

KARLOVA UNIVERZITA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



HABILITAČNÍ PRÁCE

**Optimalizace léčby
análních spinocelulárních karcinomů**

Obor: Onkologie

MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.
Onkologická klinika 1.LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice
Václavská 800, 140 59 Praha 4

2021

Poděkování:

Ráda bych poděkovala svým kolegům, kteří napomohli svou podporou a pozitivním přístupem ke vzniku předkládané habilitační práce. Na prvním místě patří mé poděkování doc. MUDr. Tomáši Büchlerovi, Ph.D., přednostovi Onkologické kliniky 1.LF UK a FTN, za inspirativní vedení a za možnost podílet se na pregraduální i postgraduální výuce onkologie 1. lékařské fakulty UK a primáři MUDr. Eugenu Kubalovi za vytvoření vhodných podmínek ke sběru, analýze dat a spolupráci s jinými pracovišti a umožnění implementovat data získaná v rámci výzkumu v radioterapii do standardů klinické praxe.

Poděkování patří nejen svým současným, ale i bývalým spolupracovníkům, se kterými jsem se podílela na léčbě a poléčebném sledování pacientů a za jejich přínos při spolupráci na publikacích a za cenné rady. Zvláštní dík patří MUDr. Haně Stankušové, CSc., MUDr. Michaele Jirkovské, Ph.D. a MUDr. Běle Malinové z radioterapie Onkologické kliniky 2.LF UK Fakultní nemocnice v Motole a MUDr. Zdeňce Pechačové z Ústavu radiační onkologie Fakultní nemocnice Bulovka.

Závěrem děkuji také své rodině, která měla pochopení, bez něhož by nebylo možné práci provést.

Tuto práci jsem připravila samostatně s řádnou citací použité literatury. Zároveň prohlašuji, že práce nebyla použita k získání jiného titulu. Souhlasím s uložením elektronické verze práce v Digitálním repozitáři Karlovy Univerzity.

MUDr. Lohynská Radka, Ph.D.

Obsah

Poděkování:	1
1 Abstrakt (česky)	6
Abstract (english)	7
2 Úvod do problematiky	8
3 Charakteristika análních spinocelulárních karcinomů (ASCC)	10
3.1 Epidemiologie ASCC	10
3.2 Etiologicko-patogenetické faktory	12
3.2.1 Virová etiologie.....	12
3.2.2 Nikotinismus.....	14
3.2.3 Imunosuprese.....	14
3.2.3.1 AIDS	14
3.2.3.2 Orgánové transplantace	15
3.2.3.3 Autoimunitní onemocnění	15
3.2.3.4 Diabetes mellitus.....	15
3.2.3.5 Nutriční stav	15
3.2.3.6 Crohnova choroba	16
3.2.4 Hereditární vlivy	16
3.3 Klinické projevy	17
3.4 Diagnostika onemocnění	18
3.4.1 Histopatologie ASCC.....	18
3.4.2 Stagingová vyšetření.....	19
3.4.2.1 Základní stagingová vyšetření	19
3.4.2.2 Doporučená stagingová vyšetření.....	20
3.4.2.3 Doplnková stagingová vyšetření.....	21
3.4.2.4 Migrace stadií	22
3.5 Biologické chování.....	22
3.5.1 Spinocelulární karcinom rekta.....	23
3.5.2 Perzistence nádoru po kurativní CHRT	23
3.6 Prognostické faktory ASCC	24
3.6.1 TNM klasifikace	24
3.6.2 Vstupní performance status.....	25
3.6.3 Biochemické onkomarkery	26

3.6.4	Proliferační index.....	26
3.6.5	Pohlaví	26
3.6.6	Věk.....	26
3.6.7	Nikotinismus.....	27
3.6.8	Velikost primárního tumoru	27
3.6.9	HIV	28
3.6.10	Hladina hemoglobinu	28
3.6.11	Hodnocení odpovědi 26 týdnů po RT	28
3.6.12	Akutní toxicita asociovaná s léčbou	29
3.6.13	Sarkopenie.....	29
3.6.14	HPV	30
3.6.15	EGFR	31
3.6.16	p53.....	31
3.6.17	PD-L1	31
3.6.18	PIK3CA	31
3.6.19	c-myc onkogen	32
3.6.20	Mutační nálož nádoru	32
3.6.21	Tumour-infiltrující lymfocyty (TIL).....	32
3.6.22	Cirkulom a tekutá biopsie.....	33
4	Léčba	35
4.1	Změna paradigmatu - historie a vývoj léčby	35
4.2	Chirurgie.....	36
4.2.1	Role chirurgie v léčbě časných stadií.....	36
4.2.2	Odlehčovací stomie	37
4.2.3	Salvage chirurgický výkon.....	37
4.2.4	Pozdní toxicita chemoradioterapie	38
4.3	Radioterapie.....	38
4.3.1	Samotná radioterapie.....	38
4.3.2	Konkomitantní chemoradioterapie	43
4.3.3	Imunoterapie v kurativní léčbě	52
4.3.4	Individualizace dávky radioterapie.....	54
4.3.5	Definice cílových objemů	57
4.3.6	Definice rizikových orgánů	61
4.3.6.1	Kožní toxicita – zevní genitál	61
4.3.6.2	Urologická toxicita - močový měchýř	62

4.3.6.3	Hematologická toxicita - kostní dřeň.....	63
4.3.6.4	Gastrointestinální toxicita	66
4.3.6.5	Fertilitu šetřící přístup	68
4.3.6.6	Femury.....	70
4.3.7	Prioritizace dávek na PTV a OaR.....	71
4.3.8	3D techniky RT.....	71
4.3.9	Brachyterapie	75
4.3.10	Částicová radioterapie.....	78
4.3.11	Hodnocení poradiační reakce.....	79
4.3.12	Časový faktor	79
4.3.13	Reiradiace	86
4.3.14	Léčba oligometastatického onemocnění	86
4.4	Systémová terapie ASCC	88
4.4.1	Paliativní chemoterapie.....	88
4.4.2	Imunoterapie v paliativní indikaci	90
4.4.3	Inovativní terapie	91
4.5	Hypertermie.....	92
4.6	Podpůrná léčba a kvalita života.....	93
4.7	Dispenzarizace po léčbě	96
5	Vlastní výsledky	97
5.1	Soubory pacientů a metodika	97
5.2	Statistická analýza	97
5.3	Soubor pacientů kurativně léčených 1998-2017	98
5.3.1	Záměr léčby a přežití	100
5.3.2	Věk a pohlaví	102
5.3.3	Histologie.....	103
5.3.4	Nikotinismus.....	104
5.3.5	Performance status	105
5.3.6	Onkomarker SCCA	108
5.3.7	Proliferační index.....	110
5.3.8	Stadium onemocnění	110
5.3.9	Staging	114
5.3.10	Velikost nádoru	121
5.3.11	Dávka RT	124
5.3.12	Chemoradioterapie	127

5.3.13	Hodnocení efektu techniky RT	130
5.3.14	Hodnocení techniky boostu.....	131
5.3.15	Kolostomie.....	137
5.3.16	Čekací doby	138
5.3.17	Délka ozařovací série.....	139
5.3.18	Akutní poradiační toxicita.....	139
5.3.19	Vztah přítomnosti poradiační toxicity a prognózy	143
5.4	Soubor pacientů léčených technikou IMRT/VMAT – charakteristiky souboru a metodika.....	147
5.4.1	Výsledky léčby IMRT/VMAT	150
5.4.1	Lymfopenie G4 jako nepříznivý faktor.....	153
6	Závěr	159
7	Přílohy	161
8	Zkratky	173
9	Literatura	178
	MUDr. Lohynská Radka, Ph.D.: SEZNAM PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI	210

1 Abstrakt (česky)

Práce poskytuje globální pohled na problematiku léčby vzácně se vyskytujícího análního spinocelulárního karcinomu (ASCC), od obecných poznatků, přes aspekty léčby až po zpracování souboru léčených pacientů.

Úvodní kapitoly práce shrnují etiopatogenetické a prognostické faktory, diagnostické možnosti ASCC a jejich vliv na optimální management před zahájením léčby, v průběhu terapie i v dispenzarizaci.

Kapitola věnovaná léčbě detailně analyzuje multidisciplinární přístupy v jednotlivých stadiích onemocnění a specifikuje roli jednotlivých léčebných modalit v personalizaci terapeutického přístupu.

Habilitační práce obsahuje přehledně také historické aspekty vývoje léčby, které vysvětlují i opuštěné cesty vývoje léčby (split-course RT), ale hlavně definuje současnou optimální volbu, sekvenci a složení léčby ASCC a vzhledem k implementaci nových poznatků v diagnostice (PET/CT) a léčbě by měla napomoci v dosažení vysoké účinnosti s minimalizovanou toxicitou kurativních režimů.

Cílem jsou přehledná doporučení optimálního vstupního stagingu a konkomitantní CHRT s dodržáním ideálního časového schématu bez prodloužení léčby a bez aplikace neoadjuvantní či adjuvantní CHT. Přesně stanovený staging onemocnění hraje v personalizované léčbě zásadní roli. Využití moderních technik radioterapie (IMRT, VMAT, tomoterapie, brachyterapie), s možností optimalizace dávky na střevo (mimo objem PTV), kůže (oblasti zevního genitálu), močový měchýř, kostní dřeň, hlavice femurů a event. fertilitu šetřící přístup umožňuje minimalizovat toxicitu při vysoké účinnosti léčby. Úspěšnost léčby nemetastatických stadií v současnosti dosahuje 90% kompletních remisí po ukončení léčby.

Druhá část práce je tvořena statistickým zhodnocením a grafickým zpracováním vlastních výsledků několika retrospektivně evaluovaných souborů pacientů.

Abstract (english)

The habilitation thesis provides a global view of the management of rare anal squamous cell carcinoma (ASCC), from general aspects to treatment strategies and, at the conclusion, to presentation of our own results from an analyzed ASCC patient data set.

The introductory chapters summarize etiopathogenetic and prognostic factors, diagnostic methods used in the ASCC detection and their influence on the optimal management before the start of treatment, during the therapy and in the follow up.

The chapter devoted to treatment not only analyzes in detail the multidisciplinary approaches in individual stages of the disease, but also examines the role of individual treatment modalities in the personalization of the therapeutic approach.

The habilitation thesis offers insights into the history of changing treatment approaches, exploring even abandoned “blind alleys” like split-course RT. The main focus of the thesis, however, is defining the current state-of-the-art therapeutic strategy including sequence and composition of ASCC treatment and the implementation of new findings in diagnostics (mainly PET/CT utilization), all leading to increased efficacy with minimized toxicity of curative regimens.

The aim of the work is to present a summary of recommendations for ASCC management with the emphasis on a precise initial staging and prescription of concomitant chemoradiotherapy (CHRT) with a strict adherence to the time schedule without prolongation of treatment. We maintain that the accuracy of the initial staging of the disease plays an important role in achieving favorable treatment outcomes and should never be curtailed by a hasty start of CHRT or compromised by neoadjuvant or adjuvant treatment. The use of chemotherapy regimens (capecitabine + mitomycin) and modern radiotherapy techniques (IMRT, VMAT, tomotherapy, brachytherapy) enhances the possibilities of dose optimization to the intestine (outside the volume of the PTV), skin (external genital area), bladder, bone marrow and femoral head and offers the option of fertility-saving protocols. This combined approach ensures decreased toxicity while maintaining a high degree of treatment efficacy. This leads to successful treatment outcomes with 90% complete remission rate in non-metastatic ASCC.

The second part of the habilitation thesis presents a statistical analysis of own results from several retrospectively evaluated groups of patients.

2 Úvod do problematiky

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

Z hlediska optimalizace léčebného přístupu u ASCC je významný specializovaný multidisciplinární tým zahrnující klinického a radiačního onkologa, chirurga, radiologa, patologa a případně gastroenterologa. ASCC postihuje anální kanál, nebo anální okraj (kůže do 5 cm od análního kanálu). Častější je výskyt u žen, typicky ve věku 60-75 let. V oblasti análního kanálu se mohou vyskytnout i jiné histologické typy zhoubných nádorů, druhý nejčastější je adenokarcinom (v 10%) a dále melanom (<5%), které jsou léčeny dle standardních léčebných protokolů dle histologického typu nádoru a odlišují se zásadně od postupů léčby ASCC.

Chirurgická excize je určena pouze pro úzce definovanou podskupinu velmi časných stádií a u pokročilejších tumorů je standardem léčby konkomitantní CHRT – ozáření oblasti tumoru a spádových lymfatických uzlin s konkomitantním podáním chemoterapie (CHT) na bázi fluoropyrimidinů a mitomycinu a v současné době při využití recentních poznatků diagnostiky, CHT a RT může u většiny pacientů probíhat plně ambulantně. Cílem léčby je zachování funkčního análního svěrače při vysoké pravděpodobnosti lokální kontroly s udržení co nejlepší kvality života nejen po léčbě, ale i během kurativní CHRT.

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

Navzdory narůstající incidenci zůstává mortalita stejná, k čemuž přispívá pokrok v podobě technologického rozvoje zobrazovacích metod radiodiagnostiky, nukleární medicíny a v zásadní míře užití přesnějších a šetrnějších technik v radiační onkologii. V neposlední řadě přispívá ke zlepšení výsledků léčby i ustanovení multidisciplinárních týmů a zavedení standardních postupů. Zlepšení úspěšnosti léčby s dlouhodobým přežitím pacientů s sebou nese

potřebu minimalizace pozdní toxicity léčby. Detailní definice cílových objemů na základě PET/CT (pozitronová emisní tomografie s počítačovou tomografií) stagingu s implementací moderních metod RT s modulovanou intenzitou svazku (IMRT - Intensity Modulated Radiation Therapy – radioterapie s modulovanou intenzitou záření, VMAT - Volumetric Modulated Arc Therapy – radioterapie s objemově modulovanou intenzitou) umožnila přizpůsobit výši dávky riziku postižení uzlin (dose painting) a šetřit okolní zdravé tkáně. Individualizace v léčbě zahrnuje i užití vhodných režimů chemoterapie s ohledem na rozsah nádorového postižení, celkový stav a komorbiditu pacienta.

V habilitační práci jsou implementovány vlastní publikované poznatky z individualizace frakcionačních režimů u paliativní radioterapie mozkových nádorů a kompenzace negativního vlivu prodloužení radioterapie u nádorů hlavy a krku. Problematika optimalizace léčby ASCC je komplikována nehomogenitou souborů pacientů se vzácně se vyskytujícími onemocněními a přítomností mnoha různých prognostických faktorů, které významně ovlivňují výsledky léčby. Probíhá řada klinických randomizovaných studií, které během let objasní některé otázky cílené na další zlepšení léčby (např. kombinace CHRT s imunoterapií).

Vzhledem k nízké incidenci onemocnění je sestavení a publikování souboru s větším počtem analyzovaných pacientů cenné a přináší návod na zvýšení pravděpodobnosti úspěšné léčby vzácného onemocnění s důrazem na multidisciplinární přístup a personalizaci léčby.

3 Charakteristika análních spinocelulárních karcinomů (ASCC)

3.1 Epidemiologie ASCC

Anální spinocelulární karcinomu tvoří dvě anatomicky blízké lokality – anální kanál a přilehlá perianální oblast kůže. Incidence nádorů análního kanálu a perianální kůže v ČR v roce 2018 činila 164 pacientů (1,54/100 000 obyvatel) a zemřelo 80 osob (úmrtnost 0,75/100000 obyvatel) [Dušek et al. 2020]. Nádory análního kanálu se nacházejí mezi rektem a linea dentata (včetně m.sphincter ani externus a internus) (Příloha 1). Nádory perianální jsou definované vzdáleností do 5 cm od distálního okraje análního kanálu. Velmi vzácně se může spinocelulární karcinom vyskytnout i v oblasti rekta.

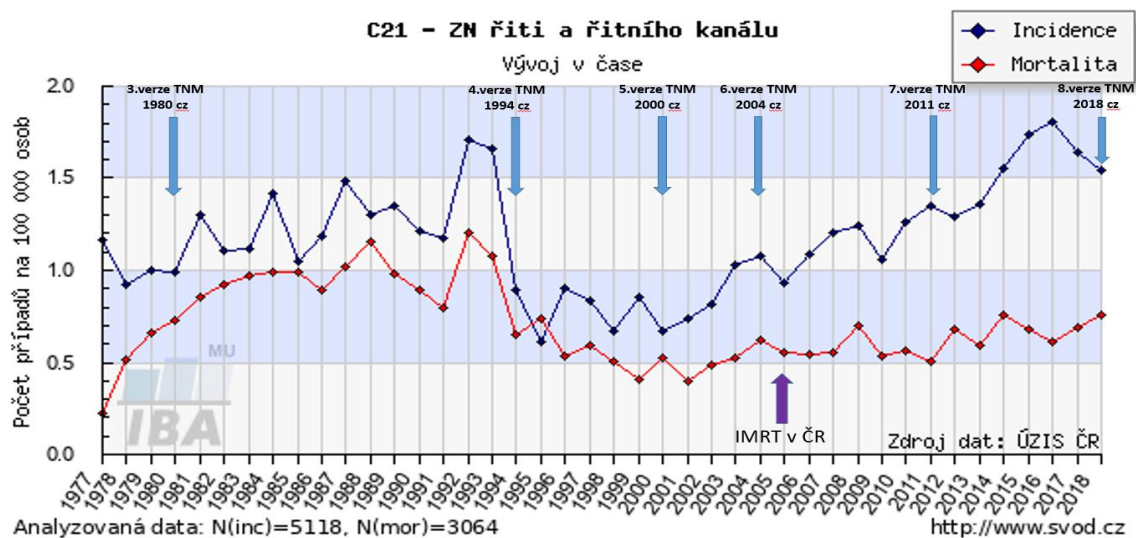
V posledních 40 letech byla v ČR 5x změněna TNM klasifikace onemocnění, první překlad byl v ČR vydán v roce 1980 a jednalo se o klasifikaci odvozenou z TNM kolorektálního karcinomu. Teprve čtvrté vydání v ČR v roce 1994 přineslo stagingový systém vystihující vlastnosti análních spinocelulárních karcinomů odlišující se významně od TNM klasifikace rektálních adenokarcinomů. To vedlo ke zpřesnění statistických dat incidence, která již byla specifická pro anální spinocelulární karcinom a nikoli pro všechny histologie anorektální oblasti. Další revize TNM klasifikace již přinesly jen menší úpravy v oblasti definice uzlinového postižení. V současnosti platí 8.vydání TNM klasifikace z roku 2017 [Union for International Cancer Control, TNM Klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání 2017, česká verze 2018]. Srovnání současných výsledků léčby s historickými soubory tak může být nepřesné mj. z důvodu měnící se klasifikace rozsahu nádoru.

Z dat Národního onkologického registru je zřejmý nárůst incidence, která se za posledních 20 let v ČR zdvojnásobila (obr. 1). Nárůst incidence ASCC kopíruje nárůst incidence nádorů čípku děložního (invazivních a neinvazivních) k čemuž přispívá kromě stárnutí populace hlavně šíření lidských vysoce rizikových papilomavirů v české populaci.

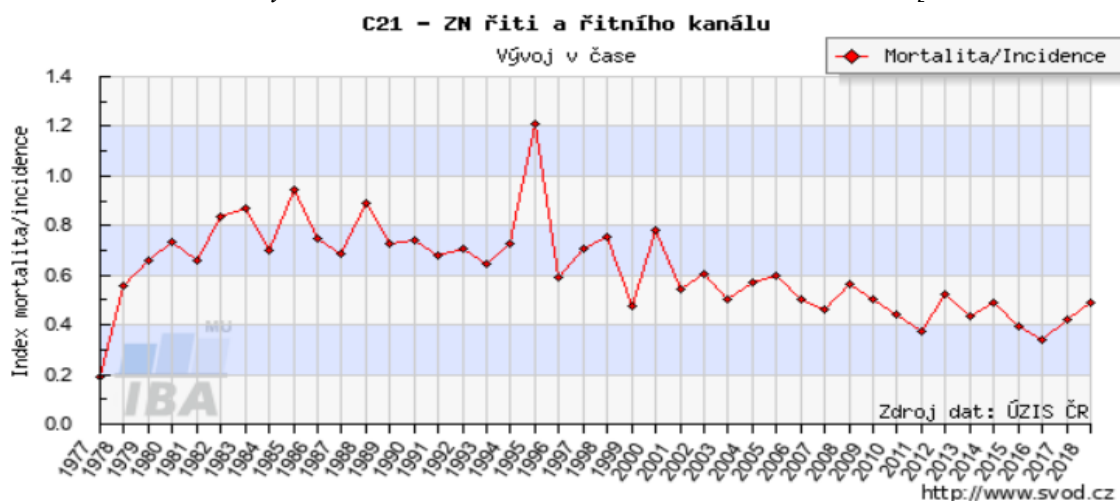
Vývoj poměru incidence/mortalita v čase má příznivý klesající trend, kdy navzdory výrazně narůstající incidenci se mortalita zvyšuje jen mírně (0,75/100 000 obyvatel v roce 2018), (obr. 2).

Ženy jsou postiženy minimálně 2x častěji než muži. Incidence stoupá s věkem, nejčastější výskyt je po 60.roce věku (obr. 3).

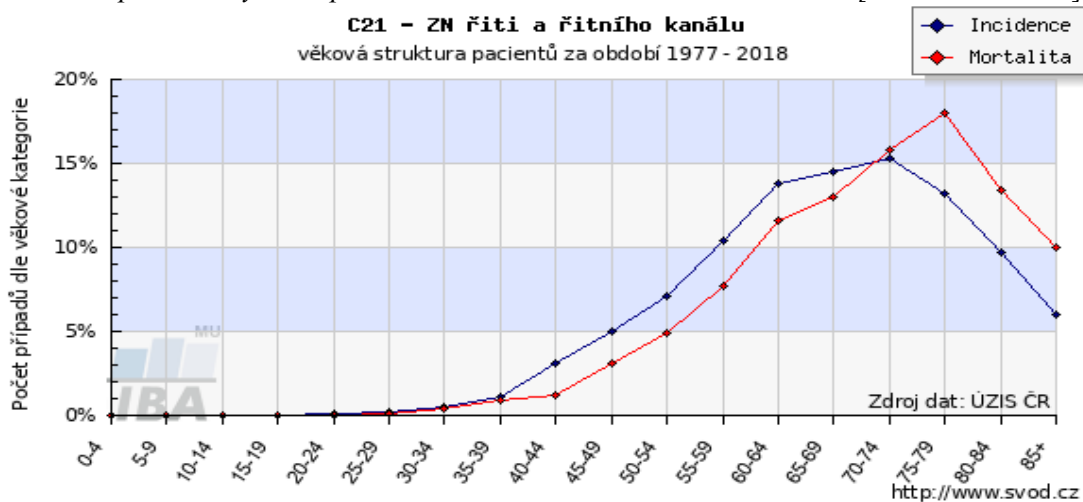
Obr. 1. Vývoj incidence a mortality análního karcinomu v čase dle dat ÚZIS [Dušek et al. 2020].



