

Рядък случай на пациентка с нелекуван двугодишен анален карцином, съчетан с Баретов хранопровод

Константин Желязков^{1,2}, Владимир Андонов^{1,3}

¹ Втора катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

² МБАЛ – Пловдив към ВМА

³ Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив

Резюме

Ракът на ануса представлява сравнително рядко злокачествено заболяване. Сред най-значимите рискови фактори се считат инфекцията с човешки папилома вирус (HPV) типове 16 и 18, HIV/AIDS, тютюнопушене, множество сексуални партньори и практикуване на анален секс. Най-често се среща плоскоклетъчният карцином на ануса, като се счита, че той се развива на базата на хроничното възпаление на аналната лигавица с последваща малигнена трансформация вследствие инфекция с HPV, но са възможни и други хистологични варианти. Най-честите симптоми са кръвене от ануса, перианална болка, сърбеж, анален дискомфорт и чувство за чуждо тяло в аноректалната зона. Лечението включва главно химио- и лъчетерапия, но хирургично лечение също може да се обсъжда при рецидив вследствие неуспех от вече проведено консервативно лечение. Подобен тип патология (трансформация на един в друг вид епител) представлява и хранопроводът на Барет, при която многослойният плосък невроговяващ епител на хранопровода се замества с еднореден цилиндричен на стомаха в резултат на дълготрайно протичащ възпалителен отговор.

Представяме случай на 46-годишна пациентка с установен преди около 2 години плоскоклетъчен карцином на ануса на базата на инфекция с HPV, непреведжала каквото и да е лечение до момента, съчетан с Баретов тип метаплазия на хранопроводния епител, при липсваща симптоматика от горния храносмилателен тракт.

Ключови думи: рак на ануса, Баретов хранопровод, лъче-химиотерапия, аденокацином на стомаха и хранопровода, HPV

A rare case of a female patient with untreated two-year-old anal carcinoma associated with Barrett's esophagus

Konstantin Zhelyazkov^{1,2}, Vladimir Andonov^{1,3}

¹ Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Medical University of Plovdiv

² Military Medical Academy – Plovdiv Branch

³ Clinic of Gastroenterology, University Hospital “Kaspela”, Plovdiv

Abstract

Anal cancer is a relatively rare malignancy. Among the most significant risk factors are infection with Human Papilloma Virus (HPV) types 16 and 18, HIV/AIDS, smoking, multiple sexual partners and practice of anal sex. The most common squamous cell carcinoma of the anus is considered to develop on the basis of chronic inflammation of the anal mucosa with subsequent malignant transformation due to HPV infection, but other histological variants are also possible. The most common symptoms are bleeding from the anus, perianal pain, itching, anal discomfort and feeling of a foreign body in the anorectal area. Treatment mainly includes chemotherapy and radiotherapy, but surgical treatment can also be discussed in case of recurrence following failure of already performed conservative treatment. A similar type of pathology (transformation of one type of epithelium into another) is represented by Barrett's esophagus, in which the multilayered flat neuroprotective epithelium of the esophagus is replaced by a single-layered cylindrical epithelium of the stomach as a result of a long-term inflammatory response.

We present a case of a 46-year-old patient with squamous cell carcinoma of the anus diagnosed about 2 years ago based on HPV infection, who had not undergone any treatment to date, combined with Barrett's-type metaplasia of the esophageal epithelium, with no symptoms from the upper digestive tract.

Keywords: cancer of the anus, Barrett's esophagus, radiation-chemotherapy, adenocarcinoma of the stomach and esophagus, HPV.

