

Karcinom anu

Pavel Vítek¹, Jan Novotný²

¹Proton Therapy Center Czech, s.r.o., Praha

²Onkologická klinika VFN, 1. LF UK Praha

Nádory anu (análního kanálu) jsou méně častá nádorová onemocnění zažívacího traktu specifikované především histologickým obrazem spinocelulárního karcinomu. V jejich etiopatogenezi se až v 90 % uplatňuje infekce HPV-16 a imunosuprese. Proto je jejich výskyt vyšší u HIV pozitivní populace. Souvislost s HPV dává prostor pro primární prevenci vakcinací a současně pro cílenou biologickou terapii (kupř. nivolumab). Současné možnosti účinné léčby spočívají v první řadě v chemoradioterapii. Od 80. let poskytlo několik významných studií základ pro současné léčebné standardy: radioterapie primárního nádoru a spádových lymfatických oblastí do celkové dávky ekv. 54–60 Gy, konkomitantní chemoterapie režimem mitomycin + 5-fluorouracil nebo cisplatina + 5-fluorouracil. Dosahuje se tak kompletní regrese nálezu v 90 %, pětileté přežívání do 70 % a pětileté přežívání bez relapsu do 70 %. Indukční chemoterapie ani chemoterapie po radioterapii nepřináší benefit. Chirurgický resekční výkon je indikován jako záchranná léčba při relapsu nebo pokud není primární léčbou dosažena kompletní regrese. Zásadní problém léčby nádorů anu je výrazná akutní i chronická toxicita chemoradioterapeutických režimů, již se daří částečně omezovat technicky dokonalejšími metodikami ozařování. Cílená biologická terapie včetně protinádorových vakcín je zatím ve fázi preklinického nebo počátečního klinického vývoje.

Klíčová slova: karcinom anu, chemoradioterapie, HPV-16, aktivní imunizace, záchranná terapie.

Anal cancer

Cancer of the anus (anal canal) is a less frequent malignant disease of gastrointestinal tract, specified by micromorphology, squamous cell carcinoma. In about 90 % HPV-16 infection and immunosuppression are involved in cancerogenesis. Therefore the incidence is higher in HIV positive population. The relationship to HPV allows primary prevention through vaccination as well as targeted biologic therapy (e.g. nivolumab). Current treatment options consist predominantly in chemoradiotherapy. Standard treatment is based on several fundamental studies conducted after 1980. It consists in frontline chemoradiotherapy of primary tumor and regional lymph nodes up to a dose 54–60 Gy eq, concomitant chemoradiotherapy mitomycin + 5-fluorouracil or cisplatin + 5-fluorouracil. Complete regression is achieved in 90%, 5 year survival up to 70% and 5 year relapse free survival up to 70%. There is no benefit of either induction chemotherapy or chemotherapy after radiotherapy. Surgery is indicated as a salvage therapy for local relapse or if a complete regression is not achieved. Acute and chronic toxicity of chemoradiotherapy regimens presents a substantial problem of chemoradiotherapy. It may be partially reduced by more advanced radiotherapy technologies. Targeted biologic therapy including anticancer vaccines is still a subject of preclinical or early clinical research.

Key words: anal cancer, radiochemotherapy, HPV-16, immunization active, salvage therapy.

Onkologie 2015; 9(6): 268–271

Úvod

Nádory anu jsou méně časté onemocnění. Jejich incidence v České republice byla v roce 2012 1,29/100 tis., mortalita 0,66/100 tis. V ČR není v incidenci a mortalitě patrný žádný jednoznačný trend. Index mortalita/incidence se v posledních letech pohybuje v rozmezí 0,3–0,5 (1). Nádory anu mají u žen téměř dvojnásobnou incidenci než u mužů. Nádory anální oblasti jsou převážně typu spinocelulárního karcinomu. 2. edice WHO klasifikace nádorů (2) zahrnuje do této skupiny všechny typy nádorů bez ohledu na přítomnost rohování a včetně basaloidního karcinomu (též pod názvem kloakogenní karcinom). Při lokalizaci v oblasti sfinkteru nebo těsně nad sfinkterem je mikromorfologická diagnóza jediné, co nádor anu odlišuje od primárního nádoru rekta. Vzácný typ nádoru anální oblasti představuje malobuněčný karcinom, adenokarcinom a maligní melanom. V současnosti řešené

otázky u nádorů anu jsou z oblasti rizikových faktorů resp. infekce HPV a s ní souvisejících možností primární prevence i cílené léčby, dále pak z oblasti chemoradioterapie. Na ty je přednostně zaměřen následující text.

