

# Rak odbytu – multidyscyplinarny problem medyczny. Diagnostyka i leczenie

Anal cancer – a multidisciplinary medical challenge. Diagnosis and treatment

<sup>1</sup>Department of General and Oncological Surgery, Tomaszów Health Centre

<sup>2</sup>Nu-Med Specialist Oncology Hospital, Tomaszów Mazowiecki

## Streszczenie

Rak odbytu jest nowotworem dość rzadko występującym, jednak obserwowany jest wzrost częstości zachorowań. Wielu autorów uważa, że zwiększona częstość zachorowań związana jest ze wzrostem ilości infekcji wirusem HPV oraz HIV. Występowanie raka odbytu szczególnie związane jest z podtypami 16, 18, 31, 33, 45 wirusa HPV. Podtypy 16 i 18 uważane są za najbardziej onkogenne i wpływają na rozwój wielu innych nowotworów, w tym przede wszystkim raka szyjki macicy. W Polsce szczepienie przeciwko HPV wciąż jest nierefundowane. Symptomatyka raka odbytu często powoduje wydłużenie czasu do wprowadzenia właściwego leczenia. Objawy mogą sugerować inne choroby proktologiczne, w tym krwawienie z kolumn hemoroidalnych. Leczeniem z wyboru jest jednoczasowa chemioradioterapia. Leczenie chirurgiczne stanowi element „leczenia ratunkowego” w przypadkach nawrotów, może stanowić przygotowanie do chemioradioterapii. Jednak najważniejszym zadaniem chirurgii w leczeniu raka odbytu jest właściwa diagnostyka – rozpoznanie choroby oraz pobranie wycinków do badania histopatologicznego celem potwierdzenia diagnozy. Schemat leczenia pozostaje niezmienny od lat, a największe możliwości jego zmiany są związane z nadziejami na wprowadzenie leczenia immunologicznego przypadków nowotworów związanych z wirusem HPV, czyli według piśmiennictwa aż 85% przypadków.

## Summary

Although anal cancer is relatively rare, an increase in its incidence has been observed. Many authors attribute this increase to higher rates of human papilloma virus (HPV) and human immunodeficiency virus (HIV) infections. The incidence of anal cancer is particularly associated with HPV subtypes 16, 18, 31, 33, 45. Subtypes 16 and 18 are considered to be the most oncogenic and contribute to the development of many other malignancies, cervical cancer in particular. In Poland, HPV vaccination is still not reimbursed. Symptomatology of anal cancer often delays appropriate treatment. Symptoms may suggest other proctological conditions, including haemorrhoidal bleeding. Concurrent chemoradiotherapy is the treatment of choice. Surgical treatment is used as part of “salvage treatment” in cases of recurrence, and may be a step to prepare the patient for chemoradiotherapy. However, correct diagnosis of the disease and collection of histopathological biopsies to confirm the diagnosis, is the most important role of surgery in the treatment of anal cancer. The treatment regimen has remained unchanged for years, and the greatest potential for change is in the hopes of introducing immunological treatment for cancers related to HPV, which, according to the literature, accounts for up to 85% of cases.

## Słowa kluczowe

rak odbytu, radiochemioterapia, wirus brodawczaka ludzkiego (HPV)

## Keywords

anal cancer, radiochemotherapy, human papilloma virus (HPV)

## WSTĘP

Rak odbytu jest nowotworem rzadko występującym, jednak w ostatnich czasach obserwuje się stopniowy wzrost liczby zachorowań na ten typ nowotworu. Według klasyfikacji ICD-10 nowotwór ten stanowi rozpoznanie C21 – nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu. Autorzy przedstawiają informacje na temat raka kanału odbytu oraz brzegu odbytu, w tym epidemiologię, objawy, diagnostykę oraz schemat leczenia.

## EPIDEMIOLOGIA

W ostatnich latach obserwuje się stopniowy wzrost częstości występowania raka kanału odbytu. Jedną z hipotez tłumaczących to zjawisko jest zwiększona częstość zakażeń wirusem HPV oraz HIV, co jest skutkiem ryzykownych zachowań seksualnych. Czynnikiem ryzyka są stosunki homoseksualne oraz zwiększona liczba partnerów seksualnych. Wirus HIV w znaczący sposób wpływa negatywnie na mechanizmy odpornościowe organizmu, umożliwiając rozwój nowotworu. Rak odbytu stanowi według różnych źródeł od ≤ 1% do ≤ 3% nowotworów jelita grubego, niektóre źródła podają, że jest to nawet 5% (1, 2). Średnio przyjmuje się, że stanowi on ok. 2% wszystkich nowotworów jelita grubego.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 roku zarejestrowano 200 zachorowań na ten typ nowotworu. Częstsze zachorowania odnotowywano u kobiet – 141 vs. 59 mężczyzn. Jednocześnie zarejestrowanych zostało 269 zgonów z tego powodu i tutaj proporcje były odwrócone – zmarło 143 mężczyzn i 126 kobiet (3). Średni wiek zachorowania dla tego nowotworu oszacowano na 60.-65. rok życia. Standaryzowane współczynniki zachorowalności oraz umieralności z podziałem na płeć przedstawia tabela 1.

**Tab. 1.** Standaryzowane współczynniki zachorowalności oraz umieralności

	Standaryzowany współczynnik zachorowalności [tys./rok]	Standaryzowany współczynnik umieralności [tys./rok]
Kobiety	0,4/100	0,3/100
Mężczyźni	0,2/100	0,5/100

Niestety są to najnowsze dane na temat raka odbytu dostępne na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów. Nowsze informacje znajdują się na portalu Onkonet, który podaje, że w 2017 roku na raka odbytu zostało zarejestrowanych 100 przypadków u mężczyzn i 186 u kobiet (4).

