

ANÁLNÍ SPINOCELULÁRNÍ KARCINOM

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:

AMEDIS

HLAVNÍ PARTNER

 Bristol Myers Squibb™

 MSD

 sanofi

 BAYER

**MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.
a kolektiv**

ANÁLNÍ SPINOCELULÁRNÍ KARCINOM

maxdorf jessenius

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Radka Lohynská, 2022

© Maxdorf, 2022

Illustrations © Maxdorf, 2022

Cover layout © Maxdorf, 2022

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Mgr. Irena Kratochvílová, Ing. Veronika Pátková**

Ilustrace: **Mgr. Veronika Mrázová**

Obálka: **Grafické studio Maxdorf**

Grafika na obálce: **z archivu autorů**

Sazba: **Denisa Honzalová**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-715-0

HLAVNÍ AUTORKA

- MUDr. Radka Lohynská, Ph.D., Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

SPOLUAUTOŘI

- MUDr. Jana Čejková, Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha
- MUDr. Tereza Drbohlavová, Ústav radiační onkologie 1. LF UK, FN Bulovka, Praha
- Ing. Anna Kindlová, Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- MUDr. Ing. Vítězslav Kříha, Ph.D., Ústav radiační onkologie 1. LF UK, FN Bulovka, Praha
- MUDr. Eva Mazaná, Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha
- MUDr. Alena Nováková-Jirešová, Ph.D., Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha
- MUDr. Filip Pazdírek, Ph.D., Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- MUDr. Zdeňka Pechačová, Ústav radiační onkologie 1. LF UK, FN Bulovka, Praha
- MUDr. Blanka Rosová, Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, Praha
- MUDr. Hana Stankušová, CSc., Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

RECENZENT

- Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

OBSAH

Předmluva	7
Úvod	11
1 Anatomie análního kanálu	12
2 Epidemiologie	14
3 Etiologicko-patogenetické faktory	17
3.1 Virová etiologie	17
3.2 Nikotinismus	19
3.3 Imunosuprese	19
3.4 Hereditární vlivy	21
4 Klinické projevy	22
5 Diagnostika onemocnění	24
5.1 Histopatologie	24
5.2 Stagingová vyšetření	27
6 Biologické chování a prognostické faktory	32
6.1 TNM klasifikace	34
6.2 Vstupní performance status	35
6.3 Biochemické onkomarkery	36
6.4 Proliferační index	36
6.5 Pohlaví	36
6.6 Věk	36
6.7 Nikotinismus	37
6.8 Velikost primárního tumoru	37
6.9 HIV	38
6.10 Hladina hemoglobinu	38
6.11 Hodnocení odpovědi 26 týdnů po radioterapii	38
6.12 Akutní toxicita asociovaná s léčbou	39
6.13 Sarkopenie	39
6.14 HPV	40
6.15 EGFR	41
6.16 p53	41
6.17 PD-L1	41
6.18 <i>PIK3CA</i>	41
6.19 Onkogen c-myc	42

6.20	Mutační nálož nádoru	42
6.21	Tumor infiltrující lymfocyty	42
6.22	Cirkulom a tekutá biopsie	43
7	Historie vývoje léčby	45
8	Chirurgie	46
8.1	Role chirurgie v léčbě časných stadií	46
8.2	Derivační stomie	47
8.3	Salvage chirurgický výkon	48
8.4	Pozdní toxicita chemoradioterapie	48
9	Radioterapie	49
9.1	Samotná radioterapie	49
9.2	Konkomitantní chemoradioterapie	54
9.3	Cílená terapie a imunoterapie v kurativní léčbě	65
9.4	Individualizace dávky radioterapie	66
9.5	Ozařovací poloha a fixace	70
9.6	Definice cílových objemů	70
9.7	Rizikové orgány	77
9.8	Techniky a režimy radioterapie	89
9.9	Léčba oligometastatického onemocnění	94
9.10	Reiradiace	94
9.11	Brachyterapie	95
9.12	Částicová radioterapie	98
9.13	Plánování zevní radioterapie análního karcinomu	101
9.14	Časový faktor v léčbě	107
10	Hypertermie	115
11	Systémová terapie ASCC	117
11.1	Paliativní chemoterapie	117
11.2	Cílená terapie a imunoterapie v paliativní indikaci	119
12	Podpůrná léčba a kvalita života	122
13	Dispenzarizace po léčbě	125
	Přílohy	126
	Literatura	147
	Přehled použitých zkratk	167
	Seznam obrázků	171
	Medailonek autorky	173
	Rejstřík	174

