

Novinky v léčbě análního spinocelulárního karcinomu

Radka Lohynská¹, Filip Pazdírek², Jana Čejková¹

¹Onkologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

²Chirurgická klinika, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Pro optimalizaci léčebného postupu u análního dlaždicobuněčného karcinomu (anal squamous cell cancer – ASCC) má zásadní roli specializovaný multidisciplinární tým (MDT). Velmi časná stadia jsou léčena pouze chirurgicky (< 5 %), pokročilejší stadia chemoradioterapií (CHRT). Nové režimy radikální CHRT a paliativní chemoterapie (CHT) a imunoterapie prokázaly zlepšení přežití. Moderní techniky radioterapie (RT) vedou k významné redukci toxicity léčby a umožňují ambulantní podání léčby.

Klíčová slova: anální spinocelulární karcinom, chemoterapie, radioterapie, cílená léčba, imunoterapie.

Advances in the treatment of anal squamous cell cancer

A specialized multidisciplinary team (MDT) plays a crucial role in optimizing the treatment procedure for anal squamous cell cancer (ASCC). Very early stages are treated only with surgery (< 5 %), more advanced stages with chemoradiotherapy (CHRT). New regimens of radical CHRT and palliative chemotherapy (CHT) and immunotherapy have shown improved survival. Modern techniques of radiotherapy (RT) lead to a significant reduction in the toxicity of the treatment and enable ambulatory administration of the treatment.

Key words: anal squamous cell cancer, chemotherapy, radiotherapy, targeted treatment, immunotherapy.

Úvod

Dlaždicový anální karcinom (ASCC – anal squamous cell carcinoma) je vzácný zhoubný nádor s narůstající incidencí. ASCC tvoří zhruba 2–3 % nádorů gastrointestinálního traktu a 0,3 % všech nádorů ve světě (1). V roce 2020 bylo v České republice diagnostikováno zhruba 200 nových případů a oproti roku 1980 se incidence zdvojnásobila. Hlavní etiologickými faktory jsou infekce vysoce rizikovými lidskými papilomaviry (perzistující i desítky let po infekci), kouření a různé formy imunosuprese (HIV infekce, senescence, závažné komorbidity a stavy po transplantacích orgánů či v souvislosti s přítomností jiné malignity). Cílem léčby je zachování funkčního análního svěrače s udržení co nejlepší kvality života.

Chirurgická excize jako radikální léčba je rezervována pouze pro úzce definovanou

podskupinu velmi časných stadií, standardem léčby pokročilejších tumorů je konkomitantní chemoradioterapie (CHRT) – ozáření tumoru a spádových lymfatických uzlin s konkomitantním podáním chemoterapie (CHT) na bázi fluoropyrimidinů a mitomycinu C (MMC).

Úspěšnost léčby závisí hlavně na velikosti primárního nádoru, rozsahu postižení lymfatických uzlin a přítomnosti vzdálených metastáz. Ženy mají lepší prognózu a jsou 3–4× častěji postiženy než muži. Pozitivita proteinu p16 v imunohistochemii je znakem přítomnosti vysoce rizikového lidského papilomaviru (HPV) a predikuje lepší prognózu a vyšší odpověď k CHRT (2).

Diagnóza je stanovena na základě biotické verifikace viditelné či hmatné léze při fyzikálním vyšetření (perianální léze), endoskopickým vyšetřením (anoskopie, rektoskopie

či koloskopie) či při gynekologickém vyšetření (při prorůstání nádorů do pochvy).

Nejsilnějším prognostickým faktorem určujícím přežití pacienta je klinické stadium onemocnění. V současné době platí 8. vydání TNM klasifikace, které oproti 7. vydání upravilo uzlinový staging a přiřadilo ke každé nozologické jednotce tabulku základních, doplňkových a nových perspektivních prognostických faktorů (3).