Najczęściej rozpoznawanym typem nowotworu jest rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*) – ok. 63%. W kanale odbytu może występować również rak gruczolowy, jednak stanowi on ok. 3-10% nowotworów o tej lokalizacji. Wynika to z anatomii tej okolicy, ponieważ rak odbytu najczęściej występuje w strefie przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu a nabłonkiem gruczolowym odbytnicy. Prawie 20% stanowią nowotwory z komórek przejściowych, których nie można jednoznacznie zakwalifikować do żadnej z wcześniejszych grup. Jeśli wynik histopatologiczny przemawia za rakiem płaskonabłonkowym, wówczas rozpoznawany jest rak odbytu. Rak płaskonabłonkowy odbytnicy występuje sporadycznie i możemy go rozpoznać jedynie, gdy masa guza nie

## INTRODUCTION

Anal cancer is a rare neoplasm, but there has been a gradual increase in its incidence in recent years. According to the ICD-10 classification, this neoplasm is classified as C21 – malignant neoplasm of anus and anal canal. We present data on anal canal and anal verge cancer, including epidemiology, symptoms, diagnosis and treatment regimen.

## EPIDEMIOLOGY

In recent years, there has been a gradual increase in the incidence of anal canal cancer. One hypothesis explaining this phenomenon is the increased incidence of HPV and HIV infections as a result of risky sexual behaviours. Risk factors include homosexual intercourse and an increased number of sexual partners. HIV has a significant negative impact on the body's immune mechanisms, allowing cancer to develop. According to various sources, anal cancer accounts for ≤ 1% to ≤ 3% of colorectal cancers, with some sources reporting even 5% (1, 2). On average, it is assumed to account for approximately 2% of all colorectal cancers.

According to the National Cancer Registry, 200 cases of this type of cancer were registered in 2011. Increased incidence was recorded in women, i.e. 141 vs. 59 in men. At the same time, 269 deaths from this cancer were registered and here the proportions were reversed, i.e. 143 men vs. 126 women (3). The mean age of onset for this malignancy was estimated at 60-65 years of age. Standardised incidence and mortality rates by sex are shown in table 1.

**Tab. 1.** Standardised incidence and mortality rates

	Standardised incidence rate [thousand/year]	Standardised mortality rate [thousand/year]
Women	0.4/100	0.3/100
Men	0.2/100	0.5/100

Unfortunately, these are the most recent data on anal cancer available on the National Cancer Registry website. More recent information can be found on Onkonet, which reports that 100 and 186 cases of anal cancer were registered among men and women in 2017, respectively (4).

Squamous cell carcinoma (*carcinoma planoepitheliale*) is the most commonly diagnosed type of cancer (63%). Adenocarcinoma can also occur in the anal canal, but it accounts for approximately 3-10% of cancers in this location. This is due to the anatomy of this area, as anal cancer most often occurs in the transition zone between the squamous epithelium of the anal canal and the glandular epithelium of the rectum. Transitional cell carcinomas that cannot be clearly classified into any of the previous groups account for nearly 20%. If histopathology is indicative of squamous cell carcinoma, then anal cancer is diagnosed. Squamous cell carcinoma of the rectum occurs sporadically and can be only diagnosed if

ma połączenia z kanałem odbytu. Inne nowotwory stwierdzane w kanale odbytu są niezwykle rzadkie i należą do nich: czerniak, rak podstawnokomórkowy, choroba Bowena i choroba Pageta.

## OBJAWY

Najczęściej pierwszym objawem raka odbytu jest krwawienie z odbytu. Jest to objaw nieswoisty i niestety zbyt często interpretowany jako objaw choroby hemoroidalnej. Występuje u ok. 45% pacjentów z rakiem odbytu (2). Bywa bagatelizowany przez pacjentów, którzy początkowo próbują się leczyć samodzielnie lekami dostępnymi w aptece bez recepty. Również wielu lekarzy pacjentom zgłaszającym się z powodu krwawienia z odbytu włącza leczenie zalecane w przypadku choroby hemoroidalnej bez uprzedniego zbadania chorego. W każdym przypadku krwawienia z odbytu podstawą muszą być dokładne zebranie wywiadu oraz badanie przedmiotowe, w tym badanie *per rectum*. Pacjentom powinno się również wykonać ano- lub rektoskopię w celu wykluczenia innych możliwych przyczyn krwawienia z odbytu.

Inną zmianą, która może nasuwać podejrzenie nowotworu odbytu, jest owrzodzenie, zwykle wcześniej diagnozowane, ponieważ budzi niepokój pacjenta. Na dalszym etapie mogą występować dolegliwości bólowe lub pacjent może zgłaszać widoczny lub wyczuwalny guzek. Dodatkowo mogą być obecne takie objawy, jak: świąd, dyskomfort w okolicy odbytu, pieczenie. Dolegliwości te również nie są charakterystyczne i mogą występować w przebiegu różnych chorób odbytu.

W badaniu *per rectum* mogą być wyczuwalne zgrubienie, guz/guzek, owrzodzenie lub zmiana przypominająca przewłękę szczelinę kanału odbytu z pogrubiałymi, uniesionymi brzegami. Guz brzegu odbytu może być widoczny jedynie jako nieregularne zgrubienie błony śluzowej, niekiedy również z odczynem zapalnym wokół. Zmiana może być także niewidoczna makroskopowo, niewyczuwalna w badaniu *per rectum*.

Obecność guza stwierdzana jest na różnym etapie choroby, niekiedy już w znacznym stopniu zaawansowania. Innym niepokojącym objawem może być powiększenie węzłów chłonnych, zwłaszcza pachwinowych, które są łatwo dostępne w badaniu. Wynika to z budowy anatomicznej tej okolicy i spływu chłonki, która z okolicy kanału odbytu spływa do węzłów pachwinowych, do węzłów okołoodbytniczych, do węzłów biodrowych zewnętrznych, wewnętrznych i węzłów biodrowych wspólnych.

Objawy niedrożności przewodu pokarmowego, występowanie przetok, a także uogólniony ból brzucha i miednicy są objawami znacznego zaawansowania choroby.