ÚVOD

Dlaždicový anální karcinom (ASCC – anal squamous cell carcinoma) patří mezi vzácné zhoubné nádory a tvoří přibližně 2–3 % všech nádorů zažívacího traktu a 0,3 % všech nádorů ve světě [Martini et al. 2020; Bray et al. 2018]. Incidence se v posledních 20 letech zdvojnásobila a hlavním etiologickým faktorem je perzistující infekce vysoce rizikovými lidskými papilomaviry. Mezi další rizikové faktory patří kouření, HIV infekce a různé formy imunosuprese. Prognostické faktory zahrnují velikost primárního nádoru, postižení lymfatických uzlin a mužské pohlaví. Imunohistochemický průkaz proteinu p16 je znakem přítomnosti vysoce rizikového lidského papilomaviru (HPV) a predikuje lepší prognózu a senzitivitu k chemoradioterapii (CHRT).

Z hlediska optimalizace léčebného přístupu je u ASCC významný specializovaný multidisciplinární tým zahrnující klinického a radiačního onkologa, chirurga, radiologa a patologa. ASCC postihuje anální kanál nebo anální okraj (kůže do 5 cm od análního kanálu). Častější je výskyt u žen, typicky ve věku 60–75 let. V oblasti análního kanálu se mohou vyskytnout i jiné histologické typy zhoubných nádorů, druhý nejčastější je adenokarcinom (v 10 %) a dále melanom (<5 %). Etiologicky se dále uplatňuje vliv kouření a imunosuprese (způsobená věkem, závažnými komorbiditami a stavy po transplantacích orgánů či v souvislosti s přítomností jiné malignity). Cílem léčby je zachování funkčního análního svěrače s udržením co nejlepší kvality života nejen po léčbě, ale i během kurativní radioterapie (RT) či chemoradioterapie (CHRT). Chirurgická excize je rezervována pouze pro úzce definovanou podskupinu velmi časných stadií, standardem léčby pokročilejších tumorů je konkomitantní CHRT – ozáření tumoru a spádových lymfatických uzlin s konkomitantním podáním chemoterapie (CHT) na bázi fluoropyrimidinů a mitomycinu.

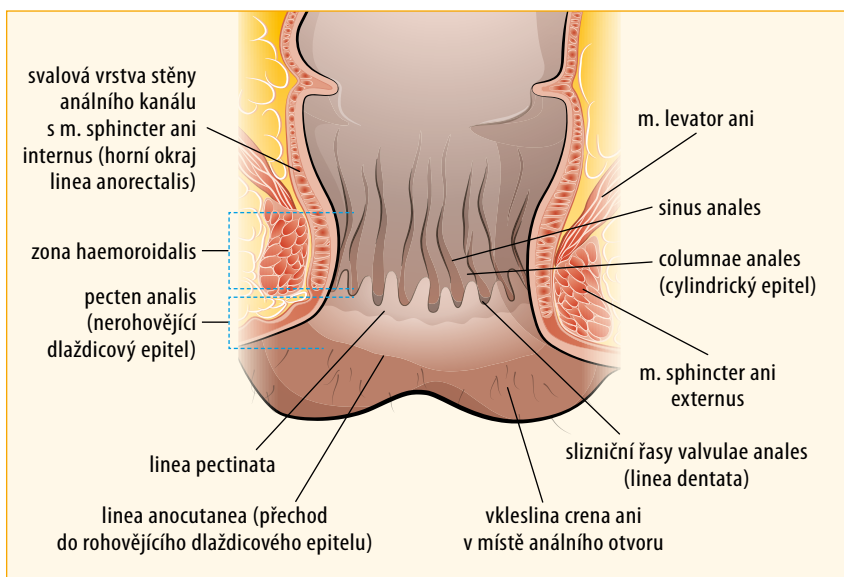
V době diagnózy má 10–20 % pacientů vzdálené metastatické postižení. V paliativních režimech se uplatňuje především fluorouracil v kombinaci s cisplatinou a recentně i imunoterapie.