Základními stagingovými vyšetřeními jsou výpočetní tomografie (CT) hrudníku, břicha a pánve, magnetická rezonance (MR pánve) – T2 vážené obrazy, high resolution MR (4) a v posledních letech bylo implementováno do vstupního stagingu celotělové PET/CT, které lze využít také pro definici cílových objemů, ale i při technice RT s šetřením aktivní kostní dřevě (5). Dle metaanalýzy 17 studií

byla senzitivita PET/CT vysoká s vyhovující specifikitou a ozařovací plán (objem či dávka) byl dle PET/CT upraven v 12,5–59,3 % pacientů (6). Významnou roli má PET/CT i v poléčebném sledování pacientů, kompletní remise na PET/CT 3 měsíce po ukončení kurativní chemoradioterapie (CHRT) je spojena s lepším přežitím (7).

Moderní techniky radioterapie (RT) s modulovanou intenzitou svazku (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy – radioterapie s modulovanou intenzitou záření a VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy – radioterapie s objemově modulovanou intenzitou) umožnily přizpůsobit výši dávky riziku postižení uzlin (dose painting) a šetřit okolní zdravé tkáně, což vedlo k redukcí toxicity léčby a minimalizaci přerušení léčby (8).

Léčba

Léčebná strategie je stanovena MDT individuálně dle vstupního stagingu, celkového výkonnostního stavu, komorbidit pacienta a také dle funkce análního svěrače.

Hlavní léčebnou modalitou většiny pacientů všech stadií je radioterapie kombinovaná s chemoterapií (9). Moderní techniky RT a CHT snížily akutní toxicitu a umožnily absolvovat léčbu ambulantně s dobrou funkcí análního svěrače a kvalitou života po léčbě.

Chirurgická léčba je u análního spinocelulárního karcinomu vhodná pro malé nepokročilé nádorové léze (AIN a invazivní ASCC análního okraje T1 N0 M0, pro odlehčovací výkony před zahájením kurativní léčby u hrozící obstrukce a pro nádorové píštěle, dále pro záchranné (salvage) výkony při persistenci tumoru po CHRT a také pro řešení pozdní toxicity po léčbě.

Precizní definice cílových objemů je základem úspěšné léčby radioterapií. Konturovací guidelines elektivních uzlinových oblastí byly stanoveny na základě konsensu mezinárodních doporučení. Původní RTOG doporučení (10) bylo nahrazeno doporučením Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) (11) a to dále upraveno British National Guidelines doporučením (12). Poslední, čtvrté doporučení zpřesňuje definici uzlinových cílových objemů u ASCC na retrospektivních datech z PET/CT stagingu (největší odchylky byly v oblasti inguinálních a společných ilických uzlin), naopak

pokrytí perirektálních, externích/interních ilických a presakrálních uzlin bylo v souladu s RTOG, AGITG i BNG doporučeními (13).

Časná stadia ASCC

Anální intraepiteliální neoplazie (AIN) je prekancerózou invazivního spinocelulárního karcinomu (ASCC). Randomizovaná studie fáze III prokázala u HSIL (high-grade intraepiteliální léze) AIN u HIV pozitivních pacientů ve věku ≥ 35 let signifikantní pokles výskytu invazivního karcinomu při lokální léčbě (lokální excize v CA nebo topická aplikace 5-fluorouracilu či imiquimodu), a to zhruba na polovinu oproti pouze aktivní monitoraci (14).

Dle ESMO doporučení z roku 2021 jsou k lokální excizi (LE) vhodné nádory análního okraje T1 N0 M0. Nutná je excize s mikroskopicky prokázaným bezpečnostním lemem > 1 mm (je třeba zdůraznit, že to většinou vyžaduje makroskopický chirurgický okraj 0,5–1 cm). Oproti předchozí verzi ESMO doporučení z roku 2014 již nehraje roli grading nádoru (9). Naopak u časných nádorových lézí análního kanálu není chirurgická léčba doporučena z důvodů vysoké míry rekurence. Vyjimku tvoří malé polypoidních lézí análního kanálu, pokud je možné dosáhnout radikální excizi s mikroskopickým okrajem větším než 1 mm (15). Nová patologická jednotka dle NCCN guidelines – povrchově invazivní SCC anu (SISCCA – superficially invasive squamous cell carcinoma of the anus) může být také řešena LE. Podmínkou je dosažení R0 resekce s bezpečnostním okrajem > 1 mm, velikostí nádoru ≤ 7 mm povrchového šíření a stromální invazí ≤ 3 mm, dále po LE pouze dispenzarizována (16). Avšak pouze 5 % invazivních karcinomů je vhodných k samostatné lokální excizi (LE), ostatní pacienti (i po neradikální LE s malým okrajem) jsou indikováni k radikální chemoradioterapii MMC a fluoropyrimidiny. Lokálně pokročilá stadia ASCC.