## CZYNNIKI RYZYKA

Na podstawie przeprowadzonych badań wyodrębniono czynniki ryzyka, wobec których udowodniono bezpośredni wpływ na rozwój raka kanału odbytu. Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka kanału odbytu jest zakażenie wirusem HPV. Największe ryzyko stwarzają podtypy 16 i 18, ale ryzykiem obciążone są również podtypy 31, 33, 45 (5). Infekcja wirusem HPV stwierdzana jest w 80-85% przypadków raka kanału odbytu (2), najczęściej są to podtypy 16 i 18. Wystąpienie raka kanału odbytu może poprzedzać wystąpienie kłykcin kończystych. Innymi znaczącymi czynnikami ryzyka rozwoju raka kanału odbytu są:

the tumour mass is not connected to the anal canal. Other neoplasms found in the anal canal are extremely rare and include melanoma, basal cell carcinoma, Bowen's disease and Paget's disease.

## SYMPTOMS

Anal bleeding is the most common first symptom of anal cancer. This non-specific manifestation is unfortunately overinterpreted as a symptom of haemorrhoidal disease. It occurs in approximately 45% of patients with anal cancer (2). It is sometimes underestimated by patients who initially try to self-medicate with over-the-counter drugs. Also, many doctors prescribe treatment recommended for haemorrhoidal disease for patients presenting with anal bleeding without first examining them. In any case of anal bleeding, a thorough history and physical examination, including a rectal examination, is fundamental. Patients should also undergo ano- or rectoscopy to exclude other possible causes of bleeding.

Ulceration, usually diagnosed earlier as it raises patient's concerns, is another lesion that may raise the suspicion of anal cancer. At a later stage, the patient may experience pain or report a visible or palpable lump. In addition, symptoms such as pruritus, discomfort in the anal area and burning sensation may be present. These are also non-specific and may occur in various anal conditions.

On rectal examination, a thickening, tumour/bump, ulceration or lesion resembling chronic anal canal fissure with thickened, raised edges may be palpable. A tumour of the anal verge may be visible only as an irregular mucosal thickening, sometimes also with surrounding inflammatory reaction. The lesion may also be macroscopically invisible and unpalpable on rectal examination.

The presence of a tumour is found at various stages of the disease, sometimes already at a significantly advanced stage. Lymphadenopathy, especially involving the inguinal lymph nodes, which are easily accessible on examination, may be another alarming symptom. This is due to the anatomical structure of this area and the flow of lymph, which drains from the anal canal area to the inguinal nodes, the perirectal nodes, the external iliac nodes, the internal iliac nodes and the common iliac nodes.

Symptoms of gastrointestinal obstruction, fistulas, and generalised abdominal and pelvic pain are signs of significant disease progression.

## RISK FACTORS

Research has identified risk factors that have been proven to have a direct impact on the development of anal canal cancer. HPV infection is the most important risk factor for anal canal cancer. Subtypes 16 and 18 pose the greatest risk, but subtypes 31, 33 and 45 are also risk factors (5). HPV infection is found in 80-85% of anal canal cancer cases (2), with subtypes

- wirus HIV,
- bierne stosunki analne, szczególnie wśród homoseksualnych mężczyzn HIV-pozytywnych,
- posiadanie wielu partnerów seksualnych,
- rak szyjki macicy, pochwy lub sromu w przeszłości,
- palenie tytoniu (szczególnie u kobiet),
- leczenie immunosupresyjne, choroby autoimmunologiczne,
- wcześniejsze występowanie zmian brodawkowatych okolicy odbytu lub narządów płciowych,
- występowanie innych nowotworów o etiologii infekcji HPV.

Prawdopodobnie znaczenie odgrywają również choroby proktologiczne w wywiadzie, szczególnie przewlekłe, takie jak: przetoka odbytu, przewlekła szczelina odbytu, nawrotowe ropnie odbytu.

Według wytycznych współistnienie przetoki odbytu w momencie diagnostyki raka odbytu występuje aż w 25% przypadkach pacjentów (3).

Znaczenie przy określaniu ryzyka wystąpienia raka kanału odbytu mają również płeć i rasa. Ten rodzaj nowotworu częściej występuje u kobiet i wśród Afroamerykanów (5).

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono również, że AIN (ang. *anal intraepithelial neoplasia*) – neoplazja śródnabłonkowa kanału odbytu – prawdopodobnie jest zmianą poprzedzającą rozwój raka kanału odbytu, podobnie jak w przypadku raka szyjki macicy taką zmianą jest CIN (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*) – neoplazja szyjki macicy.

## DIAGNOSTYKA

W przypadku zgłaszania przez pacjenta dolegliwości wzbudzających czujność onkologiczną powinny być przeprowadzone kolejno następujące badania:

1. Podstawą jest zawsze dokładne zebranie wywiadu. Konieczne jest określenie czasu trwania dolegliwości, współistnienie innych chorób, przyjmowane leki na stałe, wywiad onkologiczny w rodzinie.
2. Kolejnym elementem wykonywanym na pierwszym etapie diagnostyki jest badanie fizykalne, w tym badanie *per rectum*. W przypadku kobiet konieczne jest również badanie *per vaginam*.
3. Następnie pacjentowi zgłaszającemu niepokojące objawy powinno się wykonać ano- lub rektoskopię. Pozwoli to wykluczyć inne możliwe przyczyny objawów. Podczas badania należy pobrać wycinki ze zmiany do badania histopatologicznego. W przypadku kobiet konieczne jest również badanie ginekologiczne oraz badanie cytologii w celu wykluczenia przerzutów lub innego ogniska nowotworu.
4. Ocenę zaawansowania procesu nowotworowego przeprowadza się przy użyciu dostępnych badań obrazowych, zazwyczaj USG przezodbytniczego lub tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy z kontrastem. W wątpliwych przypadkach lub w celu jednoznacznej oceny można wykonać także badanie rezonansu magnetycznego miednicy.
5. W celu wykluczenia zmian przerzutowych powinno się wykonać badanie RTG lub TK klatki piersiowej oraz TK głowy w przypadku podejrzenia zmian przerzutowych do OUN.