Léčebný postup je multidisciplinární a navzdory narůstající incidenci zůstává mortalita stejná, k čemuž přispívá pokrok v podobě technologického rozvoje zobrazovacích metod radiodiagnostiky, nukleární medicíny – pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií (PET/CT) a v zásadní míře také užití přesnějších a šetrnějších technik v radiační onkologii (IMRT – intensity modulated radiation therapy, VMAT – volumetric modulated arc therapy, IGRT – image guided radiotherapy) a vhodného režimu CHT s ohledem na rozsah nádorového postižení, celkový stav a komorbidity pacienta.

1 ANATOMIE ANÁLNÍHO KANÁLU

Radka Lohynská

Anální spinocelulární karcinom se vyskytuje ve dvou anatomicky blízkých oblastech – análním kanálu a přilehlé perianální oblasti (obr. 1.1). Anální kanál je vystlán sliznicí a sahá k přechodu v ochlupenou kůži (linea anocutanea), obsahuje oblast s cylindrickým epitelem (columnae anales, valvulae anales a anální sinusy) i nerohovějící dlaždicový epitel v oblasti 15 mm dlouhého pecten analis mezi linea dentata a linea anocutanea. V oblasti linea anocutanea navazuje rohovovějící dlaždicový epitel kůže perianální oblasti. Stěna análního kanálu obsahuje anální svěrače (m. sphincter ani internus a m. sphincter ani externus). Nádory perianální oblasti (anální okraj) jsou definovány vzdáleností do 5 cm od distálního okraje análního kanálu (linea anocutanea). Velmi vzácně se může spinocelulární karcinom vyskytnout i v oblasti rekta.



Obr. 1.1 Anatomické schéma análního kanálu dle [Čihák R, Grim M. 2013]

Spádové lymfatické uzliny jsou mízní uzliny perirektální, inguinální, vnitřní a zevní ilické. Nádory uložené pod linea dentata by měly být drénovány do tříselných uzlin a nádory nad linea dentata do oblasti perirektálních ilických uzlin. Vzhledem k individuální variabilitě lymfatického systému a nerespektování anatomických hranic nádorem je však rozdělení na dvě lymfatické cesty spíše akademickým tématem a při plánování léčby zářením je třeba v souladu s mezinárodními doporučeními [Myerson et al. 2009; Ng et al. 2012; Muirhead et al. 2016; Dapper et al. 2019] ozařovat celou spádovou lymfatickou oblast.

2 EPIDEMIOLOGIE

Radka Lohynská

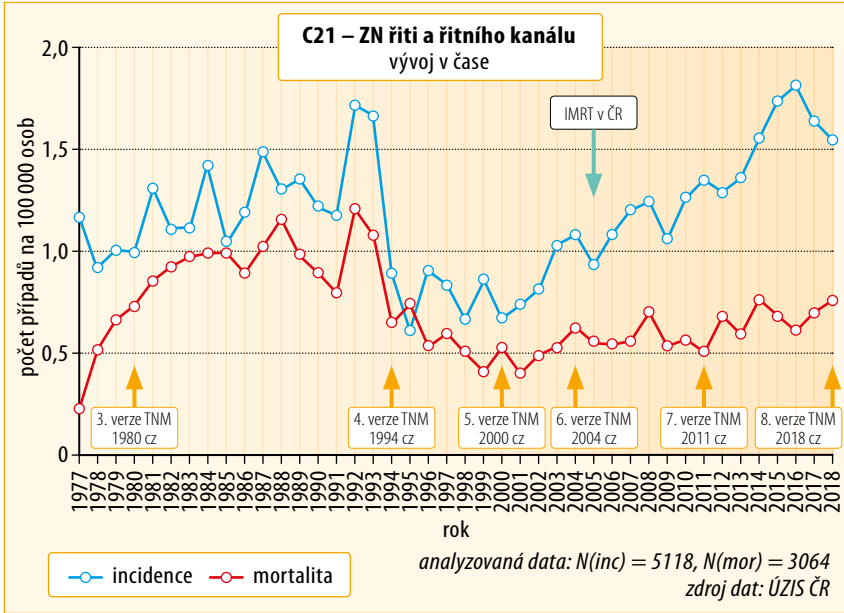
Incidence nádorů análního kanálu a perianální kůže v ČR v roce 2018 činila 164 pacientů (1,54/100 000 obyvatel) a zemřelo 80 osob (úmrtnost 0,75/100 000 obyvatel) [Dušek et al. 2020].

