorků z regionální perirektální (pánevní) lymfadenektomie má standardně zahrnovat 12 a více mízních uzlin, z regionální inguinální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření:

- Anamnéza (cave rodinná anamnéza), fyzikální vyšetření, včetně per rectum. U žen gynekologické vyšetření
- Zobrazující vyšetření: endoskopické vyšetření s odběrem biopsie, PET/CT (ideálně v plánovací poloze), MR pánve (HR T2 vážené MR), UZ třísel
- Histologické vyšetření
- Laboratorní vyšetření: krevní obraz, základní biochemické vyšetření (urea, kreatinin, jaterní testy včetně bilirubinu, iontogram)

Fakultativní vyšetření: další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatočních vyšetření či symptomů nemocného, se souhlasem pacienta vyšetření HIV, kolonoskopie apod.

IV. Obecné zásady léčebné strategie

- Hlavní kurativní léčebnou metodou karcinomu anu je kombinovaná chemoradioterapie.
- Operační výkon ve smyslu abdominoperineální amputace anorekta je ponechán jako záchranná léčba.
- Operační výkon ve smyslu excize je možný u malých (T1N0M0) a dobře diferencovaných karcinomů análního okraje.
- Při vzdáleně metastatickém onemocnění je indikována paliativní léčba (obvykle kombinovaná), případně symptomatická léčba.
- Léčba v případě análních adenokarcinomů je obdobná jako léčba adenokarcinomu rekta, základem je léčba chirurgická (obvykle abdominoperinální amputace anorekta) ve spojení s předoperační, ev. pooperační, radioterapie nebo radiochemoterapie.

V. Postup léčby dle stádií

T1N0M0, malé, dobře diferencovaný karcinom análního okraje

- Chirurgický výkon ve smyslu radikální lokální excize, pokud je možné dosáhnout negativity okrajů

Jakékoliv T, jakékoliv N, M0

- Kurativní radioterapie s konkomitantní chemoterapií
Je-li při kurativní radioterapii perzistence onemocnění, lze zvážit doplnění dávky formou intersticiální brachyterapie
Radikální operační výkon ve smyslu abdominoperineální amputace anorekta pouze jako záchranná léčba

Jakékoliv T, jakékoliv N M1

- Paliativní chemoterapie cDDP-5-FU
- Paliativní radioterapie, případně s konkomitantní chemoterapií cDDP - 5-FU
- Symptomatická léčba

VI. Léčba relapsu onemocnění

V případě relapsu onemocnění je postup individuální s ohledem na rozsah relapsu a celkový stav pacienta (systémová léčba, chirurgické odstranění, paliativní chirurgické postupy, radioterapie, symptomatická léčba)

VII. Režimy chemoterapie:

Konkomitantní chemoterapie při radioterapii:

- **Mitomycin C - 5-FU (preferováno):**
Den 1
MMC 10 mg/m² i.v.
Den 2-5
5-FU 1000 mg/m²/den kontinuální infuze i.v.
Podání 1. a 5. týden RT
- **cisplatina - 5-FU:**
Den 1
cDDP 80 mg/m² i.v.
Den 2-5
5-FU 800 mg/m²/den kontinuální infuze i.v.
Podání 1. a 5. týden RT

Paliativní chemoterapie:

- **cisplatina - 5-FU:**
Den 1
cDDP 80 mg/m² i.v.
Den 2-5
5-FU 800 mg/m²/den kontinuální infuze i.v.
Podání 1. a 5. týden RT
- **karboplatina-paklitaxel**
Den 1
karboplatina AUC 5 i.v.
Den 1, 8, 15
paklitaxel 80 mg/m² i.v.
opakování á 4 týdny
- **mFOLFOX6**
Den 1
oxaliplatin 85mg/m² i.v.
leukovorin 400mg/m² i.v.
5-fluorouracil 400mg/m² i.v.
5-fluorouracil 2400mg/m² i.v. D1 46 hodin kontinuálně
opakování á 2 týdny
- **CAPOX**
Den 1
oxaliplatin 130 mg/m² i.v.
Den 1-14
kapecitabine tbl 2000 mg/m²/den p.o. rozděleno do 2 denních dávek po 12 hodinách
opakování á 3 týdny

