

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»

АНАЛЬНА КАРЦИНОМА

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

| | |
|------------------------------------|---|
| Безносенко Андрій Петрович | завідувач науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань; |
| Балан Юлія Михайлівна | член правління громадської спілки «Коаліція онкопацієнтів України» (за згодою); |
| Войтко Наталія Леонтіївна | завідувачка відділенням хіміотерапії № 2 комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою); |
| Домбровський Ярослав Олександрович | лікар-патологоанатом, незалежна патоморфологічна практика (за згодою) |
| Звірич Віталій Васильович | завідувач відділення онкоколопроктології науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»; |
| Єсіна Ксенія Ігорівна | представниця громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою); |
| Ільїн Євген Олександрович | заступник медичного директора з хірургічної роботи державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»; |
| Карач Інна Петрівна | завідувачка Центру променевої діагностики та терапії комунального некомерційного підприємства «Миколаївський обласний центр онкології Миколаївської обласної ради» (за згодою); |
| Косьміна Костянтин Володимирович | завідувач операційного блоку комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою); |
| Махмудов Дмитро Ельдарович | лікар-хірург-онколог відділення онкоколопроктології науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» |
| Олійніченко Олена Геннадівна | завідувачка ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою); |

| | |
|---------------------------------------|---|
| Пономарьова Ольга Володимирівна | завідувачка відділення хіміотерапії №1 комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою); |
| Шудрак Анатолій Анатолійович | лікар-хірург-онколог відділення онкоколопроктології науково-клінічного відділу торако-абдомінальної онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» |

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

| | |
|----------------------------|--|
| Гуленко Оксана Іванівна | заступник директора Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я, начальник Управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу. |
|----------------------------|--|

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

| | |
|---------------------------------|--|
| Гордійчук Прокоп Іванович | завідувач кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор; |
| Колеснік Олексій Петрович | завідувач кафедри онкології, онкохірургії та радіології Міжнародного Європейського Університету, д.мед.н., професор. |

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік

Перелік скорочень

| | |
|---------|--|
| АРТ | антиретровірусна терапія |
| ВІЛ | вірус імунодефіциту людини |
| ВООЗ | Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ВПЛ | вірус папіломи людини |
| КН | клінічна настанова |
| КТ | комп'ютерна томографія |
| ЛЖВ | люди, що живуть з ВІЛ |
| МРТ | магнітно-резонансна томографія |
| ПЕТ | позитронно-емісійна томографія |
| ПТ | променева терапія |
| РКД | рандомізоване контрольоване дослідження |
| СНІД | синдром набутого імунодефіциту |
| УЗД | ультразвукове дослідження |
| ХПТ | хіміопроменева терапія |
| ХТ | хіміотерапія |
| AIN | (Anal Intraepithelial Neoplasia) – анальна інтраепітеліальна неоплазія |
| AJCC | (American Joint Committee on Cancer) - Американський об'єднаний онкологічний комітет |
| APR | (Abdomino-Perineal Resection) – черевно-промежинна екстирпація прямої кишки |
| ASCO | (American Society of Clinical Oncology) – американське співтовариство з клінічної онкології |
| ASCRS | (American Society of Colorectal Surgeons) – американське співтовариство колоректальних хірургів |
| DFS | DFS (Disease Free Survival) – безрецидивна виживаність |
| dMMR | (deficiency mismatch repair) – дефіцит відновлення комплементарності |
| DRE | (Digital Rectal Examination) – пальцеве дослідження прямої кишки |
| DCF | доцетаксел, цисплатин та 5-FU |
| EORTC | (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) – Європейська організація з дослідження та лікування раку |
| FOLFCIS | 5-FU, кальцію фолінат та цисплатин |
| FOLFOX | 5-FU, кальцію фолінат та оксаліплатин |
| EGFR | (Epidermal Growth Factor Receptor) – рецептор епідермального фактору росту |
| FDA | (Food and Drug Administration) – служба нагляду за харчовими продуктами та лікарськими засобами США |
| FNA | (Fine Needle Aspiration) – тонкоголкова аспіраційна біопсія |
| FS | (Disease Free Survival) – безрецидивна виживаність |

| | |
|---------------|--|
| IMRT, ПТМІ | Intensity-modulated radiation therapy (променева терапія з модульованою інтенсивністю) |
| MSI | (Microsatellite instability) – мікросателітна нестабільність |
| NCCN | (National Comprehensive Cancer Network) - Національна загальна онкологічна мережа |
| OS | (overall survival) – загальна виживаність |
| RT | (Radiation Therapy) – променева терапія |
| RTOG | (Radiation Therapy Oncology Group) – радіологічна онкологічна група |
| 5-FU | 5-фторурацил |
| SEER | (Surveillance, Epidemiology and End Results programme) – Програма спостереження, епідеміології та кінцевих результатів |

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

*Дана клінічна настанова (КН) є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Anal Carcinoma 2.2021**, що була обрана робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з анальною карциномою, та ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.*

КН була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE. Повна інформація щодо розробки та оновлення Настанов NCCN доступна за адресою www.NCCN.org.

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі.

КН «Анальна карцинома» має на меті надання допомоги лікарю та пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

Вступ

Приблизно 9090 нових випадків (3020 чоловіків і 6070 жінок) раку анального каналу, з включенням періанального раку та раку прямої кишки, спостерігалось в Сполучених Штатах в 2021 році, на які припадає приблизно 2,7% раку шлунково-кишкового тракту.¹ Підраховано, що 1430 смертей через рак анального каналу матиме місце у Сполучених Штатах у 2021 р.¹ Хоча вважається рідкісним типом, частота інвазивної анальної карциноми у Сполучених Штатах зросла приблизно в 1,9 рази у чоловіків і у 1,5 рази у жінок у період з 1973-1979 до 1994-2000 р. і з того часу продовжує зростати.²⁻⁴

Згідно з аналізом даних Системи оцінки та аналізу даних (SEER), частота анальної плоскоклітинної карциноми зростала зі швидкістю 2,9%/рік з 1992 по 2001 рік⁵. Аналіз частоти плоскоклітинного анального раку згідно зі Статистичним набором даних щодо раку в США показав щорічне збільшення на 2,7% у період з 2001 по 2015 рік із найбільшим зростанням у вікових групах 50 років і старше.⁶ Смертність від анального раку (2001–2016 рр.) також зросла із середнім показником зростання 3,1% на рік. Інший аналіз даних захворюваності на анальний рак, які отримані в рамках Національної програми онкологічних реєстрів та програм SEER з 2001 по 2016 рік, продемонстрував подібні тенденції, з річною відсотковою зміною 2,1 (95% ДІ, 1,7–2,5) загалом і 2,8 (95% ДІ, 2,5–3.1) у осіб, які досягли 50-річного віку і старших.⁷ Збільшення захворюваності на анальний рак за цей період особливо відзначалося у жінок від 50 років і старших.

Це обговорення підсумовує настанова з клінічної практики NCCN щодо лікування плоскоклітинної анальної карциноми, що представляє найбільш поширену гістологічну форму захворювання. Інші групи також опублікували настанови щодо лікування анальної плоскоклітинної карциноми.⁸⁻¹⁰ Інші види раку, що виникають в анальній ділянці, наприклад як аденокарцинома або меланома, розглядаються в інших настановах NCCN; анальну аденокарциному та анальну меланому лікують відповідно до настанов NCCN щодо раку прямої кишки та настанов NCCN щодо меланоми, відповідно. Рекомендації у цих настановах класифікуються, як категорія 2A, за винятком випадків, коли зазначено, що існує єдиний консенсус NCCN, заснований на доказах нижчого рівня, що рекомендація є відповідною. Комісія одноголосно схвалює участь пацієнтів у клінічних дослідженнях зі стандартним або прийнятим лікуванням.

Критерії пошуку інформації в літературі та методологія оновлення настанови.

До оновлення цієї версії настанови NCCN щодо анальної карциноми, було проведено електронний пошук в базі даних PubMed для отримання основної літератури щодо анального раку, використовуючи наступні пошукові терміни: (анальний рак) АБО (анальна плоскоклітина карцинома). Базу даних PubMed було обрано, оскільки вона залишається найбільш широко використовуваним джерелом

медичної літератури та каталогів біомедичної літератури, переглянутої експертами.¹¹

Результати пошуку були звужені шляхом вибору досліджень у людини, що опубліковані англійською мовою. Результати були обмежені наступними типами статей: клінічне дослідження, фаза II; клінічне дослідження, фаза III; клінічне дослідження, фаза IV; практична настанова; рандомізоване контрольоване дослідження (РКД); мета-аналіз; систематичні огляди; та валідаційні дослідження.

Дані з основних статей PubMed та статей з додаткових джерел, які вважаються відповідними щодо цих настанов та розглядалися комісією, були включені до цієї версії розділу «Обговорення» (наприклад, е-публікації перед друком, резюме засідань). Рекомендації, для яких не вистачає доказів високого рівня, ґрунтуються на огляді комісією доказів нижчого рівня та висновку експерта. Рекомендації NCCN були розроблені, щоб охопити людей будь-якої статі та гендерної ідентичності в максимально можливій мірі. При наведенні даних і рекомендацій інших організацій, терміни «чоловіки», «особи чоловічої статі», «жінки», та «особи жіночої статі» будуть використовуватися відповідно до цитованих джерел. Категорії доказовості відображено в таблиці 1.

Таблиця 1. Категорії доказів NCCN та консенсус

| | |
|---------------------|--|
| Категорія 1 | Заснована на доказах високого рівня, існує загальний консенсус NCCN стосовно того, що втручання є відповідним |
| Категорія 2А | Заснована на доказах нижчого рівня, існує загальний консенсус NCCN стосовно того, що втручання є відповідним |
| Категорія 2В | Заснована на доказах нижчого рівня, існує консенсус NCCN стосовно того, що втручання є відповідним |
| Категорія 3 | Заснована на доказах будь-якого рівня, існує значна розбіжність думок NCCN стосовно того, що втручання є відповідним |

Фактори ризику

Анальна карцинома пов'язана з вірусом папіломи людини (ВПЛ) (анально-генітальні бородавки); попереднім рецептивним анальним статевим актом або хворобою, що передається статевим шляхом; наявністю в анамнезі раку шийки матки, вульви або піхви; імуносупресії після трансплантації солідних органів або інфекції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ); онкогематологічних захворювань, певних аутоімунних порушень та куріння.¹²⁻¹⁹

Взаємозв'язок між анальною карциномою та стійкою інфекцією з формою ВПЛ високого ризику (наприклад, ВПЛ-16; ВПЛ-18) особливо міцний.^{13,20,21} Наприклад, дослідження зразків пухлини з більш ніж 60 патологоанатомічних лабораторій в Данії та Швеції показали, що ДНК ВПЛ високого ризику був виявлений у 84% зразків анального раку, при цьому ВПЛ-16 був виявлений у 73% з них. Для порівняння, ВПЛ високого ризику не було виявлено в жодному з аналізованих зразків раку прямої кишки.¹³ Крім того, результати систематичного

огляду 35 рецензованих досліджень анального раку, які включали виявлення ДНК ВПЛ, що були опубліковані до липня 2007 р., показали поширеність ВПЛ-16/18 у 72% пацієнтів з інвазивним анальним раком.²¹ Дослідження популяцій та реєстрів виявили подібні показники поширеності ВПЛ в зразках анального раку.^{22,23} Звіт за 2012 р., підготовлений Центрами США з контролю та профілактики захворювань показав, що 86% порівняно з 97% випадками анального раку пояснюється інфекцією ВПЛ.²⁴

Пригнічення імунної системи шляхом застосування імуносупресивних препаратів або ВІЛ-інфекція, ймовірно, сприяє збереженню ВПЛ-інфекції анальної ділянки.^{25,26} Дослідження показали, що люди, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) мають приблизно в 15-35 разів вищу ймовірність діагностування анального раку порівняно із загальною популяцією.²⁷⁻³⁰ У ЛЖВ стандартизований рівень захворюваності на анальну карциному на 100 000 людино-років у США за оцінкою становив 19,0 у 1992-1995рр., збільшившись до 78,2 у 2000-2003 рр.²⁶ Цей результат, ймовірно, відображає вплив сучасної антиретровірусної терапії (АРТ) на виживання так і відсутність впливу АРТ на прогресування попередників анального раку. Показник захворюваності анальним раком, як повідомляється, становив 131 на 100 000 людино-років у ВІЛ-інфікованих чоловіків, які мали статеві стосунки з чоловіками у Північній Америці, і в діапазоні від 3,9 до 30 на 100 000 людино-років у жінок, які живуть з ВІЛ.^{31,32} Останній аналіз бази даних французьких лікарень щодо ВІЛ показав значно підвищений ризик анального раку у ЛЖВ, включаючи тих, хто перебував на лікуванні, та у яких кількість CD4+Т-клітин була високою.³³ Дані також показали зростання захворюваності на анальний рак в популяції ЛЖВ з часом. Однак, деякі дані свідчать про те, що тривала АРТ (>24 місяці) може бути пов'язана зі зниженням захворюваності на анальну інтраепітеліальну неоплазію високого ступеня (АІН).³⁴

Зниження ризику

Анальна інтраепітеліальна неоплазія (АІН) високого ступеня може бути попередником раку анального каналу³⁵⁻³⁸ і лікування АІН високого ступеня може запобігти його розвитку.³⁹ АІН можна визначити за допомогою цитології, тестування на ВПЛ, пальцевого ректального дослідження (DRE), аноскопії з високою роздільною здатністю та/або біопсії.^{40,41} Рівні спонтанної регресії АІН високого ступеня невідомі, а дані оцінки свідчать, що рівні прогресування АІН до раку можуть бути досить низькими.⁴²⁻⁴⁵ Однак, проспективне когортне дослідження 550 ВІЛ-позитивних пацієнтів показало, що рівень перетворення АІН високого ступеня в рак анального каналу становить 18% (7/38) при середньому періоді спостереження 2,3 роки, незважаючи на лікування.³⁸ У цьому дослідженні, скринінг призвів до виявлення АІН високого ступеня та/або раку анального каналу у 8% когорти.

Дані стандартного скринінгу щодо АІН у осіб з високим ризиком таких, як ЛЖВ, є суперечливими, оскільки відсутні РКД, які демонструють, що такі програми скринінгу є ефективними для зменшення захворюваності на рак анального каналу та

смертності, тоді як потенційні переваги є досить значними.⁴⁶⁻⁵² Систематичні огляди та мета-аналізи припускають, що анальна цитологія ефективна для виявлення АІН, особливо у осіб з високим ризиком.⁵³⁻⁵⁵ Більшість настанов на даний час не рекомендують скринінг на рак анального каналу, навіть у осіб з високим ризиком, або не вказують, що анальна цитологія може мати певну користь.^{51,56} Кілька настанов рекомендують скринінг на анальний рак за допомогою DRE у ЛЖВ.⁵⁷

Настанови щодо лікування АІН були розроблені кількома групами, включаючи Американське товариство хірургів товстої кишки та прямої кишки (ASCRS).^{51,56,58,59} Рекомендації щодо лікування сильно відрізняються, оскільки докази високого рівня в даній галузі обмежені.⁵⁸ Одне РКД за участю 246 ВІЛ-позитивних пацієнтів показало, що електрокоагулювання має кращий результат у порівнянні з застосуванням місцево іміквімоду та фторурацилу при лікуванні АІН загалом.⁶⁰ Підгрупа з періанальним АІН на противагу інтра-анальному АІН, як виявилось, краще реагує на іміквімод. Незалежно від лікування, частота рецидивів була високою та, ймовірно, потрібне ретельне спостереження. Велике поточне РКД фази III порівнює місцеве або аблятивне лікування з активним моніторингом у ЛЖВ з АІН високого ступеня.

ВПЛ імунізація

Чотиривалентна вакцина проти ВПЛ доступна і продемонструвала ефективність у запобіганні стійкій інфекції шийки матки ВПЛ-6, -11, -16, або -18, а також у запобіганні інтраепітеліальній дисплазії шийки матки високого ступеня, яка пов'язана з цими штамми вірусу.⁶¹⁻⁶³ Вакцина також продемонструвала ефективність у молодих чоловіків для профілактики уражень статевих органів, пов'язаних з інфекцією ВПЛ-6, -11, -16 або -18.⁶⁴ В нещодавньому додатковому дослідженні більшого подвійного сліпого дослідження оцінювалася ефективність вакцини для профілактики АІН та анального раку, пов'язаного з інфекцією ВПЛ -6, -11, -16 або -18 у ЧСЧ.⁶⁵ У цьому дослідженні 602 здорових чоловіків, що мають статеві стосунки з чоловіками, у віці від 16 до 26 років були рандомізовані для отримання вакцини або плацебо. При цьому у жодного з учасників жодної групи не розвинувся анальний рак протягом 3-річного періоду спостереження, було 5 випадків АІН ступеня 2/3, які пов'язані з одним із штамів вакцини у вакцинованій групі, і 24 такі випадки в групі плацебо в популяції за протоколом, що свідчить про ефективність 77,5% (95% ДІ, 39,6–93,3). Оскільки відомо, що АІН високого ступеня має здатність прогресувати до анального раку,³⁵⁻³⁷ ці результати передбачають, що використання чотиривалентної вакцини проти ВПЛ у чоловіків, що мають статеві стосунки з чоловіками, може зменшити ризик раку анального каналу в цій популяції.

Також доступна двовалентна ВПЛ вакцина проти ВПЛ -16 та -18.⁶⁶ У подвійному сліпому РКД пацієнток Коста Ріки, вакцина показала ефективність на рівні 83,6% проти початкової анальної інфекції ВПЛ-16/18 (95% ДІ 66,7–92,8).^{67,68} Вакцина також виявилася ефективною для профілактики внутрішньоепітеліальних

неоплазій шийки матки високого ступеня у молодих осіб.⁶⁹ Про вплив на передракові анальні ураження не повідомлялося.