V posledních 40 letech byla v ČR pětkrát změněna TNM klasifikace onemocnění, první překlad byl v ČR vydán v roce 1980 a jednalo se o klasifikaci odvozenou z TNM kolorektálního karcinomu. Teprve čtvrté vydání v ČR v roce 1994 přineslo stagingový systém vystihující vlastnosti análních spinocelulárních karcinomů odlišující se významně od TNM klasifikace rektálních adenokarcinomů. To vedlo ke zpřesnění statistických dat incidence, která již byla specifická pro anální spinocelulární karcinom a nikoli pro všechny histologie anorektální oblasti. Další revize TNM klasifikace již přinesly jen menší úpravy v oblasti definice uzlinového postižení. V současnosti platí 8. vydání TNM klasifikace z roku 2017 [Union for International Cancer Control, TNM Klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání 2017, česká verze 2018]. Srovnání současných výsledků léčby s historickými soubory tak může být nepřesné mimo jiné z důvodu měnící se klasifikace rozsahu nádoru.

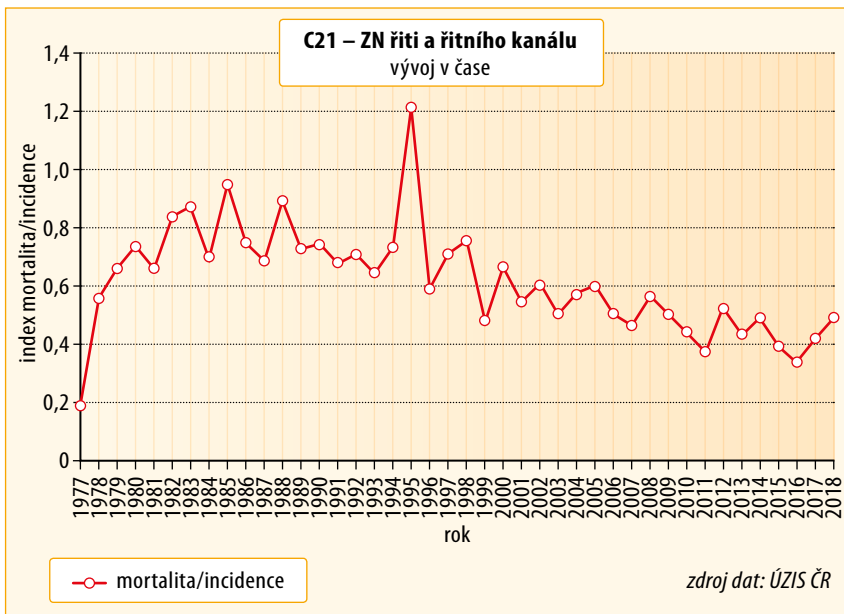
Z dat Národního onkologického registru je zřejmý nárůst incidence, která se za posledních 20 let v ČR zdvojnásobila (obr. 2.1). Nárůst incidence ASCC kopíruje nárůst incidence nádorů čípku děložního (invazivních a neinvazivních), k čemuž přispívá kromě stárnutí populace především šíření lidských vysoce rizikových papilomavirů v české populaci.

Vývoj poměru incidence/mortalita v čase má příznivý klesající trend, kdy navzdory výrazně narůstající incidenci se mortalita zvyšuje jen mírně (0,75/100 000 obyvatel v roce 2018) (obr. 2.2).