Кореспонденция:

Д-р Константин Желязков

e-mail: Konstantin.Zhelyazkov@mu-plovdiv.bg

Correspondence:

Dr. Konstantin Zhelyazkov, MD

e-mail: Konstantin.Zhelyazkov@mu-plovdiv.bg

Въведение

Ракът на ануса е сравнително рядко заболяване. Той представлява по-малко от 1% от новодиагностицираните карциноми в световен мащаб и по-малко от 5% от карциномите на стомашно-чревния тракт [1]. Аналният рак засяга едва 2,8% от всички онкологични заболявания на храносмилателната система в Съединените щати [2]. Въпреки че се счита за рядка неоплазия, честотата на инвазивния анален карцином в Съединените щати се е увеличила приблизително 1,9 пъти при мъжете и 1,5 пъти при жените между периодите от 1973–1979 до 1994–2000 г. и продължава да се увеличава [3-5]. Националната програма за раковите регистри на САЩ съобщава тенденции за повишаване на годишната честота на заболяемостта в периода 2001 до 2016 г. с 2,1% като цяло и с 2,8% при пациенти на възраст над 50 години [6]. Смъртността от анален рак през същия период (2001–2016 г.) също се е повишила със средногодишна честота от 3,1% [7], което определя нарастващото му социално значение. Жените боледуват по-често от мъжете [8]. Рядко се диагностицира във възрастта под 35 години, като най-често се открива между 45-та и 75-та година [9]. 45% от пациентите съобщават за кръвене от ректума, докато при около 30% от останалите болни се срещат перианална болка и чувство за пълнота в областта на правото черво. Рисковите фактори включват човешкият папилома вирус (HPV) тип 16 и 18, HIV/AIDS, рецептивен анален секс, тютюнопушене и множество сексуални партньори.

Най-честата патоморфологична форма на анален карцином е плоскоклетъчният (епидермоиден, който бива кератинизиращ и некератинизиращ), но също така може да се срещнат аденокарциноми, лимфоми, саркоми или меланоми. Характерно за карцинома на ануса е бързото агресивно развитие с метастазирание по кръвен, лимфен път и по съседство. Лечението на заболяването се определя най-вече от неговия стадий и включва химио- и лъчетерапия. Средната 5-годишна преживяемост при липса на метастазирание при мъжете се оценява на 58%, а при жените на 64%, като тези проценти спадат на 30 при наличие на далечни метастази.

Смята се, че патофизиологията на развитието на анален рак е пряко свързана със възникването и подържането на сложен възпалителен процес, причинен от инфекции с HPV. Прогресията на този възпалителен процес причинява развитието на т. нар. анална интраепителна неоплазия (AIN) или плоскоклетъчен карцином *in situ* (болест на Боуен), което е преинвазивно. В зависимост от аномалиите в диференциацията и матурацията на сквамозните слоеве, степента на митотичната активност и промените в ядрената мембрана, аналната интраепителна неоплазия се класифицира в три степени – от I до III. Впоследствие в 10 до

11% от случаите AIN прогресира до инвазивен плоскоклетъчен карцином (SCC), като ХИВ-позитивните пациенти имат по-висок процент на малигнена трансформация в плоскоклетъчен карцином, дори ако СПИН не се проявява клинично [10].

Друга патология на стомашно-чревния тракт, характеризираща се със заместване на един епител в друг и преинвазивно, е Баретовият хранопровод. Той представлява усложнение на ГЕРБ, което може да се прояви с характерна рефлуксна симптоматика, да протича и безсимптомно, но и при двете групи пациенти съществува риск от възникване на аденокарцином на стомаха и хранопровода [11]. Счита се, че честотата на малигнена трансформация при пациентите с това усложнение е 6-7 / 1000 [12-13]. Освен това доста често хранопроводът на Барет се съчетава с други преинвазивни и / или карциноми на други органи и системи.

Представяме случай на 46-годишна пациентка с установен преди около 2 години плоскоклетъчен карцином на ануса, непреведжала каквото и да е лечение до момента, съчетан с Баретов тип метаблазия на хранопроводния епител, при липсваща симптоматика от горния храносмилателен тракт.

Материал и методи

Източник на информация е официалната медицинска документация на пациентката – отразените в история на заболяването анамнестични данни, физикален статус, лабораторни, образни (абдоминална ехография, контрастна компютърна томография) и инвазивни (видогастроскопия, видоколоноскопия) изследвания и хистологично изследване на биопсични материали от хранопровод и стомах.