Зараз також доступна 9-валентна вакцина проти ВПЛ, яка захищає від ВПЛ-6, -11, -16, -18, -31, -33, -45, -52 і -58.⁷⁰ Націлювання на додаткові штами у порівнянні з чотиривалентною вакциною має запобігти додатковим 464 випадкам анального раку щорічно.⁷¹ Ця вакцина порівнювалася з чотиривалентною вакциною в міжнародному, РКД фази ІІв – ІІІ, яке включало понад 14 000 пацієнток жіночої статі.⁷²

Дев'ятивалентна вакцина не поступалася чотиривалентній вакцині в утворенні антитіл до ВПЛ -6, -11, -16 і -18 та запобігала зараженню та захворюванню, пов'язаному з іншими штамами вірусу, включеними до вакцини. Розрахована ефективність 9-валентної вакцини склала 96,7% (95% ДІ, 80,9–99,8) для профілактики захворювання шийки матки, вульви або піхви високого ступеня, яке пов'язане з цими штамами.

Консультативний комітет з питань імунізації рекомендує регулярне застосування 9-валентної вакцини у дітей віком від 11 та 12 років, а також наздоганяючу вакцинацію у осіб до 26 років, які раніше не були вакциновані.⁷³⁻⁷⁶ Американська академія педіатрії погоджується з схемою вакцинації.⁷⁷ Американське товариство клінічної онкології (ASCO) оприлюднило заяву щодо вакцинації проти ВПЛ для профілактики раку з метою підвищення застосування вакцин.⁷⁸ У 2018 р. FDA розширило застосування 9-валентної вакцини, щоб охопити осіб віком від 27 до 45 років,⁷⁹ і консультативний комітет з питань імунізації прийняв рішення в 2019 році рекомендувати вакцинацію на основі спільного прийняття клінічних рішень для осіб цього вікового діапазону, які не вакциновані належним чином.

Анатомія/гістологія

Анальна ділянка складається з анального каналу та періанальної зони, таким чином анальний рак можна розділити на дві категорії. Анальний канал є більш проксимальним відділом анальної ділянки. 8-е видання настанови Американського об'єднаного онкологічного комітету (AJCC) зі стадіювання раку включає визначення раку анального каналу, як пухлин, які розвиваються зі слизової, які не можуть бути повністю візуалізовані під час обережного натискання на сідниці.⁸⁰ Відповідне визначення періанального раку – це пухлини, які 1) виникають всередині шкіри, дистальніше або у місці плоскостінного слизово-шкірного з'єднання; 2) можна повністю візуалізувати під час обережного натискання на сідниці; і 3) знаходяться в межах 5 см від ануса.⁸⁰ Існують інші визначення анального каналу (тобто функціональне/хірургічне; анатомічне; гістологічне), які базуються на певних фізичних/анатомічних розпізнавальних точках або гістологічних характеристиках.

Гістологічно слизова оболонка анального каналу переважно утворена плоским епітелієм, на відміну від слизової оболонки прямої кишки, яка вистелена залозистим епітелієм.^{15,81} Анальний край, з іншого боку, вкритий шкірою. За гістологічним визначенням найбільш верхня частина анального каналу - це 1-2 сантиметрова зона

між анальним та ректальним епітелієм, яка має ректальні, уротеліальні та плоскоклітинні гістологічні характеристики.^{15,81} Найнижча частина анального каналу, приблизно на краю анусу, відповідає ділянці, де слизова, вистелена видозміненим плоским епітелієм, переходить у вистелений епідермісом анальний край.

Анатомічний анальний канал починається з аноректального кільця і продовжується до краю анусу (тобто плоскоклітинного слизово-шкірного з'єднання з періанальною шкірою).⁸²

Функціонально анальний канал визначається м'язами сфінктера. Верхня межа функціонального анального каналу, що відділяє його від прямої кишки, визначається як верхня межа анального сфінктера, що пальпується, і пуборектальних м'язів аноректального кільця. Це приблизно від 3 до 5 см в довжину, а його нижня межа починається з краю анусу, найнижчий край м'язів сфінктера, що відповідає анальному отвору анусу.^{15,81,83} Функціональне визначення анального каналу в основному використовується в радикальному хірургічному лікуванні анального раку і використовується у цих настановах для диференціації між варіантами лікування. Анальний край починається з краю ануса і включає періанальну шкіру в радіусі 5-6 см від плоскоклітинного слизово-шкірного з'єднання.⁸¹ Пухлини можуть вражати, як анальний канал, так і анальний край.

Патоморфологія

Більшість первинних пухлин анального каналу мають плоскоклітинну гістологію.⁸¹ У другому виданні системи класифікації ВООЗ анальної карциноми позначено усі варіанти плоскоклітинної карциноми як клоакогенні та ідентифіковані підтипи як великоклітинний кератинізований, великоклітинний некератинізований (перехідноклітинний), або базалоїдний.⁸⁴ Повідомлялося, що плоскоклітинний рак в більш проксимальній ділянці анального каналу, імовірно, буде без ороговілості та менш диференційованим.¹⁵ Однак, терміни «клоакогенний», «перехідний», «з ороговілістю» та «базалоїдний» були видалені з третього та четвертого видань системи класифікації ВООЗ «карциноми анального каналу»,^{85,86} і всі підтипи були включені під єдиною загальною назвою «плоскоклітинна карцинома».^{80,85} Причини цієї зміни включають наступне: як клоакогенні (які іноді використовуються взаємозамінно з терміном «базалоїди»), так і перехідні пухлини зараз вважаються пухлинами без ороговілості; повідомлялося, що пухлини як з ороговілістю, так і без ороговілості мають подібний хід розвитку та прогноз;⁸⁵ і часто змішування різних типів клітин характеризує гістологічні зразки плоскоклітинної карциноми анального каналу.^{81,85,87}

У цих настановах не було проведено розрізнення між плоскоклітинними пухлинами анального каналу на основі типу клітин. Інші менш поширені пухлини анального каналу, які не були розглянуті у цих настановах, включають аденокарциноми в слизовій оболонці прямої кишки або анальних залозах, малоклітинну (анапластичну) карциному, недиференційований рак та меланому.⁸¹

Існує більша ймовірність, що будуть добре диференційовані періанальні плоскоклітинні карциноми та типи з ороговілістю великих клітин⁸⁸ на відміну від карцином анального каналу, але вони не охарактеризовані в настановах відповідно до типу клітини. Наявність шкірних придатків (наприклад, волосяних фолікулів, потових залоз) у періанальних пухлинах може відрізнити їх від пухлин анального каналу. Однак, не завжди можна розрізнити карциному анального каналу від періанальної плоскоклітинної карциноми, оскільки пухлини можуть вражати обидві ділянки.

Лімфатичний відтік від пухлин анального раку залежить від розташування пухлини в анальній ділянці: рак в періанальній шкірі та ділянці анального каналу, віддалений від зубчастої лінії, відводить лімфу переважно до поверхневих пахових вузлів.^{80,81} Лімфатичний відтік від пухлин біля зубчастої лінії та проксимальніше від неї спрямований у бік аноректальних, періректальних та паравертебральних вузлів і до деяких внутрішніх клубових лімфатичних вузлів. Більшість проксимальних пухлин мають лімфовідтік до періректальних вузлів та до нижніх брижових лімфатичних вузлів. Тому під час дистального анального раку з високою частотою діагностують метастази в пахові вузли. Оскільки лімфодренажні системи по всій довжині анального каналу не ізольовані одна від одної, також можуть виникати метастази в пахові вузли під час проксимального анального раку.⁸¹

Колегія американських патологів публікує протоколи патоморфологічного дослідження та повідомляє про анальні пухлини після видалення або трансабдомінальної резекції. Останні оновлення були зроблені в квітні 2020 року та лютому 2020 року відповідно.^{89,90}

Стадіювання

Система визначення стадій TNM раку анального каналу, яка розроблена AJCC, детально описана в настановах.⁸⁰ Оскільки дана настанова щодо первинного лікування раку анального каналу не передбачає хірургічного втручання, стадію більшості пухлин визначають клінічно з акцентом на розмірі первинної пухлини, що визначається шляхом безпосереднього обстеження та мікроскопічного підтвердження. Необхідна біопсія пухлини. УЗД прямої кишки для визначення глибини пухлинної інвазії не використовується при визначенні стадії анального раку (див. Клінічний прояв/оцінку нижче).

У минулому в цих настановах використовувалася система AJCC TNM раку шкіри для визначення стадій періанального раку, оскільки два типи раку мають схожу біологію. Проте 7-е видання керівництва AJCC зі стадіювання раку включало суттєві зміни до стадіювання плоскоклітинної карциноми шкіри,⁹¹ що робить його набагато менш відповідним для стадіювання періанального раку. Крім того, багато періанальних пухлин вражає анальний канал або їм передують передракові ураження високого ступеню анального каналу. Важливо перевірити на таке ураження анального каналу, особливо, якщо розглядається консервативне лікування (просто видалення). Багато пацієнтів, зокрема ЛЖВ, у значній мірі можуть

недоотримати лікування. З цих причин ці настанови використовують систему AJCC стадіювання раку анусу щодо пухлин анального каналу, так і щодо періанальних пухлин.

Прогноз анальної карциноми залежить від розміру первинної пухлини і наявності метастазів у лімфатичних вузлах.¹⁵ Відповідно до бази даних SEER,⁹² з 1999 - 2006 рр., 50% анальних карцином були локалізовані при первинній діагностиці; ці пацієнти мали 80%-рівень виживання протягом 5 років. Приблизно 29% пацієнтів мали анальну карциному, яка вже поширилася на регіональні лімфатичні вузли під час діагностики; ці пацієнти мали 60%-рівень виживання протягом 5 років. 12% пацієнтів, у яких були віддалені метастази, продемонстрували 30,5%- рівень виживання протягом 5 років.⁹² У ретроспективному дослідженні 270 пацієнтів, які проходили лікування раку анального каналу променевою терапією (RT) з 1980 - 1996 рр., одночасне метастазування у пахові вузли спостерігалось у 6,4% пацієнтів з пухлинами стадіювання T1 чи T2, та у 16% пацієнтів з пухлинами T3 або T4.⁹³ У пацієнтів при стадіюванні N2–3 виживання було пов'язане скоріше з T-стадією, ніж з залученням вузлів із відповідними показниками виживання протягом 5 років 72,7% та 39,9% у пацієнтів з пухлинами T1–T2 та T3–T4; проте кількість пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні, була невеликою.⁹³ Дослідження більш ніж у 600 пацієнтів з неметастатичною анальною карциномою з випробування 98-11 Радіологічної онкологічної групи (RTOG) також показало, що категорії пухлин та вузлів вплинули на клінічні результати, такі як загальну виживаність (OS), безрецидивну виживаність (DFS), та недостатність колостомії, з найгіршим прогнозом у пацієнтів з захворюванням T4,N0 та T3–4, N+.⁹⁴

Відповідно до 8-го видання настанови AJCC зі стадіювання раку, попередні категорії N2 і N3 за розташуванням метастазів в вузлах були видалені. Були визначені нові категорії N1a, N1b та N1c.

N1a являє собою метастазування в пахові, мезоректальні або внутрішні клубові вузли. N1b являє собою метастазування у зовнішні клубові вузли. N1c являє собою метастазування у клубові лімфовузли з будь-якими вузлами N1a.⁸⁰ Однак, початкова терапія раку анального каналу, зазвичай, не передбачає хірургічного втручання, а дійсний стан лімфатичних вузлів не можна точно визначити за допомогою клінічної та рентгенологічної оцінки. Тонкогольова аспіраційна біопсія (FNA) пахових вузлів може розглядатися, якщо підозрюється метастазування пухлини у ці вузли. У групі пацієнтів з раком анального каналу, які перенесли черевно-промежину екстирпацію прямої кишки (APR), відзначалося, що метастази в тазові лімфовузли часто були менше 0,5 см,⁹⁵ це свідчить про те, що, зазвичай, рентгенологічна оцінка за допомогою КТ та ПЕТ/КТ може бути недостовірною у визначенні ураження лімфатичних вузлів (обговорюється більш детально у розділі «Клінічні прояви/оцінка» нижче).

Класифікація стадій плоскоклітинного раку анального каналу за TNM (8-е видання 2017 рік) та стадії і прогностичні групи наведено в таблицях 2 та 3.

Таблиця 2. Класифікація стадій плоскоклітинного раку анального каналу за TNM (8-е видання 2017 рік)

| T Первинна пухлина | |
|--------------------------------------|---|
| TX | Первинна пухлина не може бути оцінена |
| T0 | Відсутні докази первинної пухлини |
| Tis | Ураження плоского епітелію високого ступеня злоякісності (раніше термін карцинома in situ, хвороба Боуена, анальне інтраепітеліальне новоутворення II-III, інтраепітеліальне новоутворення ануса високого ступеня злоякісності) |
| T1 | Пухлина розміром 2 см або менше |
| T2 | Пухлина розміром більше 2 см, але не більше 5 см |
| T3 | Пухлина розміром більше 5 см |
| T4 | Пухлина будь-якого розміру з інвазією в прилеглий орган(и), такі як піхва, уретра, сечовий міхур |
| N Регіонарні лімфатичні вузли | |
| NX | Регіонарні лімфатичні вузли неможливо оцінити |
| N0 | Немає метастазів в жодному з лімфатичних вузлів |
| N1 | Метастаз в паховий, мезоректальний або клубовий лімфатичні вузли |
| N1a | Метастаз в паховий, мезоректальний або клубовий лімфатичні вузли |
| N1b | Метастаз в зовнішні клубові лімфатичні вузли |
| N1c | Метастаз в зовнішні клубові лімфовузли з будь-якими N1a вузлами |
| M Віддалені метастази | |
| M0 | Віддалені метастази відсутні |
| M1 | Віддалений метастаз |

Таблиця 3. анатомічна стадія / прогностичні групи AJCC

| | T | N | M |
|---------------------|------------|-------------|----------|
| Стадія 0 | Tis | N0 | M0 |
| Стадія 1 | T1 | N0 | M0 |
| Стадія IIА | T2 | N0 | M0 |
| Стадія IIВ | T3 | N0 | M0 |
| Стадія IIIА | T1- T2 | N1 | M0 |
| Стадія IIIВ | T4 | N0 | M0 |
| Стадія III С | T3-T4 | N1 | M0 |
| Стадія IV | будь-яка T | будь-який N | M1 |

Прогностичні фактори

Багатоваріантний аналіз даних дослідження RTOG 98-11 показав, що чоловіча стать та метастази в лімфатичні вузли були незалежними прогностичними факторами DFS у пацієнтів з раком анального каналу, які отримували 5-фторурацил (5-FU), опромінення і мітоміцин або цисплатин.⁹⁶

Чоловіча стать, метастази в вузли, та розмір пухлини більше 5 см були незалежно прогностичними факторами для гіршої OS. Вторинний аналіз цього дослідження показав, що діаметр пухлини також може бути прогностичним фактором щодо частоти колостомії та часу до колостоми.⁹⁷ Ці результати узгоджуються з попередніми аналізами дослідження 22861 Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC), яке показало, що чоловіча стать, ураження лімфатичних вузлів та виразки на шкірі будуть прогностичними факторами гіршого виживання та місцевого контролю.⁹⁸ Аналогічно, нещодавно проведені багатоваріантні аналізи даних із дослідження анальної карциноми (ACT I) показали, що метастази в лімфатичні вузли та чоловіча стать є прогностичними показниками вищого локального регіонального ураження, смертності від анального раку та нижчої OS.⁹⁹

Дані свідчать про те, що ВПЛ- та/або p16-позитивний статус є прогностичним фактором покращеної OS у пацієнтів з анальною карциномою.¹⁰⁰⁻¹⁰³ У ретроспективному дослідженні 143 зразків пухлини, p16-позитивний статус був незалежним прогностичним фактором для OS (співвідношення ризиків 0,07; 95% ДІ, 0,01-0,61; P=0,016).¹⁰¹ Інше дослідження за участю 95 пацієнтів показало подібні результати.¹⁰⁰

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою мітоміцин в Україні зареєстрований, як субстанція для виробництва лікарських засобів.*

Лікування анальної карциноми

Клінічна презентація/оцінка

Приблизно 45% пацієнтів з анальною карциномою звертаються до лікаря з ректальною кровотечею, тоді як приблизно 30% мають або біль, або відчуття ректальної маси.¹⁵ Після підтвердження плоскоклітинного раку біопсією, рекомендації Ради Настанов NCCN з раку прямої кишки щодо клінічної оцінки пацієнтів з карциномою анального каналу або періанальної ділянки дуже схожий.

Група рекомендує ретельний огляд/оцінку, включаючи ретельне пальцеве ректальне дослідження, аноскопічне обстеження та пальпацію пахових лімфатичних вузлів з FNA та/або ексцизійною біопсією вузлів, які виявилися збільшеними при клінічному або рентгенологічному обстеженні. Оцінка лімфатичних вузлів тазу з КТ або МРТ тазу також рекомендується. Ці методи також можуть надати інформацію про те, чи пухлина залучає інші органи черевної порожнини/тазу, однак оцінка стадії

Т в основному проводиться шляхом клінічного обстеження. КТ сканування черевної порожнини також рекомендується для оцінки можливого поширення захворювання. Оскільки вени анального каналу є частиною венозної мережі, пов'язаної з системним кровообігом,⁸¹ КТ грудної клітки проводиться для оцінки метастазів в легені. Гінекологічний огляд, включаючи скринінг на рак шийки матки, показаний через асоціацію раку ануса та ВПЛ.¹³ Обговорення ризиків безпліддя та консультування щодо збереження фертильності, якщо це доцільно, слід проводити до початку лікування.