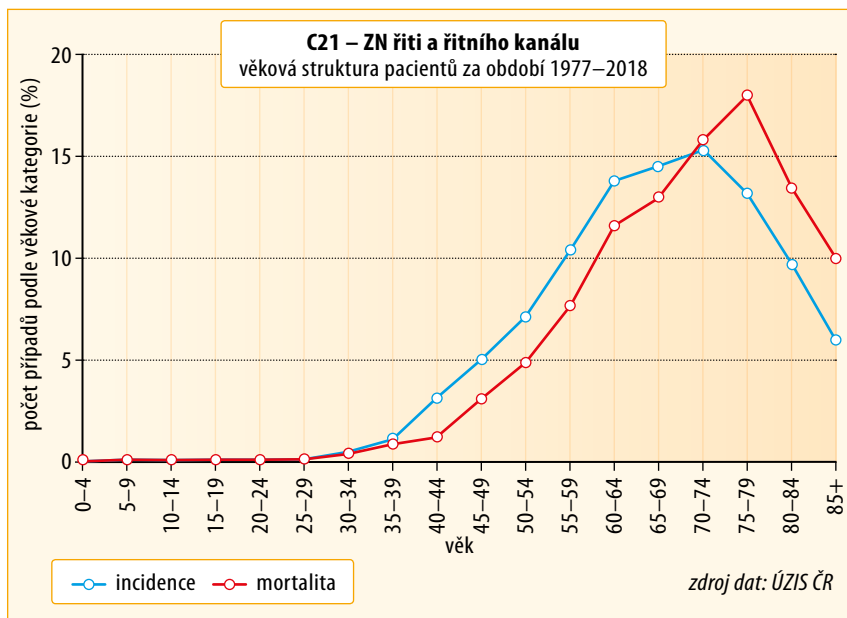
Ženy jsou postiženy minimálně dvakrát častěji než muži. Incidence stoupá s věkem, nejčastější výskyt je po 60. roce věku (obr. 2.3).



Obr. 2.1 Vývoj incidence a mortality análního karcinomu v čase dle dat ÚZIS [Dušek et al. 2020]



Obr. 2.2 Poměr mortality a incidence análního karcinomu v čase dle dat ÚZIS [Dušek et al. 2020]



Obr. 2.3 Zastoupení věkových skupin análního karcinomu v čase dle dat ÚZIS [Dušek et al. 2020]

3 ETIOLOGICKO-PATOGENETICKÉ FAKTORY

Radka Lohynská

Patogeneze vzniku ASCC je multifaktoriální a účastní se jí řada faktorů na straně prostředí a pacienta. Hlavními rizikovými faktory prostředí je infekce lidskými vysoce rizikovými papilomaviry a kouření, na straně vnitřních faktorů hostitele imunoprese na nejrůznějším podkladu a vzácně i hereditární vlivy.

3.1 VIROVÁ ETIOLOGIE

Lidské vysoce rizikové papilomaviry (v Evropě zejména HPV typ 16 a 18) se uplatňují při vzniku řady nádorů, převážně v oblasti hrdla děložního, vulvy, vaginy, ORL oblasti (orofarynx a dutina ústní), anální oblasti, penisu a méně často i jiných lokalit (např. jícnu).

Lidský papilomavirus (HPV) patří mezi DNA viry s identifikovanými více než 200 typy [Ryndock et al. 2014]. Všechny HPV typy jsou epiteliotropní a infikují dlaždicový epitel kůže a sliznic. Nízce rizikové papilomaviry způsobují benigní afekce např. v anogenitální oblasti condylomata accuminata. Vysoce rizikové typy jsou asociovány se vznikem zhoubných nádorů. Nejvíce rozšířený ve světě je HPV typ 16 [Wessely et al. 2020] a u análního karcinomu je asociován s více než 70 % onemocnění [Mařusecka et al. 2020]. DNA HPV kóduje virové proteiny E6 a E7. Tyto proteiny inaktivují tumor supresorové geny p53 a pRB, čímž zabraňují apoptóze a umožňují pokračování buněčného cyklu, což predisponuje buňky k malignizaci.