Standardem léčby je kombinace MMC a fluoropyrimidiny (5-fluorouracil – 5-FU nebo kapecitabin). Aplikace 1 nebo 2 cyklů konkomitantní CHT v retrospektivních studiích měla podobnou onkologickou účinnost a nižší toxicita byla po podání 1 cyklu (17) a rovněž v prospektivní studii nebyl shledán rozdíl v přežití mezi skupinami s 1 nebo 2 cykly chemoterapie s horší akutní toxicitou u 2

cyklů CHT (18). Nové režimy CHT a techniky RT zmírňují akutní vedlejší účinky. Metaanalýza 6 studií prokázala srovnatelný efekt kapecitabinu a 5-FU v kombinaci s mitomycinem C v kurativní CHRT nemetastatických ASCC a kapecitabin byl potvrzen jako onkologicky přijatelná a pro pacienty pohodlnější alternativa infuzního podání 5-FU (19). NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines, ESMO-ESSO-ESTRO (European Society for Medical Oncology/European Society of Surgical Oncology/European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), French Intergroup nebo British National Guidelines implementovali kapecitabin jako bezpečnou alternativu k 5-FU v léčbě ASCC (20–22). Konkomitantní CHT s mitomycinem a kapecitabinem konkomitantně s radioterapií vede k dosažení kompletních remisí u 80–90 % pacientů.

Chirurgická léčba – založení derivační stomie je vstupně nutná u lokálně pokročilých nádorů se závažnými symptomy onemocnění (hrozící mechanická obstrukce anorekta, anovaginální či rektovaginální píštěl při prorůstání tumoru, inkontinence stolice z důvodu dysfunkce análního svěrače při infiltraci nádorem a při silných nevladatelných bolestech nebo krvácení způsobených nádorem). Založení kolostomie je preferováno miniinvazivním přístupem a upřednostňována je terminální kolostomie před axiální. Při přítomnosti anorektální píštěle (nádorové či nenádorové) je během CHRT vysoké riziko lokální sepse a je proto nutné před zahájením CHRT anorektální píštěl ošetřit zavedením nekonečné drenáže (Seton), která zůstává in situ po celou dobu léčby. Dalším důvodem k založení derivační stomie je výskyt závažné pozdní poradiační toxicity při dysfunkci anorekta.

U nemetastatických lokálně rekurentních či perzistujících nádorů po CHRT je indikována chirurgická salvage terapie. Radikální operace spočívá v provedení abdominoperineální resekce (APR) s totální mezorektální excizí (TME). Cílem operace musí být dosažení R0 resekce i za cenu extenzivní resekce za hranicemi TME (45). Operaci je možno provést konvenčně, laparoskopicky či roboticky. V současnosti je doporučen miniinvazivní výkon, který zlepšuje krátkodobé perioperační výsledky,

zkracuje délku hospitalizace a urychluje rekonvalescenci.

Imunoterapie a cílená terapie v kurativní léčbě ASCC

V kurativní chemoradioterapii ve studiích fáze I a II byl **cetuximab** kombinován s 5-FU a MMC a navzdory vyšší toxicitě nebyla zaznamenána vyšší účinnost trojkombinace (23, 24).