Якщо ВІЛ-статус пацієнта невідомий, слід проводити тестування на ВІЛ оскільки повідомлялося, що ризик розвитку раку анального каналу вищий у пацієнтів, які живуть з ВІЛ.¹⁷ Крім того, близько 13% людей у Сполучених Штатах, які інфіковані ВІЛ, не знають про свій статус інфікування,¹⁰⁴ і інфіковані особи, які не знають про свій ВІЛ-статус, не отримують необхідну їм клінічну допомогу для зменшення захворюваності та смертності, пов'язаної з ВІЛ і можуть неспівомо передавати ВІЛ.¹⁰⁵ Тестування на ВІЛ може бути особливо важливим у хворих на рак, оскільки ідентифікація ВІЛ-інфекції має потенціал покращення клінічних результатів.¹⁰⁶ Рекомендується пройти скринінг на ВІЛ усім пацієнтам в усіх закладах охорони здоров'я, якщо пацієнти не відмовляються від обстеження (відмова від скринінгу).¹⁰⁷

ПЕТ/КТ-сканування або ПЕТ/МРТ, якщо є, можна розглянути для верифікації стадії перед лікуванням. Повідомлялося, що ПЕТ/КТ-сканування є корисним при оцінці тазових лімфовузлів, навіть у хворих з нормальними розмірами лімфатичних вузлів на КТ.¹⁰⁸⁻¹¹³ Систематичний огляд і мета-аналіз семи ретроспективних і п'яти проспективних досліджень розрахували об'єднані оцінки чутливості і специфічності у виявленні ураження лімфатичних вузлів методом ПЕТ/КТ 56% (95% ДІ, 45%–67%) і 90% (95% ДІ, 86%–93%) відповідно.¹⁰⁹ Останній мета-аналіз 17 клінічних досліджень розрахував сукупну чутливість і специфічність у виявленні ураження лімфатичних вузлів за допомогою ПЕТ/КТ 93% і 76% відповідно.¹¹⁴ Використання ПЕТ або ПЕТ/КТ призвело до підвищення стадії у від 5% до 38% пацієнтів та зниження стадії у 8% до 27% пацієнтів. Ще один систематичний огляд і мета-аналіз виявили, що ПЕТ/КТ змінює стан вузлів та стадію TNM у 21% та 41% пацієнтів відповідно.¹¹⁵ Результати ПЕТ/КТ також можуть впливати на планування променевої терапії, оскільки систематичні огляди та мета-аналізи показали, що зміни плану лікування відбулися у 12% до 59% пацієнтів за результатами ПЕТ/КТ.^{114,116} Рада не вважає, що ПЕТ/КТ може замінити діагностичну КТ.

Відповідно до систематичного огляду та метарегресії пропорція пацієнтів з позитивними вузлами за результатами клінічної візуалізації до лікування збільшилася з 15,3% (95% ДІ, 10,5–20,1) у 1980 р. до 37,1% (95% ДІ, 34,0–41,3) у 2012 році ($P < 0001$), ймовірно, внаслідок збільшення використання більш чутливих методів візуалізації.¹¹⁷ Це збільшення позитивності лімфатичних вузлів асоціювалося з поліпшенням OS у обох групах пацієнтів як з позитивними, так і негативними лімфатичними вузлами. Оскільки пропорція пацієнтів з

захворюванням T3/T4 залишалася постійною і тому хвороба не діагностується на більш пізніх стадіях з часом, автори приписують покращені результати OS ефекту Вілла Роджерса: Середня виживаність обох груп збільшується, коли пацієнти з виживаністю гіршою за середню в групі з негативними вузлами переходять до групи з позитивними вузлами, в якій їх виживаність краща, ніж середня. Таким чином, виживаність людей не обов'язково покращилася з часом, навіть якщо середня виживаність кожної групи покращилася. Використовуючи змодельовані сценарії, робиться висновок, що фактичний показник справжньої позитивності вузла, ймовірно, становить менше 30%, що свідчить про те, що можливо деякі пацієнти неправильно класифікуються і отримують надлишкове лікування зі збільшенням використання високочутливих методів візуалізації.

Первинне лікування неметастатичного раку анального каналу

У минулому пацієнтів з інвазивним раком анального каналу стандартно лікували хірургічно методом, виконуючи черевно-промежинну екстирпацію прямої кишки; проте частота місцевих рецидивів була високою, 5-річна виживаність становила від 40% до 70%.¹⁵ У 1974 році Nigro та співавтори спостерігали повну регресію пухлини у деяких пацієнтів з раком анального каналу, які отримували передопераційне лікування одночасною хіміотерапією та опроміненням на основі 5-FU (хіміопроменева терапія), включаючи мітоміцин або порфіроміцин, що свідчить про те, що вилікувати карциному анального каналу можливо без операції та постійної колостоми.¹¹⁸ Подальші нерандомізовані дослідження з використанням подібних схем та різних доз хіміопроменевої терапії підтвердили цей висновок.^{119,120} Результати РКД, що оцінюють ефективність та безпеку застосування хіміотерапії з ПТ підтримують використання комбінованої терапії в лікуванні раку анального каналу.¹⁸ Було представлено резюме клінічних досліджень за участі пацієнтів з раком анального каналу,^{121,122} і кілька ключових досліджень обговорюються нижче.

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою порфіроміцин в Україні не зареєстрований.*

Хіміотерапія

Дослідження III фази, проведене EORTC, порівнювало використання хіміопроменевої терапії (5-FU плюс мітоміцин) з тільки ПТ при лікуванні раку анального каналу. Результати цього дослідження показали, що пацієнти у групі хіміопроменевої терапії (ХПТ) мали на 18% вищий рівень локального контролю на 5 році і на 32% довший інтервал без колостомії.⁹⁸ РКД АСТ I Координаційного комітету Сполученого Королівства з дослідження раку підтвердило, що ХПТ з 5-FU та мітоміцином була більш ефективною у контролі місцевого поширення, ніж тільки ПТ (відносний ризик, 0,54; 95% ДІ, 0,42-0,69; $P < 0,0001$), хоча істотних відмінностей в OS не спостерігалось на 3 році.¹²³ Нещодавно опубліковане дослідження зі

спостереження цих пацієнтів демонструє, що явна користь ХПТ залишається після 13 років, включаючи переваги у OS.¹²⁴ Середня виживаність становила 5,4 року в групі ПТ та 7,6 років у групі ХПТ. Також було скорочення ризику смерті від раку анального каналу (відносний ризик 0,67; 95% ДІ, 0,51-0,88; $P=0,004$). І навпаки, популяційний когортний аналіз придатних для лікування (віком >65 років або з прийнятною інвалідністю) пацієнтів з раком анального каналу I стадії не виявили різниці в OS, виживаності, спричиненої захворюванням, виживаності без колостоми або безрецидивної виживаності (БРВ) з ХПТ проти тільки ПТ після коригування за допомогою методів оцінки схильності.¹²⁵ Отже, це дослідження робить висновок, що тільки опромінення може забезпечити адекватні результати лікування онкологічного захворювання у ретельно відібраних пацієнтів з раком анального каналу I стадії, хоча важливо відзначити, що це дослідження не проводило різниці між раком анального каналу та періанальним раком. Поточна рекомендація NCCN *Рекомендації щодо первинного лікування раку анального каналу та Рекомендації щодо первинного лікування періанального раку* можна знайти нижче.

Кілька досліджень вивчали ефективність, безпеку та специфічність хіміотерапевтичних препаратів, що використовувались у схемах ХПТ для лікування раку анального каналу.^{96,126,128} У міжгруповому дослідженні фази III пацієнти, які отримували ХПТ з комбінацією 5-FU та мітоміцину, мали нижчу частоту колостомії (9% проти 22%; $P=0,002$) і вищу 4-річну безрецидивну виживаність (73% проти 51%; $P=0,003$) порівняно з пацієнтами, які отримували ХПТ з лікуванням лише 5-FU, що вказує на те, що мітоміцин є важливим компонентом ХПТ при лікуванні раку анального каналу.¹²⁷ Показники OS на 4 році були однаковими для двох груп, проте відображали здатність лікувати пацієнтів з рецидивом додатковою ХПТ або APR.

Капецитабін, пероральний препарат фторпіримідину, є альтернативою 5-FU при лікуванні раку товстої та прямої кишки.¹²⁸⁻¹³¹ Тому капецитабін оцінювався, як альтернатива 5-FU в схемах ХПТ для неметастатичного раку анального каналу.¹³²⁻¹³⁵ Ретроспективне дослідження порівнювало 58 пацієнтів, які отримували капецитабін, з 47 пацієнтами, які отримували інфузійний 5-FU; обидві групи також отримали мітоміцин та опромінення.¹³⁴ Не було виявлено істотних відмінностей у клінічній повній відповіді, 3-річному локорегіонарному контролі, 3-річній OS або виживаності без колостоми між двома групами пацієнтів. Інше ретроспективне дослідження порівнювало 27 пацієнтів, які отримували капецитабін з 62 пацієнтами, які отримували інфузійний 5-FU; як і в іншому дослідженні, обидві групи також отримували мітоміцин і опромінення.¹³³ Гематологічна токсичність 3/4 ступеня була значно нижчою в групі капецитабіну, при цьому не повідомлялось про онкологічні результати. Дослідження фази II показало, що ХПТ з капецитабіном і мітоміцином була безпечною і показала 6 місяців локально-регіонарного контролю 86% (95% ДІ, 0,72–0,94) у пацієнтів з локалізованим раком анального каналу.¹³⁶ Хоча дані для цієї схеми обмежені, рада рекомендує мітоміцин/капецитабін плюс опромінення як альтернативу мітоміцину/5-FU плюс опромінення раку анального каналу стадії I-III.

Цисплатин, як заміник 5-FU, оцінювали у дослідженні фази II, і результати свідчать про те, що цисплатин- та 5-FU-вмісна ХПТ може бути порівнянною для лікування місцево поширеного раку анального каналу.¹²⁶ Ефективність заміни мітоміцину цисплатином також була оцінена. У дослідженні фази III UK AST II порівнювали цисплатин з мітоміцином, а також розглянули ефект додаткової підтримуючої хіміотерапії після ХПТ.¹³⁷ У цьому дослідженні більше 900 пацієнти з нещодавно діагностованим раком анального каналу були випадково розподілені на первинне лікування 5-FU /мітоміцином або 5-FU/цисплатином з ПТ. Безперервний курс (тобто без перерви в лікуванні) опромінення 50,4 Гр проводили в обох групах, і пацієнти з кожної групи далі були рандомізовані для отримання двох циклів підтримуючої терапії з 5-FU та цисплатином або ніякої підтримуючої терапії. При спостереженні в середньому 5,1 року не було відмінностей у первинній кінцевій точці показника повної відповіді щодо порівняння ХПТ між групами або у первинній кінцевій точці виживаності без прогресування щодо порівняння підтримуючої терапії з її відсутністю. Крім того, вторинна кінцева точка, колостомія, не показала відмінностей ХПТ на основі хіміотерапевтичних компонентів. Ці результати показують, що заміна мітоміцину цисплатином при ХПТ не впливає на показники повної відповіді, як і призначення підтримуючої терапії не зменшує частоту рецидивів захворювання після первинної ХПТ у пацієнтів з раком анального каналу.

Цисплатин, як заміник мітоміцину при лікуванні пацієнтів з неметастатичним раком анального каналу також оцінений у міжгруповому РКД фази III RTOG 98-11. Також була оцінена роль індукційної хіміотерапії (ХТ). У цьому дослідженні 682 пацієнтам випадковим чином призначено отримання: 1) індукційного 5-FU плюс цисплатин на два цикли, за якими слідує одночасна ХПТ з 5-FU та цисплатином або 2) одночасної ХПТ з 5-FU та мітоміцином.^{96,138} Спостерігалася значна різниця у первинній кінцевій точці, 5-річній DFS на користь групи мітоміцину (57,8% проти 67,8%; $P=0,006$).¹³⁸ П'ятирічна OS була значно кращою у групі мітоміцину (70,7% проти 78,3, $P=0,26$).¹³⁸ Крім того, 5-річна виживаність без колостомії показала тенденцію в напрямку статистичної значущості (65,0% проти 71,9% $P=0,5$), знову ж таки, на користь групи мітоміцину. Оскільки дослідження RTOG 98-11 з двома групами відрізнялось щодо використання цисплатину чи мітоміцину при одночасній ХПТ а також включення індукційної ХТ у групі цисплатину, важко приписувати різницю через заміну цисплатину на мітоміцин або через використання індукційної ХТ.^{121,139} Однак, оскільки АСТ II продемонструвало, що дві схеми ХПТ є еквівалентними, деякі показали, що результати RTOG 98-11 свідчать про те, що індукційна хіміотерапія є напевно, шкідливо.¹⁴⁰

Результати ACCORD 03 також свідчать про те, що немає користі від курсу ХТ, проведеної перед ХПТ.¹⁴¹ У цьому дослідженні пацієнти з місцево поширеним раком анального каналу були рандомізовані для отримання індукційної терапії з 5-FU/цисплатином або без індукційної терапії з подальшою ХПТ (вони були далі

рандомізовані для отримання або не отримання додаткового бустерного опромінення). Не виявлено відмінностей у повній відповіді між пухлинами, частковій відповіді пухлини, 3-річній виживаності без колостомії, місцевому контролю, виживаності без несприятливих явищ або 3-річній OS. Після спостереження в середньому 50 місяців не спостерігалось ніяких переваг для індукційної ХТ (або додаткового бустерного опромінення), що узгоджується з попередніми результатами. Систематичний огляд РКД також не виявив користі від курсу індукційної ХТ.¹⁴²

Проте, нещодавній ретроспективний аналіз показує, що індукційна ХТ, що передує ХПТ, може бути корисною для підгрупи пацієнтів з раком анального каналу Т4.¹⁴³ П'ятирічна виживаність без колостомії була значно кращою у пацієнтів з Т4, які отримали індукційну терапію 5-FU/цисплатином порівняно з тими, хто не отримував (100% проти $38 \pm 16,4\%$, $P=0,006$).

Також досліджували комбінацію 5-FU, мітоміцину С і цисплатину у дослідженні фази II, але вона виявилася занадто токсичною.¹⁴⁴ Безпеку та ефективність капецитабіну/оксаліплатину з опроміненням для лікування локалізованого раку анального каналу визначали у дослідженні фази II, яке повідомило, що схема була безпечною, з багатообіцяючою ефективністю, хоча для підтвердження цих результатів потрібні додаткові дослідження.¹⁴⁵

Була зацікавленість щодо використання біологічних методів лікування раку анального каналу. Дослідження 3 фази досліджує використання ніволумабу, інгібітора PD-1, після комбінованого методу терапії раку анального каналу високого ризику.¹⁴⁶ Очікується, що в цьому випробуванні візьмуть участь 344 учасники і, як очікується, завершиться до кінця 2021 року.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ніволумаб в Україні не зареєстрований; міжнародна непатентована назва лікарського засобу мітоміцин С – мітоміцин.

Цетуксимаб є інгібітором рецептора епідермального фактора росту (EGFR), протипухлинна активність залежить від наявності *KRAS* дикого типу.¹⁴⁷ Оскільки мутації *KRAS* є дуже рідкісними при раку анального каналу,^{148,149} використання інгібітора EGFR, такого як цетуксимаб, вважається перспективним для дослідження. Дослідження фази II ESOG 3205 і дослідження СНІД Консорціуму злоякісності 045 оцінювали безпеку та ефективність цетуксимабу з цисплатином/5-FU та опромінення у імунокомпетентних (E3205) людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом (AMC045) з плоскоклітинним раком анального каналу.^{150,151} Результати досліджень E3205 та AMC045 були опубліковані у 2017 році. У аналіз *post hoc* E3205 3-річний рівень локальних невдач становив 21% (95% ДІ, 7%-26%) за оцінкою Каплана-Мейера.¹⁵⁰ Пов'язана зі схемою токсичність, була значимою, з токсичністю 4 ступеня у 32% досліджуваної популяції та трьома смертями, пов'язаними з лікуванням (5%).