Описание на клиничния случай

Касае се за 46-годишна пациентка, с хистологично верифициран преди около 2 години плоскоклетъчен карцином на ануса на базата на инфекция с HPV в друго лечебно заведение, за който не е провеждала оперативно лечение, химио- или лъчетерапия, постъпила в клиниката по повод поява на болка в перианалната зона, значително засилила се през последните няколко месеца, но без други оплаквания от долния гастроинтестинален тракт, както и липса на горно-диспептични симптоми. Придружаващи заболявания: отрича. Фамилна обремененост: отрича. Рискови фактори: не съобщава. Алергии към храни и медикаменти: отрича.

Обективно състояние при приемане на пациентката в отделението

В задоволително общо състояние. Нормостеничен хабитус. Бледорозови кожа и видими лигавици. Език влажен, необложен. ПЛВ и ЦЖ неувеличени. Дихателна система – симетричен гръден кош, ясен перкуторен тон, чисто

везикуларно дишане. Сърдечно-съдова система – разширени перкуторни граници, РСД с фреквенция 72 уд./мин, РР 115 / 70, ясни тонове, без патологични шумове. Корем – мек, неболезнен, респираторно подвижен, с физиологична перисталтика. Черен гроб – неуголемен, с мекоеластична консистенция заоблен ръб и гладка повърхност, слезка неуголемена. Сукуисио реналис (-) двустранно. ОДА – без отоци. Оглед на периааналната област – наличие на болезнена туморна формация с големина около 3/3см, ангажираща ануса, циркуферентно стесняваща лумена му и компримираща околните тъкани, спонтанно и палпаторно оскъдно сангвинираща. Лабораторни изследвания: ПКК – лек анемичен синдром с хемоглобин 110 гр/л при нормално серумно желязо – 17,1 мкмол/л, останали биохимични изследвания – в норма. Абдоминална ехография – нормална. Лицева рентгенография на бял гроб и сърце – без патологични находки. Контрастна компютърна томография на гръден кош – нормална КТ на бял гроб и медиастинум. Контрастна компютърна томография на коремни органи и малък таз – наличие на малък 0,7см конкремент в долна чашка на десен бъбрек. Около ануса наличие на окръглена туморна формация с големина 3,76 см, повишаваща плътността си до 93ХЕ с набелязана ексцентричност на отвората, без данни за свободноподвижна течност в дългасовото пространство и без данни за уголемени лимфни възли в коремната кухина, ретроперитонеалното пространство или парааортално. Видеогастроскопия – сравнително голям циркуферентен участък над голем езофагеален сфинктер с ендоскопски данни за Баретов хранопровод. Стомах – с данни за умерено изразена дифузна хиперемия на лигавицата и наличие на множество остри плоски ерозии в дуоденум. ВидеокOLONOSKOPIЯ – наличие на туморна формация тип „цветно зеле“, обхващаща циркулярно аналния сфинктер, спонтанно и лесно контактно сангвинираща, без други патологични находки в останалите отдели на дебелото черво.

Резултати

Хистологичен резултат – хроничен атрофичен хеликобактерен антрален гастрит и Баретов хранопровод гастрален тип, без дисплазия на епитела.

Обсъждане

Този случай представлява пример за възникването на сравнително рядко онкологично заболяване – рак на ануса, на фона на безсимптомно протичаща преканцероза на хранопровода и стомаха – хранопровод на Барет. Интересното в случая е липсата на екстраорганна дисеминация на аналния карцином, въпреки сравнително голямата му давност от 2 години при положение, че не е провеждано съответно лечение по протокол, както и предвид изразената му склонност към ранно и повсеместно метастазизиране. От друга страна,

макар с много ниска честота на малигнизация, наличието на Баретов хранопровод изисква провеждане на периодичен контрол на състоянието с оглед превенция на възникване на хранопроводна и/или стомашна неоплазия.