Nárůst incidence nádorů anogenitální a ORL oblasti v souvislosti s celosvětově se šířící HPV infekcí je nejspíše zapříčiněn kromě stárnutí populace a nárůstu komorbidit souvisejících s imunitním oslabením jedinců i změnami v sexuálním chování v posledních desetiletích [Mashiana et al. 2020]. Hlavní cestou přenosu viru HPV jsou všechny formy sexuálního kontaktu. Rizikové sexuální chování (anální receptivní pohlavní styk u mužů a počet > 50 sexuálních partnerů) [McCloskey et al. 2017; Ruanpeng et al. 2016] je spojeno s vyšší pravděpodobností získání papilomavirové infekce a následně s vyšším rizikem nádorů asociovaných s HPV.

Jsou popsány i vzácnější způsoby nesexuálního přenosu HPV infekce – horizontální (autoinokulace či přenos kontaminovanými předměty či mezi jedinci dotykem) a vertikální (při porodu z matky na dítě) přenos [Petca et al. 2020;

Sabeena et al. 2017]. Rovněž bylo publikováno riziko profesionálního přenosu u zdravotníků pečujících o pacienty s HPV [Harrison et al. 2020].

Lidské papilomaviry osidlují celou anogenitální oblast a typicky u žen se mohou vyskytnout vícečetné nádory těchto lokalit. Proto je třeba při dispenzarizaci po léčbě, kromě sledování anální oblasti, pokračovat i v pravidelném gynekologickém screeningu.

Vysoce rizikovým skupinám pacientů (HIV) lze nabídnout screening análního karcinomu pomocí anoskopie s cytologií a HPV testováním v intervalech jednoho roku [Kaufman et al. 2020].

Multivalentní papilomavírová infekce u nádorů hrdla děložního byla asociována s horší prognózou [Bachtiary et al. 2002]. Možné je u análních karcinomů synergické působení mezi HPV a ostatními viry (např. HIV, herpes simplex virus, cytomegalovirus atd.) [McCloskey et al. 2017].

Infekce polyomavírem JCV (John Cunningham virus) je spojena s ovlivněním interakcí regulačních proteinů p53 a RB a přispívá k následné maligní transformaci buněk u imunokompromitovaných jedinců. JCV se vyskytuje v mozkové tkáni a u malignit gastrointestinálního traktu. U 100 % análních karcinomů byla detekována přítomnost exprese JCV bez ohledu na HPV pozitivitu, přičemž v nádorové tkáni bylo přítomno statisticky signifikantně více (přibližně desetkrát; $p=0,0267$) kopií viru/ μg DNA než ve zdravé tkáni. Nebyla shledána korelace mezi počtem kopií viru a stadiem onemocnění. JCV se může spolu s HPV podílet na patogenezi análních karcinomů [Ramamoorthy et al. 2011].

HPV infekce je statisticky signifikantně častěji detekována u žen než u mužů (90,3 vs. 60,9 %; $p=0,018$) [Wessely et al. 2020].

Užití vakcíny pro primární prevenci HPV asociovaných nádorů schválila European Medicines Agency (EMA) a Food and Drug Administration (FDA), ale celosvětově je použití vakcinace stále nedostatečné [Joura et al. 2015]. Vakcinace proti HPV infekci by v budoucnu měla snížit riziko vzniku nejen cervikálních karcinomů, ale i dalších HPV asociovaných malignit – vulválních a vaginálních karcinomů a také análních karcinomů včetně středních a těžkých intraepiteliálních neoplazií – cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN), vulvální intraepiteliální neoplazie (VIN), vaginální intraepiteliální neoplazie (VaIN), anální intraepiteliální neoplazie (AIN) [Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee 2020]. Takzvaná gender-neutral vaccination (GNV) je upřednostňována před „girls-only vaccination (GOV)“ programem z důvodu vyšší efektivity [Majed et al. 2020]. Kvadrivalentní vakcína prokázala účinnost ve studii s 602 muži praktikujícími receptivní anální sex s muži a po třech letech sledování došlo k 77,5% redukci vzniku AIN (5 případů očkovaných vs. 24 případů u placebo) [Alam et al. 2016].