В AMC045 показник 3-річних локально-регіонарних невдач склав 20% (95% ДІ, 10%-37%) за оцінкою Каплана-Мейера.¹⁵¹ Показники токсичності 4 ступеня та пов'язані з лікуванням показники були подібними до тих, що спостерігалися в E3205, 26% і 4% відповідно. Два інших дослідження, які оцінювали застосування цетуксимабу у цих станах також виявили, що він підвищує токсичність, включаючи фазу I дослідження цетуксимабу з 5-фторурацилом, цисплатином та опроміненням.¹⁵²

Дослідження ACCORD 16 фази II, призначене для оцінки рівня відповіді після ХПТ з цисплатином/5-FU та цетуксимабом було завершено раніше через занадто високі показники серйозних несприятливих явищ.¹⁵³ 15 пацієнтів з дослідження ACCORD 16 показали 4-річну безрецидивну виживаність 53% (95% ДІ, 28-79%) та 2 з 5 пацієнтів, які завершили заплановане лікування, мали місцево-регіонарний рецидив.¹⁵⁴

Таблиця 4. Режими хіміотерапії, що застосовуються у схемах системного лікування АК

| Режим хіміотерапії | Дозування | Особливості застосування |
|------------------------------|--|--|
| 5-ФУ + мітоміцин + ПТ | Безперервна інфузія 5-ФУ 1000 мг/м ² /добу внутрішньовенно, 1-й–4-й та 29-й–32-й дні Мітоміцин 10 мг/м ² внутрішньовенно болюсно 1й і 29-й дні | Одночасно з променевою терапією |
| 5-ФУ+мітоміцин+ ПТ | Безперервна інфузія 5-ФУ 1000 мг/м ² /добу внутрішньовенно, 1-й–4-й дні та 29-й–32-й дні Мітоміцин 12 мг/м ² на 1-й день (не більше 20 мг) | Одночасно з променевою терапією |
| 5-ФУ + цисплатин + ПТ | Цисплатин 75 мг/м ² 1-й день Безперервна інфузія 5-ФУ 1000 мг/м ² /добу внутрішньовенно 1-й–4-й дні | Повторювати кожні 4 тижні Одночасно з променевою терапією |
| Капецитабін + мітоміцин + ПТ | Капецитабін 825 мг/м ² перорально, 2 рази/добу, понеділок - п'ятниця, кожного дня, коли проводиться ПТ, протягом усього періоду проведення ПТ Мітоміцин 10 мг/м ² , 1-й та 29-й дні | 29 днів лікування |

| | | |
|------------------------------|---|------------------------------------|
| | Капецитабін 825 мг/м ² перорально, 2 рази/добу, 1-й–5-й дні щотижня x 6 тижнів Мітоміцин 12 мг/м ² внутрішньовенно болюсно, 1-й день | Одночасно з променевою терапією |
| Карбоплатин + паклітаксел | Карбоплатин при (площі під кривою) AUC 5 внутрішньовенно 1-й день Паклітаксел 175 мг/м ² внутрішньовенно 1-й день | Повторювати кожні 21 день |
| або | Карбоплатин при AUC 5 внутрішньовенно 1-й день Паклітаксел 80 мг/м ² внутрішньовенно 1-й, 8-й, 15-й дні | Повторювати кожні 28 днів |
| 5-ФУ + цисплатин | Цисплатин 60 мг/м ² 1-й день Безперервна інфузія 5-ФУ 1000 мг/м ² /добу внутрішньовенно 1-й– 4-й дні | Повторювати кожні 3 тижні |
| або | Цисплатин 75 мг/м ² 1-й день Безперервна інфузія 5-ФУ 750 мг/м ² /добу внутрішньовенно 1-й– 5-й дні | Повторювати кожні 4 тижні |
| mFOLFOX 6 | Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у день 1-й, Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у день 1-й, 5-ФУ 400 мг/м ² в/в болюс у день 1-й, з наступною безперервною інфузією 1 200 мг/м ² /доба x 2 днів (усього 2 400 мг/м ² упродовж 46–48 годин) | Повторювати кожні 2 тижні |
| Модифікована схема DCF | Доцетаксел 40 мг/м ² внутрішньовенно у 1-й день Цисплатин 40 мг/м ² внутрішньовенно у 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² /добу x 2 дні (всього 2400 мг/м ² протягом 46– 48 годин) | Повторювати кожні 2 тижні |
| FOLFCIS | Цисплатин 40 мг/м ² внутрішньовенно протягом | Повторювати кожні 2 тижні |

| | | |
|---------------|--|-------------------------------------|
| | 30 хвилин у 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² внутрішньовенно у 1-й день 5-ФУ 400 мг/м ² внутрішньовенно болюсно на 1-й день, потім 1000 мг/м ² /добу x 2 дні (всього 2000 мг/м ² протягом 46– 48 годин) у вигляді внутрішньовенної безперервної інфузії Цисплатин та кальцію фолінат призначаються одночасно | |
| Пембролізумаб | Пембролізумаб 200 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні або пембролізумаб 2 мг/кг внутрішньовенно кожні 3 тижні або пембролізумаб 400 мг внутрішньовенно кожні 6 тижнів | Повторювати кожні 3 або 6 тижнів |

Променева терапія

Перед початком ПТ пацієнтів слід проконсультувати щодо ризиків безпліддя та надати інформацію щодо зберігання сперми та яйцеклітини або тканини яєчника перед лікуванням. Крім того, пацієнтів слід проконсультувати щодо ризиків ранньої менопаузи, викликаної лікуванням, і зміни функції статевої системи.

Оптимальна доза та схема ПТ з приводу анального раку продовжують досліджуватися та оцінюватися у низці нерандомізованих досліджень. В одному дослідженні пацієнтів з анальним раком ранньої стадії (T1 або Tis), більшість пацієнтів ефективно лікувалися дозами ПТ від 40 до 50 Гр щодо уражень Tis та 50-60 Гр щодо уражень T1.¹⁵⁵ У іншому дослідженні, в якому більшість пацієнтів мали рак анального каналу II/III стадії, локальний контроль захворювання був вищим у пацієнтів, які отримували дози ПТ вище 50 Гр, ніж у тих, хто отримував нижчі дози (86,5% проти 34%, $P=0,012$).¹⁵⁶ У третьому дослідженні пацієнтів з пухлинами T3, T4 або з пухлинами з позитивними лімфовузлами дози ПТ ≥ 54 Гр, що призначалися з обмеженими перервами в лікуванні (<60 днів), асоціювалися з кращим локальним контролем.¹⁵⁷ Ефект подальшого підвищення дози опромінення оцінювали у дослідженні ACCORD 03, з первинною кінцевою точкою виживаності без колостомії через 3 роки.¹⁴¹ З більшою дозою опромінення більшої користі не спостерігали. Ці результати значною мірою підтверджуються попередніми результатами дослідження RTOG 92-08¹⁵⁸ і свідчать, що дози вище 59 Гр не дають додаткової користі пацієнтам з анальним раком. РКД фази 2 DECREASE (NCT04166318) наразі розглядає, наскільки добре діє ХПТ з нижчими дозами у порівнянні з ХПТ зі

стандартними дозами у пацієнтів з раком анального каналу I або ІА стадії.¹⁵⁹ Пацієнти у цьому дослідженні були рандомізовані на отримання 28 фракцій (стандартна доза) або 20 або 23 фракцій (деінтенсифікована доза) ПТ з модуляцією інтенсивності IMRT. Завершення дослідження очікується у 2025 році.

Є дані про те, що переривання лікування, як планові, так і через токсичність, пов'язану з лікуванням, може погіршити ефективність лікування.¹¹² У фазі II дослідження RTOG 92-08 запланована 2-тижнева перерва в ХПТ у пацієнтів з раком анального каналу була пов'язана зі збільшенням показників невдачі локального контролю та нижчою виживаністю без колостоми порівняно з пацієнтами, які мали перерви в лікуванні лише через важку шкірну токсичність,¹⁶⁰ хоча дослідження не було розроблене для цього конкретного порівняння. Крім того, завдяки відсутності запланованої перерви в лікуванні у дослідженні АСТ II досягнуто щонайменше частково високих показників виживаності без колостомії (74% через 3 роки).¹³⁷ Хоча результати цих та інших досліджень підтверджують переваги ХПТ з коротшими перервами¹⁶¹⁻¹⁶³ у лікуванні, необхідні у близько 80% пацієнтів оскільки токсичність, пов'язана з ХПТ є поширеною.¹⁶³ Наприклад, повідомлялося, що у третини пацієнтів, які отримували первинну ХПТ з приводу раку анального каналу при дозах ПТ 30 Гр, через 3 тижні розвивається гострий анопроктит і дерматити промежини зі збільшенням від половини до двох третин пацієнтів при дозах ПТ від 54 до 60 Гр, призначених через 6-7 тижнів.⁸¹

Деякі з повідомлених пізніх побічних ефектів ХПТ включають збільшення частоти тенезмів та актів випорожнення, хронічний дерматит промежини, диспареунію та імпотенцію.^{164,165} У деяких випадках можуть виникнути такі важкі пізні ускладнення ПТ як виразка анального каналу, стеноз та некроз, які вимагають хірургічного втручання, включаючи колостомію.¹⁶⁵ Крім того, результати ретроспективного когортного дослідження даних з реєстру SEER показало, що ризик виникнення переломів кісток таза у 3 рази вищий у пацієнтів жіночої статі старшого віку, які проходять ПТ з приводу раку анального каналу, порівняно з пацієнтами жіночої статі старшого віку, які не отримували ПТ.¹⁶⁶

Все більше літератури свідчить про те, що токсичність можна знизити із застосуванням передових методів опромінення.^{112,167-177} Променева терапія з модуляцією інтенсивності (IMRT) використовує детальне формування променю до досягнення цільового обсягу з обмеженням впливу на здорові тканини.¹⁷⁶ Численні пілотні дослідження продемонстрували зниження токсичності при підтримці локального контролю за допомогою IMRT. Наприклад, у перехресному багаточетровому дослідженні 53 пацієнтів з раком анального каналу, які отримували одночасно хіміотерапію 5-FU/мітоміцин та IMRT, порівнювали з пацієнтами групи, яка отримувала 5-FU/мітоміцин в РКД RTOG 98-11, в якому використовували стандартну 3-D ПТ, показники 3/4 ступеня дерматологічної токсичності становили 38%/0% у пацієнтів, які отримували IMRT порівняно з 43%/5% у тих, хто отримував стандартну ПТ.^{96,176} Жодного зниження ефективності лікування або місцевого контролю з використанням IMRT не спостерігалось, хоча

малий розмір вибірки і коротка тривалість спостереження обмежують висновки, зроблені з такого порівняння. В одному ретроспективному порівнянні IMRT зі стандартною променевою терапією, IMRT була менш токсичною і показала кращу ефективність з 3-річною OS, місцевим контролем та виживаністю без прогресування.¹⁷⁸ У більшому ретроспективному порівнянні, жодних значущих відмінностей у локальній безрецидивній виживаності, виживаності без віддалених метастазів, виживаності без колостомії та OS на 2 році не спостерігалось між пацієнтами, які отримували IMRT, та пацієнтами, хто отримував 3-D стандартну ПТ, незважаючи на те, що група IMRT мала вищу середню N стадію.¹⁷⁹

Дослідження RTOG 0529 - проспективне клінічне дослідження, яке досліджувало, чи DP-IMRT/5-FU/мітоміцин може зменшити показники несприятливих явищ з боку шлунково-кишкового тракту та несприятливих явищ з боку сечостатевої системи порівняно з пацієнтами, які отримували стандартну ПТ/5-FU/мітоміцин з дослідження RTOG 98-11. Це дослідження не відповідає своїй первинній кінцевій точці зниження ступеня 2+ комбінованих несприятливих подій з боку сечостатевої системи та шлунково-кишкового тракту на 15% порівняно зі стандартним опроміненням у дослідженні RTOG 98-11.¹⁸⁰ З 52 оцінюваних пацієнтів комбіноване гостре несприятливе явище ступеня 2+ склало 77%; у RTOG 98-11 цей показник також становив 77%. Проте, були помітні значні зниження несприятливих явищ 2+ ступеня гематологічних явищ (73% проти 85%; $P=0,032$), 3+ ступеня шлунково-кишкових явищ (21% проти 36%; $P=0,008$) та дерматологічних явищ ступеня 3+ (23% проти 49%; $P<0,0001$). Згодом були повідомлені довгострокові результати та токсичність у пацієнтів з раком анального каналу, які отримували DP-IMRT відповідно до RTOG 0529.¹⁸¹ З 99 відповідних пацієнтів, 92% пацієнтів мали клінічно повну відповідь після спостереження в середньому 49 місяців. Чотирирічна OS склала 85,5%, а 4-річна OS без подій становила 75,5%. Показник ступеня ≥ 2 негематологічної пізньої токсичності становив 15%.

Ретроспективне когортне дослідження 2014 з базою даних SEER-Medicare показало, що IMRT асоціюється з більшими витратами, ніж 3-D конформне опромінення (середня загальна вартість, 35 890 доларів США проти 27 262 доларів; $P<0,001$), але незаплановані витрати на використання медичної допомоги (тобто госпіталізація та відвідування відділення невідкладної допомоги) вищі у тих, хто отримував конформне опромінення (медіана 711 доларів США проти 4957 доларів США через 1 рік; $P=0,02$).¹⁸²

Рекомендації щодо доз ПТ дотримуються техніки багатьох ділянок, використовуваних у дослідженні RTOG 98-11.⁹⁶ ПЕТ/КТ слід розглядати для планування лікування.¹⁸³ Усі пацієнти повинні отримувати мінімальну дозу ПТ 45 Гр на первинне вогнище. Рекомендована початкова доза ПТ становить 30,6 Гр на таз, анальний канал, промежину та пахові лімфовузли; необхідно спробувати зменшити дозу на голівки стегнових кісток. Зменшення розмірів поля від верхньої межі та негативних пахових лімфовузлів рекомендується після отримання 30,6 Гр і 36 Гр відповідно. Для пацієнтів, у яких лікування проводиться з використанням передньо-

задньої–задньо-передньої методики опромінення, а не багатопільної методики, доза на латеральну пахову область повинна бути доведена до мінімальної дози 36 Гр за допомогою бусту, що відповідає виходу задньо-переднього поля підсилення переднього електрона, що відповідає виходу з поля. Пацієнти з захворюванням клінічно стадіюються як з позитивними вузлами або T2-T4 повинні отримати додатковий буст - на 9-14 Гр. Консенсус експертів полягає в тому, що IMRT є кращою в порівнянні з 3-D конформною ПТ при лікуванні раку анального каналу.¹⁸⁴ IMRT вимагає спеціальних знань та ретельного націленого плану, щоб уникнути зниження локального контролю через упущення меж пухлини.¹¹² Клінічні цільові об'єми при раку анального каналу, використані у дослідженні RTOG 0529, були детально описані.¹⁸⁴ Також див. <https://www.nrgoncology.org/Portals/0/Scientific%20Program/CIRO/Atlases/AnorectalContouringGuidelines.pdf> для отримання додаткової інформації з атласу контурів, визначених RTOG.

Для нелікованих пацієнтів з синхронними локальним та метастатичним захворюванням ХПТ можна розглядати для локального контролю, як описано в цій настанові. З приводу рецидиву в первинній пухлині або вузлах після попередньої ХТ, якщо можливо, слід провести операцію, а якщо ні, паліативну ХТ можна розглядати на основі симптомів, ступеня поширеності рецидиву і попереднього лікування.

ПРИНЦИПИ ПРОВЕДЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ АК

Загальні принципи

У випадку лікування анальної карциноми променева терапія модульованої інтенсивності (Intensity-Modulated Radiation Therapy, далі – IMRT) має перевагу перед 3D конформною променевою терапією (далі - 3D-CRT). IMRT потребує досвіду та ретельного конструювання цілі, щоб уникнути зменшення місцевого контролю через так зване «невлучення у ціль».

Під час лікування за допомогою IMRT та стереотаксичної променевої терапії тіла (Stereotactic body radiation therapy, далі - SBRT)) слід регулярно використовувати променеву терапію з візуальним контролем (Image-Guided Radiation Therapy, далі - IGRT) з рентгенограмами в кіловольтах (кВ) або конусно-променеву комп'ютерну томографію (cone-beam CT, далі СВСТ). Розглянути можливість проведення стереотаксичної променевої терапії (далі – SBRT) для пацієнтів з олігометастатичною хворобою.

Інформація про лікування

Моделювання

Після клінічного та радіологічного визначення стадії для планування променевого лікування проводиться КТ-моделювання. За наявності, ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ під час симуляції можуть бути корисним для визначення місцевих та регіональних цільових структур. Моделювання лікування пацієнтів можна

проводити в положенні лежачи на спині або животі, і кожен підхід у відповідних клінічних умовах має переваги. Положення лежачи на животі з фальшивою стільницею дозволяє краще уникати рухів тонкого кишечника і може бути корисним для людей з ураженням тазових лімфатичних вузлів. Положення на спині, зазвичай, є більш відтворюваним з меншою мінливістю позиції, що потенційно дозволяє зменшити границі планованого цільового об'єму (Planning Target Volume, далі – PTV) і отримати менші поля, що опромінюються. У пацієнтів, як правило, проводять моделювання плану лікування анального раку за допомогою IMRT в положенні лежачи на спині із злегка відведеними ногами з напівжорсткою іммобілізацією на вакуумному матраці. Пацієнтам рекомендується підтримувати повний сечовий міхур під час симуляції та лікування.

У чоловіків зовнішні статеві органи, як правило, розташовані нижче, тому їх укладка легко відтворювана. У жінок може бути встановлений вагінальний розширювач, щоб допомогти оконтурити геніталії та змістити вульву та нижню частину піхви від первинної пухлини. Рентгенівський маркер слід розмістити по краям ануса, а ураження шкіри періанальної ділянки можна окреслити за допомогою рентгенопрозорих катетерів. Під час симуляції для окреслення пухлини може бути корисним встановити катетер з контрастним засобом для ректального введення в анальний канал.

У пацієнтів з адекватною функцією нирок контрастний засіб для внутрішньовенного введення полегшує ідентифікацію тазових та пахових судин (що близько розташовані до ділянок вузлів, що представляють ризик). Контрастний засіб для орального введення визначає тонку кишку, як структуру, впливу на яку слід уникати, як на здорові структури) під час планування лікування. У випадку пухлин, що вражають шкіру періанальної ділянки або поверхневі пахові вузли, має бути застосований болус, що є необхідним для адекватного визначення дози, якщо треба, слід розмістити болус для адекватного визначення дози для макроскопічного захворювання у цих зонах. Рутинне застосування болусу може не знадобитися, оскільки тангенційний ефект IMRT може мінімізувати пошкодження шкіри. У ситуаціях, коли адекватне дозування поверхневих мішеней не визначено, діодна дозиметрія *in vivo* з першою часткою лікування першою лікувальною фракцією може забезпечити відповідну дозу на поверхні шкіри.