Rizikové faktory

Základní rizikové faktory pro vývoj karcinomu anu jsou HPV a HIV infekce a kouření. Význam rizikových faktorů je podobný jako u nádorů krčku děložního. Nositelem rizika je zejména HPV typu 16, v menší míře typy 18, 31, 33, 35. Odhady prevalence HPV u nositelů ca anu jsou v rozmezí 72–97 %, pravděpodobně jsou i rozdíly geografické (3, 4). V přítomnosti HPV infekce jsou i rozdíly topografické. U nádorů primární lokalizace v perianální oblasti (kůže) byla popsána v 64 %, u primární lokalizace v análním kanálu v 92 %. Infekce herpes simplex virus (HSV) pravděpodobně působí jako kofaktor při infekci HPV. V análních

intraepiteliálních neoplaziích byla prokázána vysoká frekvence konkomitantní infekce HPV a HSV, zatímco prevalence HSV je nízká.

V patofyziologii resp. kancerogenezi ca anu se předpokládá účast ligandu PD-L1 (Programmed Death Receptor Ligand-1), který exprimují nádorové buňky. Ten váže inhibiční receptor PD-1 na povrchu T-lymfocytů a omezuje se lokální protinádorová reakce. Expres PD-L1 na buňkách resekovaného spinocelulárního ca dutiny ústní byla prokázána a je v negativní korelaci s denzitou infiltrace nádoru CD8+ lymfocytů (5). Také u HPV pozitivních nádorů orofaryngu byla prokázána zvýšená exprese PD-L1. Interakce PD-1 – PDL-1a omezení protinádorové imunitní odpovědi se zřejmě uplatňuje v patogenezi HPV pozitivních nádorů různých lokalizací včetně ca anu. Tyto výsledky dávají prostor pro využití cílené léčby zaměřené na PD-1. V současné době probíhá studie ověřující efekt nivolumabu,

inhibitoru PD-1 typu monoklonální protilátky, u lokálně pokročilého (inoperabilního) nebo metastazujícího ca anu (6).

Do kontextu omezené protinádorové imunitní odpovědi zapadá i vyšší incidence nádorů anu u osob HIV pozitivních. Je 28× vyšší než v celé populaci (7) a koeficient stále roste (8). V kancerogenezi se pravděpodobně uplatňuje usnadněná perzistence HPV při imunosupresi. Zvýšená incidence je patrná i u nemocných s normálními hladinami CD4. Je to zřejmě důsledkem aktivní léčby HAART, která prodlužuje přežívání HIV pozitivních, při tom ale zřejmě nemá žádný vliv na kancerogenezi análního ca. Také u další skupiny se sníženou imunitou (u pacientů po orgánových transplantacích) pozorujeme 6× vyšší incidenci karcinomu anu. Vlivem kouření se riziko nádorů anu zvyšuje 3–5násobně. Předpokládá se nežádoucí imunosupresivní vliv (9). Benigní anální léze jako hemoroidy, píštěle, ragády a fisury a chronická zánětlivá onemocnění, m. Crohn a colitis ulcerosa riziko nádorů anu nezvyšují (10).

Vakcinace proti HPV poskytuje možnost primární prevence. K dispozici je kvadrivalentní vakcína (HPV-6, – 11, – 16, – 18) a bivalentní vakcína (HPV-16, – 18). U obou vakcín je prokázána účinnost v prevenci high-grade cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN). U kvadrivalentní vakcíny proběhla i rozsáhlá randomizovaná studie u více než 4 tis. mužů, z toho u 602 homosexuálních, s designem vakcinace (Gardasil, Silgard) vers. placebo. Po pouhých 3 letech sledování je patrné signifikantní snížení výskytu anální intraepiteliální neoplazie grade 2 a 3 (AIN) u vakcinované skupiny proti skupině s placebem (5 vers. 24). Nález odpovídá účinnosti vakcíny v prevenci AIN grade 2 a 3 91,7% (11). Třiletá doba sledování přirozeně ještě neumožní prokázat snížení výskytu invazivního ca, což je zřejmě jen otázka dalšího sledování. Tato studie m.j. prokazuje i smysl vakcinace v mužské populaci. U bivalentní vakcíny zatím výsledky zaměřené na AIN nejsou, nicméně preventivní efekt u cervikálních neoplazií je prokázán dostatečně a efekt v oblasti AIN lze derivovat.