16 and 18 being the most common. Anal canal cancer may be preceded by condylomas. Other significant risk factors for anal canal cancer are:

- HIV,
- passive anal intercourse, especially among HIV-positive homosexual men,
- having multiple sexual partners,
- a history of cervical, vaginal or vulvar cancer,
- smoking (especially in women),
- immunosuppressive treatment, autoimmune diseases,
- a history of papillary lesions of the anal or genital area,
- a history of other cancers with HPV aetiology.

A history of proctological diseases, especially chronic ones such as anal fistula, chronic anal fissure, recurrent anal abscesses, is also likely to play a role.

According to the guidelines, coexisting anal fistula at the time of diagnosis of anal cancer occurs in up to 25% of patients (3).

Gender and race are also important in determining the risk of anal canal cancer. This type of malignancy is more common in women and among African-Americans (5).

Conducted research has also found that anal intraepithelial neoplasia (AIN) is likely to be a precursor for anal canal cancer, as is cervical intraepithelial neoplasia (CIN) for cervical cancer.

## DIAGNOSIS

The following investigations should be performed in the following order if a patient reports symptoms that arouse oncological vigilance:

1. Collecting a thorough history is always fundamental. It is necessary to determine the duration of symptoms, the coexistence of other diseases, permanent treatments, and family history of cancer.
2. Physical examination, including rectal exam, is another element of the first stage of diagnosis. In women, vaginal examination is also necessary.
3. Ano- or rectoscopy should then be performed in a patient reporting alarming symptoms. This will allow other possible causes of symptoms to be ruled out. During the examination, biopsy specimens should be taken for histopathological examination. In the case of women, a gynaecological examination and cytology are also necessary to exclude metastases or other cancerous foci.
4. The progression of the neoplastic process is assessed using available imaging tools, usually transrectal ultrasound or contrast-enhanced abdominal/pelvic CT scan. Pelvic MRI may also be performed in doubtful cases or for an unambiguous assessment.
5. A chest X-ray or CT scan should be performed to exclude metastatic lesions, as well as a head CT scan if CNS metastases are suspected.

6. Istotną rolę odgrywają również badania immunohistochemiczne – antygen SCC (ang. *squamous cell carcinoma*) oraz ekspresja p16 i Ki-67.

W przypadku nowotworu kanału odbytu bardzo istotne znaczenie ma ocena naciekania mezorektum. W celu oceny stopnia naciekania rekomendowanym badaniem jest MRI lub endoskopowa ultrasonografia. Niezwykle ważnym aspektem przed dobraniem sposobu leczenia jest ocena naciekania mięśni zwieraczy, którą można przeprowadzić przy użyciu wymienionych badań. W każdym przypadku warto również wykonać kolonoskopię w celu zbadania całości jelita grubego.

Rekomendowanym badaniem koniecznym do oceny guza jest rezonans magnetyczny (2). Jest to również badanie zalecane do porównania guza przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu celem oceny skuteczności terapii. Brak jest wystarczających dowodów, aby rekomendować PET-TK jako standardową metodę oceny efektywności leczenia.

## LECZENIE

Leczeniem z wyboru raka kanału odbytu jest jednoczasowa chemioradioterapia. W przypadku starszych osób lub z zaawansowanymi chorobami przewlekłymi, u których zastosowanie chemioradioterapii jest związane z dużym ryzykiem, możliwe jest zastosowanie jedynie radioterapii. U osób, u których nie stwierdza się przeciwwskazań do leczenia skojarzonego, powinna być zastosowana jednoczasowa chemioradioterapia. Obecnie rozpoczęcie leczenia od postępowania chirurgicznego jest traktowane jako błąd i akceptowalne jedynie w wyjątkowych przypadkach, np. niedrożności przewodu pokarmowego. Wykonywaną wtedy operacją jest amputacja brzuszno-kroczoowa. Wymieniane są cztery wskazania do wykonania amputacji brzuszno-kroczoowej:

- w przypadku braku możliwości zastosowania radioterapii na obszar miednicy,
- w przypadku gruczolakoraków, ponieważ odpowiedź na radioterapię jest znacznie mniejsza niż w przypadku raka płaskonabłonkowego,
- w przypadku pacjentów w trakcie leczenia immunosupresyjnego,
- u pacjentów, którzy odmawiają zastosowania chemioradioterapii.

Innym istotnym elementem leczenia, w którym chirurgia odgrywa istotne znaczenie, jest wyłonienie protekcyjnej kolostomii. Jest to konieczne w 10-20% przypadków (2). Głównymi wskazaniami są ból w okolicy anorektalnej oraz nietrzymanie stolca lub prawdopodobieństwo nietrzymania stolca podczas chemioterapii. U kobiet istotnym wskazaniem jest przetoka odbytniczo-pochwowa. Autorzy wytycznych oceniają jednak, iż niedrożność mechaniczna z powodu guza odbytu zdarza się dość rzadko, dużo rzadziej niż w przypadku raka wyższych odcinków jelita grubego. Po operacji wyłonienia kolostomii chemioradioterapia może być rozpoczęta po upływie 2 tygodni (2).

Schemat leczenia od wielu lat jest niezmienny, pomimo prowadzonych badań nie udało się stworzyć schematu, który okazałby się skuteczniejszy. Próby zrezygnowania z radioterapii w znaczący sposób pogarszały osiągnięte wyniki leczenia. Neoadjuwantowa i adjuwantowa chemioterapia nie jest rekomendowana (2).

6. Immunohistochemistry (squamous cell carcinoma (SCC) antigen and expression of p16 and Ki-67), also plays an important role.

In the case of anal canal cancer, it is very important to check for mesorectal infiltration. MRI and endoscopic ultrasonography are recommended tools to estimate the depth of invasion. Assessment of sphincter muscle infiltration, which can also be performed with these two tools, is an extremely important aspect before selecting a treatment strategy. In any case, it is also worth performing colonoscopy to assess the entire colon.

MRI is a recommended tool for tumour assessment (2). It is also recommended for comparing the tumour before and after treatment to assess therapeutic efficacy. There is insufficient evidence to recommend PET-CT as a standard method for monitoring treatment efficacy.