Obr. 2. Poměr mortality a incidence análního karcinomu v čase dle dat ÚZIS [Dušek et al. 2020].



Obr. 3. Zastoupení věkových skupin análního karcinomu v čase dle dat ÚZIS [Dušek et al. 2020].



3.2 Etiologicko-patogenetické faktory

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

3.2.1 Virová etiologie

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

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

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

Jsou popsány i vzácnější způsoby nesexuálního přenosu HPV infekce - horizontální (autoinokulace, či přenos kontaminovanými předměty či mezi jedinci dotykem) a vertikální (při porodu z matky na dítě) přenos [Petca et al. 2020; Sabeena et al. 2017]. Riziko profesionálního přenosu u zdravotníků pečujících o pacienty s HPV bylo rovněž publikováno [Harrison et al. 2020].

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

Vysoce rizikovým skupinám pacientů (HIV) lze nabídnout screening análního karcinomu pomocí anoskopie s cytologií a HPV testováním v intervalech 1 roku [Kaufman et al. 2020].

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

Infekce polyomavirem JCV (John Cunningham virus) je spojena s ovlivněním interakcí regulačních proteinů p53 a RB a přispívá k následné maligní transformaci buněk u imunokompromitovaných jedinců. JCV se vyskytuje v mozkové tkáni a u malignit gastrointestinálního traktu. U 100% análních karcinomů byla detekována přítomnost exprese JCV bez ohledu na HPV pozitivitu, přičemž v nádorové tkáni bylo přítomno statisticky významně více (zhruba 10x, $p=0.0267$) kopií viru/ μg DNA než ve zdravé tkáni. Nebyla sledována korelace mezi počtem kopií viru a stádiem onemocnění. JCV se může spolu s HPV podílet na patogenezi análních karcinomů [Ramamoorthy et al. 2011].

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

Užití vakcíny pro primární prevenci HPV asociovaných nádorů schválila European Medicines Agency (EMA) a Food and Drug Administration (FDA), ale celosvětově je použití vakcinace stále nedostatečné [Joura et al. 2015]. Vakcinace proti HPV infekci by v budoucnu měla snížit riziko vzniku nejen cervikálních karcinomů, ale i dalších HPV asociovaných malignit - vulválních a vaginálních karcinomů a také análních karcinomů včetně středních a těžkých intraepiteliálních neoplázií – CIN (cervikální intraepiteliální neoplázie), VIN (vulvální intraepiteliální neoplázie), VaIN (vaginální intraepiteliální neoplázie), AIN (anální intraepiteliální neoplázie). [Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee 2020]. Tzv. „gender-neutral vaccination (GNV)“ je upřednostňována před „girls-only vaccination (GOV)“ programem z důvodu vyšší efektivity [Majed et al. 2020]. Kvadruvalentní vakcína prokázala účinnost ve studii s 602 muži praktikujícími receptivní anální sex s muži a po 3 letech sledování došlo k 77,5% redukci vzniku AIN (5 případů očkováných vs 24 případů u placebo) [Alam et al. 2016].

První HPV vakcína byla v ČR registrována v roce 2006, děti jsou očkovány ve 13. roce věku. Pokles výskytu HPV asociovaných onemocnění lze očekávat se zpožděním několika let. Z dat Národního onkologického registru je již několik let patrné zpomalení strmého nárůstu incidence intraepiteliálních neoplázií hrdla děložního [Dušek et al. 2020], avšak vzhledem k typickému výskytu análního karcinomu po 60. roce věku lze pokles incidence análního karcinomu spojený se zavedením vakcinace proti HPV očekávat za několik desítek let. Doporučení FDA v roce 2018 zvýšilo věkovou hranici pro užití devítivalentní vakcíny i pro osoby 27-45 let [FDA].

3.2.2 Nikotinismus

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

3.2.3 Imunosuprese

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

3.2.3.1 AIDS

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

3.2.3.2 Orgánové transplantace

Transplantace orgánů je spojena s dlouhodobou imunosupresí, která s sebou nese vyšší riziko premaligních a maligních změn v souvislosti s papilomavirovou infekcí anogenitální oblasti. [Suwalska et al. 2020]. Incidence HPV infekce mezi pacienty po transplantaci orgánů je 65% a mezi HIV pozitivními ženami 47%, což je signifikantně vyšší než u běžné populace HPV najednou [Wielgos 2020]. Incidence neinvazivních HPV asociovaných lézí 3,3-20,3x vyšší a invazivních malignit 2,2-7,3x vyšší u pacientů po orgánových transplantacích, výjimkou byl cervikální karcinom a to z důvodu intenzivního skríninku a včasného záchytu premaligních lézí hrdla děložního. Z imunosupresiv byl tacrolimus spojen s redukcí rizika incidence anogenitálních malignit (IRRs 0,4-0,7), ale naopak byl asociován se zvýšenou incidencí orofaryngeálních malignit (IRR 2,1) [Madeleine 2013]. Anální skvamózní intraepiteliální léze byly přítomny až u 70% pacientů po transplantaci jater a je vhodná skríninková high-resolution anoskopie s biopsií [Albuquerque et al. 2017].

3.2.3.3 Autoimunitní onemocnění

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

3.2.3.4 Diabetes mellitus

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

3.2.3.5 Nutriční stav

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

3.2.3.6 Crohnova choroba

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

3.2.4 Hereditární vlivy

Zárodečné vlivy se uplatňují jen u menšího počtu pacientů. Mutace tumor-supresorového genu *CYLD* u análního karcinomu byly prokázány u 13% z 574 zkoumaných pacientů [Williams et al 2020]. Histopatologicky tyto nádory v 73% připomínají nádory kůže, se shluky bazaloidních buněk a ztluštělou bazální membránou obsahující charakteristické hyalinové globule (u *CYLD* wildtype se tento vzhled vyskytuje pouze u 8% análních karcinomů). Mutace v genu *CYLD* byly častější u žen než u mužů s ASCC (88% vs 67%, $p = 0,0001$), u mladších pacientů (medián věku 59 vs. 61 let, $p = 0,047$), a nádory obsahovaly téměř univerzálně sekvence vysoce rizikových HPV (97% vs. 88%, $p = 0,014$), predominantně HPV16 (96%). Kohorta pacientů s *CYLD* mutací obsahovala signifikantně nižší mutační nálož (tumor mutational burden – TMB; medián 2,6 vs. 5,2 mut/Mb; $p < 0,00001$) a méně často alterace v *PIK3CA* (13% vs. 31%, $p = 0,0015$). [Williams et al. 2020].

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

Mutace v genech pro DNA reparaci mohou predisponovat svého nositele ke zvýšenému riziku vzniku nádorů. Lze předpokládat, že vzhledem k zásadní roli proteinu ATM v reparaci DNA, mohou vysoce-rizikové papilomaviry přispět k častějšímu vzniku HPV asociovaných nádorů i u některých heterozygotů, přičemž by ale takto vzniklé nádory mohly být radiosenzitivnější k léčbě [Ma et al. 2016]. Zatímco homozygotní pacienti s ataxia teleangiectasia a Nijmegenkým

syndromem lomivosti mají převážně typický fenotyp a morbiditu, heterozygoti jsou v naprosté většině zcela asymptomatictí a k odhalení vede pouze genetické vyšetření z jiného důvodu. U některých pacientů může být tento stav spojen se zvýšenou radiosenzitivitou [Ma et al. 2016].

3.3 Klinické projevy

Nádory perianální kožní oblasti nabývají různým forem od drobných lézí charakteru ekzému, plochých či různě rozáhlých bradavičnatých výrůstků, až po nehojící se ragády a vředy (obr. 4a,b,c,d). Klinicky se projevují svěděním, tlakem, bolestí, výtokem a krvácením. Nádory horní části análního kanálu mohou dlouho růst skrytě a prvním příznakem je často krvácení a bolest při defekaci či tenesmy a průjem či inkontinence stolice. Menší část pacientů primárně přichází s inguinální lymfadenopatií, která až ve druhé době vede k odhalení léze v anální oblasti.

Obr. 4 a,b,c,d : Různé formy análního karcinomu s perianální propagací od malé polypoidní léze až po rozsáhlou infiktraci periabnální oblasti (archiv autorky).



Větší nádory mohou být spojeny s insuficientní anorektální funkcí z důvodu destrukce análního svěrače (inkontinence stolice) a s fistulací (nejčastěji rektovaginální píštělí) nebo může nádor způsobit obstrukci trávicího traktu s ileosním stavem. Trvání obtíží pacienta může být nejčastěji v řádů týdnů a měsíců, někdy však i let do stanovení diagnózy. Velmi vzácně je zachycen asymptomatický nádor při preventivních vyšetřeních (vyšetření prostaty p.r. urologem a nebo při gynekologickém vyšetření).

3.4 Diagnostika onemocnění

Diagnóza je stanovena na základě bioptické verifikace viditelné či hmatné léze při fyzikálním vyšetření (perianální léze), endoskopickém vyšetření (anoskopie, rektoskopie či koloskopie) či při gynekologickém vyšetření (při prorůstání nádorů do pochvy).

3.4.1 Histopatologie ASCC

Ve většině případů nádorů anální oblasti jde o dlaždicový karcinom, někdy je přítomna bazaloidní komponenta a potom je označován jako kloakogenní karcinom (cca u 20% pacientů). Méně často se v anální oblasti vyskytují adenokarcinom, melanom či sarkomy, které se léčí dle vlastních léčebných protokolů na podkladu typu histologie. Historicky byl kloakogenní (bazaloidní) karcinom považován za malignější variantu onemocnění, avšak III.vydání WHO klasifikace zrušilo podtypy spinocelulárního karcinomu, neboť mají stejný původ, prognózu a léčbu.

Anální intraepiteliální neoplasie (AIN) je prekancerózou análního invazivního karcinomu. Dle Evropské klasifikace se AIN dělí na 3 stupně (podobně jako u cervikální intraepitelilální neoplázie): AIN grade I (buněčné nukleární abnormality zasahují 1/3 epitelu), AIN grade II (buněčné nukleární abnormality zasahují 2/3 epitelu) a AIN grade III (buněčné nukleární atypie postihují celou šířku epitelu). Americká klasifikace rozděluje AIN na ASCUS (atypické skvamosní buňky neznámého významu), LSIS (low-grade intraepiteliální léze) a HSIL (High-grade intraepiteliální léze). AIN I a AIN II korespondují s LSIL a AIN III s HSIL. Etiologie AIN je stejná jako u invazivního spinocelulárního análního karcinomu (nejčastěji HPV etiologie).

K progresi z AIN do invazivního karcinomu došlo u 15 % pacientů průměrně 18 měsíců po diagnóze AIN [Zaccarini et al. 2017].

Někteří autoři doporučují u AIN I a II sledování a léčbu iniciovat u AIN III [Watson et al. 2006]. Nebyly popsány žádné spontánní regrese AIN [Tinmouth et al. 2016]. Screening AIN u imunokompromitovaných pacientů (např. HIV) je stále kontroverzní. Randomizovaná studie neprokázala benefit screeningu [Schofield et al. 2016]. V posledních letech však převažují data doporučující screening u vysoce rizikových skupin [Xu et al. 2019; Gautier et al. 2016]. Analogicky jako u cervikálního karcinomu lze očekávat, že odstranění AIN sníží riziko vzniku invazivního karcinomu anální a perianální oblasti [Brogden et al. 2020]. Novou slibnou možností při dispenzarizaci je high resolution anoskopie s následnou lokální excísi suspektní léze [Cappello et al. 2020].

Retrospektivní analýza nádorových vzorků neprokázala korelaci gradingu nádoru s přežitím [Wessely et al. 2020].

3.4.2 Stagingová vyšetření

Stagingová vyšetření lze rozlišit na základní, doporučená a doplňková (tab. 1) [Rao et al. 2021]

3.4.2.1 Základní stagingová vyšetření

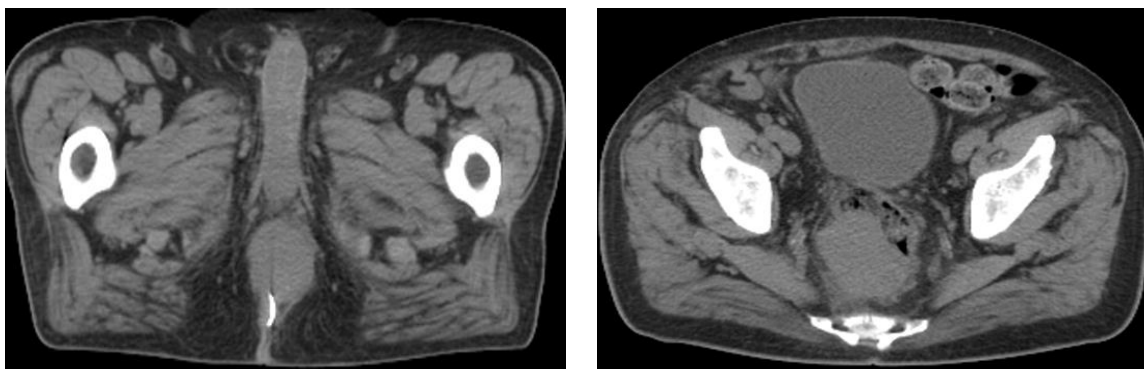
Mezi základní vyšetření patří anamnéza, fyzikální vyšetření aspekci, pohmatem uzlinových lokalit a vyšetření per rectum, dále endoskopické metody s odběrem biopsie pro histologickou verifikaci a zobrazovací metody definující nejen velikost primárního tumoru, ale i postižení pánevních spádových uzlin a eventuální vzdálené metastatické postižení.

Tabulka 1. Diagnostické schéma vyšetření dle ESMO guidelines 2021 [Rao et al. 2021]:

Základní	Doporučená	Doplňková
Biopsie	HIV test	Endosono anální
Vyšetření p.r.	PET/CT celotělové	FNAB ing. uzlin
Anamnéza, fyzikální vyšetření	p16 imunohistochemicky	Vyšetření v CA
High-resolution MR		
CT hrudníku, břicha a pánve		
Anoskopie/rektoskopie		
Gynekologické vyšetření		

Před érou CT vyšetření byly základem stagingu RTG hrudníku a sono břicha a třísel a postupně je nahradily výpočetní tomografie (CT) hrudníku, břicha a pánve (obr. 5) a magnetická rezonance (MR pánve) - T2 vážené obrazy, high resolution MR, [Maas et al. 2020]. Časová dostupnost MR může být v iniciálním stagingu limitující rizikem několikatydenního oddálení zahájení radikální léčby a je možné ji nahradit PET/CT vyšetřením. Naopak při hodnocení možností operability při persistenci tumoru po kurativní CHRT je vyšetření MR nutné.

Obr. 5. Infiltrace ischiorektální fossy a mesorekta při lokálně pokročilém ASCC T4 N2 M0 dle plánovacího CT (RTG kontrastní značka na extraanálně se šířící části tumoru).



3.4.2.2 Doporučená stagingová vyšetření

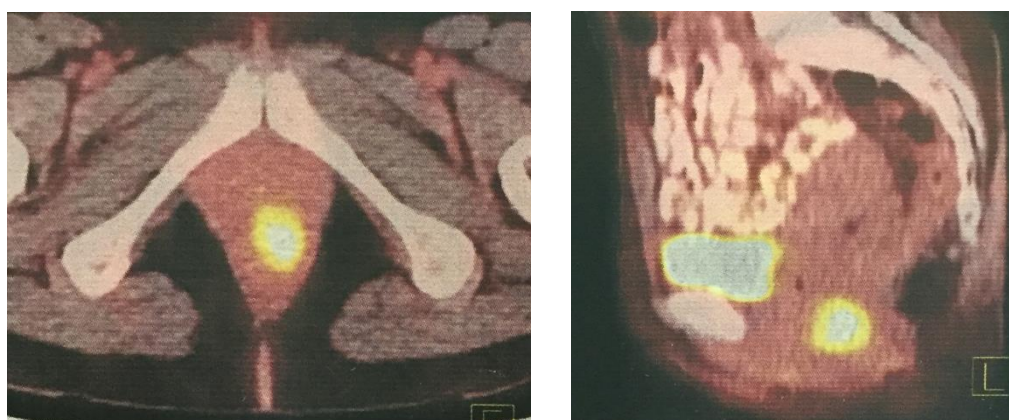
Z doporučených vyšetření je u mladších pacientů bez komorbidit vhodné provést HIV test. HIV testování je v některých zemích běžnou součástí vstupních vyšetření (NCCN a ESMO guidelines), rovněž gynekologické vyšetření se skríninkem cervikálního karcinomu je zařazeno do vyšetřovacího algoritmu NCCN a ESMO. Před zahájením radikální chemoradioterapie by z důvodu častějšího výskytu HPV-asociovaných malignit mělo být recentně provedené i preventivní gynekologické vyšetření.

Imunohistochemické vyšetření p16 je běžně dostupné a umožní predikovat lepší odpověď k léčbě.

V poslední dekádě nabývá na významu vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) s CT [Ciombor 2017; Krengli 2010]. PET/CT s FDG (fluorodeoxyglukózou) je užitečné nejen pro vyloučení vzdálených metastáz [Trautmann et al. 2005], ale i pro zlepšení detekce postižení regionálních uzlin. Dle metaanalýzy 17 studií byla senzitivita PET/CT 99% u primárních tumorů a pouze 67% u vyšetření CT. U inguinálních lymfatických uzlin je senzitivita PET/CT 93% a specifická 76%. Ozařovací plán (objem či dávka) byl dle PET/CT upraven v 12,5% - 59,3% pacientů. [Mahmud et al. 2017].

PET/CT vedlo ke změně klinického stadia u 17-24% pacientů ve srovnání se samotným CT [Cotter et al. 2006; Trautmann et al. 2005; Winton et al. 2009; Islami et al. 2017]. Změna klinického stadia vedla k nutnosti úpravy léčebného plánu až ve čtvrtině případů [Anderson et al. 2007; Nguyen et al. 2008]. Použití PET/CT ve stagingu a plánování radioterapie je spojeno se zlepšením přežití kurativně léčených pacientů (obr. 6) [Lohynska et al. Neoplasma 2020]. Významnou roli má PET/CT i v poléčebném sledování pacientů [Sauter et al. 2017]. Kompletní remise na PET/CT 3 měsíce po ukončení kurativní chemoradioterapie (CHRT) je spojena s lepším přežitím [Cardenas et al. 2017; Schwarz et al. 2008].

Obr. 6. FDG-PET/CT vyšetření pacientky s časným ASCC T2 N0 M0.



3.4.2.3 Doplnková stagingová vyšetření

Doplňková vyšetření jako endosono análního kanálu a sonografie tříselných uzlin jsou dnes samy o sobě považovány za nedostatečné, nicméně mohou napomoci ve stagingu při nemožnosti provést MR či CT (klaustrofobie, alergie ...). Vyšetření v celkové anestezii (CA) je vhodné u pacientů s bolestivými lézemi, kdy jinak nelze provést endoskopické vyšetření s odběrem biopsie.

Vyšetření sentinelové lymfatické uzliny může také napomoci ve stagingu [Noorani et al. 2013]. Mapování sentinelové uzliny u ASCC bylo hodnoceno v metaanalýze 16 studiích (323 pacientů). Sensitivita biopsie dosáhla 90%, avšak časté falešně negativní výsledky činí tento přístup suboptimálním [Tehrani et al. 2013]. Ve srovnání s přínosem PET stagingu, s rozvojem ozařovacích technik a chemoterapeutických režimů umožňujících individualizaci a minimalizaci toxicity léčby a nutnosti standardně ozářit i nezvětšené tříselné uzliny (byť do nižší dávky), není biopsie sentinelové uzliny v současné době standardem.

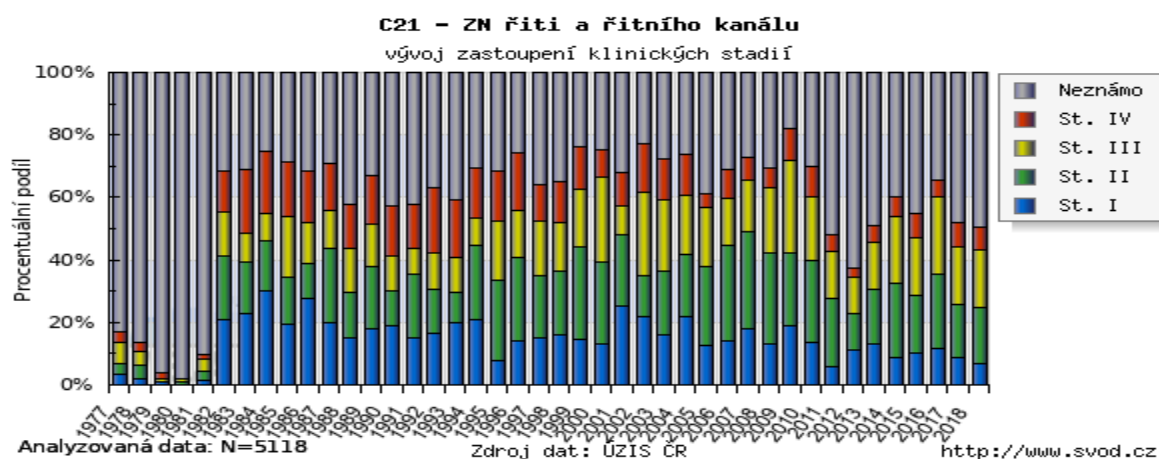
3.4.2.4 Migrace stadií

V posledních třech desetiletích došlo ke změně zastoupení stadií a nárůstu pacientů s klinickým stadiem III s pozitivními uzlinami, což mimo jiné reflektuje implementaci moderních zobrazovacích technik do stagingového algoritmu, kdy jsou odhalena pokročilejší stadia onemocnění, která nebyla dříve rozpoznána. Tento posun v zastoupení stadií se nazývá migrace stadií (fenomén Willa Rogerse) a ve výsledku vede ke zlepšení přežití bez nemoci v jednotlivých klinických stádiích při stejném průměrném celkovém přežití všech pacientů [Ladbury et al. 2019]. Pokud je však na základě stagingu intenzifikován léčebný režim u pokročilejších stadií, může dojít jak ke zlepšení přežití bez nemoci, tak i celkového přežití, což je hlavní cíl implementace nových léčebných algoritmů. Analýza 45 studií (6302 pacientů) prokázala, že zastoupení stadia III vzrostlo z 15,3% v roce 1980 na 37,1% v roce 2012 ($p < 0,0001$) [Sekhar et al. 2017].