Prognostické faktory

U ca anu je málo prognostických faktorů, které lze využít v rozhodování při standardní léčbě.

Nejvýznamnější prognostické faktory zahrnuje staging TNM. U HIV pozitivních nemocných jsou negativním prognostickým faktorem nízké počty CD4+, vysoká virová nálož a rozvoj AIDS (12). Na malých souborech nemocných se po-

dařilo prokázat prognostický význam některých molekulárně biologických markerů (p53, p21, cyklin A, DNA ploidita, MIB-1 index) (13). Výstupy pro standardní praxi ale zatím chybí.

Léčebné postupy – chemoradioterapie

Do 80. let předchozího století byla standardní primární léčba nádorů anu chirurgická, tzn. abdominoperineální resekce. Byla zatížena vysokou frekvencí lokálních rekurencí a přirozeně zásadním dyskomfortem vycházejícím z trvalého kolostomatu. Průkopnická práce Nigra et al. z roku 1974 poprvé prokázala, že kompletní regrese nádorů anu lze dosáhnout radioterapií s konkomitantní chemoterapií, mitomycinem nebo porfyromycinem (14). Samostatná chemoradioterapie, tzn. konzervativní léčba zachovávající svěrač, se stala standardní terapií u většiny stadií. Další výzkum se proto zaměřil na vývoj chemoradiačního schématu, určení dávky záření, frakcionace a rozsahu cílového objemu a dále na otázku adjuvantní terapie navazující na primární chemoradiaci. Chirurgický výkon jako primární léčba se nyní omezuje na nádory stadia T1 nebo Tis bez invaze do sfinkteru a v oblasti „análního okraje“, za což se považuje prostor do 5–6 cm distálně od anokutánního přechodu. Spočívá v lokální excizi samotné, pokud lze v resekátu prokázat dostatečné resp. negativní okraje. Riziko postižení lymfatických uzlin pak nepřesahuje 5% (15). Při průkazu invaze do chirurgického okraje nebo při invazi do sfinkteru se riziko postižení zvyšuje a chemoradioterapie po excizi přináší benefit. Otázka primárního chirurgického výkonu se dotýká i případů náhodného nálezu nádoru anu v excizi domnělých benigních lézí včetně resekátu hemoroidů. Radikalita výkonu bývá sporná a hodnocení okrajů resekátu obtížné, výkon obvykle lze hodnotit jako „excizní biopsii“ spíše než resekci. Chemoradioterapie je následně indikována de facto jako primární onkologická léčba.

Současný léčebný standard se opírá o výsledky šesti velkých randomizovaných studií (EORTC 22861, RTOG 87-04, RTOG 98-11, ACCORD 03, UKCCCR ACT I, CRUK ACT II). Primárním cílem všech bylo najít optimální protokol chemoradioterapie. Dvě studie (RTOG 98-11 a ACCORD 03) odpovídaly též na otázku, zda indukční chemoterapie zlepšuje výsledky samotné chemoradioterapie a jedna studie (CRUK ACT II) řešila otázku významu adjuvantní aplikace dvou cyklů chemoterapie po skončení chemoradioterapie. V návaznosti na původní práce Nigra prokázala studie EORTC, fáze III, že zvýšení účinnosti samo-