Визначення цільового об'єму

Загальний об'єм пухлини (Gross Tumor Volume, далі - GTV) повинен включати усю первинну пухлину і уражені лімфатичні вузли, використовуючи інформацію, отриману під час фізичного огляду, ендоскопічні (висновки) результати, діагностичну візуалізацію та симуляційне дослідження для планування з метою визначення контурів. Клінічний цільовий об'єм (Clinical Tumor Volume, далі - CTV) має включати GTV плюс зони ризику мікроскопічного поширення від первинної пухлини та лімфатичні вузли зони ризику. Якщо первинну пухлину неможливо

визначити за наявною інформацією (наприклад, після місцевого висічення), можна використовувати анальний канал, як заміну мішень.

В усіх пацієнтів слід проводити рутинне опромінення тазових та пахових лімфовузлів.

У разі використання IMRT здійснюється контурування окремого CTV об'єму для кожного рівня запланованої дози лікування. Один із підходів полягає у визначенні трьох рівнів: (загальний об'єм ураження, вузловий об'єм з високим ступенем ризику ураження (включаючи загальний об'єм ураження) та вузловий об'єм з низьким ступенем ризику ураження (включаючи загальний об'єм ураження) тільки макроскопічний об'єм захворювання, факультативний вузловий об'єм високого ризику (включаючи макроскопічний об'єм захворювання) та факультативний вузловий об'єм низького ризику (включаючи макроскопічний об'єм захворювання). Ці об'єми визначаються наявністю або відсутністю пухлини на підставі фізикального обстеження, біопсії, діагностичних досліджень та дослідження планування, а також ризиком поширення на вузли залежно від стадії пухлини на момент первинного обстеження. При визначенні CTV (клінічного цільового об'єму) макроскопічного захворювання навколо первинної пухлини слід використовувати межу приблизно 2,5 см навколо GTV з ручним коригуванням (налаштуванням), щоб уникнути м'язової або кісткової тканини з низьким ризиком інфільтрації пухлиною. Для визначення CTV макроскопічного захворювання навколо уражених вузлів, слід розширити межі на 1 см поза межами контуру ураженого лімфовузла з ручним редагуванням, щоб виключити ділянки з низьким ризиком інфільтрації пухлиною.

Вузлові ділянки, що становлять ризик, включають мезоректальні, пресакральні, внутрішні та зовнішні клубові та пахові вузли. Мезоректальний об'єм охоплює пряму кишку та навколишню лімфатичну тканину. Пресакральний вузловий об'єм, зазвичай, визначається, як приблизно 1 сантиметрова смужка над переднім крижовим виступом. Для контурування внутрішніх і зовнішніх клубових вузлів рекомендується загалом контурувати клубові артерії і вени, захоплюючи ділянку навколо шириною приблизно 0,7 см (1–1,5 см спереду на зовнішніх клубових судинах) для включення прилеглих лімфатичних вузлів. Для того, щоб включити обтураторні лімфатичні вузли, зовнішній і внутрішній контури клубового об'єму повинні з'єднуватися паралельно боковій стінці таза. Об'єм пахового вузла виходить за межі зовнішнього клубового контуру вздовж стегнової артерії приблизно від верхнього краю верхньої гілки лобкової кістки до приблизно 2 см каудально до сафенофеморального артеріального з'єднання. Об'єм пахового вузла повинен бути контурований, як відсік із загальними полями. Медіальна та латеральна межі можуть визначатися довгим привідним та кравецьким м'язом відповідно.

Визначення об'єму мішені

Вузловий об'єм з високим ступенем ризику ураження зазвичай включає CTV

плюс усі мезоректальні, пресакральні вузли та двосторонні внутрішні і зовнішні клубові лімфатичні вузли, нижчі за крижово-клубовий суглоб. У пацієнтів із макроскопічним ураженням пахових вузлів, двостороннє або одностороннє пахові вузли можуть бути включені до вузлового об'єму з високим ступенем ризику ураження. Вузловий об'єм з низьким ступенем ризику ураження повинен включати СТВ макроскопічного захворювання, СТВ факультативного об'єму вузлів високого ризику, а також пресакральних, двосторонніх внутрішніх та зовнішніх клубових вузлів вище нижньої межі крижово-клубового суглобу до біфуркації внутрішніх і зовнішніх клубових судин приблизно на рівні місця з'єднання тіл хребців L5/S1. Якщо немає очевидного ураження двосторонніх пахових вузлів, вони входять до вузлового об'єму з низьким ступенем ризику.

РТV має враховувати рух органів і пацієнта, а також неточності в налаштуванні променю і позиції пацієнта. Розширення РТВ зазвичай становить приблизно 0,5–1,0 см залежно від використання візуального контролю та практики лікаря щодо схеми лікування для кожного визначеного СТВ. З огляду на відмінності у наповненні сечового міхура та прямої кишки, у цих областях застосовується більш велика межа від СТВ до РТВ. Ці об'єми можуть бути відредаговані вручну, щоб обмежити поверхню шкіри для планування лікування.

Призначення дози

При плануванні лікування дози IMRT, зазвичай, призначаються для РТВ. Дозу радіації, необхідну для лікування патологічного процесу, екстраполюють з історичних досліджень, які показують чудові показники контролю при одночасному опроміненні та хіміотерапії. Зазвичай призначена доза змінюється в залежності від розміру пухлини та ризиком мікроскопічного поширення в факультативні вузлові ділянки. Один з підходів «техніки зменшення поля» полягає в тому, що у разі РТВ факультативного об'єму вузлів низького ризику зазвичай призначається доза 30,6 Гр сумарно з добовою фракцією 1,8 Гр. У разі РТВ факультативного об'єму вузлів високого ризику послідовно призначається додаткові 14,4 Гр для досягнення загальної встановленої дози 45 Гр з добовою фракцією 1,8 Гр. Для уражень категорії T1–2 із залишковими явищами хвороби після застосування дози 45 Гр, уражень категорії T3–4 або уражень N1 знову послідовно призначають додаткові 5,4–14,4 Гр з добовими фракціями 1,8–2 Гр для РТВ об'єму макроскопічного захворювання (загальна доза 50,4–59,4 Гр).

Підхід до опромінення залежить від загального стану пацієнта та ступеня метастатичної хвороби. Якщо загальний стан пацієнта задовільний, а метастатичне ураження обмежене, проводиться променева терапія 45–54 Гр для первинної пухлини та уражених тазових ділянок, згідно з планами режиму на основі платини.

У разі олігометастазів у печінку низького об'єму схема дозування SBRT після застосування системної терапії може бути доцільною залежно від реакції. Якщо метастатична хвороба є поширеною, а тривалість життя обмежена, слід розглянути інший графік і дозу опромінення, знову ж таки, згідно з планами для

схеми комбінованого застосування 5-ФУ/цисплатину або схеми на основі платини.

Дози для планування цільових об'ємів лікування первинної пухлини та лімфатичних вузлів зазначені в таблиці 5.

Таблиця 5. Визначення дози для планування цільових об'ємів лікування первинної пухлини та лімфатичних вузлів

| Стадія за TNM-класифікацією | RTV доза для лікування первинної пухлини | RTV доза для лікування лімфатичних вузлів |
|--------------------------------|--|---|
| T2, N0 | 50,4 Гр (28 фракцій по 1,8 Гр/фракцію) | 42 Гр (28 фракцій по 1,5 Гр/фракцію) |
| T3–4, N0 | 54 Гр (30 фракцій по 1,8 Гр/фракцію) | 45 Гр (30 фракцій по 1,5 Гр/фракцію) |
| T будь-яка, N + (≤ 3 см) | 54 Гр (30 фракцій по 1,8 Гр/фракцію) | 50,4 Гр (30 фракцій по 1,68 Гр/фракцію) |
| T будь-яка, N + (> 3 см) | 54 Гр (30 фракцій по 1,8 Гр/фракцію) | 54 Гр (30 фракцій по 1,8 Гр/фракцію) |

Призначення дози

Звичайним сценарієм рецидиву захворювання є рецидив у первинному вогнищі або лімфатичних вузлах після попереднього застосування променевої та хіміотерапії. У цих умовах, якщо можливо, слід провести хірургічне втручання, а якщо ні, можна розглянути паліативну променевою терапію та хіміотерапію на основі симптомів, ступеня рецидиву та попереднього лікування. Техніка та дози променевої терапії залежать від дозування та техніки попереднього лікування. У випадку призначенні лише паліативного лікування можна розглянути дози від 20–25 Гр за 5 фракцій до 30 Гр за 10 фракцій. Також можна розглянути застосування SBRT для лікування рецидиву у первинному вогнищі або вузлах в умовах метастатичного захворювання невеликого об'єму.

Критичні органи (Organs at risk, далі - OARs) та обмеження IMRT

Важливо точно визначити критичні органи OARs, щоб доза для цих структур була мінімізована під час лікування. При анальному раку методи 2D- і 3D-планування лікування мають обмеження у своїй здатності зберегти більшість нормальних тканин тазу через розташування мішені. При застосуванні дози IMRT для тонкої кишки, сечового міхура, кісток тазу або стегнової кістки та зовнішніх

статевих органів можна відкоригувати та звести до мінімуму, незважаючи на безпосередню близькість цих органів до цільових об'ємів. Під час контурування цих структур, як правило, найкраще відмежувати нормальні тканини на осьовій КТ принаймні на 2 см вище і нижче PTV. Контрастний засіб для орального введення допомагає окреслити тонку кишку. Хоча є значні відмінності в тому, як контурувати тонку кишку, один з підходів тягне за собою контурування всього об'єму перитонеальної порожнини, в якому тонка кишка може рухатися. Як і з факультативним окресленням об'єму вузлів, контурні атласи пропонують належні ефективні вказівки щодо визначення критичних органів OARs. Після того, як OARs були ідентифіковані, головною метою планування IMRT є обмеження дії дози на ці структури без шкоди для охоплення PTV. Ступінь, у якому можна уникнути OARs, значною мірою залежить від локалізації та ступеня ураження пухлини на момент встановлення діагнозу, а також від ступеня розташування кишечника у малому тазу і анатомії даної людини.

З огляду на варіабельність пацієнтів стосовно розташування OARs та ділянок ураження пухлиною, практичні рекомендації щодо обмеження дози є складними. При пухлинах без макроскопічного ураження вузлів часто можна ще більше обмежити дози для OARs. У таблиці 6 надається опис обмежень дози опромінення критичних органів.

Таблиця 6. Обмеження доз для IMRT з розподілом доз для здорових тканин

| Орган | Доза (Гр) на рівні <5% об'єма | Доза (Гр) на рівні <35% об'єма | Доза (Гр) на рівні <50% об'єма |
|---|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Тонка кишка ^{*,†} | 45 (<20 куб. см) | 35 (<150 куб. см) | 30 (<200 куб. см) |
| Головки стегнової кістки* | 44 | 40 | 30 |
| Клубовий гребінь | 50 | 40 | 30 |
| Зовнішні статеві органи | 40 | 30 | 20 |
| Сечовий міхур | 50 | 40 | 35 |
| Товста кишка [†] | 45 (<20 куб. см) | 35 (<150 куб. см) | 30 (<200 куб. см) |
| Органи перелічені в порядку зниження пріоритету. * Призначені критерії для значних і незначних відхилень розглядалися як частина вторинної кінцевої точки дослідження доцільності. † Обмеження дози залежать від абсолютного об'єму замість % об'єму. | | | |

Підтримуюча терапія

Слід розглянути питання застосування у пацієток вагінальних розширювачів та проінформувати їх про симптоми вагінального стенозу.

Пацієнтки повинні отримати консультації щодо сексуальної дисфункції та ризику безпліддя та отримати інформацію про банк ооцитів, яйцеклітин або оваріальної тканини перед лікуванням.

Пацієнтів-чоловіків слід проконсультувати щодо сексуальної дисфункції та ризику безпліддя та надати інформацію щодо банку сперми.

Хірургічне лікування

Локальне видалення раку анального каналу використовується у двох ситуаціях. Перша – з приводу поверхнево-інвазивного раку анального каналу, який визначається як такий, що був повністю видалений, з інвазією ≤ 3 мм базальної мембрани та максимальне горизонтальне поширення ≤ 7 мм (T1, NX).¹⁸⁵ Такі ураження спостерігаються частіше, оскільки скринінг на рак анального каналу у популяції високого ризику стає все більш поширеним. Ці ураження часто повністю висікаються під час біопсії і локальна хірургічна резекція з негативними межами може бути адекватним лікуванням. В ретроспективному дослідженні описані характеристики, лікування та результати у 17 пацієнтів з повністю висіченим інвазивним раком анального каналу, 7 з яких відповідали критеріям класифікації як поверхнево-інвазивні.¹⁸⁶ Пацієнти з позитивними межами (≤ 2 мм раку анального каналу та < 1 см періанального раку) отримували місцеве опромінення, і усі пацієнти були під спостереженням. Після спостереження в середньому 45 місяців, ніяких відмінностей не було виявлено у показниках 5-річної OS (100% для всієї когорти) або 5-річної безрецидивної виживаності (87% для всієї когорти) між групами з поверхнево інвазивним і інвазивним раком анального каналу.

Локальне видалення також використовується з приводу T1, N0, добре диференційованого періанального раку або періанального раку T2,N0, який не уражає сфінктер (також див. *Рекомендації щодо первинного лікування періанального раку*, нижче). У цих випадках рекомендується запас меж в 1 см. Ретроспективне когортне дослідження, яке включало дані 2243 дорослих з Національної бази раку з діагнозом раку анального каналу T1, N0 з 2004 по 2012 роки виявило, що використання місцевого висічення у цій популяції збільшилося з часом (17,3% у 2004 році до 30,8% у 2012 році; $P < 0,001$).¹⁸⁷ Значної різниці в 5-річній OS не спостерігалось на основі стратегії лікування (85,3% для місцевого висічення; 86,8% для ХПТ; $P = 0,93$).

Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки (APR) зарезервована для лікування місцевого рецидиву або стійкого захворювання (див. *Лікування локально прогресуючого або рецидиву раку анального каналу*, нижче).

Локальне видалення:

Поверхнево-інвазивна плоскоклітинна карцинома

Для повністю видаленого анального раку (видаленого під час біопсії) з інвазією базальної мембрани ≤ 3 мм та максимальним горизонтальним поширенням ≤ 7 мм, локальна хірургічна резекція з негативними краями є адекватним лікуванням;

Періанальний рак

у випадку T1, N0, помірно або високодиференційований або селективний T2N0 плоскоклітинний рак періанальної області може бути адекватно лікований шляхом локального видалення з краями 1 см.

Можливо розглянути місцеве видалення окремих менших уражень T2:

- якщо пухлина утворює дискретне ураження, що виникає з періанальної шкіри, яке чітко відокремлене від анального каналу;
- якщо видалення з негативним краєм може бути виконано без порушення роботи сусідніх м'язів сфінктера;
- якщо немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів.

Принципи радикального хірургічного лікування АК

Локальний рецидив/персистенція

Черевно-промежинна екстирпація (далі - ЧПЕ) прямої кишки основний вид радикального хірургічного лікування. Радикальне хірургічне лікування показане у випадках місцево прогресуючого та рецидивуючого раку анального каналу або за наявності резидуальної пухлини після неoad'ювантною ХПТ.

Загальні принципи ЧПЕ подібні до принципів, що застосовуються у разі лікування раку дистальної частини прямої кишки та включають виконання тотальної мезоректумектомії. Пацієнтам, яким планується формування термінальної колостоми, необхідно надавати Пам'ятку для пацієнтів, що мають колостому або ілеостому, що наведена у додатку 2 до цього УКПМД.

Черевно-промежинна екстирпація для анального раку може вимагати наявності більш широких латеральних країв резекції.

Через потребу в опроміненні промежини у пацієнтів погано загоюється рана промежини, тому вони можуть отримати користь від використання для реконструкції промежини тканинними клаптями, такими як вертикальний шкірно-м'язовий клапот (з або без використання прямого м'язу живота) або локальні шкірно-м'язові клапті.

Рецидив в пахових лімфовузлах:

Пацієнтам, які вже отримали ПТ на пахову ділянку, слід провести лімфодисекцію пахових лімфовузлів.

Видалення пахових лімфатичних вузлів можна проводити з або без ЧПЕ залежно від того, чи є захворювання ізольованим чи поєднане з рецидивом/персистуючою хворобою у ділянці первинного ураження.

Лікування раку анального каналу у пацієнтів, які живуть з ВІЛ/СНІДом

Як обговорювалося вище (див. *Фактори ризику*), повідомлялося, що люди, які живуть з ВІЛ/СНІДом, мають підвищений ризик розвитку раку анального

каналу.^{18,27-30} Деякі дані свідчать про те, що АРТ може асоціюватися зі зниженням захворюваності високого ступеня АІН та його прогресування до раку анального каналу.^{34,188} Однак, захворюваність у людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом не зменшилася через деякий час.^{26,28,30,33}

Більшість доказів щодо результатів лікування людей з раком анального каналу, які живуть з ВІЛ/СНІДом надходить на основі РКД, деякі з яких виявили гірші результати у людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Наприклад, нещодавнє когортне дослідження 40 осіб з раком анального каналу, які живуть з ВІЛ/СНІДом та 81 ВІЛ-негативних пацієнтів з раком анального каналу виявило, що частота місцевих рецидивів у чотири рази вища у людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом через 3 роки (62% проти 13%) і виявили значно вищі показники тяжкого перебігу гострої токсичності шкіри у людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом.¹⁹⁰ Однак різниці в показниках повної відповіді або 5-річної OS не спостерігалось між групами у цьому дослідженні. Ще один систематичний огляд та мета-аналіз 40 досліджень, що включав 3720 хворих на локалізований плоскоклітинний рак анального каналу, які отримували хіміотерапію, 34% з них були ВІЛ-позитивними, виявили більший ризик 3 ступеня та вищої шкірної токсичності (RR=1,34) і гірші трирічні показники DFS (RR=1,32) та OS (RR=1,77), у людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом порівняно з ВІЛ-негативними пацієнтами.¹⁹¹

Однак, більшість досліджень виявили результати, схожі до результатів у людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом та ВІЛ-негативних пацієнтів.¹⁹²⁻¹⁹⁹ У ретроспективному когортному дослідженні 1184 ветеранів з діагнозом плоскоклітинного раку анального каналу з 1998 по 2004 рр. (у 15% з яких був позитивний результат на ВІЛ), не спостерігалось різниці щодо отримання лікування або показників 2-річної виживаності, коли групу пацієнтів з ВІЛ/СНІДом порівняли з групою пацієнтів з негативним тестом на ВІЛ.¹⁹⁴ Ще одне дослідження 36 послідовних пацієнтів з раком анального каналу, у тому числі 19 імунокомпетентних та 17 пацієнтів з імунодефіцитом (14 людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом) не виявили різниці у ефективності або токсичності ХПТ.¹⁹⁸ Нещодавнє популяційне дослідження майже 2 мільйонів хворих на рак, у тому числі 6459 осіб, які живуть з ВІЛ/СНІДом, не виявило збільшення смертності від раку анального каналу у людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом.²⁰⁰ Хоча кількість осіб, які живуть з ВІЛ/СНІДом у цих дослідженнях була невеликою, результати ефективності та безпеки виглядають однаковими незалежно від ВІЛ-статусу.