Dalším zkoumaným režimem CHRT byla kombinace standardního režimu 5-FU/MMC s **panitumumabem** (25). Přidání panitumumabu k CHT MMC/5FU nevedlo ke zlepšení onkologických výsledků léčby a bylo spojeno s vysokou toxicitou (26).

Probíhající klinická studie CORINTH fáze Ib/II bude hodnotit efekt 8 aplikací **pembrolizumabu** (à 3 týdny) přidanými k IMRT u stadia III/IV ASCC (NCT04046133) a studie fáze II RADIANCE (NCT04230759) zkoumá přidání **durvalumabu** každé 4 týdny ke standardní CHRT u pacientů s lokálně pokročilým ASCC (27). Studie fáze III EA2165 probíhá s **nivolumabem** každé 4 týdny celkem 6× u lokálně pokročilého ASCC (NCT03233711).

Kombinace radikální chemoradioterapie s podáním stimulatoru antigen prezentujících buněk vůči HPV E7 pozitivním buňkám **ADXS11-001** je hodnocena ve studii fáze II, ADXS11-001 je podáván 2 týdny před zahájením CHRT a po ukončení CHRT 3× po 28 dnech (NCT01671488).

Optimalizace dávky a techniky radioterapie

Individualizace dávky radioterapie dle velikosti a rozsahu nádoru je předmětem řady probíhajících studií.

Britské studie fáze II ACT 3 a ACT 4 dokončují nábor pacientů a studie ACT 3 má za cíl zodpovědět otázku možnosti dispenzarizace po lokální excizi perianálních časných ASCC (mikroskopický okraj více jak 1 mm) a studie ACT 4 snížení dávky na 41,4 Gy/23 frakcích/4,5 týdne u nepokročilých stadií ASCC. Probíhající randomizovaná studie ACT 5 fáze III naopak eskaluje dávku u lokálně pokročilých ASCC až na 61,6 Gy/28 frakcích/ 5,5 týdne (28). Studie DECREASE (De-intensified ChemoRadiation for EARly-Stage) EA 2182 (NCT04166318) podobně deeskaluje dávku jako ACT 4 (50,5 Gy/28 frakcí vs. u T1 36,0 Gy ve 20 frak-

cích ve 4 týdnech a u T2 41,4 Gy/23 frakcích/4,5 týdny) s konkomitantním mitomycinem C a 5-FU nebo kapecitabinem (28).

Multicentrická studie s pencil beam protonovou radioterapií u ASCC prezentovala srovnatelné výsledky akutní toxicity s moderní fotonovou radioterapií (29). Probíhá řada dalších studií s protonovou radioterapií: pilotní studie fáze II zaměřená na hodnocení toxicity (NCT03018418), randomizovaná studie fáze II s CHRT – LET IMPT (Linear Energy Transfer – Optimized Intensity Modulated Proton Therapy) ukončila v červnu 2022 nábor a je očekávána analýza účinnosti a toxicity (NCT03690921). Zahájena byla také švédská multicentrická randomizovaná studie fáze II SWANCA, která bude randomizovat pacienty do ramene s fotonovou a protonovou RT (NCT04462042).

Ve třech randomizovaných studiích fáze II s přidáním hypertermie k radikální chemoradioterapii byla prokázána vyšší účinnost této kombinace (30–32). Randomizovaná studie fáze III HyCAN (NCT02369939) s regionální hloubkovou hypertermií a standardní chemoradioterapií (31) již ukončila v roce 2021 nábor pacientů.

Metastatická stadia

V době diagnózy má 10–20 % vzdálené metastatické postižení a po radikální léčbě se vyskytne vzdálená diseminace zhruba u dalších 20 %, převážně pokročilejších stadií.

Léčba oligometastatického onemocnění

Vyskyt oligometastatického postižení je méně častý a v léčbě lze u pacientů v dobrém stavu využít systémovou terapii a různé formy lokální terapie (chirurgický výkon, stereotaktická radioterapie či radiofrekvenční ablace) s kurativním záměrem, což vede k prodloužení přežití. Medián celkového přežití od zahájení terapie oligometastatického postižení ve studiích kolísá od 2 (33, 34) až do 5 let (35), při metachronním výskytu oligometastáz lze lokální terapii zopakovat.