## TREATMENT

Concurrent chemoradiotherapy is the treatment of choice for anal canal cancer. For older patients or those with advanced chronic diseases in whom the use of chemoradiotherapy is associated with high risk, only radiotherapy may be used. Concurrent chemoradiotherapy is recommended for patients with no contraindications to combined treatment. Currently, treatment initiation with surgical management is considered a mistake and acceptable only in exceptional cases, such as gastrointestinal obstruction. Abdominoperineal resection is performed in such cases. Four indications for abdominoperineal resection have been distinguished:

- when pelvic radiotherapy is not possible,
- for adenocarcinomas, as the response to radiotherapy is much lower than for squamous cell carcinoma,
- for patients undergoing immunosuppressive treatment,
- in patients who refuse chemoradiotherapy.

Another important treatment aspect, in which surgery plays an important role, is creating a protective colostomy. This is necessary in 10-20% of cases (2). Anorectal pain and faecal incontinence or the risk of faecal incontinence during chemotherapy are the main indications. In women, rectovaginal fistula is a significant indication. However, the authors of the guideline estimate that mechanical obstruction due to anal tumour is quite rare, much less common than in cancers involving the upper colon. Once colostomy is created, chemoradiotherapy can be started after 2 weeks (2).

The treatment regimen has been unchanged for many years, and despite ongoing research, it has not been possible to develop a regimen that has proved more effective. Attempts to avoid radiotherapy have significantly worsened treatment outcomes. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy is not recommended (2).

Część autorów (6) podkreśla rolę leczenia chirurgicznego w przypadku nawrotów choroby po zakończonym leczeniu radiochemioterapią. Według obowiązujących wytycznych pacjentom z chorobą resztkową lub nawrotem choroby po chemioradioterapii powinna być zaproponowana tzw. operacja ratunkowa. Również w tym przypadku rekomendowanym badaniem do oceny guza przed operacją pozostaje badanie rezonansu magnetycznego.

W przypadkach operacji ratunkowej znacznie wzrasta ryzyko powikłań z uwagi na zmiany wywołane wcześniejszą radiochemioterapią. Szacowana skuteczność leczenia operacyjnego w przypadku nawrotu wynosi 61-78% przeżyć 5-letnich, jednak ze względu na powikłania w rzeczywistości może być znacznie mniejsza. Liczba powikłań leczenia operacyjnego szacowana jest nawet na ok. 60%.

Chemioterapia podawana jest w dwóch cyklach, równocześnie z radioterapią. Uznany schematem jest stosowanie dwóch cykli składających się z wlewów fluorouracylu oraz mitomycyny (3, 7). W przypadku fluorouracylu jest to wlew ciągły 96-godzinny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup>/24 godz., podawany od 1. do 4. dnia terapii. Natomiast mitomycyna podawana jest w dawce 10 mg/m<sup>2</sup> w 1. lub 2. dobie. Terapia ta powtarzana jest po 28 dniach. Połączenie chemio- i radioterapii wykazuje przewagę nad stosowaniem jedynie radioterapii (3). Połączenie mitomycyny i 5-fluorouracylu jest uznawane za standard leczenia, prowadzi do całkowitej remisji u 80-90% pacjentów (2). W przypadku przeciwwskazań do chemioterapii stosuje się jedynie radioterapię, która podawana jest wtedy w wyższych dawkach niż przy terapii łączonej. W terapii łączonej radioterapia jest dostosowywana indywidualnie do pacjenta, zwykle jednak cykl leczenia obejmuje 50-60 Gy, które podawane są we frakcjach 1,8-2 Gy. W każdym przypadku, niezależnie od zaawansowania choroby, napromienianiu poddawane są węzły chłonne pachwinowe i miednicy. W przypadku przerzutów odległych zwykle pacjentów kwalifikuje się do chemioterapii paliatywnej, w trakcie której podawana jest cisplatyna z fluorouracylem, lub radioterapii paliatywnej. Radioterapia paliatywna ma na celu zmniejszenie dolegliwości wynikających z obecności guza.

W przypadku rozpoznania raka odbytu podczas leczenia przetoki odbytu zalecanym postępowaniem jest drenaż kanału przetoki odbytu i rozpoczęcie chemioradioterapii. Drenaż powinien być utrzymywany przez cały czas leczenia raka odbytu.

W przypadku raka gruczołowego zalecaną terapią jest leczenie operacyjne skojarzone z cyklem naświetlań.

W przypadku raka brzoju odbytu ok. 5% pacjentów może zostać zakwalifikowanych do lokalnego wycięcia zmiany jako leczenia radykalnego (2). Większość z nich stanowią pacjenci z wczesnym rakiem kanału odbytu (cT1N0M0). Zwykle do leczenia operacyjnego kwalifikuje się guzy pierwotne bez obecności przerzutów odległych, których średnica nie przekracza 4 cm (5). Dodatkowym wymaganym warunkiem jest możliwość wycięcia zmiany z marginesem > 1 mm bez uszkodzenia mięśni zwieraczy. W tych przypadkach postępowanie operacyjne jest leczeniem z wyboru. W przypadkach zaawansowanych lub operacji mogących skutkować trwałym uszkodzeniem mięśni zwieraczy leczenie rozpoczyna się od radiochemioterapii.

Some authors (6) emphasise the role of surgical treatment in cases of relapse after completion of radiochemotherapy. According to current guidelines, patients with residual or recurrent disease after chemoradiotherapy should be offered so-called salvage surgery. Also in these patients, MRI remains the recommended tool for preoperative tumour assessment.

In cases of salvage surgery, the risk of complications increases significantly due to changes caused by previous radiochemotherapy. The estimated 5-year survival rates for surgical treatment in cases of recurrence are 61-78%, but due to complications this may actually be much lower. The complication rates for surgical treatment are estimated at up to approximately 60%.