Загалом, група вважає, що особи, які живуть з ВІЛ/СНІДом, хворі на рак анального каналу, повинні отримувати лікування згідно цієї настанови та модифікації лікування не слід робити виключно на основі ВІЛ-статусу. Окреслено додаткові міркування щодо людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом, у яких рак анального каналу в NCCN Guidelines for Cancer in people Living with HIV, в тому числі використання стандартних методів ПТ, що не шкодять здоровим тканинам, розгляд незлоякісних причин лімфаденопатії, а також потреби в додатковій більш частій аноскопії після лікування у осіб, які живуть з ВІЛ/СНІДом. Причини поганого

самопочуття у осіб, які живуть з ВІЛ/СНІДом та раком анального каналу можуть бути пов'язані з ВІЛ, раком або з іншими причинами. Причини поганого самопочуття повинні враховуватися при прийнятті рішення про лікування АРТ може покращити поганий стан, пов'язаний з ВІЛ.

Рекомендації щодо первинного лікування раку анального каналу

На даний момент рекомендованим основним лікуванням пацієнтів з неметастатичним раком анального каналу є супутня ХПТ. Мітоміцин/5-ФУ або мітоміцин/капецитабін вводять одночасно з опроміненням.^{96,133-135} Альтернативно, 5-ФУ/цисплатин можна вводити з одночасним опроміненням (категорія 2В).²⁰¹ У більшості досліджень 5-FU вводили у вигляді тривалої від 96- до 120-годинної інфузії протягом першого та п'ятого тижнів ПТ, а болюсну ін'єкцію мітоміцину, зазвичай, вводять в перший або другий день інфузії 5-ФУ.⁸¹ Капецитабін приймають перорально, з понеділка до п'ятниці протягом 4 або 6 тижнів з болюсною ін'єкцією мітоміцину та одночасним опроміненням.^{133,135}

Аналіз Національної бази даних раку показав, що лише 61,5% пацієнтів з раком анального каналу I стадії отримували ХПТ як рекомендовано у цій настанові.²⁰² Пацієнти чоловічої статі, літні пацієнти мали пухлини меншого розміру або нижчого ступеня або які пройшли обстеження в академічних закладах, частіше за інших лікувалися виключно хірургічним методом. В окремому аналізі Національної бази даних раку 88% пацієнтів з раком анального каналу II/III стадії отримували ХТ.²⁰³ Чоловіки, чорношкірі пацієнти, пацієнти з численними супутніми захворюваннями та ті, хто лікується в академічних закладах, рідше отримували комбіноване лікування.

ПТ асоціюється зі значними побічними ефектами. Пацієнтів необхідно проконсультувати щодо ризиків безпліддя та надання інформації щодо сперми, зберігання яйцеклітин або тканин яєчників до початку лікування. Крім того, у пацієнок слід розглянути можливість застосування вагінальних розширювачів та проінформувати про симптоми вагінального стенозу.

Рекомендації щодо первинного лікування періанального раку

Періанальні ураження можна лікувати шляхом локального видалення, або ХПТ залежно від клінічної стадії. Первинне лікування пацієнтів з T1, N0 добре диференційованого періанального раку або певних випадків періанального раку T2, N0, який не залучає сфінктер, проводиться локальним видаленням з адекватними краями. ASCRS визначає достатні межі в 1 см.⁵⁶ Якщо межі недостатні, повторне видалення є кращим вибором лікування. Місцеву ПТ з безперервною інфузією 5-FU/мітоміцину або без неї, мітоміцину/капецитабіну або 5-FU/цисплатину (категорія 2В) можна розглядаються як альтернативні варіанти лікування, коли хірургічні межі неадекватні. Для усіх інших періанальних видів раку варіанти лікування такі самі, як і при раку анального каналу (див. вище).^{96,133-135,201}

Лікування метастатичного раку анального каналу

Повідомляється, що найбільш поширені локалізації метастазів раку анального каналу поза межами таза – це печінка, легені та заочеревинні лімфатичні вузли.²⁰⁴ Оскільки рак анального каналу є рідкісним, і лише у 10% до 20% пацієнтів з раком анального каналу діагностують метастази поза межами таза,²⁰⁴ доступні лише обмежені дані про цю популяцію пацієнтів. Незважаючи на цей факт, дані свідчать про те, що системна терапія має деяку користь для пацієнтів з метастатичним раком анального каналу. Паліативна ПТ може проводитись з застосуванням хіміотерапії для місцевого контролю об'єму симптоматичного первинного раку.¹⁸³

Лікування першої лінії метастатичного раку анального каналу

На основі результатів II фази Міжнародного багатоцентрового дослідження InterAACT, Рада NCCN відзначила, що карбоплатин у комбінації з паклітакселем був відзначений як переважне лікування першої лінії метастатичного раку анального каналу.²⁰⁵ У цьому дослідженні рандомізовано 91 пацієнта з раніше нелікованим, неоперабельним, місцево рецидивуючим або метастатичним плоскоклітинним раком анального каналу на отримання карбоплатину плюс паклітакселу або цисплатину плюс 5-FU. У той час, коли показники відповідей були подібними між групами, які отримували карбоплатин плюс паклітаксел та цисплатин плюс 5-FU (59% і 57% відповідно), карбоплатин плюс паклітаксел показали нижчі показники токсичності порівняно з цисплатиною плюс 5-FU (71% проти 76% токсичності ≥ 3 ступеня і 36% проти 62% [$P=0,016$] серйозних несприятливих явищ). Медіана PFS та OS становила 8,1 місяців і 20 місяців для карбоплатину плюс паклітакселу і 5,7 місяця та 12,3 місяця для цисплатину плюс 5-FU (HR щодо OS, 2,0; 95% ДІ 1,15-3,47; $P=0,014$).²⁰⁵ Результати дослідження InterAACT узгоджуються з попередніми дослідженнями, які показали, що хіміотерапія на основі фторпіримідинів плюс цисплатин^{201,206-208} або терапія на основі платини плюс паклітаксел^{207,209,210} мала користь у деяких пацієнтів з метастатичним раком анального каналу.

Інші рекомендовані варіанти лікування включають 5-FU, кальцію фолінат та цисплатин (FOLFCIS); 5-FU, кальцію фолінат та оксаліплатин (FOLFOX); 5-FU плюс цисплатин (категорія 2B, що відображає його подібну ефективність, але вищу токсичність у порівнянні з карбоплатиною плюс паклітакселем у РКД); або модифікований доцетаксел, цисплатин та 5-FU (схема DCF, категорія 2B). А ретроспективне дослідження 53 пацієнтів з поширеним плоскоклітинним раком анального каналу, які отримували FOLFCIS, як терапію першої лінії показали, що ця схема була безпечною та ефективною для цієї групи пацієнтів. Показник відповіді становив 48%, PFS - 7,1 місяця, а OS – 22,1 місяця.²¹¹ Була продемонстрована безпека застосування схеми FOLFOX у пацієнтів з раком анального каналу у повідомленні про випадок.²¹² Незважаючи на обмежені дані стосовно FOLFOX у цьому випадку, рада додала його на основі консенсусу для його поточного використання, як стандартного варіанту в багатьох установах членах NCCN.

DCF - це ще одна схема, яка була оцінена для лікування метастатичного раку анального каналу.^{213,214} Дослідження фази II з однією групою пацієнтів оцінювало цю схему у пацієнтів з місцево поширеним плоскоклітинним раком, які раніше не отримували лікування. Це дослідження продемонструвало ефективність схеми DCF (як стандартної, так і модифікованої) у цьому випадку повідомляли про кращу переносимість модифікованої DCF порівняно зі стандартною схемою.²¹³ Середня виживаність без прогресування (PFS) становила 10,7 місяців для стандартної схеми DCF та 11,0 місяців для модифікованої схеми. Для стандартної схеми лікування 83% пацієнтів мали хоча б одне несприятливе явище 3-4 ступеня, тоді як 53% мали принаймні одне несприятливе явище 3-4 ступеня при лікуванні модифікованою схемою DCF. Найпоширенішими несприятливими явищами 3-4 ступеня були нейтропенія, діарея, астения, анемія, лімфопенія, мукозит та блювання. На підставі цих результатів Група додала модифіковану схему DCF, як варіант для лікування метастатичного раку анального каналу з позначенням категорії 2B, що відображає занепокоєння, висловлені деякими членами групи про потенційно вищу токсичність з модифікованою схемою DCF порівняно з іншими схемами, рекомендованими у випадку метастатичного раку анального каналу.

Кілька поточних клінічних досліджень досліджують, чи інгібітори контрольної точки можуть відігравати роль у лікуванні першої лінії метастатичного раку анального каналу. NCT04444921 – це РКД фази 3 у порівнянні лише хіміотерапією (карбоплатин і паклітаксел) з хіміотерапією плюс ніволумаб для лікування метастатичного раку анального каналу, який раніше не лікували.²¹⁵ Очікується, що це дослідження буде включати 205 учасників і завершиться в 2023 році. POD1UM-303/InterAACT2 – це аналогічне глобальне дослідження фази 3 (NCT04472429), яке досліджує додавання інгібітора контрольної точки, ретифанлімабу, до хіміотерапії карбоплатином/паклітакселом у порівнянні лише з ХТ.²¹⁶ Очікується, що в цьому дослідженні візьмуть участь 300 учасників з попередньо нелікованим метастатичним раком ануса та очікуваним завершенням в 2024 році.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ретифанлімаб в Україні не зареєстрований.

Лікування другої лінії метастатичного раку анального каналу

У багатоцентровому дослідженні фази 2 з однією групою оцінювали безпеку та ефективність ніволумабу до анти-PD-1 для лікування рефрактерного метастатичного раку анального каналу.²¹⁷ Спостерігалось дві повні відповіді та сім часткових відповідей серед 37 зареєстрованих учасників, які отримали принаймні одну дозу, для рівня відповіді 24% (95% ДІ, 15–33). Дослідження KEYNOTE-028 — це багатокогортне дослідження фази Ib пембролізумабу до PD-1 у 24 пацієнтів з PD-L1-позитивним поширеним плоскоклітинним раком анального каналу.²¹⁸

Спостерігали чотири часткові відповіді, для рівня відповіді 17% (95% ДІ, 5%–37%) і 10 пацієнтів (42%) мали стабільне захворювання, рівень контролю захворювання 58%. В обох дослідженнях з токсичністю можна було впоратися, 13% та 17% зазнали побічні ефекти 3 ступеня з ніволумабом та пембролізумабом відповідно.^{217,218}

Дослідження KEYNOTE-158 фази II досліджувало застосування пембролізумабу у пацієнтів з мікросателітним високої нестабільності онкологічним захворюванням з високим (MSI-H)/дефіцитом відновленням невідповідності (dMMR), включаючи і одного пацієнта з раком анального каналу.²¹⁹ Це дослідження продемонструвало клінічну користь пембролізумабу у пацієнтів з неоперабельним або попередньо лікованим метастатичним неколоректальним раком MSI-H/dMMR. Клінічне дослідження 2 фази (NCT02314169) також досліджує ефективність та безпеку ніволумабу з іпіліумабом або без нього у пацієнтів з рефрактерним метастатичним раком анального каналу.²²⁰ У цьому дослідженні зареєструвалося 137 учасників та воно завершилося у лютому 2022 року.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою іпіліумаб в Україні не зареєстрований.

Хоча необхідні подальші дослідження інгібіторів PD-1/PD-L1, рада додала ніволумаб та пембролізумаб в якості кращих варіантів для пацієнтів з метастатичним прогресуючим раком анального каналу до першої лінії хіміотерапії у версії цієї настанови 2018 року. Тестування на мікросателітну нестабільність (MSI)/корекція невідповідності (MMR) не потрібне. MSI не часто зустрічається при раку анального каналу²²¹ і, як обговорювалося вище, відповіді на інгібітори PD-1/PD-L1 зустрічаються у 20% до 24% пацієнтів.^{217,218} Рак анального каналу може відповідати на інгібітори PD-1/PD-L1, оскільки вони часто мають високу експресію PD-L1 та/або високе мутаційне пухлинне навантаження незважаючи на мікросателітну стабільність (MSS).²²¹

Група також зазначає, що хіміотерапія на основі платини не повинна призначатись для другої лінії, якщо захворювання прогресувало на терапії на основі платини першої лінії.

Спостереження після первинного лікування

Після первинного лікування неметастатичного раку анального каналу рекомендації щодо спостереження та подальшого лікування ті ж самі що і для періанального та анального раку. Пацієнти проходять обстеження в обсязі пальцевого дослідження прямої кишки між 8 і 12 тижнями після завершення ХПТ. Після повторної оцінки пацієнти класифікуються відповідно до того, чи мають вони повну ремісію, стійке захворювання або прогресуюче захворювання. Пацієнтів зі стійким захворюванням, але без ознак прогресування можна контролювати за

допомогою ретельного спостереження (через 4 тижні), щоб побачити, чи відбувається подальша регресія.

Дослідження АСТ II Національного науково-дослідного інституту раку порівнювало різні схеми ХПТ і не виявило різниці в OS або DFS.¹³⁷ Цікаво, що 72% пацієнтів у цьому дослідженні, які не показали повної відповіді через 11 тижнів від початку лікування, досягли повної відповіді до 26 тижнів.²²² На основі цих результатів Група вважає, що може бути доцільним спостерігати за пацієнтами зі стійким раком анального каналу, які не досягли повної клінічної відповіді до 6 місяців після завершення променевої та хіміотерапії, доки немає доказів прогресування захворювання протягом цього періоду спостереження. Стійке захворювання може продовжувати регресувати навіть на 26 тижні після початку лікування, і у деяких випадках пацієнти можуть уникнути APR. За такими пацієнтами необхідно спостерігати та проводити повторну оцінку з 3-місячними інтервалами. Якщо біопсія підтвердила прогресування захворювання призначається подальше інтенсивне лікування (див. *Лікування місцево прогресуючого або рецидивуючого раку анального каналу*, нижче).

Хоча клінічна оцінка прогресування захворювання вимагає гістологічного підтвердження, пацієнтів можна класифікувати як таких, які досягли повної ремісії без верифікації біопсією, якщо клінічні ознаки захворювання відсутні. Група рекомендує цим пацієнтам проходити обстеження кожні 3-6 місяців протягом 5 років, включаючи DRE, аноскопичну оцінку і пальпацію пахових вузлів. Щорічна КТ грудної клітки, черевної порожнини та таза з контрастом або КТ грудної клітки без контрасту та МРТ черевної порожнини/таза з контрастом рекомендується протягом 3 років у пацієнтів, які спочатку мали захворювання II – III стадії.

Лікування місцево прогресуючого або рецидивуючого раку анального каналу

Незважаючи на ефективність ХПТ у первинному лікуванні раку анального каналу, показники локально-регіонального рецидивування становили від 10% до 30%.^{223,224} Деякі з ознак захворювання, які асоціювалися з вищими показниками рецидивів після ХПТ, включають вищу стадію T і вищу стадію N (також див. розділ *Прогностичні фактори* вище).²²⁵

Докази прогресування, виявлені на DRE, повинні супроводжуватися біопсією, а також повторним визначенням стадії за допомогою КТ та/або ПЕТ/КТ. Пацієнти з місцево прогресуючим захворюванням, підтвердженим біопсією, є кандидатами на радикальну операцію з APR та колостомію.²²⁴

Нещодавнє багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження розглянуло показники колостомії, пов'язаної з пухлинами у 235 пацієнтів з раком анального каналу, які отримували ПТ або ХПТ з 1995 по 2003 рр.²²⁶ 5-річні кумулятивні показники колостомії, пов'язаної з пухлиною та терапією, становила 26% (95% ДІ, 21%-32%) і 8% (95% ДІ, 5%-12%) відповідно. Більший розмір пухлини (>6 см) був фактором ризику колостомії через пухлину, тоді як локальне видалення перед ПТ

було фактором ризику щодо терапевтичної колостомії. Однак, слід зазначити, що ці пацієнти отримували старіші схеми ХТ та ПТ, що могло пояснити такі високі показники колостомії.²²⁷

У дослідженнях за участі щонайменше 25 пацієнтів, яким виконували APR з приводу раку анального каналу, 5-річна виживаність становила від 39% до 66%.^{223,224,228-232} Повідомляється, що частота ускладнень висока в деяких з цих досліджень. Фактори, пов'язані з гіршим прогнозом після APR, включають захворювання з позитивними вузлами і дози ПТ менше 55 Гр, що використовуються для лікування первинного захворювання.²²⁴

Загальні принципи методики APR подібні до принципів методики APR з приводу дистального раку прямої кишки і включають виконання тотальної мезоректумектомії. Проте APR з приводу раку анального каналу може вимагати ширші бічні періанальні межі, ніж потрібно при раку прямої кишки. Недавній ретроспективний аналіз медичних карт 14 пацієнтів, які отримували інтраопераційну променеви терапію під час APR, виявив, що інтраопераційна променеви терапія навряд чи покращить локальний контроль або додасть користь щодо виживаності.²³³ Цей метод не рекомендується під час операції у пацієнтів з рецидивуючим раком анального каналу.