Systémová terapie

Pro vícečetné metastatické postižení či lokálně neřešitelný relaps je indikována systémová terapie a případně paliativní lokální RT. Léčba je indikována pro pacienty v celkově

dobrém stavu a v současné době dle výsledků randomizované studie „InterAACT“ má vyšší účinnost v I. linii paliativní léčby kombinovaný režim **karboplatina** (CBDCA 1.den AUC 5 à 28 dní) s **paklitaxelem** (1., 8., 21. den 80 mg/m² à 28 dní) s prodloužením mediánu celkového přežití na 20 měsíců oproti režimu cisplatina s 5-fluorouracilem (PF) (36).

U pacientů se vynikajícím celkovým výkonnostním stavu bylo další zlepšení přežití v I. linii paliativní CHT dosaženo s režimem **DCF (docetaxel/cisplatina/5-fluorouracil)** s mediánem celkového přežití 39,2 měsíců. Modifikovaný režim mDCF sestává z 8 cyklů kombinované CHT a je indikován u pacientů nad 75 let a/nebo performance stavem ECOG PS = 1 (1.–2. den docetaxel 40 mg/m²/d, cDDP 40 mg/m²/d a 5-FU 1 200 mg/m²/d po 2 týdnech) a standardní režim sDCF je složen z 6 cyklů CHT a je indikován u pacientů do 75 let s ECOG PS = 0 (1.–5. den docetaxel 75 mg/m²/d, cDDP 75 mg/m²/d a 5-FU 750 mg/m²/d po 3 týdnech). U obou režimů je nutné aplikovat profylakticky růstové faktory GCSF (37).

Pro II. linii není standardní režim definován, složení je určeno dle použité kombinace CHT v první linii. Od roku 2018 součástí léčebných doporučení NCCN pro druhou linii léčby metastatického análního dlaždicového karcinomu imunoterapie s nivolumabem nebo pembrolizumabem. **Nivolumab** (3 mg/kg každé 2 týdny) ve studii fáze II ve druhé linii přinesl kompletní remisi u 5 %, partiální remisi u 19 % pacientů a stabilizaci onemocnění u 47 % pacientů (38). **Pembrolizumab** (200 mg i.v. každé 3 týdny) ve studii KEYNOTE-158 u metastatických předléčených pacientů s PD-L1 pozitivními nádory ≥ 1 % dosáhl objektivní odpovědi u 15 % pacientů (39). Mezi kombinacemi dosáhl v randomizované studii fáze II CARACAS **avelumab** s **cetuximabem** p17 % objektivní odpovědi u recidivujících neresekabilních lokálně pokročilých nebo metastatických ASCC ve II. linii systémové léčby (NCT03944252) (40).

Podání **cetuximabu** s 5-fluorouracilem a irinotekanem v retrospektivní studii s 33 pacienty ve druhé a další linii léčby metastatického ASCC vedlo k léčebné odpovědi u 30 % pacientů (41).

Studie fáze II SCARCE GERCOR (NCT-03519295) přidává **atezolizumab** každé 2 týd-

ny na 12 měsíců k modifikovanému režimu docetaxel, cisplatina a 5-fluorouracil (mDCF) v 1. linii léčby metastatického nebo neresekabilního rekurentního onemocnění ASCC a očekává se vyšší účinnost než ve studii Epitopes-HPV02 (1leté přežití bez progresu > 47 %) (42).

Další francouzská studie fáze II SPARTANA u primárně metastatických ASCC kombinuje **spartalizumab**, chemoterapii mDCF a radioterapii (NCT0489437).

Studie NCT02314169 fáze II bude hodnotit **nivolumab** (à 4 týdny) v kombinaci s **ipilimumabem** ve II. linii systémové léčby recidivujících neresekabilních lokálně pokročilých nebo metastatických ASCC.