statné radioterapie zaměřené na cílový objem primárního nádoru a spádových lymfatických oblastí lze dosáhnout přidáním konkomitantní chemoterapie, a to režimem mitomycin C (MMC) + 5-fluorouracil (5-FU) (16). Podobné nálezy prokázala britská studie UKCCCR ACT I, jejíž pozdní analýza navíc prokazuje, že benefit chemoradioterapie nad radioterapií samotnou přetrvává i po 13 letech (17). Různé režimy chemoradioterapie byly srovnávány ve studii fáze III, RTOG 98-11. Režimem cisplatina (CDDP) + 5-FU se v chemoradiaci dosahuje stejné výsledky jako režimem MMC + 5-FU v parametrech přežívání bez relapsu a celkovém přežívání. Signifikantní rozdíl je podle autorů pouze v podílu nemocných přežívajících bez zavedení stomatu (18). I když toto zjištění podporuje mitomycinový režim jako preferenční, je pravděpodobnost bias: režim s CDDP neměl zcela identický způsob aplikace, byl podán navíc 2x před chemoradiací jako neoadjuvantní a stratifikace podle stadií T (resp. podle velikosti primárního nádoru) nebyla ve srovnávaných souborech vyvážená. Právě stadium T je jednoznačný prediktivní faktor pro nutnost zavedení stomatu. Při sekundárním hodnocení studie s delším časovým odstupem se statistická významnost výsledků mění (19). Mitomycinový režim dosahuje proti platinovému signifikantní prodloužení 5letého přežívání a signifikantní prodloužení 5letého přežívání bez relapsu ($p = 0,026$ resp. $p = 0,006$). Naproti tomu v přežívání bez zavedení stomatu je již rozdíl na hranici signifikance. I u těchto výsledků je otázka bias. Možné bias spočívá i v aplikaci 2 cyklů CDDP+FU před zahájením radioterapie. Medián trvání terapie je 49 dní u mitomycinového režimu a 101 dní u platinového. Ze studií u nádorů ORL oblasti a cervixu děložního je známý negativní vliv prodloužování terapie a odkládání radioterapie na účinnost. Je také popsána akcelerace repopulace a zvýšení exprese EGFR u nádorových buněk vlivem chemoterapie před fází radioterapie. Mitomycinový režim je nyní standardní a pro neoadjuvantní chemoterapii nejsou žádné podklady.

Ve druhé a zatím poslední studii hodnotící neoadjuvantní chemoterapii a definitivní chemoradioterapii ACCORD 03 také nebyl prokázán přínos dvou indukčních cyklů CDDP + FU před samotnou chemoradioterapií. V neobvykle rozsáhlé britské studii fáze III „UK ACT II“ se nenachází významný rozdíl mezi režimem CDDP + 5-FU a MMC + 5-FU. Nepodařilo se také prokázat benefit adjuvantní terapie dvěma cykly režimu CDDP + 5-FU následujícím po chemoradioterapii (20). Lze tedy shrnout, že koncept indukční ani

adjuvantní chemoterapie nezlepšuje výsledky samotné chemoradioterapie, a že chemoradioterapie MMC + 5-FU dosahuje stejných výsledků jako režim CDDP + 5-FU a vynechání MMC z léčebného schématu snižuje dlouhodobé výsledky léčby oproti pacientům léčených dubletem s MMC.

Dávky záření byly předmětem více studií, převážně nerandomizovaných. Tyto prokazují signifikantní snížení rizika lokálního relapsu při zvýšení dávky nad 50 Gy. Při postižení regionálních uzlin se riziko relapsu snižuje při dávkách nad 54 Gy (21). Více studií (RTOG 98–11, ACT II aj.) prokazuje benefit nepřerušovaného režimu ozařování. Přerušované („split“) režimy chemoradioterapie vycházely z extenzivní toxicity při dávkách nad 50 Gy. Více studií prokazuje přirozeně očekávaný efekt – snížení rizika relapsu při dodržení kontinuálního režimu frakcionovaného ozařování a absenci jakýchkoliv přerušení.

Uvedení soubor studií je podkladem pro současný standard terapie – ozáření primárního nádoru anu a spádových lymfatických uzlin do celkové dávky 54–60 Gy (1,8–2 Gy/frakce, 5 frakcí/týden) s konkomitantní chemoterapií režimem MMC + 5-FU nebo CDDP + 5-FU. Touto terapií bylo v rámci studií dosaženo kompletní regrese do 90 %, pětiletého přežívání do 70 % a pětiletého přežívání bez relapsu do 70 %.