3.5 Biologické chování

Zhruba třetina až polovina nemetastatických pacientů s ASCC má v době diagnózy postižení spádových pánevních uzlin. Časté subklinické postižení spádových uzlin vedlo k implementaci ozáření pánevních lymfatických uzlin do léčebných protokolů u všech kurativně léčených stadií [Ng et al. 2012; Dapper et al. 2019].

Obr. 7. Vývoj zastoupení klinických stadií ASCC v letech dle dat ÚZIS [Dušek et al. 2020].



Z dat českého Národního onkologického registru je zastoupení klinických stadií podobné (obr. 7) jako v ostatních státech Evropy.

Prognóza je dána rozsahem onemocnění, celkovým stavem pacienta souvisejícím s jeho schopností podstoupit a tolerovat kurativní konkomitantní chemoradioterapii. Ve stadiu I a II je dosaženo dlouhodobé kompletní remise cca u 90% pacientů. U III. klinického stadia dlouhodobě přežívá 50-70% pacientů. Zachování funkčního svěrače je v 5 letech od léčby u 70-80% pacientů.

Metastatické onemocnění je vstupně prokázáno u 10-15% pacientů, přežití je výrazně limitováno a dvouleté celkové přežití je kolem 15% [Ott et al. 2017].

Způsob šíření nádoru z oblasti primárního postižení je per continuitatem prorůstáním do okolních orgánů v pánvi a cestou lymfogenní do mizních uzlin a hematogenní do vzdálených orgánů, nejčastěji plic a jater. Nejčastější místa vzdálených metastáz jsou plíce, játra a kosti [Cassidy et al. 2015].

3.5.1 Spinocelulární karcinom rekta

Management spinocelulárního karcinomu rekta je shodný s léčbou análního spinocelulárního karcinomu. Analýza 11 retrospektivních studií u 106 pacientů se spinocelulárním karcinomem rekta potvrdila exklusivní roli chemoradioterapie s 5-letým celkovým přežitím kolem 80% (ve srovnání s 32% u chirurgicky léčených pacientů). Vstupní staging, dávky a techniky RT, cílové objemy i konkomitantní chemoradioterapie a dispenzarizační schéma by měly být podobné jako u ASCC. [Schernberg et al. 2016]. V jiné studii bylo celkové přežití 86% u pacientů léčených chemoradioterapií ve srovnání s 48% u samotné chirurgie pro dlaždicový karcinom rekta. Lokální recidiva a výskyt metastáz byl 25% vs 10% a 30% vs 13% pro chemoradioterapii vs chirurgie [Guerra et al. 2016]. Retrospektivní data prokázala stejné výsledky léčby jak pro chemoradioterapii, tak chemoradioterapii s následnou operací. Celkové přežití v 5 a 10 letech pro klinické stádium I bylo 71,3% a 57,8%; stádium II 57,0% a 38,9%; stádium III 57,8% a 41,5% [Dutta et al. 2018].

3.5.2 Perzistence nádoru po kurativní CHRT

Perzistence onemocnění po kurativní chemoradioterapii se vyskytuje u 10-20% v závislosti na pokročilosti vstupního nálezu. K systémovému relapsu v podobě vzdálené diseminace po dosažení kompletní remise dojde zhruba u 20 % pacientů v průběhu dispenzarizace. K lokální recidivě po kompletní remisi dojde cca u 10% pacientů a v rámci sledování je cílem včasné stanovení lokálního relapsu v době, kdy je nález operabilní [Nilsson et al. 2020]. Retrospektivní

analýza 385 pacientů s mediánem sledování 24 měsíců odhalila, že většina relapsů v pánvi (83,4%) se vyskytla v místě primárního nádoru, objevily se pouze 2 izolované relapsy v neozářených lymfatických uzlinách. Kompletní remise dosáhlo v 6 měsících od radioterapie 86,7% pacientů, 3-letá lokální kontrola byla 81,5% a 3-letý výskyt vzdálených metastáz byl 10,9%. 3-leté přežití bez nemoci bylo 75,6% a celkové přežití 85,6% [Shakir et al. 2020].

3.6 Prognostické faktory ASCC

3.6.1 TNM klasifikace

Nejsilnějším prognostickým faktorem určujícím přežití pacienta je klinické stádium onemocnění. Základ TNM systému pro klasifikaci zhoubných novotvarů položil francouzský chirurg Pierre Florent Denoix z Ústavu Gustava Roussyho ve Villejuif ve 40. letech 20. století. Od 50. let uveřejňuje pravidelně Unie pro mezinárodní kontrolu rakoviny (The Union for International Cancer Control – UICC) definice pro hodnocení rozsahu zhoubných nádorů – T (tumor) N (node) M (metastases) klasifikaci jednotlivých anatomických lokalizací [Union for International Cancer Control]. V současné době platí 8. vydání TNM klasifikace (tab. 2, tab. 3, tab. 4), které upravuje uzlinový stagingu a oproti předchozím verzím přiřazuje ke každé nosologické jednotce tabulku základních, doplňkových a nových perspektivních prognostických faktorů.

Tabulka 2. Staging ASCC (8.vydání TNM 2017)

T	Primární nádor
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ, m. Bowen, high grade skvamózní intraepiteliální léze (HSIL), anální intraepiteliální neoplázie II–III (AIN II–III)
T1	nádor do 2 cm včetně v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, do 5 cm včetně v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	nádor jakékoliv velikosti postihující okolní orgán(y), např. pochvu, uretru, močový měchýř (samotná přímá invaze do stěny rekta, perianální kůže, podkožní tkáň nebo svaloviny svěrače (svěračů) se jako T4 neklasifikuje).
N	Regionální mízní uzliny - perirektální, vnitřní ilické, zevní ilické a inguinální mízní uzliny.
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastáza(y) v regionální(ch) mízní(ch) uzlině (uzlinách)
N1a	metastázy v inguinálních, mezorektálních a/nebo vnitřních iliických uzlinách

N1b	metastázy v zevních iliických uzlinách
N1c	metastázy v zevních iliických a inguinálních, mezorektálních a/nebo vnitřních iliických uzlinách
M	Vzdálené metastázy
M0	bez vzdálených metastáz
	vzdálené metastázy

Tabulka 3. Rozdělení do klinických stadií

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium IIA	T2 N0 M0
Stadium IIB	T3 N0 M0
Stadium IIIA	T1 N1 M0, T2 N1 M0
Stadium IIIB	T4 N0 M0
Stadium IIIC	T3 N1 M0, T4 N1 M0
Stadium IV	jakékoliv T jakékoliv N M1

Tabulka 4. Prognostické faktory dle UICC (8.vydání TNM 2017)

Prognostické faktory	Související s nádorem	Související s hostitelem	Související s prostředím
Základní	TNM kategorie	Věk Mužské pohlaví	Nikotinismus Sociální deprivace
Doplňkové	Kožní ulcerace Postižení svěrače Velikost primárního nádoru >5 cm	Imunosuprese Dlouhodobě kortikoidy HIV	
Nové a perspektivní	SCCAg	HSV Hladina hemoglobinu	

3.6.2 Vstupní performance status

Performance status je ovlivněn celou řadou faktorů na straně pacienta (věk, sociální status, komorbidity...). V retrospektivní studii zaměřené na analýzu příčin přerušení radikální radioterapie u ASCC byly identifikované rizikové faktory: věk pacienta > 70 let (risk ratio RR 0,60; 95% CI 0,52-0,70) ve srovnání s pacienty mladšími než 50 let. Dále vyšší množství komorbidit je spojeno s menší pravděpodobností dokončit radioterapii dle plánu (RR 0,70; 95% CI 0,51-0,95). Tato skupina pacientů v budoucnu častěji vyžadovala salvage abdominoperineální resekci (APR) (RR 1,54; 95% CI 1,03-2,31) a měla zvýšené riziko úmrtí (hazard ratio HR 1,54; 95% CI 1,23-1,92) a kolostomie (HR 1,80; 95% CI: 1,10-2,93) [Raphael et al. 2020].

Jiné studie popisují horší GIT toxicitu u radikální radioterapie ASCC u pacientů se zhoršeným výkonnostním stavem [Olsen et al. 2017].

3.6.3 Biochemické onkomarkery

Doplňkovým vyšetřením je stanovení onkomarkeru SCCA (Squamous Cell Carcinoma Antigen). Zvýšení v plasmě bylo reportováno napříč všemi spinocelulárními malignitami [Jones et al. 2017]. Hladina SCCA před léčbou koreluje se stadiem onemocnění a tudíž nepřímo i s přežitím pacientů. U N0 nádorů T1 byla průměrná hodnota 0,8 µg/l, u T2 1,90 µg/l, u T3 2,5 µg/l a T4 nádorů 3,8 µg/l. Průměrná hodnota u N0 nádorů byla 1,35 µg/l a u postižení lymfatických uzlin 3,05 µg/l ($p < 0,00001$). Pacienti s normální hodnotou SCCA dosáhli kompletní remise po CHRT v 95% a pacienti s elevovanou hodnotou jen v 86% ($p = 0,05$). Celkové přežití a přežití bez nemoci bylo hraničně kratší u pacientů s iniciálně elevovanými hodnotami SCCA (hazard ratio, 2,2; $P = 0,058$) [Williams et al. 2013]. Sledování hladin SCCA v průběhu follow-up může být spojeno s detekcí relapsu [Henkenberens et al. 2016]. Elevace onkomarkeru karcinoembryonálního antigenu (CEA) není spojena s prognózou ASCC [Raab et al. 2019].

3.6.4 Proliferační index

Nebyl zjištěn vztah proliferačního indexu k prognóze [Allal et al. 1998], lze tedy konstatovat, že vysoký proliferační index je typická vlastnost spinocelulárních análních karcinomů asociovaných s HPV. Expresí Ki-67 koreluje s p16 a stupněm dysplasie análního epitelu [Bean et al. 2007; Walts et al. 2006].

3.6.5 Pohlaví

Lepší lokální kontrola a přežití bez nemoci byly v mnoha studiích prokázány u žen [Rivin Del Campo et al. 2019; Glynne-Jones et al. 2013; Bartelink et al. 1997; Murchison et al. 2020]. Lepší přežití bez nemoci i celkové přežití u žen prokázala také analýza randomizované studie RTOG 98-11 [Ajani et al. 2010]. Vysvětlením může být častější HPV pozitivita nádoru u žen než u mužů [Wessely et al. 2020].

3.6.6 Věk

U pacientů vyššího věku bylo prokázáno vyšší riziko kolostomie a horšího celkového přežití [Widder et al. 2008]. Věk nad 55 let byl shledán prognosticky nepříznivým faktorem [Faivre et

al. 2018]. Pacienti starší než 70 let měli nižší pravděpodobnost, že dokončí chemoradioterapii dle plánu ve srovnání s pacienty do 50 let věku (risk ratio [RR], 0,60; 95% CI 0,52-0,70). Pacienti, kteří nedokončili CHRT dle plánu, měli vyšší celkové riziko úmrtí (hazard ratio [HR], 1,54; 95% CI 1,23-1,92) a riziko nádorově specifického úmrtí (HR, 1,59; 95% CI 1,14-2,22) [Raphael et al. 2020]. Z analýzy dat National Cancer Database vyplynulo horší celkové přežití pacientů starších 70 let [Miller et al. 2020].

Pacienti s HPV pozitivním ASCC mají zhruba o 10 let nižší věk než pacienti s ASCC HPV negativním, což může nepřímo ovlivnit vyšší úspěšnost léčby RT. U některých starších pacientů je vzhledem ke komorbiditám rovněž limitována možnost podání konkomitantní chemoterapie.

3.6.7 Nikotinismus

Mezi etiologické faktory a faktory zhoršující výsledky léčby patří nikotinismus. Hypoxie způsobená chronickým nikotinismem je hlavní příčinou nižšího efektu radioterapie. V retrospektivní analýze 171 pacientů léčených chemoradioterapií bylo s kratším přežitím bez nemoci asociováno kromě velikosti nádoru >4 cm a postižení lymfatických uzlin i kouření, což bylo potvrzeno i v multivariační analýze (hazard ratio = 2,85, $p = 0,013$). 5-leté přežití bez nemoci pro nekuřáky, bývalé kuřáky a současné kuřáky bylo 88,1%, 76,7% a 73,8% ($p = 0,038$). Nikotinismus byl také asociován se signifikantně zhoršeným celkovým přežitím, horší lokální kontrolou a nižším intervalem bez kolostomie [Lerman et al. 2020]. V další retrospektivní studii 64 pacientů s ASCC bylo 53% pacientů s anamnézou nikotinu. Aktivní kuřáci měli vyšší riziko recidivy než nekuřáci (32% vs 20%). Rovněž celková mortalita byla v 5 letech vyšší u kuřáků 45% vs 20% u nekuřáků [Ramamoorthy et al. 2008].

3.6.8 Velikost primárního tumoru

Velikost primárního nádoru silně koreluje s přežitím. Na rozměru primárního nádoru je založena TNM klasifikace. Průměr nádoru >5cm bez ohledu na postižení uzlin je asociován s horšími výsledky léčby, v multivariační analýze měly nádory >5 cm horší 5-leté přežití bez nemoci $p=0,0003$ a zhoršené 5-leté celkové přežití ($p=0,0031$). Pacienti s nádory >5 cm a postiženými uzlinami měli nejhorší přežití bez nemoci ve srovnání s nádory do 5 cm s negativními uzlinami (30% vs 74% ve 3 letech) a celkové přežití (48% vs 81% ve 4 letech). [Ajani et al. 2010].

3.6.9 HIV

Pacienti s AIDS mají dle historických dat vyšší riziko análního karcinomu a vyšší riziko lokálního relapsu i časných poradiačních reakcí [Casadiego-Peña et al. 2020]. Pacienti s HIV mají pokračovat s antiretrovirovou terapií během kurativní chemoradioterapie a součástí hodnocení během léčby by měl být i počet CD4 pozitivních buněk, u HIV pozitivních pacientů může být zvýšena hematologická toxicita, preferovaným režimem je standardní kombinace MMC/ 5FU. Pouze u pacientů s vysokým virovým loadem HIV >10000 kopií a/nebo velmi nízkými počty CD4 pozitivních buněk ($<0,2 \times 10^9/l$) byla historicky doporučována chemoterapie s cisplatinou a 5-FU. Novější studie po nástupu moderní antiretrovirové terapie s využitím IMRT/VMAT technologie již neprokazují zhoršenou kontrolu nádoru u HIV pozitivních pacientů [Murchison et al. 2020]. Management léčby HIV pozitivních pacientů probíhá ve spolupráci s klinickými infektology a léčebný záměr je upraven dle celkového stavu, počtu CD4 lymfocytů, dalších komorbidit, velikosti a stadia onemocnění. Pokud je nízký virový load HIV, pacient užívá HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), počet CD4 lymfocytů $> 0,2 \times 10^9/l$ a nejsou žádné další komorbidity, může být indikována standardní kurativní CHRT ideálně kombinace mitomycinu C s kapecitabinem a kostní dřevě šetřící IMRT.

3.6.10 Hladina hemoglobinu

Vstupní hladina hemoglobinu zhoršuje výsledky léčby. V multivariační analýze u chemoradioterapie ASCC bylo 3-leté celkové přežití nižší u hladiny hemoglobinu $<10 \text{ g/dl}$ bylo 50 vs 68% u vyšších ($p = 0,07$), přežití bez nemoci bylo ve 3 letech 0 vs 67% ($p = 0,11$), a lokální kontrola 0 vs 74% ($p = 0,05$) [Constantinou et al. 1997]. Nepříznivý vliv nízké vstupní hladiny hemoglobinu na nádorové přežití i na celkové přežití byl prokázán i ve velké randomizované studii ACT I [Glynne-Jones et al. 2013].

3.6.11 Hodnocení odpovědi 26 týdnů po RT

S hodnocením úspěšnosti léčby je třeba vyčkat 6 měsíců po ukončení kurativní chemoradioterapie, během nichž může ještě docházet k regresi tumoru. V retrospektivní studii byla hodnocena doba do dosažení kompletní remise (klinická stadia: I 3, II 78, IIIA 23, IIIB 38 pacientů). Většina nádorů (78%) odpověděla na léčbu zářením rychle a dosáhla kompletní remise do 3 měsíců po RT (acute complete responders), zhruba 14% však dosáhlo kompletní remise se zpožděním 3-7 měsíců po RT (late complete responders) a 8% mělo trvalou persistenci onemocnění (never complete responders - 8%) [Lépinoy et al. 2015].

Hodnocení pomocí PET/CT 3 měsíce po RT napomůže v přesnější predikci odpovědi, normalizace nálezu na PET/CT po léčbě je spojena s lepší prognózou [Cardenas et al. 2017; Schwarz et al. 2008].

Pokud by však v průběhu prvních 6 měsíců došlo k lokální progresi nádoru, je třeba co nejrychleji indikovat salvage chirurgický výkon a nečekat do 26 týdnů od ukončení kurativní CHRT.

3.6.12 Akutní toxicita asociovaná s léčbou

V naprosté většině historických publikovaných studií vedla akutní toxicita k prodloužení léčby a následně k horším onkologickým výsledkům. Poměrně překvapivý byl tedy ojedinělý závěr studie německých autorů, kteří v retrospektivní studii prokázali v multivariační analýze statisticky významnou asociaci vyšší akutní toxicity a lepších onkologických výsledků chemo/radioterapie u 223 pacientů s ASCC (kožní reakce, GIT toxicita a urocystitida \geq grade 3). Hematologická toxicita výsledky léčby neovlivňovala [Martin et al. 2020]. Potenciálním vysvětlením může být (kromě vyšší intenzity léčebného režimu) vztah mezi orgánovou radiosenzitivitou pacienta a nádoru u některých zárodečných mutací (ATM, geny skupiny Fanconiho anémie...) a zvýšené radiosenzitivity nejen nádoru, ale i zdravých tkání. [Ostendorf et al. 2015; DeWire et al. 2013]. Jiným vysvětlením může být nádorové mikroprostředí, kdy radioterapie může působit jako aktivátor imunitní odpovědi [Sharabi et al. 2015], spojené i se zvýšenou radiotoxicitou, podobně jako imunitní vedlejší účinky (irAE) během léčby checkpoint inhibitory, kdy lepší léčebná odpověď je spojena s vyšším výskytem vedlejších účinků [Martin D et al. 2020].

3.6.13 Sarkopenie

Plánovací CT lze využít pro měření svalové plochy (skeletal muscle area - SMA) využívané pro výpočet svalového indexu (skeletal muscle index - SMI). Sarkopenie při kurativní chemoradioterapii s 5-fluorouracilem a mitomycinem C byla prokázána u 25,4% pacientů. Sarkopenie se častěji vyskytovala u pacientů s vstupně nižšími hodnotami hemoglobinu, horším Karnofského výkonnostním stavem a nižším BMI (Body Mass Index). Rovněž byla sarkopenie častější u pacientů s postiženými lymfatickými uzlinami. Akutní toxicita stupně ≥ 3 dle kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) při chemoradioterapii byla u sarkopenických pacientů častější (leukopenie a trombocytopenie), což ovšem neovlivnilo celkovou dobu léčby (median 44 vs. 45 dní). Nebyla zjištěna závislost lokální kontroly, přežití bez nemoci ani

celkového přežití na sarkopenii [Martin D, von der Grün 2020]. Jiná studie naopak prokázala souvislost se zhoršeným přežitím [Bingmer et al. 2020]. Pokud porovnáme metodiku, pak lze konstatovat, že obě studie se mezi sebou liší v úrovni stanovení svalové hmoty a limitních hodnotách sarkopenie. Studie Martina měří totální kosterní svalovou hmotu v úrovni L4 (SMIL4) a má limit 41,3 cm²/m² pro muže a 34,2 cm²/m² pro ženy (25,4% mělo sarkopenii) a studie Bingmerové měří obsah SMI dle CT řezu v úrovni L3 a limit sarkopenie má 52,4 cm²/m² pro muže a 38,5 cm²/m² pro ženy (sarkopenii v souboru mělo 25% pacientů).

3.6.14 HPV

HPV pozitivní ASCC mají lepší prognózu, než HPV negativní [Yhim et al. 2011]. Lokální recidiva je u HPV (i p16) pozitivních nádorů méně častá a přežití bez nemoci i celkové přežití jsou delší [Parwaiz et al. 2019].

Nejdostupnější a velmi rychlou (a nejlevnější) metodou nepřímého průkazu HPV infekce je imunohistochemické stanovení exprese proteinu p16 v nádorové tkáni. Přímé stanovení DNA HPV a jeho typu je možné provést pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo in situ hybridizace (ISH). Při nejasných nálezech předchozích vyšetření lze vliv na kancerogenezi prokázat PCR či IHC přímo virovou mRNA pro onkoproteiny E6 a E7.

U pacientů s ASCC mělo 89,5% střední nebo silnou expresi p16(INK4A), u těchto pacientů se relaps vyskytl méně často, než u p16 negativních (27,0% vs. 62,5%; $p < 0,001$). Častější výskyt p16 negativních nádorů byl nalezen u mužů. Expresi p16 a p53 měla inverzní korelaci. Signifikantně horší celkové přežití bylo spojeno s p16 negativními nádory ($p < 0,001$) [Gilbert et al. 2013].

Genotypizace podtypů high-risk HPV prokázala v 81% přítomnost HPV 16, v 5.1% HPV 33, u 2,2% HPV 18 a u 0.78% HPV 58 v analýze 143 pacientů s ASCC. HPV pozitivita signifikantně korelovala se zlepšeným celkovým přežitím (74% v 52%; $P = 0.036$) a nádorově specifickým přežitím (84% v 52%; $P = 0.002$). Pozitivita p16 také signifikantně korelovala se zlepšeným celkovým přežitím (76% v 30%; $P < 0.001$) a nádorově specifickým přežitím (85% v 30%; $P < 0.001$). V multivariační analýze byly další významné prognostické faktory pro celkové přežití a nádorově specifické přežití rovněž stadium onemocnění a pohlaví [Serup-Hansen et al. 2014].

Ve srovnání radiosenzitivity buněčných linií po ozáření fotony jsou HPV-pozitivní nádory signifikantně radiosenzitivnější než HPV-negativní [Lerch et al. 2020].

HPV-dependentní cesta vzniku análního karcinomu je spojena s častými mutacemi PIK3CA a amplifikací chromozómu 11q13 na rozdíl od HPV negativních nádorů s typickými mutacemi genu p53 a CDKN2A [Jones et al. 2017]

3.6.15 EGFR

Metaanalýza publikovaných studií neprokázala asociaci mezi EGFR stavem a výsledkem primární léčby chemoradioterapií u ASCC [Parwaiz et al. 2019]. Studie fáze II s cetuximabem a CHRT přinesla toxicitu grade 4 (32%) a grade 5 (5%), bez zlepšení onkologických výsledků léčby [Garg et al. 2017]. U metastatického karcinomu může anti-EGFR terapie cetuximabem v kombinaci s chemoterapií přinést části pacientů léčebný benefit [Rogers et al. 2016; Rogers et al. 2020].