Retifanlimab ve druhé linii léčby metastatického ASCC po platinových derivátech prokázal účinnost ve studii fáze II POD1UM-202 (43). Přidání **retifanlimabu** k chemoterapii karboplatina a paklitaxel v první linii léčby

metastatického nebo lokálně neřešitelného ASCC bude hodnoceno ve studii fáze III POD1UM-303/InterAACT 2 (NCT04472429).

Závěr

Základem léčby ASCC je multidisciplinární přístup a individualizovaný přístup. Prekancerózy a velmi časně nádory mohou být léčeny pouze lokálně unimodální léčbou, a to převážně chirurgickou cestou. Většina nádorů je však diagnostikována v pokročilejším stadiu a jsou indikovány ke kurativní konkomitantní chemoradioterapii, ideálně s mitomycinem a kapecitabinem. Pro plánování radiotherapie je preferováno vyšetření PET/CT. Radioterapeutické techniky IMRT a VMAT a technika radiotherapie řízené obrazem (IGRT) s precizní konturací cílových objemů dle nových guidelines redukuje toxicitu léčby. Hlavním cílem radikální léč-

by je dosažení kompletní remise, zachování funkčního análního svěrače a dobré kvality života. V paliativní léčbě dosáhly v první linii léčby zlepšení přežití kombinovaný režim karboplatiny s paklitaxelem a režimy DCF. Ve druhé linii je možností léčby imunoterapie či chemoterapie režimem, který nebyl použit v první linii.

Řada multicentrických studií s radioterapií, cílenou terapií a imunoterapií probíhá a jejich výsledky jsou netrpělivě očekávány, limitem je však nízká incidence onemocnění. Přesto je patrný pokrok, jak v redukci poléčebné toxicity radikální léčby, vyšší lokální kontrola, tak v prodloužení přežití pacientů u metastatických stadií.

Do budoucna lze očekávat redukci výskytu onemocnění ASCC a jiných HPV asociovaných malignit díky preventivní vakcinaci dětské populace proti infekci HPV (44).

LITERATURA

- Martini G, Arrichiello G, Borrelli C, et al. How I treat anal squamous cell carcinoma. ESMO Open. 2020;4(Suppl 2):e000711. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000711.
- Sun G, Dong X, Tang X, et al. The prognostic value of HPV combined p16 status in patients with anal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;9(8):8081-8088. doi: 10.18632/oncotarget.23545.
- Union for International Cancer Control, TNM Klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018.
- Maas M, Tielbeek JAW, Stoker J. Staging of Anal Cancer: Role of MR Imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2020;28(1):127-140. doi: 10.1016/j.mric.2019.09.005
- Arcadipane F, Silveti P, Olivero F, et al. Bone Marrow-Sparing IMRT in Anal Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemo-Radiation: Results of the First Phase of a Prospective Phase II Trial. Cancers (Basel). 2020;12(11):3306. doi: 10.3390/cancers12113306.
- Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 2017 Dec;90(1080):20170370. doi: 10.1259/bjr.20170370.
- Cardenas ML, Spencer CR, Markovina S, et al. Quantitative FDG-PET/CT predicts local recurrence and survival for squamous cell carcinoma of the anus. Adv Radiat Oncol. 2017;2(3):281-287. doi: 10.1016/j.adro.2017.04.007.
- Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(1):27-33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.023.
- Rao S, Guren MG, Khan K, et al. ESMO Guidelines Committee. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2021;32(9):1087-1100. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.015.
- Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74(3):824-830. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.070
- Ng M, Leong T, Chander S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(5):1455-1462. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.058.
- Muirhead R, Adams RA, Gilbert DC, et al. NATIONAL GUIDANCE FOR IMRT IN ANAL NATIONAL GUIDANCE FOR IMRT IN ANAL CANCER: the CRUK/MRC oxford institute for radiation oncology, Oxford; School of Medicine, Cardiff University, Cardiff; Sussex Cancer Centre, Royal Sussex County Hospital, Brighton; Mount Vernon Hospital, Northwood; University of Leeds, St James Institute of Oncology, Leeds; 2016. <http://analimrtguidance.co.uk/nationalanal-imrt-guidance-v4.pdf>. Accessed 17 Jan 2021 – National-Guidance-IMRT-Anal-Cancer-V4-Jan17.pdf (analimrtguidance.co.uk).
- Dapper H, Schiller K, Münch S, et al. Have we achieved adequate recommendations for target volume definitions in anal cancer? A PET imaging based patterns of failure analysis in the context of established contouring guidelines. BMC Cancer. 2019;19(1):742. doi: 10.1186/s12885-019-5970-0.
- Palefsky JM, Lee JY, Jay N, et al. ANCHOR Investigators Group. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. N Engl J Med. 2022;386(24):2273-2282. doi: 10.1056/NEJMoa2201048.
- 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 Suppl 1:82-97. doi: 10.1111/codi.13709.
- Arana R, Fléjou JF, Si-Mohamed A, et al. Clinicopathological and virological characteristics of superficially invasive squamous-cell carcinoma of the anus. Colorectal Dis. 2015;17(11):965-72. doi: 10.1111/codi.12951.
- Yeung R, McConnell Y, Roxin G, et al. One compared with two cycles of mitomycin C in chemoradiotherapy for anal cancer: Analysis of outcomes and toxicity. Current Oncology. 2014;21:449-456. doi.org/10.3747/co.21.1903.
- White EC, Goldman K, Aleshin A, et al. Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin-C. Radiother Oncol. 2015;117(2):240-245. doi: 10.1016/j.radonc.2015.08.015.
- Souza KT, Pereira AA, Araujo RL, et al. Replacing 5-fluorouracil by capecitabine in localised squamous cell carcinoma of the anal canal: systematic review and meta-analysis. Ecaner-medicalscience. 2016;10:699. doi: 10.3332/ecancer.2016.699.