Через неминучий вплив опромінення на промежину, у пацієнтів з раком анального каналу відбувається погане загоєння ран промежини. Було показано, що для пацієнтів, які перенесли APR, якій передувала ПТ, закриття рани промежини за допомогою реконструкції шкірно-м'язевим клаптом прямого м'яза живота призводить до зменшення ускладнень промежини.^{234,235} Тому слід розглядати можливість використання реконструктивних тканинних клаптів для промежини, таких як вертикальний прямий м'яз або місцеві шкірно-м'язові клапті у пацієнтів з раком анального каналу, яким показана APR.

Дисекція пахових лімфовузлів рекомендується з приводу рецидиву в цій ділянці і у пацієнтів, які потребують APR, але вже отримали опромінення пахової ділянки. Дисекція пахових вузлів може бути виконана з або без APR залежно від того, чи захворювання обмежене в паху або виникло разом з рецидивом або залишається в первинній ділянці.

Пацієнти, у яких розвиваються метастази в пахові лімфовузли, яким не виконували APR, можуть розглядатися на призначення паліативної ПТ на пахову ділянку з або без 5-FU/мітоміцину або мітоміцину/капецитабіну, якщо попередньо не отримували ПТ. Метод променевої терапії та дози залежать від дозування та методу попереднього лікування (див. наведені вище рекомендації). Якщо ПТ була призначена раніше, може бути призначена хіміотерапія 5-ФУ/цисплатином (категорія 2В).

Спостереження після лікування рецидиву

Пацієнти, які пройшли наступну процедуру APR, повинні проходити повторне обстеження кожні 3-6 місяців протягом 5 років, включаючи клінічну оцінку

метастазів в лімфовузли (тобто пальпацію пахових вузлів). Крім того, рекомендується, щоб ці пацієнти щорічно проходили КТ грудної клітки, черевної порожнини та таза з контрастом або КТ грудної клітки без контрасту та МРТ черевної порожнини/таза з контрастом впродовж 3 років. В одному ретроспективному дослідженні 105 пацієнтам з раком анального каналу, яким виконували APR з 1996 по 2009 рік, загальна частота рецидивів після APR становила 43%.²³⁶ Ті, у кого пухлини T3/4 або залучені межі, мали більшу ймовірність рецидиву. Повідомляється, що показник 5-річної виживаності після APR становив від 60% до 64%.^{236, 237}

Після лікування рецидиву в пахових лімфовузлах пацієнтам слід проводити DRE та пальпацію пахових лімфовузлів кожні 3-6 місяців протягом 5 років. Крім того, аноскопія кожні 6-12 місяців і щорічно КТ грудної клітки, черевної порожнини і малого таза з контрастом або КТ грудної клітки без контрасту і МРТ черевної порожнини/таза з контрастом рекомендується протягом 3 років.

Подальше спостереження

Група рекомендує виписати призначення та передати пацієнта до лікаря первинної медичної допомоги для надання медичної допомоги.²³⁸ Онколог і лікар первинної медичної допомоги повинен мати визначені ролі в період спостереження, про які повинен знати пацієнт. План допомоги повинен включати загальний висновок про отримане лікування, включаючи операції, променеву терапію, хіміотерапію. Можливо вказати очікуваний час до припинення гострої токсичності, тривалих ефектів лікування та слід описати можливі пізні наслідки лікування. Нарешті, рекомендації щодо нагляду та поведінки щодо здоров'я мають бути частиною плану медичної допомоги.

Заходи профілактики захворювань, такі як імунізація; раннє виявлення захворювання за допомогою періодичного скринінгу на метакронні злоякісні пухлини (наприклад, рак молочної залози, шийки матки або простати); та регулярну якісну медичну допомогу і рекомендується моніторинг. Необхідно проводити додатковий моніторинг стану здоров'я за призначенням та під наглядом лікаря первинної медичної допомоги. Ті, хто пережили рак анального каналу, заохочуються підтримувати зв'язок з лікарем первинної медичної допомоги протягом усього життя.²³⁹

Інші рекомендації включають моніторинг пізніх наслідків або лікування раку анального каналу. Пізня токсичність після опромінення таза може включати дисфункцію кишечника (тобто збільшення частоти випорожнення, нетримання калу, метеоризм, гострий позив на випорожнення), порушення функції сечовипускання та статеву дисфункцію (тобто імпотенцію, диспареунію, зниження лібідо).²⁴⁰⁻²⁴⁴ Люди, які пережили рак анального каналу, також повідомляють про значне зниження загальної якості життя зі збільшенням частоти соматичних симптомів, включаючи втому, задишку, нудоту, втрату апетиту, біль і безсоння.^{240,244-246} Отже, тих, хто

пережив захворювання на рак анального каналу, слід регулярно обстежувати на предмет дистресу.

Резюме

Група розробників Настанови NCCN щодо раку анального каналу вважає, що мультидисциплінарний підхід, включаючи лікарів-гастроентерологів, клінічних онкологів, хірургів-онкологів, лікарів променевої онкології та радіології необхідний для лікування хворих на рак анального каналу.

Рекомендації щодо первинного лікування періанального та анального раку дуже схожі, і в більшості випадків включають ХПТ. Винятком є невеликі, добре або помірно диференційовані періанальні ураження та поверхнево інвазивні ураження, які можна лікувати лише шляхом локального видалення з адекватними краями резекції. Рекомендується проведення подальшої клінічної оцінки усіх пацієнтів з раком анального каналу, оскільки додатковим може бути радикальне хірургічне втручання. Пацієнтам з підтвердженими біопсією ознаками місцево рецидивуючого або стійкого захворювання після первинного лікування необхідно виконати радикальне хірургічне втручання з дисекцією пахових лімфовузлів, якщо є клінічні ознаки метастазування. Пацієнтів з місцево поширеним рецидивом в пахових лімфовузлах можна лікувати за допомогою пахової лімфодисекції з розглядом ПТ з або без хіміотерапії, якщо попередньо ПТ на пахову область не проводили. Пацієнти з ознаками метастатичного захворювання поза межами тазу повинні лікуватися до 2 ліній системної терапії. Група схвалює концепцію, що лікування пацієнтів у клінічному дослідженні має пріоритет над стандартною або загальноприйнятною терапією.

Список літератури

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33433946...>
2. 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; 105: 175-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297039...>
3. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004; 101: 281-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241824...>
4. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, et al. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1569-1575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509304...>
5. Shiels MS, Kreimer AR, Coghill AE, et al. Anal cancer incidence in the United States, 1977-2011: distinct patterns by histology and behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1548-1556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26224796...>
6. 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; 112: 829-838. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31742639...>
7. Raed A, Zandu M, Sharma A, et al. Anal Squamous Cell Carcinoma: A Growing Threat to Women's Health and Call for Action [abstract]. American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting 2020; Abstract P0399. Available at: <https://www.eventscribe.com/2020/ACG/fsPopup.asp?efp=REICSUFHUk02NDI2 & PosterID = 298982 & rnd = 0.3727714 & mode = posterinfo...>
8. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2014; 111: 330-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947004...>
9. Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz 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: 831-840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610905...>
10. Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for Anal Squamous Cell Cancers (Revised 2018). *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 755-774. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878949...>
11. US National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html... Accessed June 07, 2021.
12. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101: 270-280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241823...>
13. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9358129...>
14. Jimenez W, Paszat L, Kupets R, et al. Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed with anal cancer in the province of Ontario. *Gynecol Oncol*

- 2009; 114: 395-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501390...>
15. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 342: 792-800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717015>.
16. Sunesen KG, Norgaard M, Thorlacius-Ussing O, Laurberg S. Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. *Int J Cancer* 2010; 127: 675-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960431...>
17. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1500-1510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995805...>
18. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist* 2007; 12: 524-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522240...>
19. Albuquerque A, Stirrup O, Nathan M, Clifford GM. Burden of anal squamous cell carcinoma, squamous intraepithelial lesions and HPV16 infection in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2020; 20: 3520-3528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343489...>
20. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1626-1636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115209...>
21. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer* 2009; 124: 2375-2383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189402...>
22. Ouhoumane N, Steben M, Coutlee F, et al. Squamous anal cancer: patient characteristics and HPV type distribution. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 807-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139594...>
23. Steinau M, Unger ER, Hernandez BY, et al. Human papillomavirus prevalence in invasive anal cancers in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: 397-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609590...>
24. Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 258-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513527...>
25. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV) -positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998; 177: 361-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9466522...>
26. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148: 728-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490686...>
27. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1120-1130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648510...>
28. Colon-Lopez V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal Cancer Risk Among People With HIV Infection in the United States. *J Clin Oncol* 2018; 36: 68-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29140774...>
29. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV / AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617273...>

30. Hernandez-Ramirez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population based, registry-linkage study. *Lancet HIV* 2017; 4: e495-e504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803888> ...
31. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1026-1034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291097>...
32. Stier EA, Sebring MC, Mendez AE, et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 278-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797230> ...
33. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4360-4366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091098>...
34. Libois A, Feoli F, Nkuize M, et al. Prolonged antiretroviral therapy is associated with fewer anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive MSM in a cross-sectional study. *Sex Transm Infect* 2017; 93: 15-17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27030607>...
35. Berry JM, Jay N, Cranston RD, et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *Int J Cancer* 2014; 134: 1147-1155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934991>...
36. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92: 1133-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044425> ...
37. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, et al. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006; 76: 715-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916390> ...
38. Tinmouth J, Peeva V, Amare H, et al. Progression from perianal high-grade anal intraepithelial neoplasia to anal cancer in HIV-positive men who have sex with men. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 836-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505112> ...
39. Gautier M, Brochard C, Lion A, et al. High-grade anal intraepithelial neoplasia: progression to invasive cancer is not a certainty. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 806-811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103359>...
40. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, et al. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 239-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279418>...
41. Jay N. Elements of an anal dysplasia screening program. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2011; 22: 465-477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035526>...
42. Fuchs W, Wieland U, Skaletz-Rorowski A, et al. The male ScreenING Study: prevalence of HPV-related genital and anal lesions in an urban cohort of HIV-positive men in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 995-1001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26833895>...
43. Jin F, Grulich AE, Poynten IM, et al. The performance of anal cytology as a screening test for anal HSILs in homosexual men. *Cancer Cytopathol* 2016; 124: 415-424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26915346>...
44. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet oncol* 2012; 13: 487-500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445259>...

45. Schofield AM, Sadler L, Nelson L, et al. A prospective study of anal cancer screening in HIV positive and negative men who have sex with men; results of Analogy. *AIDS* 2016; 30: 1375-1383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26836788...>
46. Barroso LF. Anal cancer screening. *Lancet Oncol* 2012; 13: e278-279; author reply e280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748260...>
47. Goldstone SE, Johnstone AA, Moshier EL. Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 316-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509453...>
48. Palefsky J, Berry JM, Jay N. Anal cancer screening. *Lancet oncol* 2012; 13: e279-280; author rreply e280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748261...>
49. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12: 126-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461117...>
50. Roark R. The need for anal dysplasia screening and treatment programs for HIV-infected men who have sex with men: a review of the literature. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2011; 22: 433-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035523...>
51. Scholefield JH, Harris D, Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. *Colorectal Dis* 2011; 13 Suppl 1: 3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251167...>
52. Wentzensen N. Screening for anal cancer: endpoints needed. *Lancet Oncol* 2012; 13: 438-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445258...>
53. Chen CC, Chou YY. Predictive value of the anal cytology for detecting anal intraepithelial neoplasia or worse: A systematic review and meta-analysis. *Diagn Cytopathol* 2019; 47: 307-314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30605263...>
54. Dias Goncalves Lima F, Viset JD, Leeftang MMG, et al. The Accuracy of Anal Swab-Based Tests to Detect High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6: ofz191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31123696...>
55. Goncalves JCN, Macedo ACL, Madeira K, et al. Accuracy of Anal Cytology for Diagnostic of Precursor Lesions of Anal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2019; 62: 112-120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30451747...>
56. Steele SR, Varma MG, Melton GB, et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 735-749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706125...>
57. Ong JJ, Chen M, Grulich AE, Fairley CK. Regional and national guideline recommendations for digital ano-rectal examination as a means for anal cancer screening in HIV positive men who have sex with men: a systematic review. *BMC Cancer* 2014; 14: 557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081485...>
58. Alam NN, White DA, Narang SK, et al. Systematic review of guidelines for the assessment and management of high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN II / III). *Colorectal Dis* 2016; 18: 135-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559167...>
59. Hartschuh W, Breitkopf C, Lenhard B, et al. S1 guideline: anal intraepithelial neoplasia (AIN) and perianal intraepithelial neoplasia (PAIN). *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 256-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208377...>

60. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, et al. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet oncol* 2013; 14: 346-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499546>...
61. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>...
62. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c3493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647284>...
63. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-1943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494926>...
64. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288094>...
65. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365: 1576-1585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029979>...
66. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 626-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508593>...
67. Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet oncol* 2011; 12: 862-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865087>...
68. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, et al. Multisite HPV16 / 18 vaccine efficacy against cervical, anal, and oral HPV infection. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467666>...
69. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2011; 13: 69-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075171>...
70. Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 300-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811679>...
71. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925419>...
72. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372: 711-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693011>...
73. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014; 63: 1-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167164>...
74. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal*

- Wkly Rep 2016; 65: 1405-1408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27977643...>
75. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66: 136-138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28182599...>
76. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68: 698-702. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31415491...>
77. HPV vaccine recommendations. Pediatrics 2012; 129: 602-605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371460...>
78. Bailey HH, Chuang LT, duPont NC, et al. American Society of Clinical Oncology statement: human papillomavirus vaccination for cancer prevention. J Clin Oncol 2016; 34: 1803-1812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069078...>
79. US Food & Drug Administration. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. 2018. Available at: [https://www.fda.gov/news-events/press-announcements / fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old...](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old...) Accessed June 07, 2021.
80. Welton ML, Steele SR, Goodman KA, et al. Anus. In: Amin MB, ed. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition: Springer; 2017.
81. Cummings BJ, Ajani JA, Swallow CJ. Cancer of the anal region. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al., Eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
82. Pandey P. Anal anatomy and normal histology. Sex Health 2012; 9: 513-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380234...>
83. Nivatvongs S, Stern HS, Fryd DS. The length of the anal canal. Dis Colon Rectum 1981; 24: 600-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7318624...>
84. Jass JR, Sobin LH. Histological Typing of Intestinal Tumors: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1989.
85. Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. Tumors of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. WHO Classification of Tumours, Volume 2: Pathology and Genetics. Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000: 145-155.
86. Welton ML, Lambert R, Bosman FT. Tumors of the Anal Canal. In: Bosman FT, Carneiro, F., Hruban, RH, Theise, ND, ed. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010: 183-193.
87. Fenger C. Prognostic factors in anal carcinoma. Pathology 2002; 34: 573-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12555997...>
88. Oliver GC, Labow SB. Neoplasms of the anus. Surg Clin North Am 1994; 74: 1475-1490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7985077...>
89. Burgart LJ, Kakar S, Shi C, et al. Protocol for the Examination of Excision Specimens From Patients With Carcinoma of the Anus. 2020. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-anus-excision-20-4101.pdf...>
90. Burgart LJ, Shi C, Driman DK, et al. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Carcinoma of the Anus. 2020. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-anus-resection-20-4100.pdf...>

91. Edge SBB, DR; Compton, CC; Fritz, AG; Greene, FL; Trotti, A., ed AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th Edition). New York: Springer;2010.
92. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. 2010. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/...](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/)
93. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer* 2001; 92: 77-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443612...>
94. Gunderson LL, Moughan J, Ajani JA, 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 Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 638-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035327...>
95. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 238-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2672386...>
96. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1914-1921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18430910...>
97. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1116-1121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139424...>
98. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2040-2049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164216...>
99. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in anal cancer: generating hypotheses from the mature outcomes of the first United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial (ACT I). *Cancer* 2013; 119: 748-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011911...>
100. Rodel F, Wieland U, Fraunholz I, et al. Human papillomavirus DNA load and p16 expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer* 2014; 136: 278-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24839133...>
101. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, et al. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1812-1817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821878...>
102. Urbute A, Rasmussen CL, Belmonte F, et al. Prognostic Significance of HPV DNA and p16 (INK4a) in Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 703-710. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32051192...>
103. Parwaiz I, MacCabe TA, Thomas MG, Messenger DE. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Biomarkers in Anal Squamous Cell Carcinoma Treated With Primary Chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019; 31: e1-e13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31301958...>
104. US Statistics. HIV.gov; 2021. Available at: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/statistics...> Accessed June 07, 2021.

105. Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, Janssen RS. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 446-453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16010168...>
106. Chiao EY, Dezube BJ, Krown SE, et al. Time for oncologists to opt in for routine opt-out HIV testing? *JAMA* 2010; 304: 334-339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20639567...>
107. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-17; quiz CE11-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988643...>
108. Bhuva NJ, Glynne-Jones R, Sonoda L, et al. To PET or not to PET? That is the question. Staging in anal cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 2078-2082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294527...>
109. Caldarella C, Annunziata S, Treglia G, et al. Diagnostic performance of positron emission tomography / computed tomography using fluorine-18 fluorodeoxyglucose in detecting locoregional nodal involvement in patients with anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal* 2014: 196068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672298...>
110. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, et al. FDG-PET / CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 720-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626889...>
111. Mistrangelo M, Pelosi E, Bello M, et al. Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 66-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592047...>
112. Pepek JM, Willett CG, Czito BG. Radiation therapy advances for treatment of anal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 123-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064294...>
113. Trautmann TG, Zuger JH. Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol* 2005; 7: 309-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16028002...>
114. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2017; 90: 20170370. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28972796...>
115. Jones M, Hruba G, Solomon M, et al. The role of FDG-PET in the initial staging and response assessment of anal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3574-3581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25652048...>
116. Albertsson P, Alverbratt C, Liljegren A, et al. Positron emission tomography and computed tomographic (PET / CT) imaging for radiation therapy planning in anal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 126: 6-12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29759568...>
117. Sekhar H, Zwahlen M, Trelle S, et al. Nodal stage migration and prognosis in anal cancer: a systematic review, meta-regression, and simulation study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1348-1359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802802...>
118. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 354-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4830803...>

119. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1115-1125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1938508...>
120. Papillon J, Chassard JL. Respective roles of radiotherapy and surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. Series of 57 patients. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 422-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568392...>
121. Czito BG, Willett CG. Current management of anal canal cancer. *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 186-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336010...>
122. Glynne-Jones R, Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1290-1301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414513...>
123. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996; 348: 1049-1054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874455..>
124. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomized UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer* 2010; 102: 1123-1128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354531...>
125. Buckstein M, Arens Y, Wisnivesky J, et al. A Population-Based Cohort Analysis of Chemoradiation Versus Radiation Alone for Definitive Treatment of Stage I Anal Cancer in Older Patients. *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 787-794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29771796...>
126. Crehange G, Bosset M, Lorchel F, et al. Combining cisplatin and mitomycin with radiotherapy in anal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 43-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089083...>
127. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527-2539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823332...>
128. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicenter, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet oncol* 2012; 13: 579-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503032...>
129. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1927-1934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799484...>
130. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil / folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012; 23: 1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896539...>
131. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918...>
132. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, et al. EXTRA - a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 119-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472366...>
133. Goodman K, Rothenstein D, Lajhem C, et al. Capecitabine plus mitomycin in patients undergoing definitive chemoradiation for anal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: S32-

- S33. Available at: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(14\)00792-5/fulltext...](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(14)00792-5/fulltext...)
134. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014; 111: 1726-1733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167226...>
135. Thind G, Johal B, Follwell M, Kennecke HF. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014; 9: 124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885554...>
136. Oliveira SC, Moniz CM, Riechelmann R, et al. Phase II study of capecitabine in substitution of 5-FU in the chemoradiotherapy regimen for patients with localized squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Cancer* 2016; 47: 75-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691173...>
137. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, 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, 2 x 2 factorial trial. *Lancet oncol* 2013; 14: 516-524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578724...>
138. Gunderson LL, Winter KA, Ajani 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; 30: 4344-4351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150707...>
139. Eng C, Crane CH, Rodriguez-Bigas MA. Should cisplatin be avoided in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the anal canal? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 16-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047998...>
140. Abbas A, Yang G, Fakhri M. Management of anal cancer in 2010. Part 2: current treatment standards and future directions. *Oncology (Williston Park)* 2010; 24: 417-424. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20480740...>
141. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gerard JP, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1941-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529257...>
142. Spithoff K, Cummings B, Jonker D, et al. Chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the anal canal: a systematic review. *Clin oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26: 473-487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721444...>
143. Moureau-Zabotto L, Viret F, Giovaninni M, et al. Is neoadjuvant chemotherapy prior to radiochemotherapy beneficial in T4 anal carcinoma? *J Surg Oncol* 2011; 104: 66-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21240983...>
144. Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, et al. Three cytotoxic drugs combined with pelvic radiation and as maintenance chemotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the anus (SCCA): long-term follow-up of a phase II pilot study using 5-fluorouracil, mitomycin C and cisplatin. *Radiother Oncol* 2012; 104: 155-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857859...>
145. Eng C, Jacome AA, Das P, et al. A Phase II Study of Capecitabine / Oxaliplatin With Concurrent Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Clin Colorectal Cancer* 2019; 18: 301-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31350201...>
146. ClinicalTrials.gov. Nivolumab After Combined Modality Therapy in Treating Patients With High Risk Stage II-IIIB Anal Cancer. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233711...> Accessed June 15, 2021.

147. US Food & Drug Administration. Prescribing information. ERBITUX® (cetuximab) injection, for intravenous use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125084s277s280lbl.pdf... Accessed June 07, 2021.
148. Van Damme N, Deron P, Van Roy N, et al. Epidermal growth factor receptor and K-RAS status in two cohorts of squamous cell carcinomas. *BMC Cancer* 2010; 10: 189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20459770>...
149. Zampino MG, Magni E, Sonzogni A, Renne G. K-ras status in squamous cell anal carcinoma (SCC): it's time for target-oriented treatment? *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 65: 197-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19727729>...
150. Garg MK, Zhao F, Sparano JA, et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy in immunocompetent patients with anal carcinoma: a phase II Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group trial (E3205). *J Clin Oncol* 2017; 35: 718-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28068178>...
151. 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: 727-733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27937092>...
152. Olivatto LO, Vieira FM, Pereira BV, et al. Phase 1 study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy in patients with locally advanced anal canal carcinoma. *Cancer* 2013; 119: 2973-2980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674135>...
153. Deutsch E, Lemanski C, Pignon JP, et al. Unexpected toxicity of cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 2834-2838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24026540>...
154. Levy A, Azria D, Pignon JP, et al. Low response rate after cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: long-term results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Radiother Oncol* 2015; 114: 415-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769380>...
155. Ortholan C, Ramaioli A, Peiffert D, et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors \leq 10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 479-485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890590>.
156. Ferrigno R, Nakamura RA, Dos Santos Novaes PER, et al. Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1136-1142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752894>...
157. Huang K, Haas-Kogan D, Weinberg V, Krieg R. Higher radiation dose with a shorter treatment duration improves outcome for locally advanced carcinoma of anal canal. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 895-900. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352019>...
158. John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 205-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166533>...
159. ClinicalTrials.gov. Lower-Dose Chemoradiation in Treating Patients With Early-Stage Anal Cancer, the DECREASE Study. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166318>... Accessed June 15, 2021.

160. Konski A, Garcia M, Jr., John M, et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 114-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472363>...
161. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5061-5066. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956625>...
162. Graf R, Wust P, Hildebrandt B, et al. Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology* 2003; 65: 14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837978>...
163. Roohipour R, Patil S, Goodman KA, et al. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 147-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180997>...
164. Allal AS, Sprangers MA, Laurecnet F, et al. Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Br J Cancer* 1999; 80: 1588-1594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408404>...
165. de Bree E, van Ruth S, Dewit LGH, Zoetmulder FAN. High risk of colostomy with primary radiotherapy for anal cancer. *Ann surg oncol* 2007; 14: 100-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066231>...
166. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005; 294: 2587-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304072>...
167. Call JA, Prendergast BM, Jensen LG, et al. Intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: results from a multi-institutional retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol* 2014; 39: 8-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401669>...
168. Chen YJ, Liu A, Tsai PT, et al. Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal / femoral nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 274-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16111597>...
169. Chuong MD, Freilich JM, Hoffe SE, et al. Intensity-modulated radiation therapy vs. 3D conformal radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Gastrointest Cancer Res* 2013; 6: 39-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23745158>...
170. DeFoe SG, Beriwal S, Jones H, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal carcinoma – clinical outcomes in a large National Cancer Institute-designated integratedcancer center network. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 424-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075444>...
171. Franco P, Mistrangelo M, Arcadipane F, et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost combined with concurrent chemotherapy for the treatment of anal cancer patients: 4-year results of a consecutive case series. *Cancer Invest* 2015; 33: 259-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25950188>...
172. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 153-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095071>...
173. Lin A, Ben-Josef E. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of anal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007; 6: 716-719.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039425...>

174. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 354-361. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168830...>

175. Mitchell MP, Abboud M, Eng C, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for anal cancer: outcomes and toxicity. *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 461-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466576...>

176. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4581-4586.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925552...>

177. Yates A, Carroll S, Kneebone A, et al. Implementing intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for anal cancer: 3 year outcomes at two Sydney institutions. *Clin Oncol (R Coll*

Radiol) 2015; 27: 700-707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26382849...>

178. Bazan JG, Hara W, Hsu A, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 2011; 117: 3342-3351. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287530...>

179. Dasgupta T, Rothenstein D, Chou JF, et al. Intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy in the treatment of anal squamous cell carcinoma: a propensity score analysis. *Radiother Oncol*

2013; 107: 189-194. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692961...>

180. 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: 27-33. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154075...>

181. Mitra D, Hong TS, Horick N, et al. Long-term outcomes and toxicities of a large cohort of anal cancer patients treated with dose-painted IMRT per RTOG 0529. *Adv Radiat Oncol* 2017; 2: 110-117.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28740921...>

182. Chin AL, Pollom EL, Qian Y, et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on health care costs of patients with anal squamous cell carcinoma. *J Oncol Pract* 2017; 13: e992-e1001. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29035618...>

183. 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: 449-454. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22491045...>

184. 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: 824-830. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117696...>

185. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch pathol lab med*

2012; 136: 1266-1297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742517...>

186. Arana R, Flejou JF, Si-Mohamed A, et al. Clinicopathological and virological characteristics of superficially invasive squamous-cell carcinoma of the anus. *Colorectal Dis* 2015; 17: 965-972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784158...>
187. Management of stage I squamous cell carcinoma of the anal canal. *JAMA Surg* 2018; 153: 209-215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29049547...>
188. Duncan KC, Chan KJ, Chiu CG, et al. HAART slows progression to anal cancer in HIV-infected MSM. *AIDS* 2015; 29: 305-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686679...>
189. Grew D, Bitterman D, Leichman CG, et al. HIV infection is associated with poor outcomes for patients with anal cancer in the highly active antiretroviral therapy era. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 1130-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26544809...>
190. Oehler-Janne C, Huguet F, Provencher S, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427149...>
191. Camandaroba MPG, de Araujo RLC, Silva VSE, et al. Treatment outcomes of patients with localized anal squamous cell carcinoma according to HIV infection: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10: 48-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30788159...>
192. Alfa-Wali M, Dalla Pria A, Nelson M, et al. Surgical excision alone for stage T1 anal verge cancers in people living with HIV. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 813-816. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27012999...>
193. Bryant AK, Huynh-Le MP, Simpson DR, et al. Association of HIV status with outcomes of anal squamous cell carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA Oncol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28975226...>
194. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2008; 26: 474-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202423...>
195. Leeds IL, Alturki H, Canner JK, et al. Outcomes of abdominoperineal resection for management of anal cancer in HIV-positive patients: a national case review. *World j surg oncol* 2016; 14: 208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27495294...>
196. Martin D, Balermipas P, Fokas E, et al. Are there HIV-specific differences for anal cancer patients treated with standard chemoradiotherapy in the era of combined antiretroviral therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29: 248-255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049602...>
197. Pappou EP, Magruder JT, Fu T, et al. Prognostic and predictive clinicopathologic factors of squamous anal canal cancer in HIV-positive and HIV-negative patients: does HAART influence outcomes? *World J Surg* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28948325...>
198. Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL, et al. Outcomes of chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203845...>
199. White EC, Khodayari B, Erickson KT, et al. Comparison of toxicity and treatment outcomes in HIV-positive versus HIV-negative patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am j clin oncol* 2014; 40: 386-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25513996...>
200. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2376-2383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077242...>

201. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, et al. [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer* 1999; 86: 861-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10572237...>
202. Kole AJ, Stahl JM, Park HS, et al. Predictors of nonadherence to NCCN guideline recommendations for the management of stage I anal canal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 355-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275036...>
203. Geltzeiler CB, Tsikitis VL, Kim JS, et al. Variation in the use of chemoradiotherapy for stage II and III anal cancer: analysis of the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3934-3940. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444107...>
204. Cummings BJ. Metastatic anal cancer: the search for cure. *Onkologie* 2006; 29: 5-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514247...>
205. 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: 2510-2518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32530769...>
206. Ajani JA, Carrasco CH, Jackson DE, Wallace S. Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *Am J Med* 1989; 87: 221-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2527006...>
207. 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: 11133-11142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373735...>
208. Jaiyesimi IA, Pazdur R. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 536-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256774...>
209. Kim R, Byer J, Fulp WJ, et al. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology* 2014; 87: 125-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012155...>
210. Sclafani F, Morano F, Cunningham D, et al. Platinum-fluoropyrimidine and paclitaxel-based chemotherapy in the treatment of advanced anal cancer patients. *Oncologist* 2017; 22: 402-408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209745...>
211. Mondaca S, Chatila WK, Bates D, et al. FOLFICIS Treatment and Genomic Correlates of Response in Advanced Anal Squamous Cell Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2019; 18: e39-e52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30316684...>
212. Matsunaga M, Miwa K, Oka Y, et al. Successful treatment of metastatic anal canal adenocarcinoma with mFOLFOX6 + bevacizumab. *Case Rep Oncol* 2016; 9: 249-254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239180...>
213. Kim S, Francois E, Andre T, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1094-1106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30042063...>
214. Kim S, Jary M, Mansi L, et al. DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24: 3045-3050. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114858...>
215. ClinicalTrials.gov. Testing the Addition of Nivolumab to Chemotherapy for Patients With Metastatic Anal Cancer. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04444921...> Accessed June 15, 2021.

216. ClinicalTrials.gov. Carboplatin-paclitaxel With Retifanlimab or Placebo in Participants With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Anal Carcinoma (POD1UM-303 / InterAACT 2). 2021. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04472429>... Accessed June 15, 2021.
217. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 446-453. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223062>...
218. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017; 28: 1036-1041. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453692>...
219. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability / Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>...
220. ClinicalTrials.gov. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Anal Canal Cancer. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02314169>... Accessed June 15, 2021.
221. Salem ME, Puccini A, Grothey A, et al. Landscape of tumor mutation load, mismatch repair deficiency, and PD-L1 expression in a large patient cohort of gastrointestinal cancers. *Mol Cancer Res* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523759>...
222. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 347-356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209296>...
223. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann surg oncol* 2007; 14: 2780-2789. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638059>...
224. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, et al. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 478-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103253>...
225. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 794-800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379452>...
226. Sunesen KG, Norgaard M, Lundby L, et al. Cause-specific colostomy rates after radiotherapy for anal cancer: a danish multicenter cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3535-3540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825256>...
227. Ozsahin M, Santa Cruz O, Bouchaab H, et al. Definitive organ-sparing treatment of anal canal cancer: can we afford to question it? *J Clin Oncol* 2012; 30: 673-674; author reply 674-675. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278906>...
228. Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA, et al. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer* 1999; 86: 405-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430247>...
229. Delhorme JB, Severac F, Waissi W, et al. Surgery is an effective option after failure of chemoradiation in cancers of the anal canal and anal margin. *Oncology* 2017; 93: 183-190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28571009>...

230. Ellenhorn JD, Enker WE, Quan SH. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 105-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7834434...>
231. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1425-1429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390386...>
232. Ko G, Sarkaria A, Merchant SJ, et al. A systematic review of outcomes after salvage abdominoperineal resection for persistent or recurrent anal squamous cell cancer. *Colorectal Dis* 2019; 21: 632-650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689272...>
233. Wright JL, Gollub MJ, Weiser MR, et al. Surgery and high-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent squamous-cell carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1090-1097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825888...>
234. Chessin DB, Hartley J, Cohen AM, et al. Rectus flap reconstruction decreases perineal wound complications after pelvic chemoradiation and surgery: a cohort study. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 104-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15827789...>
235. Devulapalli C, Jia Wei AT, DiBiagio JR, et al. Primary versus flap closure of perineal defects following oncologic resection: A systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137: 1602-1613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26796372...>
236. Lefevre JH, Corte H, Tiret E, et al. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4186-4192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825769...>
237. Harris DA, Williamson J, Davies M, et al. Outcome of salvage surgery for anal squamous cell carcinoma. *Colorectal Dis* 2013; 15: 968-973. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23522325...>
238. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E, eds. *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition*. Committee on Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life, Institute of Medicine and National Research Council: National Academy of Sciences; 2006. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11468.html...>
239. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 428-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348643...>
240. Bentzen AG, Guren MG, Vonen B, et al. Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: long-term results of a national cohort. *Radiother Oncol* 2013; 108: 55-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891095...>
241. Mirabeau-Beale K, Hong TS, Niemierko A, et al. Clinical and treatment factors associated with vaginal stenosis after definitive chemoradiation for anal canal cancer. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5: e113-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424587...>
242. Sunesen KG, Norgaard M, Lundby L, et al. Long-term anorectal, urinary and sexual dysfunction causing distress after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicenter cross-sectional questionnaire study. *Colorectal Dis* 2015; 17: O230-239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218674...>
243. Knowles G, Haigh R, McLean C, Phillips H. Late effects and quality of life after chemo-radiation for the treatment of anal cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19: 479-485. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911268...>
244. Sterner A, Derwinger K, Staff C, et al. Quality of life in patients treated for anal carcinoma-a systematic literature review. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 1517-1528. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31324957...>

245. Jephcott CR, Paltiel C, Hay J. Quality of life after non-surgical treatment of anal carcinoma: a case control study of long-term survivors. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16: 530-535. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630846...>

246. Badin S, Iqbal A, Sikder M, Chang VT. Persistent pain in anal cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2008; 2: 79-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648976...>