3.6.16 p53

Inaktivace proteinu p53 je esenciální krok v tumorigenezi. U HPV pozitivních nádorů k dochází díky produkci virových proteinů E6 a E7 k inaktivaci tumor supresorového genu p53, pRB a p16. Následně není iniciována apoptóza a buněčný cyklus není zpomalen a pokračuje navzdory porušené struktuře DNA, která není rozpoznána, což přispívá ke karcinogenezi. Mutace p53 jsou spojeny s horším přežitím bez nemoci (hazard ratio = 1,63, P = 0,003) [Parwaiz et al. 2019].

3.6.17 PD-L1

Význam exprese PD-L1 u ASCC na prognózu není jednoznačný. V retrospektivní analýze u kurativní CHRT byla prokázána statisticky významná korelace zvýšené exprese PD-L1 (TPS $\geq 1\%$ vs TPS $< 1\%$; $p = 0,012$) s celkovým přežitím (OS) oproti PD-L1 negativním nádorům (69,3 vs 28,3 měsíců). PD-L1 pozitivní nádory tvořily 61% souboru [Wessely et al. 2020]. Rovněž lokální kontrola pozitivně korelovala s expresí PD-L1 [Balermipas et al. 2017]. V jiných práci však bylo naopak pozorováno horší přežití u PD-L1 pozitivních pacientů [Govindarajan et al. 2018, Zhao et al. 2018].

3.6.18 PIK3CA

Přes 95% ASCC jsou etiologicky asociovány s vysoce rizikovými HPV (převážně HPV16) a u zhruba 20% z nich je prokázána aktivující mutace v genu PIK3CA pro katalytickou podjednotku fosfatidylinositol (3,4,5)-trifosfát kinázy (PI3K). U těchto pacientů by bylo možné

dosáhnout efektu pomocí cílené léčby mTOR inhibitory [Shin et al. 2019]. U metastatických stadií prokázalo sekvenování genomu mutace v genu PIK3CA u 29% pacientů. [Mondaca et al. 2019].

3.6.19 c-myc onkogen

Overexprese c-myc onkogenu v bioptickém vzorku (imunohistochemický průkaz jeho produktu proteinu p62) je markerem progresu AIN III a může pomoci predikovat rizikovou skupinu, která s vysokou pravděpodobností přejde v invazivní karcinom. Následně u dobře diferencovaných invazivních karcinomů byla overexprese c-myc prokázána u všech vzorků, zatímco u špatně diferencovaných invazivních ASCC nebyla overexprese c-myc již prokázána. Prognostický význam c-myc onkogenu pro odpověď na léčbu RT nebyl prokázán. [Ogunbiyi et al. 1993].

3.6.20 Mutační nálož nádoru

Definice vysoké mutační nálože v nádoru (tumour mutation burden - TMB) je ≥ 10 mutací/megabasi [Marabelle et al. 2020]. TMB u análního karcinomu dosahuje středních hodnot somatických mutací. Nejčastěji mutované geny byly PIK3CA (25%), FBXW7 (15%), FAT1 (15%) a TRIP12 (15%). Nejvíce ztrát chromozómů bylo na 11q (oblast genu ATM). Kombinovaná analýza somatických mutací a copy number alterací prokázalo aberaci v dráze PI3K/AKT/mTOR u 60% těchto nádorů, což z nich do budoucna činí potenciální cíl léčby. Vysoký TMB v ASCC může predikovat podskupinu pacientů se sensitivitou k imunoterapii [Cacheux et al. 2017].

3.6.21 Tumour-infiltrující lymfocyty (TIL)

HPV infekce je asociována s vyšší lokální kontrolou, přežitím bez nemoci a celkovým přežitím po chemoradioterapii [Koerber et al. 2014]. U HPV pozitivních ASCC se ve vyšší míře vyskytuje infiltrace nádoru T- lymfocyty (tumor-infiltrating lymphocytes – TIL), což je spojeno s odpovědí na chemoradioterapii [Gilbert et al. 2016]. HPV asociované nádory jsou typické vyšší přítomností TIL, což spouští protinádorovou imunitní odpověď vedoucí ke zvýšenému účinku chemoradioterapie. Protilátky blokující interakci mezi PD-L1 na nádorových buňkách a PD-1 na TIL mohou dále zvyšovat účinek chemoradioterapie. Anální spinocelulární karcinomy s vysokou hladinou TIL (difúzní pozitivita ve >80% nádorovém stromatu) mají riziko relapsu 8% ve srovnání s 37% u nízkých hladin TIL (slabá/chybějící pozitivita v <20%)

[Gilbert et al. 2016]. Hodnocení TIL společně s expresí p16 může pomoci dále predikovat prognózu pacientů s análním karcinomem, HPV pozitivní nádory s vysokou hladinou TIL u ASCC mají nejlepší prognózu [Jones et al. 2017].

3.6.22 Cirkulom a tekutá biopsie

Mezibuněčná komunikace probíhá mezi sousedními buňkami nebo mezi vzdálenými buňkami pomocí různých látek cestou krevního a lymfatického řečiště, močovými cestami, cerebrospinální tekutinou a jinými tělesnými tekutinami a tvoří koncept „cirkulomu“. Komunikují mezi sebou jak buňky zdravé, tak nádorové. Tekutá biopsie umožňuje analyzovat komponenty cirkulomu s minimálně invazivním výkonem bez tkáňové biopsie. Z hlediska nádorových buněk tvoří cirkulom specifická mezibuněčná komunikace pomocí různých signálů: cirkulující nádorová DNA (ctDNA – krátké fragmenty 150-200 bp DNA z rozpadlých buněk), cirkulující nádorová RNA (ctRNA), extracelulární měchýřky (extracellular vesicles - ECV), nádorem derivované exozómy (Tumor Derived Exosome - TDE), cirkulující nádorové buňky (circulating tumor cells - CTC) a nádorem modifikované trombocyty (Tumor educated Platelet – TEP). Exozómy jsou měchýřky o průměru 30-100 nm a obsahují aktivní biologický materiál (bílkoviny – interleukiny a cytokiny, mRNA a miRNAs, virovou DNA) a mohly by se stát potenciálním biomarkerem monitorování nádorové progresy a využity pro monitorování léčebné odpovědi a během následného sledování pacienta po léčbě. Bohužel detekce exozómů v praxi je zatím nesnadná [Maisano et al. 2020].

Cirkulující nádorová DNA obsahující sekvence HPV integrované do genomu je typická pro anální karcinom. HPV pozitivita je přítomná až u 95% ASCC [Baricevic et al. 2015]. Detekce cirkulující nádorové DNA s inserovanou HPV sekvencí byla popsána kromě ASCC [Cabel et al. 2017] také u cervikálního karcinomu [Campitelli et al. 2012] a u nádorů hlavy a krku [Rutkowski et al. 2020]. Cirkulující exozómy obsahující HPV DNA byly detekovány v plasmě u pacienta se spinocelulárním karcinomem rekta, v *in vitro* studii byla potvrzena schopnost HPV transferovat tuto DNA z exozómů do nádorových i normálních buněk. Integrace viru byla prokázána následnou overexpresí proteinu p16. K nádorové transformaci normálních buněk dochází po inaktivaci p53, p21 a Rb. Zároveň byla prokázána lokální imunosuprese v nádorovém mikroprostředí (vzestup T-regulačních lymfocytů (CD4/CD25/FOXP3 pozitivních) a deplece T-lymfocytů (CD8/PD-1 pozitivních) [Ambrosio et al. 2019].

U radikálně léčených pacientů stadia II a III byla HPV ctDNA detekována před chemoradioterapií u 29 z 33 pacientů s ASCC, pozitivita byla závislá na klinickém stadiu – u stadia II byla u 64% a u stadia III u 100% ($P = 0,008$). Hladiny ctDNA byly vyšší u nádorů s postižením uzlin než u N0 nádorů (medián 85 kopií/ml vs. 32 kopií/ml; $P = 0,03$). Pozitivita ctDNA před léčbou neměla signifikantní prognostický význam. Po chemoradioterapii byla detekce reziduální HPV ctDNA prediktorem úspěšnosti léčby, perzistovala se u 17% pacientů s významně kratším přežitím bez nemoci ($P < 0,0001$) [Cabel et al. 2017].

V pilotní studii u radikální CHRT u 17 pacientů s ASCC byl hodnocen záchyt cirkulující HPV-DNA před léčbou a 12 týdnů po léčbě pomocí metody next generation sequencing (NGS) „pan-HPV assay“ detekující osm high-risk HPV genomů (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 a 58). Přítomnost cHPV-DNA po chemoradioterapii významně korelovala s odpovědí k léčbě (se 100% senzitivitou a specificitou [Lee JY et al. 2020]. Cirkulující nádorová microRNAs byla posána jako potenciální marker odpovědi k léčbě u spinocelulárních nádorů ORL oblasti [Lajer et al. 2012; Summerer et al. 2015].

4 Léčba

4.1 Změna paradigmatu - historie a vývoj léčby

Do sedmdesátých let 20. století byla primární léčebná modalita u análního spinocelulárního karcinomu radikální chirurgická abdominoperineální resekce (APR) s trvalou kolostomií. V květnu roku 1974 americký chirurg doktor Norman Nigro publikoval článek o kompletní remisi u 3 pacientů s ASCC po chemoradioterapii 30 Gy/15fr/3 týdny ze 2 AP/PA polí [Nigro 1974] a kontinuální infuzí 5-fluorouracilu 1.-5. den v dávce 25mg/kg a 1.den mitomycin-C v dávce 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti. RT byla provedena u prvního pacienta na RTG ozařovači 250 kV, u druhého na kobaltovém ozařovači a třetího na 2MV lineárním urychlovači. U dvou pacientů byla následně v odstupu provedena abdominoperineální amputace s potvrzením patologické kompletní remise, třetí pacient operaci odmítl a dosáhl letité klinické kompletní remise.

Nigrův protokol konkomitantní chemoradioterapie se stal základem nové éry léčby - svěrač šetřící léčby ASCC. V dalších desetiletích proběhla řada klinických studií, které přispěly k trvalému přesunutí kurativní léčby z oblasti chirurgie do oblasti onkologické léčby a jako léčebný standard ustanovily konkomitantní chemoradioterapii na bázi mitomycinu C (MMC) a 5-fluorouracilu (5-FU). Díky technickému rozvoji mohlo být ozařování na RTG a kobaltových ozařovačích opuštěno, neboť bylo provázeno značnou toxicitou z důvodu nízké hloubkové dávky a ozařovací režimy měly plánovanou několikatýdenní pauzu uprostřed léčby (tzv. split course režim) z důvodu vysoké kožní, urologické i gastrointestinální toxicity. Pauza v RT však umožnila zhojení akutní poradiační reakce (bez vlivu na pozdní reakce), ale zároveň také reparaci a repopulaci nádoru. Poznatky v radiobiologii a obměna ozařovací techniky většinou za lineární urychlovače znamenaly snížení akutních vedlejších účinků a vedly k eliminaci pauzy v léčbě (split course RT). Problematika minimalizace vedlejších účinků byla dořešena až začátkem 21.století, kdy techniky IMRT a VMAT přispěly k další redukci toxicity léčby.

Základem léčby je multidisciplinární přístup. Prekancerózy a časně nádory mohou být léčeny pouze lokálně unimodální léčbou a to převážně chirurgickou cestou. Většina nádorů je však diagnostikována v pokročilejším stadiu a jsou indikováni ke kurativní konkomitantní chemoradioterapii.

Hlavním cílem je dosažení kompletní remise, zachování funkčního análního svěrače a dobré kvality života.

4.2 Chirurgie

Chirurgická léčba je u análního spinocelulárního karcinomu rezervována pro čtyři hlavní indikace: malé nepokročilé nádorové léze, pro odlehčovací výkony před zahájením kurativní léčby u hrozící obstrukce a pro nádorové píštěle, dále pro salvage výkony při persistenci tumoru po CHRT a závěrem pro řešení pozdní toxicity po léčbě. Léčebnou strategii stanoví multidisciplinární tým za účasti chirurga, onkologa (radiačního i klinického), patologa a radiodiagnostika a případně gastroenterologa, přičemž optimální postup je určen na základě stagingu, celkového stavu a komorbidit pacienta.

4.2.1 Role chirurgie v léčbě časných stadií

Intraepiteliální léze (AIN) mohou být léčeny jednou z forem místní léčby (lokální aplikace látek: 5 % imiquimod, 5-fluorouracil, cidofovir, trichloroctová kyselina), elektrokauterizace, chirurgická lokální excise, laserová ablace, radiofrekvenční ablace a fotodynamická terapie [Brogden et al. 2020]. Z onkologického hlediska je u AIN nejpříjemnější **široká lokální excise** s 1 mm okrajem a pokud není přítomna invazivní složka karcinomu, následuje dispenzarizace. Všechny uvedené lokální léčebné modality jsou spojeny s dočasnou regresí, a nejčastěji dochází k časně recidivě onemocnění (zvláště u HIV pozitivních pacientů) a lokální výkony jsou prováděny opakovaně, dokud není přítomna invazivní složka [Alam et al. 2016]. V závislosti na velikosti nádoru a chirurgického okraje je u invazivních ASCC zvolen další postup. U invazivních karcinomů dle britských koloproktologických doporučení lze zvolit pečlivé sledování u malých polypoidních lézí análního kanálu po makroskopicky radikální excisi s okrajem větším než 1 mm [Geh et al. 2017]. Byla definována nová histologická jednotka povrchově invazivního SCC anu (SISCCA - superficially invasive squamous cell carcinoma of the anus): jedná se o kompletně excidovanou lézi ≤ 7 mm povrchového šíření a stromální invazí ≤ 3 mm. Pokud je provedena radikální excize s okrajem >1 mm, může následovat pravidelná dispenzarizace [Arana et al. 2015].

Klinická data podporují možnost samotné léčby lokální excisí (LE) u stadia I velikosti ≤ 1 cm u dobře diferencovaných análních dlaždicových karcinomů. V retrospektivní studii byla vyhodnocována data u 883 pacientů s ASCC stadia I, kteří byli léčeni pomocí LE nebo CHRT (77 % pacientů). Lokální kontrola po LE byla v tomto souboru srovnatelná s CHRT. Průměrný věk byl 60 let a 65 % souboru tvořily ženy. Přežití bez nemoci v 5 letech bylo 96 % pro CHRT a 98 % pro LE ($p = 0,048$) [Gao et al. 2020].

Studie srovnávající retrospektivně lokální excisi (503 pacientů) s chemoradioterapií (1740 pacientů) u 2243 pacientů s ASCC stadia T1N0 z dat National Cancer Database (2004-2012, pacienti věku 18-80 let) nenašla rozdíl v celkovém přežití [Chai et al. 2018].

Pokud jsou z lokální excise detekovány další rizikové faktory, měla by následovat CHRT. V retrospektivní studii byla 3-letá lokální kontrola po LE a následné CHRT 9% vs 36% po samotné chirurgii ($p=0,006$). 3-leté celkové přežití s následnou CHRT 87,2% vs 70% po samostatné LE ($p=0,026$) [Leon et al. 2018].

Dle doporučení ESMO (European Society for Medical Oncology) mohou být lokální excisí léčena časná stadia dobře diferencovaných perianálních nádorů T1 N0 M0 G1 (definice R0 resekce je minimálně 5 mm okrajová excise bez nádoru). Pokud je histologickým vyšetření potvrzen invazivní spinocelulární karcinom vyššího gradu, s menším okrajem, je indikována pooperační CHRT [Glynne-Jones et al. 2014].

4.2.2 Odlehčovací stomie

Hlavní indikace k zavedení stomie před léčbou ASCC jsou:

1. Nádory prorůstající přes přední stěnu análního kanálu do vaginy (anovaginální či rektovaginální píštěl).
2. Pacienti s inkontinencí stolice z důvodu dysfunkce análního svěrače při infiltraci nádorem.
3. Hrozící mechanická obstrukce gastrointestinálního traktu nádorem anální oblasti.
4. Další indikací mohou být silné bolesti nebo krvácení způsobené nádorem.

Na základě dat studie ACT II je odstranění vstupně založené stomie v budoucnu po ukončení léčby CHRT málo pravděpodobné [James et al. 2013].

4.2.3 Salvage chirurgický výkon

Radikální chirurgický výkon (abdominoperineální resekce - APR) je vyhrazen pro případ operabilní persistence po CHRT či lokální recidivy nebo pro pacienty kontraindikované k radikální radioterapii (pacienti s radiosenzitivními syndromy – např. homozygoti Ataxia teleangiectasia, homozygoti Nijmegen breakage syndromu, homozygoti Bloomova syndromu či pacienti s Liovým-Fraumeniho syndromem). Cílem chirurgického zákroku je R0 resekce, pak je salvage chirurgie provedena s kurativním záměrem. Pokud není šance na R0 výkon, je indikován paliativní chirurgický výkon s cílem zprůchodnit trávicí trakt nebo zmírnit krvácení či bolesti způsobené tumorem při odchodu stolice per vias naturales (nejčastěji založení stomie).

Vliv disekce inguinálních uzlin na prognózu pacienta nebyl prokázán. V retrospektivní analýze 3424 pacientů podstupujících salvage APR byla provedena disekce inguinálních uzlin. Klinicky postižené LU byly u 8 % pacientů, ti byli rozděleni na skupinu s APR (71 %) a skupinu s APR a disekcí inguin (29 %). Nebyl patrný žádný rozdíl v celkovém přežití u obou skupin, 5-leté přežití bylo 36 vs. 42% ($p=0,987$). Ani po vyhodnocení dle věku, pohlaví nebo stagingu nebyl prokázán benefit disekce inguinálních uzlin pro žádnou podskupinu [Lin ACH et al. 2020].

4.2.4 Pozdní toxicita chemoradioterapie

Většina pacientů podstoupí založení kolostomie z důvodu persistence (10%) či lokální recidivy onemocnění (10-20%). U menší části pacientů (< 5 %) je nutné zavedení stomie z důvodu pozdní toxicity radioterapie či pro nefunkční svěrač při destrukci análních sfinkterů u pokročilých nádorů análního kanálu. Celkový výskyt kolostomií u radikálně léčených pacientů v novějších sériích je kolem 15 % (4 % předléčebně, 10 % pro relaps a 1 % pro poléčebnou toxicitu [Murchison et al. 2020].

4.3 Radioterapie

Radioterapie má v léčbě ASCC zásadní význam, použitá léčebná technika je spojena s charakteristickými vedlejšími účinky léčby závislými na dávce na rizikové orgány. Moderní techniky radioterapie snížily akutní toxicitu, což vedlo k eliminaci pauzy mezi RT pánve a boostem na tumor. Implementace radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) signifikantně redukovala toxicitu léčby a minimalizovala přerušování léčby [Kachnic et al. 2013].

4.3.1 Samotná radioterapie

Konkomitantní chemoradioterapie je standardem léčby u všech stadií ASCC bez ohledu na věk pacienta. Po desetiletí probíhají diskuse, zda lze definovat podskupinu pacientů neprofitující z konkomitantní chemoradioterapie, a data z randomizovaných studií a retrospektivních analýz jsou víceméně kontroverzní se závěrem, že pouze časná stadia u rizikových pacientů mohou být bezpečně léčena samostatnou RT bez zhoršení výsledků léčby (tab. 5). Analýza podskupin randomizované studie ACT I prokázala přínos chemoradioterapie oproti samotné RT u lokální kontroly pacientů s T1-2 N0 (RR = 0,45; $p = 0,0005$) [Northover et al. 2010]. Naopak řada retrospektivních studií neprokázala vliv CHRT ve srovnání se samotnou RT u časných stadií ASCC T1-2 N0 [Ortholan et al. 2005; Youssef et al. 2019; Zilli et al. 2012] (tab. 5).

Samostatná radioterapie u 18 pacientů s malým časným ASCC po neradikálním chirurgickém zákroku (po incisní a excisní biopsii nebo po tzv. piecemeal resekci - odstranění tumoru po částech) prokázala u těchto malých nádorů vynikající výsledky. Pacienti obdrželi samotnou RT 45-50 Gy/ 25-28 frakcích na pánev a perineum a boost na oblast primárního tumoru do celkové dávky 55-67 Gy/ 30-38 frakcích. 5-letá lokální kontrola byla 100%, celkové přežití 94% a interval bez kolostomie v 5 letech 100% [Martenson et al. 1993].

U větších nádorů má samostatná RT horší výsledky. Radioterapie ASCC stadia T1/2 u 64 pacientů dosáhla 5-letého přežití 72%, lokální kontrola byla 90% [Eschwege et al. 1985]. Kurativní samostatná radioterapie u 35 pacientů s ASCC do 5 cm vedla k lokální kontrole u 77 % pacientů a většina relapsů (7 z celkem 8) byla následně vyřešena abdominoperineální amputací anorekta. Průměrná dávka aplikovaná na oblast tumoru byla 63,95 Gy (45,25-75,5 Gy). 5-leté přežití bez nemoci bylo 92%. Pouze 2 pacienti měli vzdálenou diseminaci [Doggett et al. 1988].

V historickém souboru 242 kurativně léčených pacientů bylo 80 % léčeno samostatnou radioterapií dávkou 40 - 45 Gy/20-25 frakcí (box technika) na oblast pánve, po pauze 4-6 týdnů byl přidán boost na nádor 15-20 Gy/2 týdnech přímým perineálním elektronovým polem. Celková ozařovací doba (overall treatment time - OTT) byla průměrně 85,3 dnů (medián 82 dny). Přežití v 5 letech u stádia T1-T2 bylo 84,5 %; T3-T4 74,8-58,9 %. Celkem 76,2 % pacientů dosáhlo po léčbě kompletní remise. V multivariační analýze bylo pouze stadium T shledáno statisticky významným prediktorem úspěšnosti léčby a nikoli aplikace CHT [Schlienger et al. 1989].