Infuzní 5-FU lze nahradit capecitabinem (Xeloda®). Ve 2 publikovaných retrospektivních studiích byla prokázána stejná účinnost režimů mitomycin C + 5-FU a mitomycin C + capecitabin 22, 23). Capecitabin se podává stejným režimem, jaký byl ověřen v předoperační chemoradiaci ca rekta – 825 mg/m² 2× denně po celou dobu ozařování. Přestože nejsou studie randomizované, lze je považovat za dostatečné při průkazu „non-inferiority“.

Zásadní problém chemoradioterapie nádorů anu je akutní i chronická toxicita. Frekvence akutních nežádoucích efektů (stupně 3 a 4) přesahuje v některých souborech 80 % (21). Inguinální a perianální dermatitidy a proktitidy stupně 3 a 4 jsou uváděny s frekvencí do 40 %. Leukopenie resp. neutropenie stupně 4 je ojediněle uvedena s frekvencí až 34 %. Akutní gastrointestinální toxicita stupně 3 a 4 s frekvencí do 15 %. Mortalita v přímé souvislosti s terapií dosahuje 2 %. Akutní toxicita přimáší vysoké riziko přerušování režimu chemoradioterapie.

Frekvence pozdních nežádoucích efektů dosahuje až 20 % (21). Zahrnují anální ulcerace, fistulace (kupř. rektovaginální), vaginální stenózy, anorektální stenózy, dysfunkce svěrače a poruchy kontinence. Pozdní efekty někdy vyžadují

zavedení stomatu. Právě tyto „benigní“ příčiny zavedení stomatu jsou příčinou neshody mezi referovaným podílem kompletních regresí a podílem nemocných bez kolostomatu.

Cestou k redukci závažné a časté toxicity je zavedení dokonalejší techniky aplikace záření resp. techniky IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy). Několik studií prokazuje signifikantní redukci rizika akutních nežádoucích efektů a zároveň signifikantní redukce počtu nutných přerušování režimu při zachování dávek v cílovém objemu (21). Další redukci toxicity lze dosáhnout i protonovou radioterapií, která je nyní dostupná v ČR. Publikované dozimetrické studie potvrzují, že při protonové radioterapii metodou PBS („Pencil Beam Scanning“, také dostupná i v ČR) lze dosáhnout zásadní dozimetrickou výhodu resp. redukci dávek ve srovnání s technikami IMRT. Dozimetrie protonového záření v oblasti zevních genitálií, střeva, močového měchýře, kyčelních kloubů a kostní dřeně dává jasný předpoklad významné redukce toxicity (24).

V současné době není dořešena otázka terapie HIV pozitivních nemocných. Reprodukovatelné nálezy zatím pocházejí pouze z retrospektivních studií a převážně z populace USA. HIV pozitivní nemocní zřejmě mohou být (a byli) léčeni standardními režimy a dávkami záření a chemoterapie. Ojedinělé studie zatím prokázaly jak identickou, tak i významně horší toleranci (zejm. kožní reakce) u HIV pozitivních. U HIV pozitivních byla také prokázána výrazně vyšší frekvence lokálních relapsů během 3 let (62 % vs. 13 %) onemocnění, překvapivě při identickém pětiletém přežívání (25). U nemocných s rozvinutým AIDS pravděpodobně nelze očekávat toleranci standardní chemoradioterapie v normálních dávkách.

Riziko lokální rekurence nádorů anu po primární chemoradioterapii je v rozmezí 10–30 %. Léčbou volby při progresi je pak abdominoperineální resekce jako „záchranný“ chirurgický výkon („salvage surgery“). Prognóza je při léčbě recidivy přirozeně horší. Pětileté přežívání je v několika studiích referováno v rozmezí 33–52 % (22). Ověřený negativní prognostický faktor při terapii recidivy je primární postižení uzlin a dávka záření na primární nádor pod 55 Gy (26). Reradiace inoperabilní lokální recidivy po iniciální chemoradioterapii je obtížná a její možnosti jsou závislé na lokalizaci. Při lokalizaci v presakrální krajině a reradiaci, pojaté jako cílené ozáření recidivující léze, lze protonovým zářením dosáhnout dávkové distribuce jinou technikou nedosažitelné (27).