VIII. Aplikace radioterapie

Cílové objemy

Zakresluje se do Structure Set „Anal“

GTV - je určen rozsahem nádoru (GTVT) a postiženými uzlinami (GTVN)

Velký objem (do 30,6-36 Gy):

CTV 1 - zahrnuje vždy: GTVT s minimálním lemem 2,5 cm, GTVN s lemem 1,0 cm, fossa ischiorectalis, oblast vnitřního a vnějšího análního svěrače, celé mesorektum, presakrální prostor, obturatorní uzliny, vnitřní ilické uzliny, tříselné uzliny, zevní ilické uzliny, při postižení pánevních uzlin i společné ilické uzliny

PTV 1 - CTV 1 + lem 0,5 cm.

Zmenšený objem (do 45 Gy):

CTV 2 – CTV1 zmenšený na úroveň dolního okraje SI skoubení

PTV 2 - CTV 2 + lem 0,5 cm.

Cílené ozáření nádoru – boost (do 54-59,4 Gy):

CTV 3 – GTVT + lem minimálně 1 cm

PTV 3 - CTV 3 + lem 0,5-1 cm

Frakcionace a dávka záření

- PTV 1: 30,6-36 Gy v 18-20 frakcích á 1,8 fr.
- PTV 2: 9-14,4 Gy v 5-8 frakcích á 1,8 Gy (do dávky 45 Gy v 25 fr.)
- PTV 3: 9-14,4 Gy v 5-8 frakcích á 1,8 Gy (do dávky 54-59,4 Gy fr.)

Cílem plánování radioterapie je pokrytí $\geq 95\%$ objemu PTV $\geq 95\%$ předepsané dávky

Kritické orgány

- Močový měchýř – ozáření celého orgánu do dávky 65 Gy odpovídá komplikacím grade 3 dle RTOG $<6\%$
- Tenké střevo – V45 <195 ccm, V40 <250 ccm
- Mícha Dmax <45 Gy
- Mícha s lemem 5 mm Dmax <50 Gy
- Kostí V10 $<90\%$, V20 $<75\%$
- Hlavice femuru V30 $<33\%$
- Ledviny Dmean <14 Gy

Poloha nemocného

- Supinační poloha pacienta na zádech.
- Preferováno je v rámci plánování provedení PET/CT
- Doporučeno je plánování i ozařování pacienta s plným močovým měchýřem.

Techniky

- Preferována je technika radioterapie s modulovanou intenzitou či RapidArc

IX. Sledování po léčbě

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. Odpověď na léčbu může trvat několik měsíců, proto hodnocení odpovědi na chemoradioterapii má proběhnout za 8–12 týdnů, definitivní výsledek léčby lze však hodnotit po 6 měsících.

Ambulantní návštěvy:

Zahrnuje kromě anamnestických údajů vyšetření břicha, třísel a vyšetření per rectum

- do 2 let á 3-6 měsíců
- 3.- 5. rok á 6-12 měsíců
- dále 1x ročně možná i dispenzarizace pouze cestou praktického lékaře nebo příslušného specialisty

Zobrazující a laboratorní vyšetření:

Indikaci rozhoduje ošetřující ambulantní lékař, který provádí dispenzarizaci. Zobrazovací vyšetření je nutno volit individuálně, regionální relaps je častější než vzdálené meta.

Možné schéma sledování po kurativní chemoradioterapii:

- 3-6 měsíců po léčbě restaging PET/CT
- PET/CT trupu (případně CT břicha a pánve + rtg plic) á 1 rok do 3 let (následně UZ břicha a třísel do 5 let)
- Endosonografie (event. anoskopie nebo rektoskopie*) pro sledování nejisté odpovědi (cave: obvykle je vždy zpočátku popsána suspektní perzistence onemocnění).
- Anoskopie nebo rektoskopie* do 3 let 2x ročně, následně do 5 let 1x ročně.

*CAVE: V rámci poléčebného sledování není vhodné provádění biopsií v oblasti anu, není-li klinicky jednoznačný nález recidivy. Hrozí riziko nezhojení rány po biopsii a vzniku chronického vředu!

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf
- Rao S, et al.; Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2021)
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>