Data 4371 pacientů léčených CHRT a 193 pacientů se samotnou RT v letech 2004-2014 u časného stadia ASCC (T1-2 N0 M0) z National Cancer Database (NCDB) byla zpracována a u stádia I nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi CHRT a RT. Všichni pacienti byli mladší 70 let a obdrželi dávku 45–59,4 Gy. Medián sledování byl 49,8 měsíců. Stádium I bylo stanoveno u 33,5 % pacientů, ostatních 66,5 % tvořilo stádium II. Pacienti s T2 N0 měli v multivariační analýze vyšší pravděpodobnost obdržet CHRT než samotnou RT - OR 2,318 (1,732–3,102). V celém souboru bylo 5-leté celkové přežití 86,6% u CHRT a 79,1% u RT (P=0,001). Pro T1 pacienty bylo 5-leté celkové přežití 90,3% u CHRT a 84,7% u RT (P=0,114). Pro T2 pacienty bylo 5-leté celkové přežití 84,7% u CHRT a 72,8% u RT (p<0,0001). Signifikantní zlepšení přežití s CHRT bylo tedy prokázáno v multivariační analýze pouze u podskupiny T2 N0 a nikoli u stádia T1 N0. Další podskupinou s prokázaným zlepšeným celkovým přežitím s aplikací konkomitantní CHRT byli bělošská populace a nikoliv afroamerická (p=0,001) [Youssef et al. 2019].

Později provedená retrospektivní analýza pacientů s ASCC pouze stádia T1 N0 M0 z dat NCDB (2004–2015) naopak prokázala, že CHRT i u stádia I vede k lepšímu celkovému přežití s redukcí rizika úmrtí o 31% oproti samotné RT. Bylo identifikováno 3552 pacientů stádia I léčených CHRT a 287 pacientů se samostatnou RT. Pacienti léčení samostatnou RT byly starší než pacienti léčení CHRT. Ve skupině pacientů léčených samotnou RT bylo více starších pacientů nad 70 let (33,1% vs 19,7%; $p < 0,001$) a méně žen (63% vs 71%; $p < 0,001$) ve srovnání s CHRT. Zastoupení komorbidit bylo mezi oběma skupinami stejné. Pacienti ≥ 70 let a pacienti s více komorbiditami měli horší přežití [Miller et al. 2020]. Ve srovnání s předchozí studií, kde rozdíl u stádia I nebyl statisticky signifikantní ($p=0,114$) [Youssef et al. 2019], je vzhledem k většímu množství hodnocených pacientů a delšímu sledování po léčbě rozdíl mezi CHRT a samostatnou RT již signifikantně rozdílný [Miller et al. 2020].

Tabulka 5. Přehled studií se samostatnou radioterapií.

Autor studie, rok	Počet pacientů	Dávka RT (Gy)	Velikost nádoru	LC (%)	OS (%)
Eschwege, 1985	27	60-65	T1/T2	90	72
Doggett, 1988	35	35	≤ 5 cm	77	92
Deniaud-Alexandre E, 1988	305	49,5-65 RT	T1 T2 T3 T4	96 87 79 44	10y DFS 74
Cummings 1991	6 23	45-55 45-55	≤ 2 cm 2-5 cm	100 57	- -
Allal, 1993	5	60-65	≤ 2 cm	100	100
Allal, 1999	37	60-65 59,6 RT 59,6 CHRT	2-5 cm	76 5y 73 RT 5y 83 CHRT	63 5y 49 RT 5y 59 CHRT
Martenson, 1993	18	55-67	≤ 5 cm	100	94
Schlienger, 1989	63	60-65	T1/T2	71	85
Ortholan, 2005	69	35-70	Tis, T1	5y 91, 5y CFI 85	DFS 5y 89, 5y OS 94
Youssef, 2019	193 4371	45-59,4 RT 45-59,4 CHRT	1529 T1 N0 3035 T2 N0	- -	5y 84,7 RT 5y 90,3 CHRT ($P=0,114$). 5y 72,8 RT 5y 84,7 CHRT ($P<0,0001$).
Zilli, 2012	71 75	59,5 59,5	T1/T2 N0	75,5 86,8 NS	88,5 94,9 NS
Miller, 2020	287 3552	45-59,4 RT 45-59,4 CHRT	T1 N0	-	4y 75,7 4y 87,1

V další retrospektivní studii s kurativní léčbou ASCC bylo porovnáno 57 pacientů se samotnou RT a 68 pacientů s CHRT (1 cyklus 5-FU+ mitomycin C). Ve skupině se samotnou RT měli pacienti vyšší věkový průměr než u CHRT (medián věku 71 vs 63 let) a měli méně pokročilé tumory (T1/T2 74 % vs 49 %). Medián sledování byl 65 měsíců ve skupině s RT a 48 měsíců v CHRT. U stádia T1 byly výsledky lokální kontroly a celkového přežití zcela stejné [Allal et al. 1993].

Další skupina 305 pacientů léčených kurativní radioterapií u lokálně časných i lokálně pokročilých ASCC dosáhla kompletní remise tumoru v závislosti na velikosti nádoru: 96 % u stadia T1, 87 % u T2, 79 % u T3 a 44 % u T4. 10-leté přežití bez nemoci pro všechny pacienty bylo 74 %. Multivariační analýza prokázala 3 statisticky významné faktory ovlivňující DFS (přežití bez nemoci – disease free survival): délka pauzy ve split course RT (>38 dní vs ≤38 dní, $p = 0,0025$), funkce análního svěrače (dobrá funkce byla spojená s časnějšími nádory) a dosažení kompletní odpovědi po ukončení RT. Analýza podskupiny 15 pacientů s nádorem T1 N0 prokázala lokální kontrolu u 100 % pacientů po samotné RT [Deniaud-Alexandre 2003].

Srovnání 71 pacientů léčených samotnou radioterapií se 75 pacienty léčenými chemoradioterapií (mitomycin C + 5-FU) u ASCC stadia T1-2 N0 při mediánu sledování 62,5 měsíců (26-113 měsíců) neprokázalo benefit CHRT. Průměrná dávka na tumor byla 59,5 Gy. 5-letá lokální kontrola u samotné RT vs CHRT byla 75,5% vs. 86,8% ($p = 0,155$) a nádorově specifické přežití bylo u samotné RT 88,5% vs. CHRT 94,9% ($p = 0,161$). V multivariační analýze se vliv CHRT na lokální kontrolu a přežití přiblížil k hranici statistické významnosti ($p = 0,065$ a $p = 0,107$) [Zilli et al. 2012].

V další nerandomizované studii bylo prokázáno stejné přežití pouze u malých nádorů do 2 cm bez ohledu na aplikovanou CHRT či RT. Ve studii bylo 192 pacientů s ASCC prospektivně analyzováno ve 3 skupinách: ve skupině se samostatnou RT, s CHRT FUMIR (RT+ mitomycin C + 5-FU) a CHRT FUR (RT+5-FU). 5-leté přežití bez nemoci bylo 68 % u RT, 76 % u FUMIR a 64 % u FUR. Lokální kontrola byla dosažena ve skupině s RT u 56 %, 86 % u FUMIR, 60 % u FUR [Cummings et al. 1991].

Časná stadia ASCC Tis a T1 ≤1 cm u 66 pacientů byla léčena samostatnou radioterapií (brachyterapií, zevní radioterapií či kombinací). 5-leté celkové přežití bylo 94%, interval bez kolostomie 85% a přežití bez nemoci 89%. U 9 % pacientů došlo k rozvoji lokální recidivy s mediánem 50 měsíců od léčby, přičemž většina recidiv se vyskytla mimo ozařovanou oblast primárního tumoru. Anální karcinomy stadia Tis mohou být léčeny 40-50 Gy a 50-60 Gy na oblast T1 nádoru [Ortholan et al. 2005].

Toleranci chemoradioterapie u starších pacientů s ASCC se věnuje málo studií. U 42 pacientů nad 75 let byla srovnána radioterapie s chemoradioterapií. Neplánované přerušení RT se vyskytlo u 19 % pacientů ve skupině s RT a u 33 % s chemoradioterapií. Akutní toxicita G3 se vyskytla u 32 % ve skupině se samostatnou RT a u 68 % u CHRT. 5-leté celkové přežití bylo u RT 49% a u CHRT 59% CHRT ($p = 0,28$). Lokální kontrola byla 73 % po provedení RT a 83

% po CHRT ($p=0,36$). Komplikace léčby stupně 4 dle se vyskytly u 24 % pacientů ve skupině s CHRT a u žádného se samotnou RT [Allal et al. 1999].

I v další studii měli pacienti starší 70 let nižší pravděpodobnost, že dokončí chemoradioterapii dle plánu ve srovnání s pacienty do 50 let věku (risk ratio - RR 0,60; 95% CI 0,52-0,70). Pacienti, kteří nedokončili CHRT dle plánu, měli vyšší celkové riziko úmrtí (hazard ratio - HR 1,54; 95% CI 1,23-1,92) a riziko nádorově specifického úmrtí (HR, 1,59; 95% CI 1,14-2,22) [Raphael et al. 2020].

Závěrem lze konstatovat, že samostatná radioterapie bez konkomitantní chemoterapie může být dobrou terapeutickou volbou u několika skupin pacientů: v první řadě u starších (nad 70-75 let) pacientů s malými T1 nádory [Buckstein et al. 2018], dále u pacientů po makroskopicky radikální avšak mikroskopicky neradikální resekci T1 tumoru ASCC ideálně do velikosti 1 cm [Martenson et al. 1993]. Poslední variantou je samostatná radioterapie u skupiny pacientů, kde není možné konkomitantní CHT podat z jakýchkoli jiných důvodů. Vzhledem k nižšímu účinku samotné RT je vždy třeba zvažovat poněkud vyšší dávku záření ve srovnání s konkomitantní CHRT. V CHRT nelze redukovat rozsah ozařovaného elektivního uzlinového objemu, lze však deescalovat dávku na oblasti uzlin s nízkým rizikem postižení (dle studie RTOG 98-11 – obr. 13). U samostatné RT však nejsou k dispozici data pro bezpečnou deescalaci dávky na nízkorizikové uzlinové oblasti.

Otázku ideálního postupu u časných stádií ASCC zodpoví britské studie fáze II ACT 3 a ACT 4. Nerandomizovaná studie ACT 3 probíhá u malých ASCC T1 N0 M0 a srovnává sledování vs. samotnou deescalovanou RT po lokální excisi dle velikosti okraje. Pokud je okraj větší než 1 mm, jsou pacienti observováni a u okrajů 1 mm a méně je aplikováno na GTV 41,4 Gy/23 frakcích a na CTV 34,5 Gy/23 frakcích konkomitantně s mitomycinem C (12 mg/m² v 1.den RT) a kapecitabinem (825 mg/m² 2x denně ve dny RT), za 3 roky byla do studie ke konci roku 2020 zařazena polovina z plánovaných 90 pacientů. Randomizovaná studie ACT 4 bude hodnotit deescalaci dávky u T1 a T2 (s velikostí tumoru <4cm) N0 M0 na 41,4 Gy/23 frakcí/4,5 týdne vs. standardní dávka 50,4 Gy/28 frakcí/5,5 týdne. Zařazeno v 12/2020 bylo 157 pacientů ze 162 plánovaných. Primární endpoint obou ACT studií je 3-letá lokální kontrola [Sebag-Montefiore 2020].

4.3.2 Konkomitantní chemoradioterapie

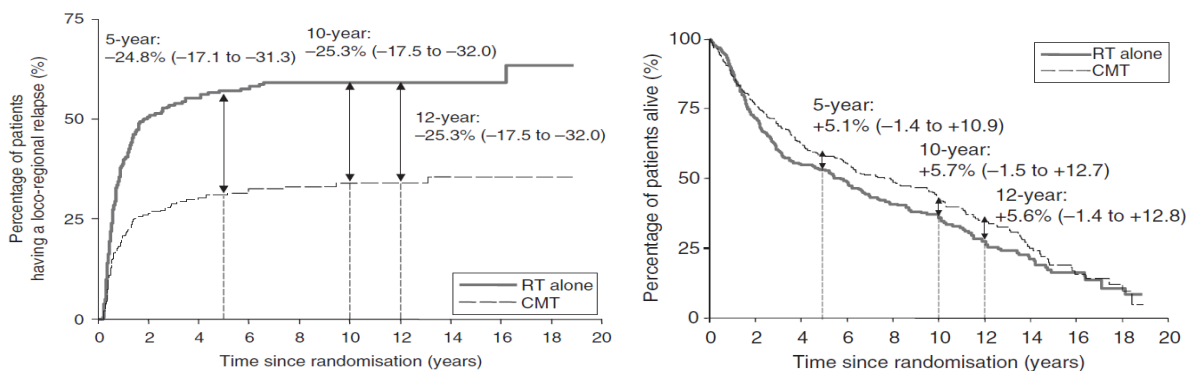
Definitivní CHRT nahradila v léčbě ASCC v 80. letech minulého století chirurgický výkon a předpoklad Nigrovy studie o účinnosti chemoradioterapie v kurativní léčbě ASCC potvrdily 3 velké randomizované studie: Radiation Therapy Oncology Group - **RTOG 87-04** /Eastern Cooperative Oncology Group - **ECOG 1289** (310 pacientů) [Flam et al. 1996], studie Anal Cancer Trial - **ACT I** (UKCCCR - UK Co-ordinating Committee on Cancer Research) [Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial, 1996] a studie European Organization for Research and Treatment of Cancer - **EORTC 22861** [Bartelink et al. 1997] prokázaly benefit konkomitantní chemoradioterapie 5-FU+MMC ve srovnání se samotnou radioterapií a ustanovily konkomitantní chemoradioterapii standardem léčby lokálně pokročilého ASCC.

Studie RTOG 87-04/ECOG 1289 prokázala vyšší efekt konkomitantní chemoradioterapie s mitomycinem C a 5-fluorouracilem ve srovnání se samotným 5-fluorouracilem a RT. Ve studii bylo zařazeno 291 pacientů, kteří obdrželi 45-50,4 Gy a v jednom rameni samotný 5-FU 1000 mg/m²/d 1.-4 den a ve druhém rameni 5-FU a MMC 10 mg/m² 1. a 29. den. Pacientům s persistencí tumoru byl aplikován navíc boost 9 Gy a adjuvantní CHT 5-FU+cDDP (100 mg/m²). Kompletní bioticky ověřené remise dosáhlo 85 % pacientů s 5-FU a 92,3 % pacientů s 5-FU+MMC (p = 0,135). Ve 4 letech po léčbě mělo kolostomii 9 % pacientů v rameni s 5-FU a 22 % v rameni s 5-FU+MMC (p = 0,002). Interval bez kolostomie byl delší u kombinace 5-FU+MMC (71 % vs. 59%; p = 0,014) a stejně tak přežití bez nemoci 73 % vs. 51 %; p = 0,0003). V celkovém přežití ve 4 letech nebyl signifikantní rozdíl. Toxicita G4/5 v rameni s MMC byla vyšší (23% vs. 7%; p ≤ 0,001) [Flam et al. 1996].

Ve studii ACT I fáze III s 856 pacienty byl prokázán benefit konkomitantní CHRT (5-FU 1000 mg/m² den 1-4 nebo 750 mg/m² dny 1-5 kontinuálně i.v. první a pátý týden RT + MMC 12 mg/m² v den 1) oproti samostatné RT (45 Gy/20-25 frakcích/4-5 týdnů). V 6 týdnech po RT byla zhodnocena odpověď: při dobré odpovědi byli pacienti dozářeni boostem a při špatné odpovědi podstoupili salvage APR. Při mediánu sledování 42 měsíců mělo lokální kontrolu 41 % pacientů v rameni s radioterapií vs. 64 % v rameni s CHRT (p < 0,0001). Časná poradiační toxicita byla vyšší u chemoradioterapie, pozdní toxicita se mezi RT a CHRT nelišila. Celkové přežití nebylo signifikantně odlišné a dosahovalo 50 % vs 55 % v 5 letech (obr. 8) [Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial, 1996].

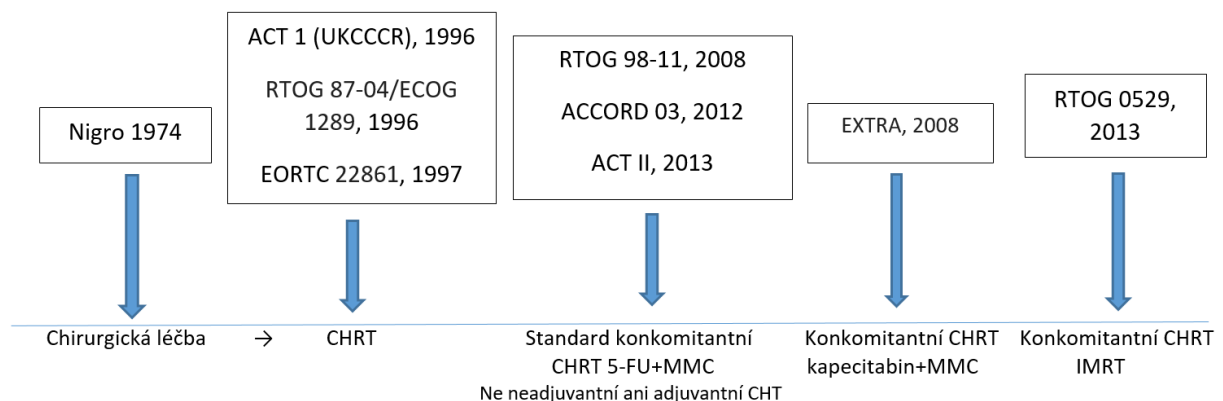
Studie fáze III EORTC 22861 randomizovala 110 pacientů s lokálně pokročilým ASCC (T3-4 N0-3 nebo T1-2 N1-3) do ramene se samotnou radioterapií (45 Gy ve 25 frakcích + boost 15-20 Gy dle stupně odpovědi po plánované pauze) a do ramene s kombinací RT a CHT (5-FU 750 mg/m² kontinuálně i.v. ve dnech 1.-5. a 29.-33. a 1x MMC 15 mg/m² v den 1. Kompletní remise bylo dosaženo v rameni s RT 54 % vs. 80 % u CHRT, po provedení salvage APR byly v součtu kompletní remise 85% u RT vs. 96% u CHRT. Lokální kontroly a interval bez kolostomie byly významně delší po CHRT. Benefit CHRT vs. RT v 5 letech byl v lokální kontrole 18 % a v intervalu bez kolostomie 32 %. 5-leté celkové přežití dosáhlo bez signifikantního rozdílu 56% pro celou skupinu bez významného rozdílu v pozdních vedlejších účincích po RT [Bartelink et al. 1997].

Obr. 8. Vliv konkomitantní chemoradioterapie na výskyt lokální recidivy a celkové přežití v randomizované studii ACT I [Northover et al. 2010].



Následovala řada studií s postupným zdokonalováním režimů a zlepšováním výsledků léčby (obr. 9).

Obr. 9. Vývoj léčby a přehled hlavních studií u ASCC.



Vliv neoadjuvantní chemoterapie posuzovala studie fáze II u 80 pacientů s ASCC (velikost tumoru > 40 mm a/nebo postižení pánevních lymfatických uzlin). Po aplikaci dvou cyklů neoadjuvantní CHT 5-FU a cDDP před konkomitantní chemoradioterapií pánve (45 Gy/25 frakcí + po 1-2 měsíční pauze boost 15-20 Gy) s dalšími 2 cykly cisplatinu a 5-FU dosáhlo po CHRT kompletní remise 93 % pacientů. Kompletní a parciální odpovědi dosáhlo po neoadjuvantní CHT 10 % a 51 % pacientů. Kompletní a parciální remise po konkomitantní CHRT dosáhlo 67 % a 28 %. Po dokončení neoadjuvantní a konkomitantní CHRT dosáhlo 93 % kompletní a 5 % parciální odpovědi. 3-leté celkové přežití bylo 86 %, interval bez kolostomie byl 73 %, lokální kontrola u 70 % a přežití bez nemoci 67 %. U 27 % bylo nutno redukovat dávku 5-FU. Grade 3 toxicita se vyskytla u 80 % pacientů a G4 u 6 %, G5 u 1 % (plicní embolie). Závěrem bylo konstatováno, že tolerance i účinnost režimu byly dobré a k potvrzení účinku je očekávána studie fáze III [Peiffert et al. 2001].

Podání 1 cyklu chemoterapie 5-FU a MMC (12 mg/m²) bylo předmětem randomizovaných studií spíše v Evropě a podání 2 cyklů chemoterapie 5-FU a MMC (10 mg/m²) bylo běžnější v amerických studiích.

Retrospektivní studie s jedním nebo dvěma cykly konkomitantní 5-FU a MMC byla provedena u 169 pacientů. 5-leté celkové přežití (75,1 % vs. 70,7 %, p=0,98) a přežití bez nemoci byly shodné (54,2 % vs. 44,2 %, p = 0,63). V multivariační analýze byly 2 cykly asociovány se zvýšenou akutní toxicitou (leukopenie G3 HR 4,82; p<0,01, kožní toxicitou G3 HR 4,76; p<0,001) a nárůstem hospitalizace spojeným s febrilní neutropenií (HR 9,91; p = 0,001). Závěr studie je, že 1 cyklus 5-FU a MMC má podobnou onkologickou účinnost a nižší toxicitu a bylo by vhodné výsledky potvrdit randomizovanou studií [Yeung et al. 2014].

Cílem prospektivní studie bylo srovnání aplikace 1 nebo 2 cyklů konkomitantní CHRT u 217 pacientů. Při mediánu follow-up 26 měsíců bylo 2-leté přežití bez progresu 80 %, celkové přežití 86 % a interval bez kolostomie 88 %. Nebyl shledán rozdíl v přežití mezi skupinami s 1 nebo 2 cykly chemoterapie, horší akutní toxicita byla u 2 cyklů CHT. Ve skupině se 2 cykly byl výskyt toxicity grade 5 (úmrtí) v 5 % pacientů. Studie naznačila stejnou účinnost a nižší toxicitu s 1 cyklem konkomitantní CHRT ve srovnání se dvěma cykly. Podobně jako v předchozích studiích by tento závěr měla potvrdit randomizovaná studie [White et al. 2015].