Rizikové oblasti pro vývoj vzdálených metastáz jsou retroperitoneum (vzdálené uzlinové

metastázy), játra a plíce, nicméně metastázy byly popsány i v mnoha dalších oblastech. Vícečetné metastatické onemocnění lze léčit chemoterapií, režimem první volby je kombinace CDDP + 5-FU. Účinnost jiných režimů nebyla ověřena ve studiích fáze III, nicméně na menších souborech pacientů byla prokázána chemosenzitivita metastatického onemocnění opravňující k podání např. karboplatiny s paclitaxelem nebo režimu FLIRI (28). Resekce vzdálených metastáz může být proveditelná, ale pro indikaci metastazektomie jako standardního výkonu není dost podkladů, které by prokazovaly její benefit. Metastazektomii lze indikovat, pokud se jejím prostřednictvím dosáhne ústupu jakýchkoliv symptomů.

Specifickou problematiku nádorů anu představuje hodnocení efektu primární chemoradioterapie. První hodnocení je doporučeno v periodě 8–12 týdnů po ukončení léčby. Při dosažení kompletní regrese je další sledování dostatečné v intervalech 3–6 měsíců během prvních 5 let. Evidentní progresi po 12 týdnech od chemoradioterapie je indikací k záchrannému výkonu. Perzistující ale neprogredující nález nebo pomalu regredující nález není bezprostředním důvodem k záchrannému výkonu. Léčba vzácných typů nádorů anu se léčí specifickými postupy.

Cílená (biologická) terapie

Molekulárně biologické charakteristiky anu dávají předpoklady k účinnosti cílené terapie. Patří k nim častá exprese EGFR, c-Met, VEGFR1 zjištěná u 96 % nádorů, minimální frekvence mutací KRAS, mutace PIK3CA u 16–22 % nádorů, účast dráhy signální transdukce mTOR v kancerogenezi podobně jako u spinocelulárního karcinomu jiných lokalizací a účast HPV v kancerogenezi u většiny lézí. Byl vyvinut i model molekulárně biologického profilování nádorů anu, který umožňuje predikci efektu. Přesto ale nádory anu stojí stranou klinických studií s cílenou terapií. Reference výsledků se omezují na sdělení typu „case report“. Je to dáno nízkým výskytem pokročilých stadií a priori málo častého onemocnění, které je obvykle diagnostikováno včas a může být léčenou vysoce účinnými metodami. Probíhá studie s využitím inhibitoru PD-1 nivolumabu (viz odst. Rizikové faktory), který může zasahovat přímo do procesu kancerogeneze. V oblasti imunoterapie je prostor pro léčbu cílenou na virové onkogeny. U cervikálních intraepiteliálních neoplazií (CIN) byl v randomizované srovnávací studii ověřen efekt vakcíny indukující protilátky a buněčnou imunitní reakci proti L1 a E7 proteinu HPV16 (29). CIN grade 2–3 se transformuje na CIN gra-

de 1. Podobný efekt byl prokázán v podobně koncipované studii s rekombinantní vakcínou vakciniového viru MVA E2 (vakciniový virus exprimující HPV protein E2) (30).

Hlavní úloha imunoterapie je u ca anu v primární prevenci a spočívá v anti HPV vakcinaci (viz odst. Rizikové faktory).

Závěr

Spinocelulární ca anu představuje v oblasti nádorů zažívacího traktu jednotku, která se odlišuje řadou specifí. Patří k nim v první řadě zásadní úloha HPV v kancerogenezi a s ní spojená možnost primární prevence (zatím jen částečně využívaná) a imunoterapie (nevyužívaná). Dále je to vysoká účinnost ale také toxicita chemoradioterapie v první linii léčby, která umožňuje využívat chirurgickou resekci až jako záchrannou terapii u cca 10% nemocných. V době zavedení do standardu byly výsledky chemoradioterapie považovány i přes značnou toxicitu za natolik přesvědčivé (i pro plátce zdravotní péče), že nikdy nebylo požadováno jejich srovnání proti chirurgickému výkonu srovnávací randomizovanou studií. Nepostupujeme tedy podle „evidence based medicine“. I přes vysokou účinnost terapie se z dosud nikdy neobjasněných příčin statistický parametr doby do relapsu zásadně neliší od doby přežívání. Optimální řešení všech kontroverzí u ca anu bude jejich zánik při účinné primární prevenci.