První HPV vakcína byla v ČR registrována v roce 2006, děti jsou očkovány ve 13. roce věku. Pokles výskytu HPV asociovaných onemocnění lze očekávat se zpožděním let až desetiletí. Vzhledem k typickému výskytu análního karcinomu

po 60. roce věku lze pokles incidence análního karcinomu spojený se zavedením vakcinace proti HPV očekávat za několik desítek let. Doporučení FDA v roce 2018 zvýšilo věkovou hranici pro užití devítivalentní vakcíny i pro osoby ve věku 27–45 let [FDA].

3.2 NIKOTINISMUS

Kouření je jedna z přispívajících příčin vzniku análního karcinomu a také nepříznivý prognostický faktor zhoršující přežití [Lerman et al. 2020; Valvo et al. 2019]. Synergický karcinogenní efekt nikotinismu (aktivní, pasivní kouření) a HPV je založen na celkovém poškození imunitního systému při nikotinismu a zvýšené vulnerabilitě sliznice vůči HPV infekci [Siokos et al. 2019]. Chronický nikotinismus u pacientů po transplantaci jater zvyšuje incidenci abnormální cytologie u pacientů s HPV infekcí (OR 5,87; $p=0,027$) [Albuquerque et al. 2017].

3.3 IMUNOSUPRESE

Imunosuprese patří k významným rizikovým faktorům u všech typů nádorů. Příčin imunosuprese je celá řada, u ASCC patří mezi nejčastější přidružená chronická onemocnění (AIDS, diabetes mellitus, sarkopenie a Crohnova choroba), imunosuprimující léčba a stavy po orgánových transplantacích.

3.3.1 AIDS

Pacienti s AIDS (HIV) mají zvýšený výskyt HPV asociovaných malignit. Riziko AIN bylo 67× vyšší a pro invazivní anální karcinom 36× vyšší u HIV-pozitivních mužů oproti běžné populaci. Nízký počet CD4 buněk byl prediktorem signifikantně vyššího výskytu análního karcinomu u mužů. Po zavedení antiretrovirové terapie v roce 1996 se prodloužilo přežití pacientů s AIDS a výskyt AIN i ASCC u mužů se zvýšil (AIN o 61 % a ASCC o 104 %). Incidence ostatních nádorů v čase byla stacionární [Chaturvedi et al. 2009].

3.3.2 Orgánové transplantace

Transplantace orgánů je spojena s dlouhodobou imunosupresí, která s sebou nese vyšší riziko premaligních a maligních změn v souvislosti s papilomavirovou infekcí anogenitální oblasti [Suwalska et al. 2020]. Incidence HPV infekce mezi pacienty po transplantaci orgánů je 65 % a mezi HIV pozitivními ženami 47 %, což je signifikantně vyšší než u běžné populace HPV najednou [Wielgos 2020]. Incidence neinvazivních HPV asociovaných lézí je 3,3–20,3× vyšší a invazivních

malignit 2,2–7,3× vyšší u pacientů po orgánových transplantacích, výjimkou byl cervikální karcinom, a to z důvodu intenzivního screeningu a včasného zachytu premaligních lézí hrdla děložního. Z imunopresiv byl tacrolimus spojen s redukcí rizika incidence anogenitálních malignit (IRRs 0,4–0,7), ale naopak byl asociován se zvýšenou incidencí orofaryngeálních malignit (IRR 2,1) [Madeleine 2013]. Anální skvamózní intraepiteliální léze byly přítomny až u 70 % pacientů po transplantaci jater a je vhodná screeningová high-resolution anoskopie s biosií [Albuquerque et al. 2017].

3.3.3 Autoimunitní onemocnění

Rovněž dlouhodobá imunopresivní léčba u autoimunitních onemocnění (např. myasthenia gravis) může predisponovat pacienta ke vzniku malignit včetně análního karcinomu [Masab et al. 2017]. Naopak léčba autoimunitních artritid (revmatoidní, psoriatická, m. Bechtěrev apod.) není spojena s vyšším výskytem HPV-asociovaných malignit [Cordtz et al. 2016].