Снемането на задълбочена анамнеза и подробно провеждане на физикален преглед са задължителни при пациенти с анален рак. Болните може да са безсимптомни или да имат оскъдно анално кървене, анална или тазова болка, редуция на на тегло, усещане за чуждо тяло в ануса или ректума, анален дискомфорт, дефекационни смущения – предимно инконтиненция на газове или изпращения, а при обтурация на аналния канал и изразена констипация. Поради негативната стигма, свързана с тази диагноза, пациентите обикновено късно търсят медицинска помощ. Статистическите данни показват, че близо 19% от пациентите се забавят шест месеца или повече след появата на първите симптоми, преди да потърсят медицинска помощ. Нещо повече, в около 27% от случаите е поставена грешна диагноза хемороидална болест и/или анална фисура. Предвид особеностите в етиологията на аналния карцином и характера на рисковите фактори от изключително значение е снемането на подробна анамнеза за венерически заболявания, сексуална активност, тютюнопушене. Пълният физически преглед е задължителен, като освен рутинният дигитален ректален преглед, е необходимо и палпация на ингвиналните лимфни възли, както и подробен гинекологичен преглед при жени, включително провеждане на скринингови тестове за рак на маточната шийка. Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина, изследване за ХИВ в специфични случаи, аноскопия с биопсия на аналната туморна формация или тънкоиглена аспирационна биопсия, както и контрастна компютърна томография на корем и малък таз, ендоанална или ендоректална ехография, ядреномагнитен резонанс за прецизиране на инфилтрацията в меките тъкани или позитронноемисионна томография за оценка на ефекта от проведено лечение. Образните изследвания са наложителни, особено при съмнение за метастатично заболяване. Освен това, при верифициране на диагнозата рак на ануса, се препоръчва изследване за HPV, гонорея и хламидия [14].

Текущият протокол за лечение на локализиран анален рак е химиолъчетерапия. Лечението на рака на ануса, подобно на много други злокачествени заболявания, зависи от множество фактори – големина на тумора, разположението му, наличие или липса на метастази, стадия на заболяването, наличие или липса на ХИВ, общо състояние на пациента, провеждано лечение, рецидив. Тумори с големина под 2 см, без ангажиране на лимфни възли и добре диференцирани (T1N0, стадий I) се обработват хирургично чрез локална ексцизия. При чисти резекционни линии, пациентите обикновено се проследяват. Обратно, ако туморите са в стадий I (T1N0),

но са слабо диференцирани или са в по-висок стадий, но не са метастатични (слабо диференцирани T1N0, T2-T4 и N0 или всякакви T и N положителни), подлежат на химиотерапия и лъчелечение.

Най-широко използваният в момента режим е митомицин-С (12 mg/m² интравенозен (IV) болус в първия ден), флуороурацил (1000 mg/m²/ден IV непрекъсната инфузия в продължение на четири дни, през първата и последната седмица на облъчване) и лъчелечение (обща доза 45 Gy). Този режим осигурява намаляване на риска от локален рецидив с 46%. Пълен отговор се постига в 70% до 80% от случаите, като общият процент на петгодишна преживяемост е над 65%. Така в клиничната практика унифицираният режим е митомицин-С, флуороурацил и лъчелечение. При контраиндикация за приложение на митомицин-С може да се използва цисплатина.

Пациентите със ингвинална лимфаденопатия подлежат на допълнително лъчелечение. След проведена химиотерапия и лъчелечение болните остават на стриктно проследяване, тъй като ракът на ануса показва тенденция към бавно обратно развитие, което понякога продължава до 7 месеца след провеждане на терапията [15]. Пациентите се проследяват чрез физикален преглед, цифрово ректално изследване (DRE), палпация на ингвиналните зони около 2 до 3 месеца след завършване на терапията. При постигане на пълен терапевтичен отговор остават на строго наблюдение на всеки 3-6 месеца – DRE, аноскопия и палпация на ингвиналните възли в продължение на до 5 години, успоредно с ежегодно провеждане на компютърна томография на гърбния кош, корема и малък таз в продължение на 3 години. При персистиране на заболяването на третия месец, може да се изчака още 1 месец с внимателно наблюдение до 6-тия месец след химиолъчетерапията, само ако липсват данни за прогресия. При динамично проследяване тези пациенти могат да продължат регресията на заболяването. При прогресия на заболяването, последното следва да бъде допълнително преоценено чрез ново биопсично изследване. При пациенти с метастатично заболяване лечението е палиативно чрез прилагане на химиотерапия с флуороурацил, митомицин-С, цисплатин и паклитаксел в допълнение към други режими [16].