- Benson AB 3rd, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, et al. Anal carcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10(4):449-454. DOI: 10.6004/jnccn.212.0046.
- Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. ESMO; ESSO; ESTRO. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Radiother Oncol. 2014;111(3):330-339. doi: 10.1016/j.radonc.2014.04.013.
- Moureau-Zabotto L, Venderely V, Abromwitz L et al. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). Dig Liver Dis 2017;49(8):831-840. DOI: 10.1016/j.dld.2017.05.011.
- Leon O, Guren MG, Radu C, et al. Phase I study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, mitomycin C and radiotherapy in patients with locally advanced anal cancer. Eur J Cancer. 2015;51(18):2740-2746. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.029.
- Sparano JA, Lee JY, Palefsky J, et al. Cetuximab Plus Chemoradiotherapy for HIV-Associated Anal Carcinoma: A Phase II AIDS Malignancy Consortium Trial. J Clin Oncol. 2017;35(7):727-733. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1642
- Vendrey V, Lemanski C, Gnep K, et al; for FFCD investigators/Collaborators. Anti-epidermal growth factor receptor therapy in combination with chemoradiotherapy for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: Results of a phase I dose-escalation study with panitumumab (FFCD 0904). Radiother Oncol. 2019;140:84-89. doi: 10.1016/j.radonc.2019.05.018.
- Feliu J, Garcia-Carbonero R, Capdevila J, et al. VITAL phase 2 study: Upfront 5-fluorouracil, mitomycin-C, panitumumab and radiotherapy treatment in nonmetastatic squamous cell carcinomas of the anal canal (GEMCAD 09-02). Cancer Med. 2020;9(3):1008-1016. doi: 10.1002/cam4.2722.
- Martin D, Balermppas P, Gollrad J, et al E. RADIANCE – Radiochemotherapy with or without Durvalumab in the treatment of anal squamous cell carcinoma: A randomized multicenter phase II trial. Clin Transl Radiat Oncol. 2020;23:43-49. doi: 10.1016/j.ctro.2020.04.010.
- Sebag-Montefiore D: The treatment of Anal Cancer; ESMO kongres, Vídeň, 2020 – PLATO trial: Personalising Anal cancer radiotherapy dose - incorporating ACT3, ACT4 and ACT5. 2020. ISRCTN registry.