Chemotherapy is given in two cycles, simultaneously with radiotherapy. The established regimen is the use of two cycles of fluorouracil and mitomycin infusions (3, 7). For fluorouracil, this is a 96-hour continuous infusion at a dose of 1000 mg/m<sup>2</sup>/24 hrs, administered from day 1 to day 4 of therapy. In contrast, mitomycin is given at a dose of 10 mg/m<sup>2</sup> on day 1 or 2. This therapy is repeated after 28 days. Combination of chemotherapy and radiotherapy shows advantages over radiotherapy alone (3). The combination of mitomycin and 5-fluorouracil is considered the standard of treatment, leading to complete remission in 80-90% of patients (2). If chemotherapy is contraindicated, only radiotherapy is used, which is then given at higher doses than with combination therapy. In combination therapy, radiotherapy is tailored individually to the patient, but usually the treatment cycle comprises 50-60 Gy, which are given as 1.8-2 Gy fractions. In all cases, irrespective of the stage, the inguinal and pelvic lymph nodes are irradiated. Patients with distant metastases are usually eligible for palliative chemotherapy involving cisplatin with fluorouracil, or palliative radiotherapy. Palliative radiotherapy aims to reduce the symptoms resulting from the tumour.

If anal cancer is diagnosed during anal fistula treatment, the recommended strategy is to drain the fistulous tract and initiate chemoradiotherapy. The drainage should be maintained throughout the treatment of the anal cancer.

For adenocarcinoma, surgery combined with a cycle of irradiation is the recommended treatment. For anal verge cancer, approximately 5% of patients may qualify for local excision as radical treatment (2). Most of these are patients with early anal canal cancer (cT1N0M0). Usually, primary tumours without the presence of distant metastases and less than 4 cm in diameter are eligible for surgery (5). An additional requirement is that the lesion can be resected with a margin of > 1 mm without damage to the sphincter muscles. In these cases, surgical management is the treatment of choice. In advanced cases or surgeries that may result in permanent damage to the sphincter muscles, treatment begins with radiochemotherapy.

Chemioradioterapia jest intensywnym leczeniem skojarzonym, które w każdym przypadku jest związane z ryzykiem wystąpienia powikłań. Kwalifikacja pacjentów do leczenia jest zadaniem niezwykle trudnym. Zastosowanie jednoczesnej chemioradioterapii na obszar okolicy krocza praktycznie w 100% skutkuje wystąpieniem silnego odczynu popromiennego na skórze w tej okolicy. Przed wdrożeniem leczenia pacjenta należy poinformować o możliwości wystąpienia tego typu objawów. Dodatkowo mogą wystąpić objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak: wymioty, nudności czy biegunka, a także zaburzenia hematologiczne. Zastosowanie dużej dawki napromieniowania na obszar miednicy jest również związane z możliwością wystąpienia późnych powikłań popromiennych, które jednak mają miejsce znacznie rzadziej. U mężczyzn najczęściej jest to trwała impotencja, u kobiet – zwężenie pochwy. Kwalifikując pacjenta do terapii, należy wziąć pod uwagę każdy z tych aspektów.

W przypadku potwierdzonej w badaniu histopatologicznym wznowy raka odbytu obejmującej mięśnie zwieracze odbytu można rozważyć procedurę TME – całkowite wycięcie mezorektum (2).

Obecnie trwają badania nad immunoterapią, która wydaje się mieć szczególnie istotne znaczenie przy etiologii guza wirusem HPV. Najbardziej intensywnie rozważane są inhibitory PD-L1. Przełom w zmianie obowiązującego schematu leczenia raka odbytu może polegać na dołączeniu leczenia immunologicznego do standardowej terapii.

## ZAPOBIEGANIE

Nie istnieje jeden pewny sposób zapobiegania rozwojowi raka kanału odbytu. Pewną rolę może odgrywać unikanie ryzykownych zachowań mogących skutkować zakażeniem wirusa HPV lub HIV. Współcześnie coraz większe znaczenie może odgrywać rosnące rozpowszechnienie szczepionki przeciwko zakażeniu HPV. Dostrzegamy tutaj duże znaczenie i potrzebę wprowadzenia refundacji dostępnych szczepionek przeciwko HPV. Obecnie w Polsce dostępne są trzy szczepionki przeciwko HPV: 2-, 4- i 9-walentne. Każda z nich chroni przed najbardziej onkogennymi typami wirusa – 16 i 18. Wyniki badań z krajów, w których wprowadzono program szczepień przeciwko HPV, są bardzo zadowalające. Kraje te odnotowały znaczny spadek nowotworów szyjki macicy, zmian przednowotworowych o etiologii HPV (9). Niestety w Polsce nadal szczepienie to znajduje się na liście szczepień zalecanych i nie podlega refundacji. Koszt jednej fiolki szczepionki jest dosyć wysoki, dla dużego odsetka społeczeństwa może to stanowić główną przeszkodę w stosowaniu profilaktyki. Szczepionkę podaje się w schemacie dwu- lub trzydawkowym.

Pewne znaczenie, jak w przypadku wszystkich chorób przenoszonych drogą płciową, odgrywa stosowanie prezerwatyw.

## ROKOWANIE

Rokowanie jest zależne od typu nowotworu, zaawansowania choroby, a także chorób współistniejących oraz stanu ogólnego pacjenta. Najlepszą wyleczalność obserwuje się w przypadku raka brzegu odbytu o średnicy mniejszej niż 2 cm, który zostaje wycięty z marginesem większym niż 1 cm. Wyleczalność szacowana jest w takich przypadkach na ok. 95%, a 5-letnie przeżycia na ok. 80%. Spośród wszystkich

Chemoradiotherapy is an intensive combination treatment involving a risk of complications in each case. Qualifying patients for treatment is an extremely difficult task. Simultaneous chemoradiotherapy to the perineal area results in a severe radiation reaction of the skin in this area in virtually 100% of cases. Patient should be informed of this risk before treatment initiation. In addition, gastrointestinal symptoms such as vomiting, nausea or diarrhoea, as well as haematological disorders may occur. High doses of irradiation applied to the pelvic area are also associated with the risk of late radiation-induced complications, which, however, occur much less frequently. The most common ones are permanent impotence in men and vaginal stenosis in women. When qualifying a patient for therapy, each of these aspects must be taken into account.