Studie fáze II CALGB 9281 porovnávala u 45 pacientů neoadjuvantní CHT s cisplatinou a 5-FU s konkomitantní CHRT MMC + 5-FU u lokálně pokročilých tumorů T3/T4 a/nebo N2/N3 ASCC s primárně špatnou prognózou. Pokud byla malá odpověď na první 2 cykly neoadjuvantní chemoterapie, byl podán ještě 3. cyklus. Neoadjuvantní chemoterapie vedla ke

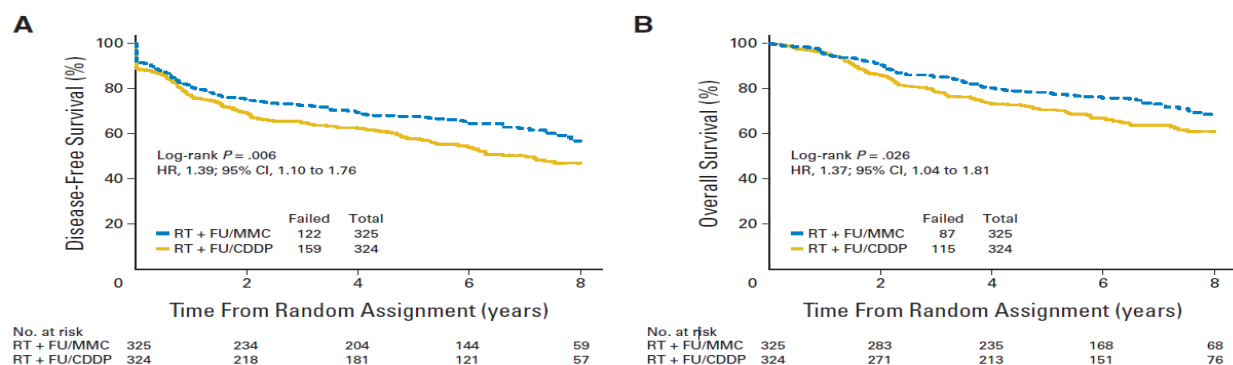
kompletní remisi u 17 % pacientů a k parciální odpovědi ve 47 % případů. Následně po konkomitantní CHRT dosáhlo celkové kompletní remise 82 % pacientů. Po 4 letech sledování bylo celkové přežití 68 % a přežití bez nemoci 61 %. Interval bez kolostomie ve 4 letech byl 50 % [Meropol et al. 2008].

Jediná studie s dnes již nestandardní split course RT prokázala u podskupiny T4 nádorů benefit neoadjuvantní chemoterapie u lokálně pokročilého ASCC. V retrospektivní studii u pouze 38 pacientů léčených radikální konkomitantní CHRT s 5-FU a MMC byl u 11 pacientů podán 1 cyklus neoadjuvantní CHT 5-FU a MMC s následnou CHRT do 45 Gy a boostem 15-20 Gy po pauze 2-8 týdnů. Medián trvání celkové doby léčby byl 86 dní (52-147). Medián follow-up byl 54 měsíců. 5-leté přežití bez nemoci bylo 79,2 % a 5-leté celkové přežití bylo 83,9 % a tyto parametry nebyly významně ovlivněny aplikací neoadjuvantní chemoterapie. Pouze 5-letý interval bez kolostomie byl statisticky signifikantně delší u pacientů s neoadjuvantní chemoterapií (100 % vs. 38 %, $p=0,0006$) [Moureau-Zabotto et al. 2011].

Trojkombinace konkomitantní CHRT u 19 pacientů ve studii fáze II (45 Gy/25 frakcí/5 týdnů + 15 Gy boost s 5-FU 1000 mg/m² ve dny 1-4 a 29-32, MMC 10 mg/m² v den 1 a cisplatinou 60 mg/m² ve dny 1 a 29.) měl sice slibné výsledky, avšak při vysoké toxicitě. Režim chemoradioterapie dokončilo dle plánu pouze 74 % pacientů. Následná udržovací CHT (5-FU+MMC+cDDP) byla spojena s vysokou toxicitou (89 % mělo G3-5 toxicitu) a nízkou compliance pacientů. Při mediánu sledování 79 měsíců bylo celkové přežití 84 %. Autoři studie nedoporučili testování režimu ve fázi III [Sebag-Montefiore et al. 2012].

Konkomitantní CHRT MMC a 5-FU byla definována jako léčebný standard na základě 3 velkých randomizovaných studií fáze III: RTOG 98-11 [Ajani et al. 2008], ACT II [James et al. 2013], ACCORD 3 [Peiffert et al. 2012].

Obr.10. Zlepšení přežití v rameni s mitomycinem C a 5-FU ve srovnání s cisplatinou a 5-FU (RTOG 98-11).



Konkomitantní chemoradioterapie ve studii fáze III RTOG 98-11 s cisplatinou a 5-FU prokázala oproti MMC a 5-FU u 649 pacientů statisticky lepší celkové přežití a přežití bez nemoci u ramene s 5-FU/MMC versus 5-FU/cDDP (5-leté DFS 67,8 % v 57,8 %; $P = 0,006$; 5-leté OS 78,3% vs 70,7%; $p=0,026$) (obr. 10. Chemoterapie 5-FU s cDDP má s menším onkologickým účinkem také nižší hematologickou toxicitu $\geq G3$ 42% [Gunderson et al. 2012]. Studie RTOG 98-11 měla 5-letou lokální kontrolu u nádorů < 4 cm 87 % a u nádorů ≥ 4 cm 75 %. Přežití bez nemoci u nádorů < 4 cm bylo 76 % a u nádorů ≥ 4 cm 61 %.

Randomizovaná studie fáze III (59 center v UK) ACT II neprokázala benefit adjuvantní chemoterapie po radikální CHRT a potvrdila, že standardem léčby ASCC zůstává režim konkomitantní CHRT 50,4 Gy + 5-FU + MMC. Studie ACT II (940 pacientů) porovnávala 5-FU s MMC (12 mg/m² 1. den léčby) nebo 5-FU (1000 mg/m² dny 1-4 a 29-32) s cDDP (60 mg/m² v den 1 a 29) a RT 50,4 Gy/ 28 frakcích) s a nebo bez 2 cyklů adjuvantní CHT (týden 11 a 14). Při mediánu sledování 5,1 let bylo 3-leté přežití bez progresu s nesignifikantním rozdílem 74 % s adjuvantní CHT vs. 73 % bez adjuvantní CHT. Ve 26 týdnech po RT dosáhlo kompletní remise 90,5 % pacientů v rameni s mitomycinem versus 89,6 % v rameni s cisplatinou. Toxicita byla v obou ramenech stejná (71 % s MMC vs. 72 % s cisplatinou). Nejčastější výskyt měla kožní toxicita G3/4 (48 % MMC vs. 47 % cisplatinou), bolest (26 % vs. 29 %), hematologická (26 % vs. 16 %) a gastrointestinální toxicita (16 % vs. 18 %) [James et al. 2013]. Následně byla na 940 pacientech provedena post-hoc analýza výskytu kompletní remise (CR). V průběhu doby po ukončení RT se pravděpodobnost dosažení CR zvyšuje až do 26. týdne. V 11 týdnech od ukončení léčby dosáhlo kompletní remise 52 % pacientů, v 18 týdnech 71 % pacientů ve 26 týdnech od RT 78 % všech pacientů. Celkové přežití v 5 letech u pacientů, kteří dosáhli kompletní remise v 11. týdnech po RT, bylo 83 %, v 18 týdnech 84 % a ve 26 týdnech 87 %. Data ze studie tak potvrzují nutnost vyčkat s hodnocením finálního účinku 26 týdnů od CHRT [Glynn-Jones et al. 2017].

Standardním režimem chemoradioterapie se tak na dlouhá léta stalo podání 1 (2) cyklů MMC 12 (10) mg/m² i.v. 1. a 29.den radioterapie s kontinuálním i.v. podáním 5-FU 1000mg/m² v 1.-4.den a 29.-32.den radioterapie. Mezi nejčastější vedlejší účinky chemoterapie patří kožní a hematologická toxicita a u části pacientů není možné pro vedlejší účinky podat druhý cyklus CHT. Byla tedy snaha o vyvinutí režimu a technik, které akutní vedlejší účinky zmírní, aby mohla být onkologická léčba dokončena dle plánu. Moderní techniky RT umožnily redukcii toxicity kožní a gastrointestinální (GIT). Nejzávažnějším vedlejším účinkem mitomycinu C je hemolyticko-uremický syndrom (HUS), jehož výskyt je však v méně než 1% pacientů a v

současné době je k dispozici v léčbě HUS i monoklonální protilátka eculizumab [Legendre et al. 2013].

Nová éra redukce toxicity je spojena nejen s implementací moderních technik RT (IMRT, VMAT), ale i se zaváděním nového režimu CHT mitomycin C (MMC) + kapecitabin. Prospektivní studie „EXTRA“ fáze II prokázala onkologickou bezpečnost a příznivý profil toxicity perorálního kapecitabinu aplikovaného místo 5-FU v režimu s MMC u 31 pacientů s mediánem věku 61 let. Režim MMC 12 mg/m² v den 1 s kapecitabinem (825 mg/m² 2x ve dny RT) + radioterapie 50,4 Gy ve 28 frakcích během 5,5 týdne vedl u 58 % pacientů k dokončení CHRT dle plánu bez prodloužení celkové doby léčby či redukce dávky. Průjem G3/4 se vyskytl u 3 % pacientů a neutropenie G3 u 10 % pacientů. Kompletní remise 4 týdny po ukončení RT dosáhlo 77 % pacientů a 16 % mělo parciální odpověď. Při mediánu sledování 14 měsíců se lokální recidiva vyskytla u 10 % pacientů [Glynn-Jones et al. 2008].

Studie fáze I analyzovala dávku konkomitantní CHT s kapecitabinem a MMC u ASCC a SIB-IMRT (simultánní integrovaný boost: 59,4 Gy/ 33 frakcí/ 6,5 týdne na oblast makroskopického postižení a 49,5 Gy/ 33 frakcí/ 6,5 týdne na elektivní lymfatické oblasti) + sekvenčně boost 5,4 Gy/ 3 frakcí/ 0,5 týdne na oblast primárního tumoru. MMC byl podán v dávce 10 mg/m² (maximum 15 mg) i.v. 1. den a kapecitabin v eskalované dávce 500-825 mg/m² 2x denně ve dny radioterapie do limitující toxicity. Maximální tolerovaná dávka (MTD) kapecitabinu byla stanovena 825 mg/m² 2x denně. Nejčastější výskyt měla akutní kožní toxicita G_{≥3} u 50 % pacientů, únava u 22 % a bolest v 6 % případů. 83 % pacientů dosáhlo kompletní remise a 17 % mělo parciální odpověď. S mediánem sledování 28 měsíců bylo 94,4 % pacientů bez známek progresu onemocnění. [Deenen et al. 2013].

Retrospektivní studie se 105 pacienty s kurativní CHRT u ASCC (T2>4 cm, T3, T4 N0-1 M0 nebo T1-4 N2-3 M0) srovnávala kontinuální 5-FU (750 mg/m² v dny 1.-5. a 29.-33.) vs. kapecitabin (825 mg/m² 2x denně ve dny RT) + MMC (10 mg/m² v den 1) a radioterapie (45 Gy /25 frakcí/5 týdnů + po 3 týdnech pauzy boost 14,4-19,8 Gy/ 8–11 frakcí na oblast primárního tumoru a postižených uzlin). Kompletní remise dosáhlo 89,1 % pacientů s 5-FU a 89,7 % s kapecitabinem. 3-letá lokální kontrola byla 76 % s 5-FU a 79 % s kapecitabinem. 3-leté celkové přežití 78 % s 5-FU a 86 % s kapecitabinem. Přežití bez nemoci bylo 65 % s 5-FU a 79 % s kapecitabinem. Analýza prokázala stejný účinek kapecitabinu ve srovnání s 5-FU v kombinaci s mitomycinem C. Zajímavé bylo hodnocení polymorphismu genu pro thymidylát syntetázu (TYMS) a genu pro glutathion S-transferázu GSTT1 ve vztahu k závažné akutní toxicitě. Pacienti s nízkou expresí TYMS měli G3/4 toxicitu 40 % oproti 18 % u pacientů

s genotypem vysoké exprese TYMS (kožní, GIT, GU). Genotyp GSTT1 NULL byl také spojen s významně zvýšenou toxicitou (43 % G3/4 akutní kožní toxicita vs. 19 % u pacientů bez NULL genotypu) [Meulendijks et al. 2014].

Další retrospektivní studie na 66 pacientech s mediánem sledování 20 měsíců s kapecitabinem (825 mg/m² 2x denně ve dnech RT) a MMC (12 mg/m² d1) a radioterapií (medián dávky 51,9 Gy v 5,5 týdnech) prokázala u 94 % pacientů s ASCC kompletní remisi [Thind et al. 2014].

Užití kapecitabinu (825 mg/m² 2x denně během dnů RT) místo 5-FU mělo ve studii fáze II v kurativní kombinované CHRT u ASCC s MMC 15 mg/m² v den 1 vysokou účinnost jako standardní kombinace s 5-FU. Ze 43 pacientů s mediánem doby follow-up 23,1 měsíců (4 – 44,4 měsíců) dosáhlo 86 % kompletní remise, 7 % parciální odpovědi a 7 % pacientů mělo progresi v 6 měsících od CHRT. Kolostomie byla zavedena u 18,6 % pacientů. Nejčastější zaznamenaná závažná akutní toxicita byla kožní G3/4 u 23,2 %, lymfopenie G3 u 11,6 % a neutropenie G3 u 6,9 % pacientů [Oliveira et al. 2016].

Retrospektivní analýza pacientů s ASCC stadia I-III léčených kombinací 5-FU + MMC versus kapecitabin + MMC a kurativní chemoradioterapií 50-54 Gy u 300 pacientů prokázala 2-leté DFS 79,7 % pro kapecitabin + MMC (95 % CI 71,1-88,3 %) vs. 78,8 % pro 5-FU + MMC (95 % CI 73-84,6 %) a 2-leté ACSS (anal cancer specific survival) bylo 88,7 % pro kapecitabin + MMC (95 % CI 81,8-95,5 %) vs. 87,5 % pro 5-FU + MMC (95 % CI, 82,8-92,2 %). Studie neshledala rozdíly v onkologických výsledcích léčby mezi 5-FU a kapecitabinem. V závěru bylo shrnuto, že vzhledem k perorálnímu podání kapecitabinu je nový režim pohodlnější a bezpečnější formou bez potenciálních rizik spojených s kanylací centrálního cévního řečiště. [Peixoto et al. 2016].

Redukce závažné hematologické toxicity s kapecitabinem byla prokázána i v další studii (G3 hematologická toxicita 52 % v rameni s 5-fluorouracilem vs. 20 % v rameni s kapecitabinem) [Goodman et al. 2017].

Prospektivní hodnocení výsledků léčby ASCC v NHS (National Health Service) ve Velké Británii v roce 2015 proběhlo u 147 pacientů ze 40 center. Celkem 52 pacientů bylo léčeno režimem MMC+kapecitabin (kapecitabin 825 mg/m² p.o. 2x denně po-pá + MMC 10 mg/m² i.v. 1. den a 29. den) a 95 pacientů s MMC+5-FU, přičemž byla prokázána onkologická non-inferiorita režimu s kapecitabinem. Celková toxicita G ≥3 byla nižší u kapecitabinu vs. 5-FU (45 % vs. 55 %; p = 0,35), z čehož byla signifikantně nižší hematologická toxicita (G3 u kapecitabinu 4 % vs. 27 % u 5-FU; P = 0,001) [Jones et al. 2018].

Tabulka 6: Přehled studií srovnávajících chemoradioterapii MMC s kapecitabinem

	Počet pacientů	Medián věku (roky)	Design studie Re, Pr	CHT	RT Gy	Toxicita (CAP vs 5FU)	CR % cape vs 5FU	Medián sledování měsíce	LC % CAP (vs 5FU)	CFI % CAP (vs 5FU)	DFS % CAP (vs 5FU)	OS % CAP (vs 5FU)
Glynn-Jones, 2008	31	61	Pr, fáze II	CAP 825 mg/m ² 2xd jen s dny RT + MMC 12 mg/m ² d1)	50,4	Overall ≥G3 45% vs 55% (NS) HEMTOX ≥G3 4% vs 27%; p=0.001	90 (6 měsíců po RT)	13.5	1y NS	1y NS	93,5 (1y NS)	1y NS
Meulendijks, 2014	58	59 vs 54	Re	5FU (750 mg/m ² d 1.-5 a 29.-33.) vs CAPE (825mg/m ² 2xd v dny RT) + MMC C (10 mg m ² d1)	45/25fr /5 tý + 3 tý pauza + boost 14,4-19,8Gy/8-11fr	Kožní G3/4 31 vs 13%; průjem G3/4 3 vs 2%; HEMTOX G3/4 6 vs 6%; GU 2 vs 4%	89.7 vs 89.1	23 vs 49	3y 79 vs 76	79 vs 65 % NS	3y 79 vs 65 (NS)	3y 86 vs 78 (NS)
Thind, 2014 (94% SCC)	66	60	Re	CAP 825 mg/m ² 2xd ve dnech RT + MMC 12 mg/m ² d1)	51,9 Gy / 5,5 týdne	Kožní G3/4 64%; průjem 8%; HEMTOX NR	94	20	97	NR	94	95% ve 20 měsících h
Oliviera, 2016	43	57	Pr, fáze II	CAP 825mg/m ² 2xd s RT + MMC 15 mg/m ² d1	50,4-54	LYM G3 11.6%; NEU G3 6.9%, kožní G3/4 23.2%	86 v 6 měsících	23	93	81%	NR	98% ve 23 měsících h
Peixoto, 2016	300	59 vs 58	Re	5FU (1000 mg/m ² d 1.-4 a 29.-32.) vs CAPE (825mg/m ² 2xd v dny RT) + MMC (10 mg m ² d1+d29)	50-54	NR	NR	24 vs 60	NR	NS	2y 79,7 vs 78,8	2y 88,7 vs 87,5
Goodman, 2017	107	60 vs 59	Re	CAP 825mg/m ² 2xd s RT + MMC 10 mg/m ² d1,29	IMRT 48,8 – 56	≥G3 NEU 20 vs 52%, LEU 32 vs 54%; průjem 2 vs 0%; kožní 2 vs 13%	NR	22 vs 49	92 vs 93,5	89 vs 92 NS	MFS 2y 8 vs 15 NS	2y 98 vs 87 NS
Jones, 2018	147	<65 58 vs 59; ≥65 42 vs 41	Pr, observační, multicentrická	CAP 825 mg/m ² 2xd ve dnech RT + MMC 12 mg/m ² d1	IMRT 50.4-53.2 Gy	≥G3 jakákoli 45 vs 35%; HEMTOX 4 vs 27%; LEU 8 vs 18%; TRO 0 vs 12%; G3 průjem 17 vs 7%; kožní G3/4 26 vs 27%	88 vs 91 (6 měsíců po RT)	NR	NR	1y 77.5 vs 91, p=0,09 (většina již před RT)	1y 76 vs 79	NR
Pumpalova, 2019	68	64 vs 58	P	CAP 825 mg/m ² 2xd ve dnech RT + MMC 8 mg/m ² d1 vs CIV 5FU celou dobu RT+MMC 10 mg/m ² d1	IMRT (91%) 45-59,4 Gy	Průjem G3 17 vs 16%, kožní G3 39 vs 47%, neutropenia G3/4 14 vs 19%, tro G3/4 0 vs 3%	NR	41 vs 64 měsíců	0% vs 13%, P=0.042)	3% vs 13%, P=0.133	3y 100 vs. 86, p=0.051	3y 94 vs 80p=0.197
Rotundo, 2020	67	61	R	CAP 825mg/m ² 2xd s RT + cDDP 60-70 mg/m ² d1	IMRT 36-60	Kožní G3/4 46%, HEMTOX G3/4 12%	93 (6 měsíců po RT)	41 měsíců	NR	90 (1y); 88 (2y)	1, 2, 3y 89, 87, 85	1, 2y 100 a 95

Pozn. CAP kapecitabin, cDDP cisplatina, CFI interval bez kolostomie, CIV kontinuální intravenózní aplikace, CR kompletní remise, d den, DFS přežití bez nemoci, 5FU fluorouracil, G grade, HEMTOX hematologická toxicita, CHT chemoterapie, LC lokální kontrola, LYM lymfopenie, MMC mitomycin C, NEU neutropenie, OS celkové přežití, p pravděpodobnost, Pr prospektivní, Re retrospektivní, tro trombocyty, vs versus, y rok.

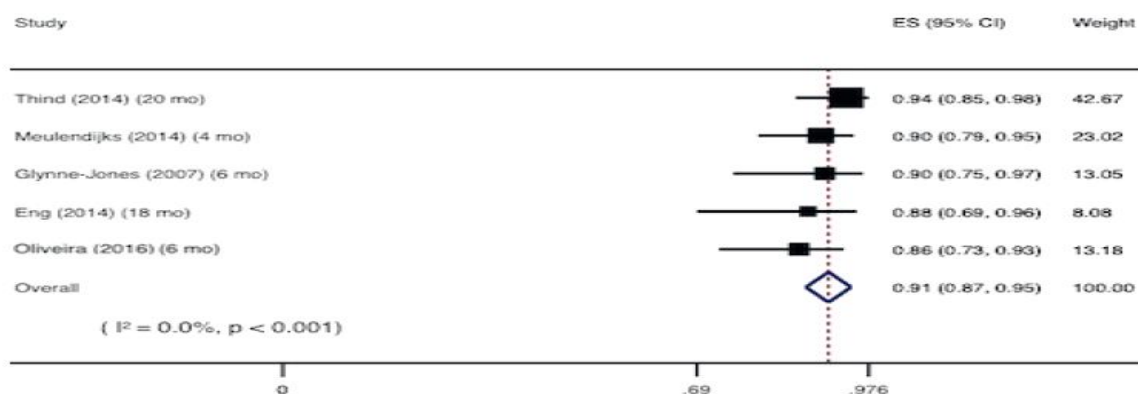
Kapecitabin jako alternativa 5-fluorouracilu v režimu CHRT análního karcinomu byl analyzován v retrospektivní studii ze Stanfordu na 68 pacientech. Nebyl shledán rozdíl ve 3-letém celkovém přežití ani přežití bez nemoci mezi kapecitabinem a 5-FU: 94 % vs. 80 % (P=0,197) a 100 % vs. 86 % (P=0,051). Incidence lokální recidivy byla vyšší ve skupině s 5-FU (0% vs. 13%, P=0.042). Nesignifikantně kratší interval bez kolostomie byl nalezen ve skupině s 5-FU (97% vs. 87%, P=0,133). Toxicity byly mezi oběma skupinami srovnatelné.

Nejčastěji se vyskytla akutní kožní reakce ($G \geq 2$ v 77 %), bolest anální oblasti v 78 % a průjem u 56 % pacientů [Pumpalova et al. 2019].

Studie srovnávající chemoradioterapii s cDDP (60-70 mg/m² á 21 dní) + kapecitabin (825 mg/m² 2x d 5 dnů v týdnu) místo 5-FU v kombinaci s radioterapií technikou IMRT u stadia I-III ASCC prokázala při mediánu sledování 41 měsíců kompletní remise v 6 měsících u 93 % pacientů. Přežití bez nemoci v 1, 2 a 3 letech bylo 89 %, 87 % a 85 % a celkové přežití v 1 a 2 letech bylo 100 % a 95 %. Interval bez kolostomie byl 90 % v 1 roce a 88 % ve 2 letech. Výskyt akutní toxicity G3/G4 byl popsán u 61 % (převážně kožní toxicita 46 % a hematologická toxicita 12 %) [Rotundo et al. 2020] (tab. 6).