29. Wo JY, Plastaras JP, Metz JM, et al. Pencil Beam Scanning Proton Beam Chemoradiation Therapy With 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for Definitive Treatment of Carcinoma of the Anal Canal: A Multi-institutional Pilot Feasibility Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(1):90-95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.04.040.
30. Kouloulas V, Plataniotis G, Kouvaris J, et al. Chemoradiotherapy combined with intracavitary hyperthermia for anal cancer: feasibility and long-term results from a phase II randomized trial. *Am J Clin Oncol.* 2005;28:91-9. doi.org/10.1097/01.coc.0000139939.60056.42.
31. Ott OJ, Schmidt M, Semrau S, et al. Chemoradiotherapy with and without deep regional hyperthermia for squamous cell carcinoma of the anus. *Strahlenther Onkol.* 2019;195(7):607-614. English. doi: 10.1007/s00066-018-1396-x.
32. Kapp KS, Kapp DS, Stueckelschweiger G, et al. Interstitial hyperthermia and high dose rate brachytherapy in the treatment of anal cancer: a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28(1):189-199. doi: 10.1016/0360-3016(94)90157-0.
33. Evesque L, Benezery K, Follana P, et al. Multimodal Therapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anus With Distant Metastasis: A Single-Institution Experience. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(8):785-791. doi: 10.1097/DCR.0000000000000827.
34. Sclafani F, Hesselberg G, Thompson SR, et al. Multimodality treatment of oligometastatic anal squamous cell carcinoma: A case series and literature review. *J Surg Oncol.* 2019;119(4):489-496. doi: 10.1002/jso.25320.
35. Eng C, Chang GJ, You YN, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget.* 2014;5(22):11133-11142. doi: 10.18632/oncotarget.2563.
36. Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAACT. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2510-2518. doi: 10.1200/JCO.19.03266.
37. Kim S, Buecher B, André T, et al. Atezolizumab plus modified docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil (mDCF) regimen versus mDCF in patients with metastatic or unresectable locally advanced recurrent anal squamous cell carcinoma: a randomized, non-comparative phase II SCARCE GERCOR trial. *BMC Cancer.* 2020;20(1):352. doi: 10.1186/s12885-020-06841-1.
38. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):446-453. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30104-3.
39. Marabelle A, Cassier PA, Fakih M, et al. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: results from the non-randomised, multicohort, multicentre, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(5):446-454. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00382-4.
40. Lonardi S, Prete AA, Morano F, et al. Randomized phase II trial of avelumab alone or in combination with cetuximab for patients with previously treated, locally advanced, or metastatic squamous cell anal carcinoma: the CARACAS study. *J Immunother Cancer.* 2021;9(11):e002996. doi: 10.1136/jitc-2021-002996.
41. Valery M, Cervantes B, Smolenski C, et al. Efficacy and tolerance of cetuximab in combination with 5 FU plus irinotecan based chemotherapy in metastatic squamous cell anal carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2022;S1590-8658(22)00652-1. doi: 10.1016/j.dld.2022.08.026.
42. Kim S, Meurisse A, Spehner L, et al. Pooled analysis of 115 patients from updated data of Epitopes-HPV01 and Epitopes-HPV02 studies in first-line advanced anal squamous cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920975356. doi: 10.1177/1758835920975356.
43. Rao S, Anandappa G, Capdevila J, et al. A phase II study of retifanlimab (INCMGA00012) in patients with squamous carcinoma of the anal canal who have progressed following platinum-based chemotherapy (POD1UM-202). *ESMO Open.* 2022;7(4):100529. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100529.
44. Marcellusi A, Mennini FS, Sciattella P, et al. Human papillomavirus in Italy: retrospective cohort analysis and preliminary vaccination effect from real-world data. *Eur J Health Econ.* 2021;22(9):1371-1379. doi: 10.1007/s10198-021-01317-w.