In cases of histopathologically confirmed recurrence of anal cancer involving the anal sphincter muscles, total mesorectal excision (TME) may be considered (2).

Immunotherapy is currently under investigation and appears to be of particular relevance in HPV tumour aetiology. PD-L1 inhibitors are being considered most intensively. Addition of immunotherapy to standard therapy may be a breakthrough in the current treatment regimen for anal cancer.

## PREVENTION

There is no single reliable method to prevent anal canal cancer. Avoiding risky behaviours that may result in HPV or HIV infection may play a role. Nowadays, the increasing availability of HPV vaccine may play an increasingly important role. At this point, we emphasise the importance and need for reimbursement of the available HPV vaccines. Currently, three HPV vaccines are available in Poland: 2-, 4- and 9-valent. Each of them protects against the most oncogenic types of the virus, i.e. 16 and 18. The results of studies from countries where HPV vaccination programme has been introduced are very satisfactory. These countries have reported a significant decrease in cervical cancers and pre-cancerous HPV lesions (9). Unfortunately, this vaccination is still on the list of recommended vaccinations and is not reimbursed in Poland. The cost of one vial of vaccine is quite high, and for a large percentage of the population this can be a major obstacle to prophylaxis. The vaccine is administered in a two- or three-dose schedule.

As with all sexually transmitted diseases, condom use plays a role.

## PROGNOSIS

The prognosis depends on the type of cancer, the progression of the disease, as well as comorbidities and the patient's general condition. The best cure rate is observed for anal verge cancer less than 2 cm in diameter, which is resected with margins > 1 cm. The cure rate in such cases is estimated at around 95% and the 5-year survival rate at around 80%.

pacjentów chorzy z jedynie miejscowo zaawansowaną chorobą stanowią około połowę. U pacjentów w stadium II-III pełne wyleczenie obserwuje się u ok. 65% chorych. W przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, które występują u ok. 30% pacjentów, przeżycia 5-letnie szacowane są na ok. 60%. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych występują u ok. 20% pacjentów. Przerzuty odległe notowane są znacznie rzadziej i w tej grupie pacjentów rokowanie jest gorsze – 5-letnie przeżycia obserwuje się u ok. 30% pacjentów (2, 5, 6, 8). Według obowiązujących wytycznych leczenia wznowy odległe występują u ok. 10-20% pacjentów i u ok. 10% występują przerzuty odległe. Najczęstszym miejscem lokalizacji przerzutów są okołoaortalne węzły chłonne i wątroba. Płuca, otrzewna i skóra są znacznie rzadszymi miejscami lokalizacji przerzutów (2).

Po amputacji brzuszo-kroczonej 5-letnie przeżycia szacowane są na ok. 60-64% (7).

Za optymalny czas oceny odpowiedzi guza na zastosowane leczenie uznaje się okres 26 tygodni (2).

W przypadku raka kanału odbytu najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wielkość guza. W przypadku raka kanału odbytu, który leczony jest z wykorzystaniem postępowania skojarzonego, 5-letnie przeżycie szacowane jest na ok. 65-90%. Jest ono mniejsze w przypadku wystąpienia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Szacowane jest, że u ok. 15% pacjentów dojdzie do wznowy miejscowej po zakończeniu pierwotnego leczenia (8).

### **ZASADY KONTROLI PACJENTÓW PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA RAKA ODBYTU**

Ocena pacjentów po zakończeniu leczenia – follow-up – powinna być przeprowadzana co 3-6 miesięcy przez okres 2 lat i co 6-12 miesięcy do upływu 5 lat (2). Każda podejrzana zmiana powinna być oceniona w badaniu PET lub MRI, a jeśli to możliwe, powinien być pobrany wycinek do badania histopatologicznego. Według wytycznych National Comprehensive Cancer Network pacjenci po amputacji brzuszo-kroczonej powinni być poddawani kontrolnym badaniom co 3-6 miesięcy przez 5 lat (7). Dodatkowo każdego roku powinni mieć wykonane badanie tomografii komputerowej z kontrastem klatki piersiowej, brzucha oraz miednicy przez okres 3 lat.

Towarzystwo koloproktologii Wielkiej Brytanii i Irlandii zaleca przeprowadzanie badań kontrolnych co 3-4 miesiące do upływu 24 miesięcy od uzyskania remisji choroby, a następnie co 6-9 miesięcy do upływu 60 miesięcy (10). Wykonanie kontrolnej tomografii komputerowej klatki piersiowej, brzucha, miednicy zalecane jest po 12-18 miesiącach od zakończenia leczenia, a następnie po 24-36 miesiącach (10). Rutynowe wykonywanie rezonansu magnetycznego miednicy po upływie 12 miesięcy od zakończenia leczenia nie jest zalecane, chyba że zachodzi podejrzenie wznowy miejscowej.

### **PODSUMOWANIE**

Pomimo iż rak kanału odbytu jest uznawany za rzadko występujący, stanowi poważny problem, który powinien być rozpatrywany w multidyscyplinarnym zespole. Nadzór nad leczeniem powinni sprawować jednocześnie radioterapeuta, onkolog kliniczny i chirurg ogólny. Leczenie w większości

Patients with only locally advanced disease account for about half of all patients. Complete cure is observed in about 65% of stage II-III patients. In the case of regional lymph node metastases, which occur in about 30% of patients, 5-year survival is estimated at about 60%. Regional lymph node metastases occur in about 20% of patients. Distant metastases are much less common and the prognosis is worse in this group of patients, with 5-year survival observed in about 30% of patients (2, 5, 6, 8). According to current treatment guidelines, distant recurrence occurs in about 10-20% of patients and distant metastases occur in about 10%. The periaortic lymph nodes and the liver are the most common sites for metastases. The lung, peritoneum and skin are much rarer sites (2).

After abdominoperineal resection, 5-year survival is estimated to be around 60-64% (7).

A period of 26 weeks is considered to be the optimum time to assess tumour response to the treatment used (2).

Tumour size is the most important prognostic factor for anal canal cancer. The 5-year survival for anal canal cancer treated with combined approach is estimated to be around 65-90%. This is lower in the case of regional lymph node metastases. It is estimated that approximately 15% of patients will develop local recurrence after completion of primary treatment (8).