Друго, което е интересно в случая – наличието на две заболявания – 1 онкологично и 1 преканцероза, ангажиращи гастроинтестиналния тракт и развиващи се продължителен период от време, но със съвсем различни етиология и генетичен профил. Докато за аналния карцином са характерни мутации в PIK3CA, TP53, FBXW7, BRCA1, BRCA2, MLL2 и MLL3 [17-18], за хранопровода на Барет типични са TP53 и SMAD4, MYO18B, SEMA5A, ARID1A и други членове на комплекса за ремоделиране на хроматин SWI/SNF [19-20].

Заклучение

Персистиране на горно-диспептична, долно-диспептична, коремно-болкова или друга симптоматика от страна на гастроинтестиналния тракт повече от един месец е индикация за задълбочено цялостно изследване. Липсата на оплаквания не означава липса на патология, за което свидетелства описаният случай. Гастроезофагеалната рефлуксна болест изисква своевременна диагноза, активно лечение и редовно ендоскопско мониториране с цел оценка на ефекта от провежданата терапия, както и превенция възникване на характерните за нея усложнения и в частност Баретовия хранопровод. От друга страна макар и рядко заболяване, аналния карцином е най-агресивно развиващият се от карциномите на останалата част на дебелото черво и показва изразена склонност към ранно и повсеместно метастазиране, което също налага своевременна диагноза и адекватно лечение по протокол.

Библиография

1. Young AN, Jacob E, Willauer P, et al. Anal Cancer. Surg Clin North Am. 2020 Jun;100(3):629-634.
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023 Jan;73(1):17-48.
3. 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 Feb 6;105(3):175-201.
4. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. Cancer. 2004 Jul 15;101(2):281-8.
5. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, et al. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. J Clin Oncol. 2013 Apr 20;31(12):1569-75.
6. Raed A, Zandu M, Sharma A, et al. S0180 Anal Squamous Cell Carcinoma: A Growing Threat to Women's Health and Call for Action. The American Journal of Gastroenterology 115():p S68, October 2020.
7. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, et al. Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001-2015. J Natl Cancer Inst. 2020 Aug 1;112(8):829-38.
8. Cancer of the Anus, Anal Canal, and Anorectum—Cancer Stat Facts. SEER. Retrieved 30 May 2019.
9. Golia Pernicka JS, Sheedy SP, Ernst RD, et al. MR staging of anal cancer: what the radiologist needs to know. Abdom Radiol (NY). 2019 Nov;44(11):3726-39.
10. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. N Engl J Med. 1987 Oct 15;317(16):973-7.
11. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol. 2016 Jan;111(1):30-50; quiz 51.
12. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al. Meta analysis: Cancer risk in Barrett's oesophagus. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Dec;26(11-12):1465-77.
13. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol. 2008 Aug 1;168(3):237-49.
14. Krzowska-Firych J, Lucas G, Lucas C, et al. An overview of Human

- Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *J Infect Public Health*. 2019 Jan-Feb;12(1):1-6.
15. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al; ACT II study group. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):347-56.
 16. Babiker HM, Kashyap S, Mehta SR, et al. Anal Cancer. [Updated 2023 Jun 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441891/>
 17. Chung JH, Sanford E, Johnson A, et al. Comprehensive genomic profiling of anal squamous cell carcinoma reveals distinct genomically defined classes. *Ann Oncol*. 2016 Jul;27(7):1336-41.
 18. Smaglo BG, Tesfaye A, Halfdanarson TR, et al. Comprehensive multiplatform biomarker analysis of 199 anal squamous cell carcinomas. *Oncotarget*. 2015 Dec 22;6(41):43594-604.
 19. Dulak AM, Stojanov P, Peng S, et al. Exome and whole-genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity. *Nat Genet*. 2013 May;45(5):478-86.
 20. Varghese S, Newton R, Ross-Innes CS, et al. Analysis of dysplasia in patients with Barrett's esophagus based on expression pattern of 90 genes. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1511-8.e5.