Metaanalýza 6 studií s 218 pacienty prokázala srovnatelný efekt kapecitabinu a 5-FU v kombinaci s mitomycinem C v kurativní CHRT nemetastatických ASCC. Dávka kapecitabinu se pohybovala v rozmezí 500 mg/m² - 825 mg/m² 2x denně po 5 dní v týdnu během RT. Medián follow-up byl 21,5 měsíce (14–23). Kompletní remise dosáhlo 91 % (87 % – 95 %). Lokální recidiva se vyskytla v rozmezí 3,2 % - 21,0 %. Kapecitabin byl potvrzen jako onkologicky přijatelná a pro pacienty pohodlnější alternativa infusního podání 5-FU (obr. 11) [Souza et al. 2016].

Obr. 11. Kompletní remise dle metaanalýzy studií s kapecitabinem dosáhlo 91% pacientů [Souza et al. 2016].



Většina mezinárodních doporučení odborných společností jako jsou NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO-ESSO-ESTRO (European Society for Medical Oncology/ European Society of Surgical Oncology/ European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), French Intergroup nebo British National Guidelines přijala kapecitabin jako bezpečnou alternativu k 5-FU v léčbě ASCC. [Benson et al. 2012; Glynne-Jones et al. 2014; Muirhead et al. 2015; Moureau-Zabotto et al. 2017].

Další potenciální nové režimy konkomitantní chemoradioterapie byly studovány, nicméně v praxi se nerozšířily. Pilotní studie kombinující trojkombinaci cisplatiny se standardní terapií 5-FU, MMC (režim označovaný zkratkou FMC) a radioterapií u 20 pacientů s ASCC (5-FU 750 mg/m² dny 1-4, MMC 10 mg/m² den a cisplatina 60 mg/m² den 1 po 4 týdnech). Radioterapie měla režim 59,6 Gy/ 33 frakcí/6,5 týdne. Po léčbě pouze 70,6 % pacientů dosáhlo kompletní odpovědi, nejčastější vedlejší účinek byla kožní toxicita (G3 30 %) a hematologická toxicita (G3/G4 neutropenie 15 %). Při mediánu sledování 45,5 měsíců bylo 5-leté přežití bez progresu 88,9 % a celkové přežití 88,1 % [Lee IH et al. 2016].

Novým studovaným režimem v kurativní konkomitantní chemoradioterapii je kombinace XELOX-RT s kapecitabinem 825 mg/m² 2x denně 1.-5.den v týdnu, celkem 6 týdnů) a oxaliplatinou (50 mg/m² týdně). Studie fáze II (stadia II – IIIB) byla vzhledem k toxicitě G3 (63 % pacientů) u prvních 11 pacientů (z 20 celkem) upravena a u dalších 9 pacientů byla v režimu vypuštěna chemoterapie 3. a 6. týden, což vedlo k výskytu G3 toxicity v 22 % pacientů. Nebyl zaznamenán výskyt toxicity G4/5. Kompletní remise dosáhli všichni pacienti. 3-leté přežití bez nemoci bylo 90 %. Redukce chemoterapie 3. a 6. týden neovlivnila onkologickou účinnost léčby [Eng et al. 2019].

Kombinace kapecitabin + 5-FU se stala standardem léčby na základě výsledků dvou randomizovaných studií fáze II a četných retrospektivních a prospektivních studií, a to i navzdory skutečnosti, že nebyla provedena studie fáze III srovnávající konkomitantní chemoradioterapii s 5-FU/MMC versus kapecitabin/MMC pro lokálně pokročilý ASCC. K zařazení této kombinace do aktuálních mezinárodních doporučení přispěl i příznivý bezpečnostní profil (bez rizika nefrotoxicity, bez ototoxicity a bez alopecie) a pohodlnost ambulantního podání perorálního kapecitabinu. Fluorouracil a kapecitabin mají kromě mírného rizika hematotoxicity i riziko GIT toxicity, orální mukositivity a hand-foot syndromu. Pacienti jsou během CHRT pravidelně minimálně 1x týdně klinicky kontrolováni včetně vyšetření základní biochemie a krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů a to až do odeznění vedlejších účinků a zhojení akutní poradiační reakce po CHRT.

4.3.3 Imunoterapie v kurativní léčbě

V kurativní chemoradioterapii ve studii fáze I byl **cetuximab** kombinován s 5-FU a MMC a IMRT / VMAT SIB 57,5/54,0/48,6 Gy /27 frakcích bylo aplikováno na oblast primárního

tumoru/ metastáz v lymfatických uzlinách / elektivní oblasti mízních uzlin. U 15% pacientů vedla hypersenzitivní reakce k přerušení aplikace cetuximabu. 3 měsíce po ukončení CHRT dosáhlo 91% kompletní lokální remise. Maximální tolerovaná dávka (MTD) v této kombinaci byla stanovena pro 5-FU 800 mg/m² dny 1-4 a 29-32 a MMC 8 mg/m² ve dny 1 a 29. Dávka cetuximabu byla 400 mg/m² (zahájení týden před CHRT) a dále 250 mg/m² ve dny 1, 8, 15, 22, 29 a 36 během CHRT [Leon et al. 2015].

Studie fáze II s **cetuximabem** přidaným ke konkomitantní radikální CHRT s cisplatinou a fluorouracilem byla provázena extrémně vysokou toxicitou grade 4 (32%) a grade 5 (5%). Navzdory vysoké toxicitě režim celkově nevedl ke zlepšení onkologických výsledků léčby. Léčba však byla u části pacientů podána s 2 cykly neoadjuvantní CHT: kontinuální infúze 5-FU 1000 mg/m² dny ve dnech -56-53, -28-25, 1-4, 29-32 a cisplatina 75 mg/m² ve dny -56, -28, 1 a 29. Dávka cetuximabu byla 400 mg/m² (zahájení týden před CHRT) a dále 250 mg/m² ve dny 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 během CHRT. Primární tumor obdržel celkovou dávku 45-54 Gy, uzlinové oblasti 30,6 – 54 Gy [Garg et al. 2017]. Podobná studie (bez neoadjuvantní CHT) stejných autorů u skupiny 45 HIV pozitivních pacientů prokázala nízkou 3-letou lokální kontrolu 42% a celkové přežití ve 3 letech 72%. U 20% pacientů došlo k relapsu a 26% vyvinulo grade 4 toxicitu. [Sparano et al. 2017].

Dalším zkoumaným režimem byla ve studii fáze I kombinace standardního režimu 5-FU/MMC s **panitumumabem** a radioterapie (45 Gy/ 25 frakcí/ 5 týdnů + po 2-týdenní pauze boost 20 Gy / 10 frakcí ve 2 týdnech. Maximální tolerovaná dávka (MTD) byla stanovena 5-FU 400 mg/m²/den (1., 5., 8. týden), MMC 10 mg/m² (1., 5., 8. týden) a panitumumab 3 mg/kg (1, 3, 5, 8 a 10. týden) [Vendrely et al. 2019].

Ve studii fáze II „VITAL“ byla hodnocena kombinace **panitumumab** (6 mg/kg, 1.den á 2 týdny; celkem 8 týdnů) + 5-FU (1000 mg/m² /d, 1.-4.den á 28 dní) + MMC (10 mg/m² 1.den á 28 dní) a RT 45 Gy/25 frakcí/ 5 týdnů + boost 10-15 Gy na primární nádor a postižené uzliny v terapii nemetastatického ASCC. DFS ve 3 letech bylo 61,1% (95% CI 47,1-72,4), OS ve 3 letech 78,4% (95% CI 65,1-87,1). Interval bez kostomie ve 2 letech po léčbě byl 69%. Akutní toxicita stupně 3/4 se rozvinula u 91% pacientů (nejčastější kožní reakce ve 40% a neutropenie 24%), nebyla zaznamenána G5 toxicita. Přidání panitumumabu k CHT MMC/5FU nevedlo ke zlepšení onkologických výsledků léčby a bylo spojeno s vysokou toxicitou [Feliu et al. 2020].

Probíhá jednoramenná studie CORINTH fáze Ib/II s 8 aplikacemi **pembrolizumabu** (á 3 týdny) přidanými k IMRT u stadia III/IV ASCC (NCT04046133).

Budou zahájeny další 3 randomizované, prospektivní, multicentrické studie s adjuvantní imunoterapií aplikované po standardní radikální chemoradioterapii.

Studie fáze III EA2165 s **nivolumabem** 480 mg i.v. á 4 týdny celkem 6x probíhá u lokálně pokročilých ASCC (T3N0M0, T2N1M0, T4N0M0, T3N1M0, T4N1M0). V kontrolním rameni budou pacienti léčeni režimem CHRT MMC + 5-fluorouracil (kapecitabin) či cisplatina a 5-FU (A Randomized Phase III Study of Nivolumab After Combined Modality Therapy (CMT) in High Risk Anal Cancer - NCT03233711).

Studie fáze II RADIANCE (NCT04230759) zkoumá kombinaci s **durvalumabem** 1500 mg i.v. každé 4 týdny (PD-L1 checkpoint inhibitoru) se standardní CHRT u 178 pacientů s lokálně pokročilým ASCC (cT2 \geq 4 cm N0-1, cT3-4 a/nebo cN+). V kontrolním rameni budou pacienti léčeni standardním režimem mitomycin C (MMC)/5-fluorouracil CHRT. Primárním cílem bude přežití bez nemoci ve 3 letech [Martin et al. 2020].

Probíhá studie SCARCE GERCOR (NCT03519295) fáze II s **atezolizumabem** na 12 měsíců přidaným k modifikovanému režimu docetaxel, cisplatina a 5-fluorouracil (mDCF) v 1.linii léčby metastatického nebo neresekabilního rekurentního onemocnění ASCC. Ve studii Epitopes-HPV02 modifikovaný DCF režim dosáhl 1-letého přežití bez progresse 47%. V rameni mDCF + atezolizumab obdrželi pacienti fixní dávku atezolizumabu 800 mg každé 2 týdny. Ačkoli studie Epitopes-HPV02 zlepšila prognózu pacientů s metastatickým ASCC, 50% pacientů ve 12 měsících po léčbě zprogredovalo. Cílem studie je objasnění otázky, zda přidání imunoterapie k CHT mDCF sníží/oddálí progresi ve 12 měsících od léčby [Kim et al. 2020].

Ve studii fáze II CARACAS je kombinován cetuximab s anti-PD-L1 avelumabem nebo podává samotný avelumab u recidivujících neresekabilních lokálně pokročilých nebo metastatických ASCC ve II.linii systémové léčby (NCT03944252).

Studie NCT02314169 fáze II bude srovnávat nivolumab (á 4 týdny) s kombinací nivolumab s ipilimumabem (á 8 týdnů) ve II.linii systémové léčby recidivujících neresekabilních lokálně pokročilých nebo metastatických ASCC.

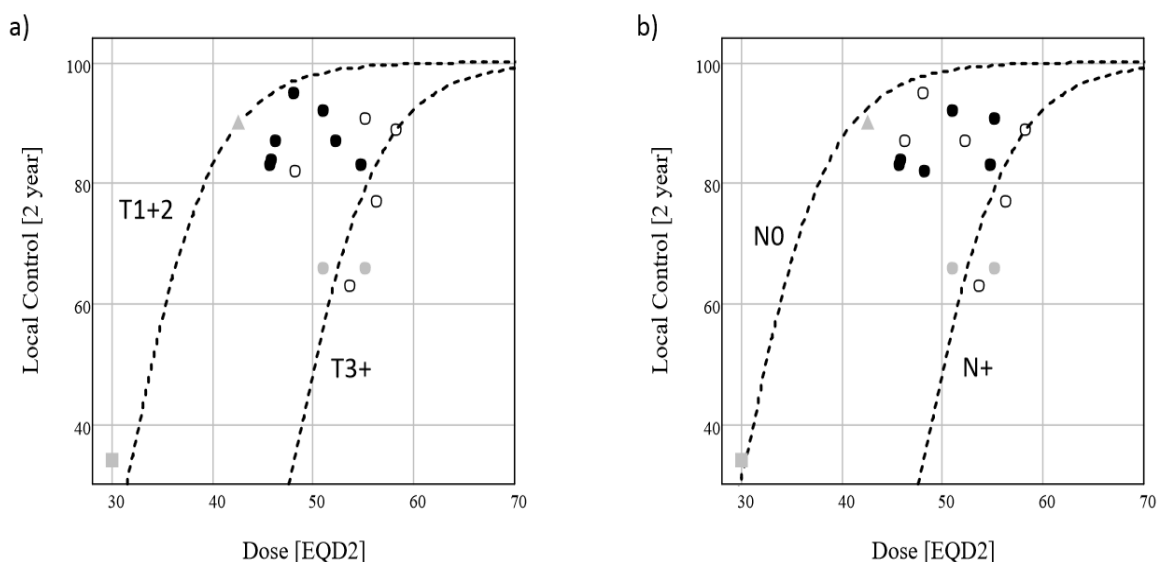
4.3.4 Individualizace dávky radioterapie

Aplikovaná dávka radioterapie na oblast klinického postižení i elektivní oblasti má zcela zásadní vliv na lokální kontrolu onemocnění. Optimální dávka radioterapie pro T1-2 N0 M0 nádory se pohybuje mezi 45-50 Gy po 1,8-2,0 Gy. U lokálně pokročilých nádorů (T3/4 N+) je dávka

vyšší a je individualizována dle velikosti. Frakcionační režimy mezi různými pracovišti jsou variabilní a otázku ideálního režimu RT v závislosti na rozsahu nádoru pomohou zodpovědět také britské randomizované studie ACT3, ACT4 a ACT5.

U časných stadií s menším nádorovým objemem (klinická stadia I+II) povede radioterapie celkovou dávkou 50 Gy (EQD2, alfa/beta 10) k 98 % lokální kontrole ve 2 letech, případná redukce dávky na 45 Gy povede k poklesu lokální kontroly na 95 %. U lokálně pokročilých stadií III/IV povede celková dávka RT 50 Gy k 50 % lokální kontrole ve 2 letech. Eskalace dávky o 5 Gy na 55 Gy vede ke zlepšení lokální kontroly z 50 na 80 % (obr. 12) [Muirhead et al. 2015].

Obr. 12. Vliv celkové dávky na lokální kontrolu dle velikosti nádoru a uzlinového postižení [Muirhead et al. 2015].



Celková dávka > 54 Gy u lokálně pokročilých tumorů vedla v 5 letech k lokální kontrole u 87 % pacientů, k přežití bez nemoci 51 % a k celkovému přežití 57 %. Významným prediktorem úspěchu léčby bylo stádium onemocnění a věk pacienta. Kratší celková doba radioterapie byla spojena s lepší lokální kontrolou u stadia T1-2 ($p=0,015$), vyšší celková dávka RT a ženské pohlaví byly spojeny s vyšší lokální kontrolou u T3-4 nádorů ($p=0,021$) [Widder et al. 2008].

V retrospektivní analýze dosáhla lokální kontrola s CHRT (mitomycin C + 5-fluorouracil) při aplikaci celkové dávky > 50 Gy 86 % oproti 34 % ($p=0,012$) v podskupině s dávkou záření < 50 Gy. Medián dávky RT na oblast pánve byl 45 Gy a na oblast primárního tumoru 55 Gy. 79 %

pacientů nemělo ozáření inguinálních uzlin a u 15 % z nich došlo k recidivě v této oblasti (stadium I/II zastoupeno v 60,5 % a stadium III v 39,5 %, 80 % souboru tvořily ženy a medián věku byl 56 let). Celkové přežití dle stadií bylo u klinického stadia I 100 %, u stadia II 82%, u stadia IIIA 73 % a u stadia IIIB 18 % ($p = 0,0049$). Vzdálené metastázy se vyskytly u 28 % pacientů [Ferrigno et al. 2005].

Výsledky studie RTOG 92–08 s dávkami >59 Gy neprokázaly benefit vyšších dávek RT, naopak bylo popsáno vyšší riziko kolostomie ve 2 letech po léčbě [John et al. 1996].

V další retrospektivní sérii byla prokázána asociace dávky v oblasti tumoru ≥ 54 Gy se zlepšeným 5-letým přežitím (84 % vs. 47 %, $p = 0,02$), přežitím bez nemoci (74 % vs. 56 %, $p = 0,09$), a lokální kontrolou (77 % vs. 61 %, $p = 0,04$). Vliv délky celkové doby ozařování <40 dní na lokální kontrolu, přežití bez nemoci i celkové přežití byl patrný, avšak nedosáhl statistické signifikance. Hladina hemoglobinu před léčbou <10 g/dl je stejně jako HIV pozitivita spojena s horším celkovým přežitím [Constantinou et al. 1997].

Kurativní chemoradioterapie IMRT/VMAT s eskalací dávky (>54 Gy vs. ≤ 54 Gy) u 273 pacientů s mediánem věku 61 let (70 % žen) s 68 % pacientů s lokálně pokročilým ASCC (T3-4 a/nebo pozitivní uzliny) vedla ke kompletní remisi došlo v 88 % případů, k parciální odpovědi u 10 % pacientů. U 15 % pacientů došlo k lokálnímu relapsu, u 5 % se objevily vzdálené metastázy a u 3 % jak lokální relaps, tak vzdálené metastázy. Nebyla shledána závislost na výši aplikované dávky (>54 Gy vs. ≤ 54 Gy). Medián délky sledování byl 41,3 měsíců. Medián doby od diagnózy k léčbě byl 60 dní a trvání radioterapie 42 dní. 97 % pacientů dokončilo CHRT, v 11 % se vyskytlo neplánované přerušení RT [Murchison et al. 2020].

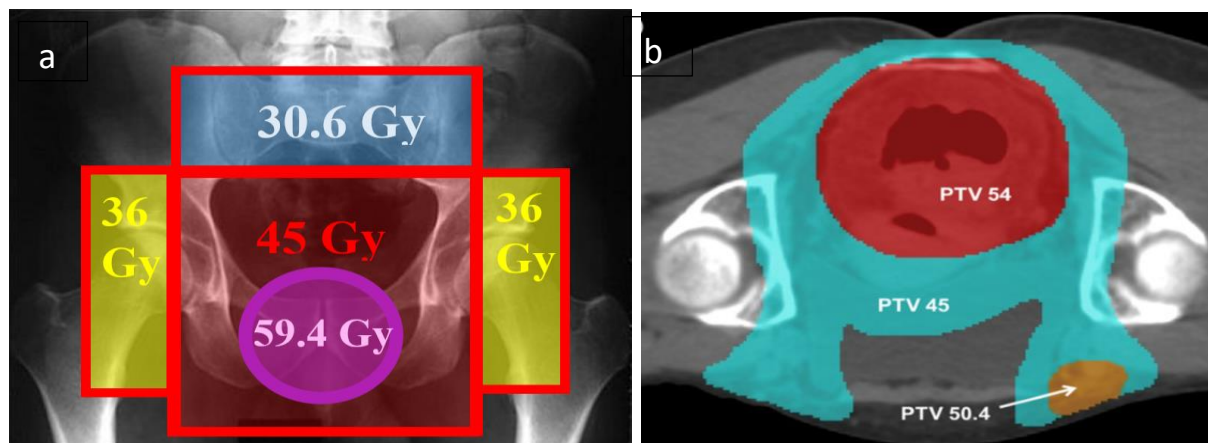
Dle retrospektivní studie s dlouhým sledováním (follow up 72 měsíců, celkem 270 pacientů) je riziko postižení inguinálních uzlin u časných stadií T1+T2 N0 7,8 % a u pokročilejších nádorů T3+T4 N0 16 % [Gerard et al. 2001]. V jiné retrospektivní studii 119 pacientů, u nichž nebyla provedena elektivní radioterapie na oblast tříselných uzlin, došlo při mediánu sledování 65 měsíců k rekurenci v inguinálních uzlinách u 0 % u stadia T1, v 10 % u T2, v 21 % u T3 a v 19 % u T4 nádorů ($p = 0,034$). Dle velikosti primárního nádoru bylo riziko inguinální rekurence 2 % pro nádory menší než 4 cm a 21 % pro nádory ≥ 4 cm ($p = 0,003$) [Blinde et al. 2014].

Elektivní ozáření pánevních uzlin včetně inguinálních vede k in-field recidivám vzácně (cca u 1-2 %), dle rizika postižení uzlin může být deeskalována výše dávky na jednotlivé elektivní oblasti [Johnsson et al. 2018; Ortholan et al. 2012].

Odstupňování dávky dle rizika postižení uzlin bylo aplikováno ve studii RTOG 98-11. Dávka aplikovaná na oblast primárního tumoru a postižené uzliny byla 59,4 Gy / 33 frakcí/ 6,5 týdne, na oblast zevních a vnitřních ilických uzlin, presakrálních uzlin a ischiorektální fossy oboustranně 45 Gy/25 frakcí /5 týdnů, na oblast inguinálních uzlin 36 Gy/20 frakcí/4 týdny a na oblast společných ilických uzlin po dolní okraj sakroileálního skloubení dávka 30,6 Gy/17 frakcích /3,5 týdne od L5/4. Ve studii RTOG 98-11 byla postupně zmenšována ozařovací pole [Ajani et al. 2008] (Obr. 13a).

Další studií, která plánovala rozložení dávky dle rizika uzlinového postižení, byla studie s „dose-painting“ IMRT RTOG 0529. U stadia T1/2 N0 obdržela oblast nepostižených uzlin dávku 42 Gy /28 frakcí/5,5 týdne, oblast tumoru 50,4 Gy / 28 frakcí /5,5 týdne. U nádorů stadia T3/4 N0-3 byla na oblast primárního nádoru podána dávka 54 Gy /30 frakcí / 6 týdnů, na oblast nepostižených uzlin 45 Gy / 30 frakcí /6 týdnů, na oblast uzlin do 3 cm 50,4 Gy / 30 frakcí / 6 týdnů a na oblast uzlin větších než 3 cm 54 Gy / 30 frakcí/ 6 týdnů (obr. 13b) [Kachnic et al. 2013].

Obr. 13a, b: Schema rozložení dávky dle rizika postižení uzlin dle studie RTOG 98-11 a dle RTOG 0529.