### **PRINCIPLES OF PATIENT FOLLOW-UP AFTER ANAL CANCER TREATMENT**

Post-treatment follow-up should be performed every 3-6 months for 2 years and every 6-12 months until 5 years have elapsed (2). Any suspicious lesion should be assessed by PET or MRI and, if possible, a biopsy should be collected for histopathological examination. According to the National Comprehensive Cancer Network guidelines, patients with abdominoperineal resection should undergo follow-up examinations every three to six months for five years (7). Additionally, a contrast-enhanced CT scan of the chest, abdomen and pelvis should be performed every year for 3 years.

The Coloproctology Society of Great Britain and Ireland recommends follow-up examinations every 3-4 months until 24 months after disease remission and then every 6-9 months until 60 months (10). A follow-up CT scan of the chest, abdomen, and pelvis is recommended 12-18 months after treatment and then 24-36 months thereafter (10). Routine pelvic MRI at 12 months after treatment completion is not recommended unless local recurrence is suspected.

### **CONCLUSIONS**

Although anal canal cancer is considered rare, it is a serious problem that should be managed by a multidisciplinary team. Treatment should be supervised simultaneously by a radiotherapist, a clinical oncologist and a general surgeon. Treatment is associated with distant complications in most cases. Vigilance on the part of proctologists, to whom patients



przypadków związane jest z wystąpieniem skutków odległych. Ogromne znaczenie ma czujność lekarzy proktologów, do których pacjenci zgłaszają się najczęściej z powodu braku poprawy po zastosowaniu leczenia dostępnego bez recepty na chorobę hemoroidalną. Dostrzegamy tutaj również duże znaczenie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, którzy w przypadku niepowodzenia włączonego postępowania powinni skierować pacjentów do lekarzy specjalistów. Problem stanowi również dostęp do metod diagnostyki zmian odbytu i brzoju odbytu. Istnieją pacjenci, którzy ze względów materialnych decydują się na leczenie refundowane przez NFZ – niezwykle trudno jest znaleźć chirurga proktologa czy miejsce wykonywania badania ultrasonograficznego przez wykwalifikowanego w tym zakresie radiologa. Większość miejsc, gdzie świadczone są specjalistyczne porady, są komercyjne, dlatego część pacjentów przez dłuższy czas leczy się lekami dostępnymi bez recepty czy lekami na receptę otrzymywanymi od lekarzy pierwszego kontaktu.

Duże znaczenie w zmniejszeniu ilości zachorowań na raka odbytu może odegrać wprowadzenie szczepień przeciwko wirusowi HPV jako szczepień obowiązkowych, darmowych dla osób młodych. Obecnie szczepienia te są w kategorii rekomendowanych, a ich koszt dla wielu osób może stanowić przeszkodę.

Możliwe zmiany w leczeniu raka odbytu mogą być związane z wprowadzeniem leczenia immunologicznego w przypadkach raka odbytu związanych z infekcją HPV. Wprowadzenie takiego postępowania może poprawić rokowanie, komfort pacjentów i zmniejszyć objawy niepożądane związane z dotychczasowym leczeniem.

most often report due to lack of improvement after over-the-counter treatment for haemorrhoidal disease, is of great importance. At this point, we also emphasise the crucial role of primary care physicians, who should refer patients to specialists in the case of treatment failure. Access to diagnostic methods for anal and anal margin lesions is also a problem. Some patients opt for treatment reimbursed by the National Health Fund for financial reasons, and it is extremely difficult to find a proctologic surgeon or a facility offering ultrasound examinations performed by a radiologist qualified in this field. Since most of institutions providing specialised advice are commercial, some patients are treated with use over-the-counter medications or drugs prescribed by their GPs over a long period of time.

Introduction of HPV vaccination as a compulsory, free vaccination for young people could play a significant role in reducing the incidence of anal cancer. Although these vaccinations are currently recommended, their cost can be a barrier for many people.

Possible changes in the therapeutic management of anal cancer may be related to the introduction of immunological treatment in cases of HPV-related anal cancer. Such treatment may improve prognosis, patient comfort and reduce adverse effects associated with previous treatment.

#### Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

#### Adres do korespondencji Correspondence

\*Sławomir Glinkowski  
Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej  
Tomaszowskie Centrum Zdrowia  
ul. Jana Pawła II 35,  
97-200 Tomaszów Mazowiecki  
tel.: +48 608-177-914  
drsg@wp.pl

#### nadesłano/submitted:

14.03.2022

#### zaakceptowano do druku/accepted:

04.04.2022

#### Piśmiennictwo/References

1. Sudoł-Szopińska I, Szczepkowski M, Jakubowski W: Anal ultrasound in the diagnosis of anal carcinoma. *Radiol Oncol* 2001; 35(4): 273-276.
2. Rao S, Gurren MG, Khan K et al.: Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onco* 2021; 32(9): 1087-1100.
3. Ewerolimus we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (c17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0). Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-11/2014. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/078/RPT/078\\_OT\\_431\\_11\\_Ewerolimus\\_C17%20C20\\_C210.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/078/RPT/078_OT_431_11_Ewerolimus_C17%20C20_C210.pdf).
4. [https://www.onkonet.pl/dl\\_npp\\_rakodbytu.php](https://www.onkonet.pl/dl_npp_rakodbytu.php).
5. <http://onkologia.org.pl/odbyt-kanal-odbytu/>.
6. Nawrocki G: Współczesne metody leczenia raka odbytu. *Post Nauk Med* 2013; 8: 572-576.
7. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM et al.: Anal Carinoma. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN* 2018; 16(7): 852-871.
8. [http://www.onkonet.pl/dp\\_npp\\_rakodbytu.html](http://www.onkonet.pl/dp_npp_rakodbytu.html) (dostęp: 29.01.2021).
9. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/hpv/>.
10. Geh I, Gollins S, Renehan A et al.: Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) – Anal Cancer. *Colorectal Dis* 2017; 19(1): 82-97.