3.3.4 Diabetes mellitus

U HPV pozitivních nádorů anogenitální oblasti souvisí s imunitním oslabením jedinců také diabetes mellitus [Reinholdt et al. 2020].

3.3.5 Nutriční stav

Také zhoršený nutriční stav je spojen s imunopresí a může predikovat prognózu pacienta s análním karcinomem. Sarkopenie je v některých souborech spojena se zhoršeným přežitím [Bingmer et al. 2020], v jiných jen se zhoršenou tolerancí léčby [Martin, von der Grün et al. 2020].

3.3.6 Crohnova choroba

Mezi lokálně imunoprimující podmínky patří také dlouhodobý zánět, např. u perianální Crohnovy choroby. Vzhledem k lokálním komplikacím perianální Crohnovy choroby je diagnóza karcinomu anorekta většinou odhalena až v pozdním stadiu, častěji je přítomen adenokarcinom, přibližně pětinu případů tvoří spinocelulární karcinom [Arana de la Torre et al. 2016; Devon et al. 2009]. Pozdní diagnóza pokročilého nádoru anální oblasti nepřímo predikuje horší přežití.

3.4 HEREDITÁRNÍ VLIVY

Zárodečné vlivy se uplatňují jen u menšího počtu pacientů. Mutace tumor-supresorového genu *CYLD* u análního karcinomu byly prokázány u 13 % z 574 zkoumaných pacientů [Williams et al. 2020]. Histopatologicky tyto nádory v 73 % připomínají nádory kůže, se shluky bazaloidních buněk a ztluštělou bazální membránou obsahující charakteristické hyalinové globule (u *CYLD* wild-type se tento vzhled vyskytuje pouze u 8 % análních karcinomů). Mutace v genu *CYLD* byly častější u žen než u mužů s ASCC (88 vs. 67 %; $p=0,0001$), u mladších pacientů (medián věku 59 vs. 61 let; $p=0,047$) a nádory obsahovaly téměř univerzálně sekvence vysoce rizikových HPV (97 vs. 88 %; $p=0,014$), predominantně HPV 16 (96 %). Kohorta pacientů s *CYLD* mutací obsahovala signifikantně nižší mutační nálož (tumor mutational burden – TMB; medián 2,6 vs. 5,2 mut/Mb; $p<0,00001$) a méně často alterace v PIK3CA (13 vs. 31 %; $p=0,0015$) [Williams et al. 2020].

Familiární výskyt autozomálně dominantního Brookeova-Spieglerova syndromu (BSS) a mnohočetné familiární trichoepiteliomatózy (MFT) je spojen s mnohočetnými tumory kožních adnex – spiradenomy, cylindromy, spiradenocylindromy a trichoepiteliomy. K malignizaci benigních nádorů dochází v souvislosti s preexistujícím benigním nádorem u 5–10 % pacientů. Mutace v genu *CYLD* (lokalizace na chromozomu 16q12-q13) je detekována u 80–85 % pacientů s BSS a u 40–50 % pacientů s fenotypem MFT. Nebyl nalezen vztah mezi genotypem a vzhledem či závažností fenotypu [Kazakov et al. 2016].

Mutace v genech pro DNA reparaci mohou predisponovat svého nositele ke zvýšenému riziku vzniku nádorů. Lze předpokládat, že vzhledem k zásadní roli proteinu ATM v reparaci DNA mohou vysoce rizikové papilomaviry přispět k častějšímu vzniku HPV asociovaných nádorů i u některých heterozygotů, přičemž by ale takto vzniklé nádory mohly být radiosenzitivnější k léčbě [Ma et al. 2016]. Zatímco homozygotní pacienti s ataxia teleangiectasia a Nijmegenským syndromem lomivosti mají převážně typický fenotyp a morbiditu, heterozygoti jsou v naprosté většině zcela asymptomaticí a k odhalení vede pouze genetické vyšetření z jiného důvodu.