Literatura

1. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, www.svod.cz, 2015 [cit. 2015–11–29].
2. International classification of diseases for oncology, April, Fritz et al. eds., World Health Organization 2000: 49.
3. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, Sorensen P, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res.* 1999; 59: 753–757.
4. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1350–1358.

5. Cho YA, Yoon HJ, Lee JI, Hong SP, et al. Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2011; 47: 1148–1153.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02314169>. [cit. 2015–11–29].
7. Grulich AE, van Leeuwen MT, Flaster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59–67.
8. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: 1026–1034.
9. Al-Naeb AB, Barnett G, Wilson C. Smoking and the risk of anal cancer recurrence: The Addenbrookes Hospital experience. *Proc. ASCO GI* 2014; Abst. 439.
10. Frisch M, Johansen C. Anal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Br. J. Cancer* 2000; 83: 89–90.
11. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1576–1585.
12. Place RJ, Gregorczyk SG, Huber PJ, Simmang CL. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis. Col. Rectum* 2001; 44: 506–512.
13. Fenger C. Prognostic factors in anal carcinoma. *Pathology* 2002; 34: 573–578.
14. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. *Dis. Colon Rectum* 1974; 17: 354–356.
15. Borman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984; 54: 114.
16. Pepek JM, Willett CG, Czito BG. Radiation therapy advances for treatment of anal cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010; 8: 123–129.
17. Northover J, Glynne-Jones R, Sebaq-Montefiore D, James R, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br. J. Cancer* 2010; 102: 1123–1128.
18. Gunderson LL, Moughan J, Ajani JA, Pedersen JE, et al. Anal carcinoma: impact of TN category of disease on survival, disease relapse, and colostomy failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 phase 3 trial. *Int J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 87: 638–645.
19. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JA, et al. Long-term update of US GI Intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Survival, relapse and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J. Clin. Oncol.* 2012; 35: 4344–4351.
20. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell

carcinoma of the anus (ACT-II): a randomised, phase 3, open label, 2x2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 516–524.

21. Glynne-Jones R, Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79: 1290–1301.
22. Goodman KA, Rotheistein D, Lajhem C, Wu A, et al. Capecitabine plus mitomycin in patients undergoing definitive chemoradiation for anal squamous cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90(S1): 32–33.
23. Muelendijks D, Dewit L, Tomaso NB, van Tinteren H, et al. Chemoradiation with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br. J. Cancer* 2014; 111: 1726–1733.
24. Ojerholm E, Kirk ML, Thompson RF, Zhai H, et al. Pencil-beam scanning proton therapy for anal cancer: A dosimetric comparison with intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol.* 2015; 54: 1209–1217.
25. Oehler-Jaenne C, Huquet F, Provencher S, Seifert B, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2550–2557.
26. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, Le LW, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 2780–2789.
27. Guren MG, Undseth C, Rekstad BL, Braendengen M, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: A systematic review. *Radiother. Oncol.* 2014; 113: 151–157.
28. Byr J, Mahipal A, Dinwoodie WR, Almhanna K, et al. Efficacy of carboplatin and paclitaxel therapy in patients with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the anal canal. *Proc. ASCO GI* 2013; Abst. 539.
29. Kaufmann AM, Nieland JD, Jochmus I, Baur S, et al. Vaccination trial with HPV16 L1E7 chimeric virus-like particles in women suffering from high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Cancer* 2007; 121: 2794–2800.
30. Gracia-Hernández E, González-Sánchez JL, Andrade-Manzano A, Contreras ML, et al. Regression of papilloma high-grade lesions (CIN2 and CIN3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine. *Cancer Gene Ther.* 2006; 13: 592–597.

Článek doručen redakci: 22. 11. 2015

Článek přijat k publikaci: 3. 12. 2015

MUDr. Pavel Vitek, Ph.D., MBA

Proton Therapy Center Czech, s.r.o.
Budínova 2437/1a, 180 00 Praha
p-vitek@email.cz