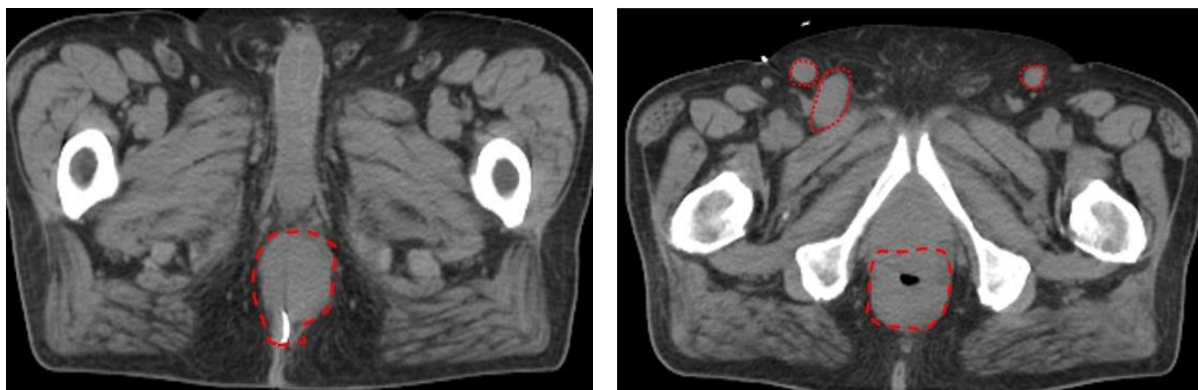


4.3.5 Definice cílových objemů

Precisní definice cílových objemů je základem úspěšné léčby. Přesné vymezení nádorového postižení (gross tumour volume – GTV) pomocí zobrazovacích metod (CT, PET/CT, MR), klinického vyšetření včetně DRE (Digital Rectal Exam - vyšetření per rectum) a popisu endoskopického vyšetření je lokoregionální kontroly. Při šíření nádoru z análního kanálu do

kůže je nutné označení viditelné či hmatné léze RTG kontrastní značkou či drátkem na plánovacím CT (obr. 14).

Obr. 14: Stanovení GTV (červeně) v plánovacím CT (archiv autorky).



Subklinické šíření nádoru od klinicky detekovatelného primárního nádoru bylo prokázáno 11 mm pro ASCC <2 cm, a 14 mm pro ASCC > 2 cm [Muirhead et al. 2014]. Velikost lemu z GTV na CTV je závislá na jednoznačnosti definovaného GTV, je-li nádor dobře ohraničený, lze přidat 1 cm u T1/2 nádorů či 1,5 cm u T3/4 a při nejistotě ohledně šíření je vhodnější přidat 2 cm. K uzlinovému postižení je přidáván lem z GTV na CTV 5 mm.

Konturace oblastí elektivního uzlinového CTV je stanovena na základě konsensu mezinárodních doporučení. Historicky nejstarší bylo RTOG doporučení [Myerson et al. 2009] pro anorektální karcinomy (Příloha 2). Doporučením Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) bylo vytvořeno přímo pro ASCC [Ng et al. 2012] (Příloha 3) a to bylo dále upraveno British National Guidelines doporučením [Muirhead et al. 2016] (tab. 7) (Příloha 4).

Další, již čtvrté, doporučení upřesňující konturování cílových objemů u ASCC bylo založeno na retrospektivních datech z PET/CT stagingu (Příloha 5). Odchyšky oproti standardním doporučením byly největší v oblasti inguinálních uzlin a horního okraje CTV (společných ilických uzlin). Pokrytí perirektálních, externích/interních ilických, a presakrálních uzlin bylo v souladu s RTOG, AGITG i BNG doporučeními. Avšak u inguinálních uzlin bylo dle PET/CT zjištěno umístění uzlin mimo definované CTV ve 29 % (RTOG), 14 % (AGITG) a 10 % (BNG). Inguinální uzliny byly lokalizovány až 5,7 cm kaudálně od ligamentum inguinale a 2,8 cm mediálně nebo laterálně od femorálních cév. Další nedostatečně přesně konturovanou uzlinovou oblastí odhalenou po PET/CT jsou horní společné ilické a paraortální uzliny (ty už jsou však považovány za metastatické postižení) [Dapper et al. 2019] (Tabulka 7).

Tabulka 7. Srovnání doporučení pro konturování CTV

CTV	Kraniálně (interní a externí ilické LU, mesorectum)	Kaudálně (inguinální LU)	Ischiorektální fossa
Meyerson - RTOG 2009	Mesorectum – přechod do rektosigmatu nebo 2 cm nad horní okraj tumoru s perirektálními LU Interní a externí ilické LU - nahoře bifurkace společných ilik (cca v úrovni promontoria sacra)	Inguinální a externí LU vždy, dolní okraj 2 cm kaudálně od safénofemorální junkce	Pokud není invaze tumoru do fossa ischiorectalis je CTV jen několik mm pod mm.levatores ani (netřeba zavzít celé fossy) Pokud je invaze do fossa ischiorectalis, pak zavzít celou oblast až ke kostem
Ng - AGITG 2011	Mesorectum - kraniálně přechod do rektosigmatu Interní a externí ilické LU - Kraniálně bifurkace společných ilik (obvykle L5/S1)	Zavzaty superficiální i hluboké inguinální LU včetně všech viditelných LU či lymfokél Dolní okraj = spodní okraj tuberositas ischiaie Ventrálně 2 cm a laterálně 1-2 cm od inguinofemorálních cév, m.sartorius, m iliopsoas	Celé ischiorektální fossy Kraniálně mm.levatores ani, m.gluteus maximus a m.obturatorius internus Kaudálně anální okraj Ventrálně fúze análních svěračů Dorzálně čára spojující mediální okraje m. gluteus maximus dx.+sin.
Muirhead - BNG 2016	Mesorectum - u N0 dolních 5 cm mesorekta - u N+ v mesorektu celé mesorectum po rektosigma Interní a externí ilické LU – ob bifurkace společných ilik (L5/S1)	Superficiální a hluboké inguinální LU včetně všech viditelných nezvětšených LU a lymfokély Laterálně mediální okraj m.sartorius a m.iliopsoas, mediálně u mužů ductus spermaticus Dorzálně m.pectineus, m.adductor longus a m.iliopsoas Ventrálně 5 mm od kůže Kaudálně malý trochanter	Není definována fossa ischiorectalis, pouze 15 mm lem kolem GTV
Dapper – PET/CT 2019		3 cm od inguinofemorálních cév Dolní okraj u nádorů bez invaze do análního okraje může být v úrovni anokutánní junkce a u infiltrace perianálního okraje či u mnohočetného postižení LU dolní okraj 2 cm pod anokutánní junkce, je vhodné zavzít aninguinální lymfatickou drenáž.	

Při izolovaném metastatickém postižení paraortálních uzlin v době diagnózy je možné indikovat kurativní chemoradioterapii a retrospektivní studie s extendovanými poli s ozářením paraaortálních uzlin u 30 pacientů prokázala potenciální kurativní potenciál, kdy po RT došlo k rekurenci u 50 % pacientů po léčbě s mediánem výskytu dalšího relapsu 0,9 let.

Predominantní místo výskytu recidivy byl vzdálený relaps. Medián dávky na postižené paraaortální uzliny byl 51 Gy (45-57,6 Gy) a medián elektivní dávky 45 Gy (30,6-50,4 Gy) ve 29 frakcích (17-32). Všichni pacienti konkomitantně absolvovali chemoterapii. Celkové přežití ve 3 letech 67 % (95 % CI 49%-89 %) a 3-leté přežití bez nemoci 42 % (95 % CI 25 %-69 %). Toxicita grade 3/4 gastrointestinální, kožní a hematologická se vyskytla u 30 %, 27 % a 20 %. Nebyla zaznamenána grade 5 toxicita [Holliday et al. 2018].

Doporučení k určení okrajů z CTV na PTV byla založená na datech z hodnocených historických souborů s cílem zavzít 95 % náhodných a systematických odchylek [Stroom et al. 1999]. Nicméně individualizovaný návod na definování lemu z CTV na PTV přináší tzv. Van Herkův vzorec [van Herk et al. 2000], kdy zjednodušený výpočet lemu z CTV na PTV je dán součtem 2,5 násobku systematické a 0,7 násobku náhodné chyby: $M = 2,5 \Sigma + 0,7 r$. S použitím techniky radioterapie řízené obrazem (IGRT – image guided radiotherapy) je přesnost nastavení vyšší, interfrakční náhodné odchylky jsou menší a v důsledku toho lze použít menší lem k CTV. Nicméně v klinické praxi jsou většinou užity rigidní okraje dle místních radiologických standardů na základě empirických zkušeností a to převážně 0,7-0,8 cm. Ve studii RTOG 0529 s IMRT byla velikost okrajů PTV uniformně 1 cm [Kachnic et al. 2013].

Britské studie fáze II ACT 3 a ACT 4 mají za cíl zodpovědět otázku možné deeskalace dávky u nepokročilých stádií ASCC. Studie ACT 3 u malých ASCC T1 N0 M0 je nerandomizovaná a srovnává sledování při okraji > 1 mm oproti adjuvantní CHRT po lokální excisi u okrajů ≤ 1 mm (dávka na GTV 41,4 Gy/23 frakcích a na CTV 34,5 Gy/23 frakcích konkomitantně s mitomycinem C 12 mg/m² v 1.den RT a kapecitabinem 825 mg/m² 2x denně ve dny RT), za 3 roky bylo do studie zařazena polovina z plánovaných 90 pacientů.

Randomizovaná studie ACT 4 deeskaluje dávku u T1, T2 < 4 cm N0 M0 na 41,4 Gy/23 frakcí/4,5 týdne vs. standardní dávka 50,4 Gy/28 frakcí/5,5 týdne. V prosinci 2020 bylo zařazeno 157 pacientů ze 162 plánovaných. Primární endpoint obou studií je 3-letá lokální kontrola [Sebag-Montefiore, 2020].

Další probíhající randomizovaná studie ACT 5 fáze III diverzifikuje dávku včetně eskalace u lokálně pokročilých ASCC T3/4 N0/+ a T2 N2/3 (7.TNM klasifikace) mezi 3 skupiny s dávkou na GTV T 53,2 Gy/28 frakcích vs 58,8 Gy /28 fr. vs 61,6 Gy/ 23 8 fr./5,5 týdne (CTV u N0 40,0 Gy/28 fr; N+ do 3 cm 50,4 Gy/28 fr. a N+ s velikostí LU nad 3 cm 53,2 Gy/28 fr.). Studie v prosinci randomizovala 176 pacientů z 459 plánovaných [Sebag-Montefiore, 2020].

Všechny 3 britské studie jsou součástí národní platformy na personalizaci RT v léčbě análního karcinomu - PLATO (PersonaLising Anal cancer radioTherapy dOse), jejímž cílem je evaluace 3-leté lokální kontroly a přežití, celková léčebná odpověď a zlepšení akutní a pozdní toxicity včetně hodnocení dotazníků kvality života pacientem.

Studie DECREASE (De-intensified ChemoRadiation for EARly-StagE) EA 2182 srovnává podobnou deeskalovanou dávkou jako ACT 4 (50,5 Gy/28 frakcí vs. u T1 36,0 Gy ve 20 frakcích a u T2 41,4 Gy/23 frakcí) s konkomitantním mitomycinem C a 5-FU nebo kapecitabinem. Cílem je hodnocení 2-leté kontroly nádoru a anorektální funkce [Sebag-Montefiore, 2020].

4.3.6 Definice rizikových orgánů

Nejčastěji se z akutní toxicity během kurativní radioterapie vyskytuje kožní toxicita s výskytem G3 mezi 20-60 % dle užití techniky RT a režimu CHT. Místa nejvyššího výskytu kožních reakcí jsou kožní rýhy a záhyby v intergluteální oblasti, v oblasti genitálu a třísels. V anogenitální oblasti a v oblasti třísels lze dosáhnout zmenšení reakce zmenšením lemů při využití techniky IGRT. Kůži v okolí tumoru nelze šetřit. Další častou akutní toxicitou je hematologická toxicita, především leukopenie a lymfopenie, které lze redukovat pomocí moderních technik RT s šetřením kostní dřeně a užitím vhodných režimů CHT. Závažná gastrointestinální a genitourinární toxicita se vyskytuje pouze v jednotlivých procentech. Detailní návod na konturaci rizikových orgánů byl definován skupinou pro radiační onkologii RTOG [Gay et al. 2012].

4.3.6.1 Kožní toxicita – zevní genitál

Snížit akutní kožní poradiační reakci lze optimalizací při plánování po konturaci zevního genitálu. U muže konturace zevního genitálu zavezme penis a scrotum. U žen labia majora, minora a klitoridální oblast. Horní hranice leží uprostřed symfýzy. Bylo publikováno několik konturovacích doporučení pro zevní genitál včetně limitních parametrů (tab. 7) [Brooks et al. 2015; James et al. 2013; Brooks et al. 2013; Das et al. 2010; Lin A et al. 2007; Menkarios et al. 2007; Gay et al. 2012; Kachnic et al. 2012; Salama 2007]. Při IMRT lze považovat za limitní toleranční dávku D mean 30 Gy na zevní genitál u žen a Dmean 20 Gy u mužů; při tomto dávkovém zatížení dochází k minimálním nežádoucím přerušením radioterapie v důsledku kožní toxicity (tab. 8).

Tabulka 8. Přehled publikovaných dávkově limitních parametrů na zevní genitál u ASCC.

Oblast PTV-SIB	Předepsaná dávka (Gy)	V20Gy (%)	V30Gy (%)	V40Gy (%)	V50Gy (%)	D _{max} (Gy)	D _{mean} (Gy)
James et al.	45	-	-	<50-60	-	50	-
Menkarios et al.	-	-	-	-	-	50	<30
Brooks et al.	50,4	<50	<35	<5	-	-	-
Salama et al.	63	-	35-45	-	-	48	-
Gay et al.	50,4-54	<50	<35	<5	-	-	-
Lin et al.	59,4	-	35-45	<5-10	-	48	-
Das et al.	-	-	-	-	-	36	-
Kachnic et al.	54	-	<50	<35	<5	-	-
Lohynska et al.	55-59,4	-	-	-	-	-	<30 ženy, <20 muži
Muirhead et al.	50-59,4	<50 OPT	< 35 OPT	<5 OPT (D50% <35Gy MAN)	D45% <50Gy MAN	D5% <58Gy MAN	-

PTV plánovací cílový objem; SIB simultánní integrovaný boost; V objem, Gy Gray; D_{mean} průměrná dávka; MAN mandatorně; OPT optimálně.

4.3.6.2 Urologická toxicita - močový měchýř

Urologická toxicita zahrnuje širokou škálu různě vyjádřených symptomů, zahrnující časté močení, obstrukci dolních cest močových, strikturu uretry, dysurii, hematurii či inkontinenci. Patofyziologie urinární toxicity je smíšená a účastní se jí poškození urotelu s edémem buněk sliznice a zánětlivými změnami, což vede k rozvoji časných symptomů. V odstupu měsíců až let po RT dochází k rozvoji změn vaskulatury svalových vrstev m. detrusor s ischemií, edémem a fibrózními změnami vyúsťujícími ve ztrátu pružnosti svalstva stěny močového měchýře, hemoragické cystitidě či striktuře uretry; symptomy jsou závislé nejen na výši dávky, ale i na velikosti ozářeného objemu močového měchýře. Časné změny se projevují od 3. týdne normofrakcionované radioterapie a většinou během 2 týdnů po ukončení léčby odezní. Léčba obsahuje kromě dostatečné hydratace aplikaci spasmolytik a analgetik po vyloučení potenciální uroinfekce. Pozdní změny nastupují s odstupem několika měsíců až let a projevují se zvýšenou frekvencí močení, urgentní mikcí, hematurií, obstrukcí dolních močových cest či naopak inkontinencí a v nejzávažnějších případech mohou vyústit až v nutnost arteficiální derivace moči (urostomie, nefrostomie).

Ozařování pacienta s reprodukovatelně stacionárně plným močovým měchýřem snižuje akutní urinární toxicitu a nácvik náplně močového měchýře s kontrolou vymočeného objemu patří ke

standardním opatřením před plánovacím CT a zahájením RT. Definice plného močového měchýře není unifikována a z dat z RT pro karcinom prostaty lze přijmout objem 200-300 ml [Grün et al. 2019]. Při IGRT je možná každodenní kontrola náplně močového měchýře před RT a při malé náplni je doporučeno doplnění tekutin p.o. a kontrola náplně močového měchýře v odstupu 30-60 minut.

Močový měchýř je při plánování léčby RT konturován jako zevní okraj celého močového měchýře. Dávkově limitní parametry pro močový měchýř při IMRT technice u análního karcinomu jsou: $V_{50Gy} < 5 \%$, $V_{40Gy} < 35 \%$, $V_{35Gy} < 50 \%$ [Kachnic et al. 2013] a v britských národních doporučeních jsou optimální limitní parametry definovány podobně: $D_{50\%} < V_{35 Gy}$ (mandatorně $< 45 Gy$), $D_{35\%} < V_{40 Gy}$ (mandatorně $< 50 Gy$) a $D_5\% < V_{50 Gy}$ (mandatorně $< 58 Gy$) [Muirhead et al. 2016]. Podobně byly definovány dávkově limitní parametry i v dalších studiích: $V_{50 Gy} < 5 \%$, $V_{40 Gy} < 35 \%$, $V_{30 Gy} < 50 \%$ [Franco et al. 2017].

Vzhledem k výši aplikované dávky u ASCC odlišné od RT prostaty lze limitní data z doporučení QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) použít jen částečně: $V_{65} \leq 50 \%$; $V_{70} \leq 35 \%$; $V_{75} \leq 25\%$; $V_{80} \leq 15\%$ [Marks et al. 2010]. A ze stejného důvodu i data z jiných souborů s RT karcinomu prostaty: $V_{50} < 35 \text{ cm}^3$, $V_{70} < 20 \text{ cm}^3$, $V_{75} < 10 \text{ cm}^3$ [Doležel et al. 2020]. I když některá doporučení evidentně z QUANTEC vycházejí jako $V_{50 Gy} < 50 \%$, $D_{\max} (2 \text{ cm}^3) < 55 Gy$ [De Bari et al 2016].

4.3.6.3 Hematologická toxicita - kostní dřeň

Ozáření méně než 40 % celkového množství kostní dřene není asociováno s klinicky významnými symptomy hematotoxicity [Yang et al. 1995]. Pánevní skelet obsahuje cca 40 % hematopoetické tkáně (sedací, stydké a kyčelní kosti 25 %, sacrum 9 % a proximální femury 5 %), lumbální obratle 16 %, hrudní obratle s proximálními humery 37 %, lebka a krční obratle cca 7 %) [Hayman et al. 2011].

U kurativních režimů s chemoradioterapií se u 3D-CRT vyskytuje závažná hematologická toxicita (G3 a vyšší) až v 62% [Ajani 2008].

Kostní dřeň lze pro šetření této tkáně při výpočtu ozařovacího plánu pro RT technikou IMRT definovat jako zevní okraj skeletu od L5 po sedací hrboly včetně proximálních femurů nebo lopaty kostí kyčelních [Kachnic et al. 2013].

Riziko 5 % výskytu hematologické toxicity G3 byla při $D_{\text{mean}} < 22,5$ Gy, 10 % riziko u dávky < 25 Gy, 20 % riziko při 27,5 Gy a 40 % riziko G3 hematotoxicity při dávce < 31 Gy [Bazan 2012].

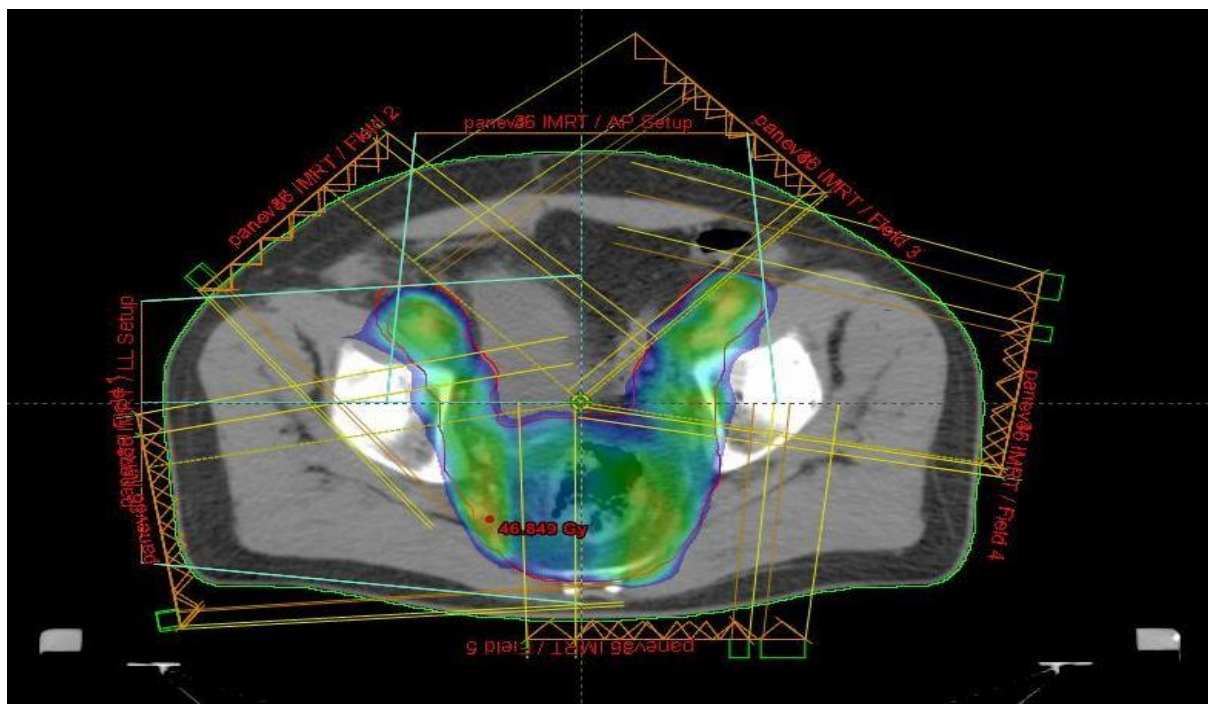
Suprese aktivní kostní dřeně po 8-10 frakcích CHRT s kapecitabinem a mitomycinem u ASCC byla patrná pomocí FDG-PET/CT ve studii ART (Anal squamous cell carcinoma: Investigation of functional imaging during chemoRadioTherapy) u 26 pacientů. Aktivita kostní dřeně (zevní okraj kompakty) v pánvi byla srovnána s aktivitou dřeně v hrudních obratlových tělech - redukce SUV (Standardized uptake value) pánevní kostní dřeně a redukce celkového objemu aktivní kostní dřeně v pánvi). Dávka nad 20 Gy byla spojena s poklesem aktivity kostní dřeně a poklesem leukocytů a neutrofilů v krevním obrazu [Robinson et al. 2020].

Použití IMRT vedlo k redukcí hematotoxicity a jako dávkově limitní parametry s ohledem na akutní hematologickou toxicitu byl stanoven D_{mean} na pánevní skelet 27 Gy a $V_{10} < 85$ %, $V_{20} < 66$ %. Pokud je definována aktivní kostní dřeň pomocí FDG-PET/CT (PET/CT s užitím fluorodeoxyglukózy), pak doporučená dávka D_{mean} je 28,5 Gy (dávka 30 Gy je ještě akceptovatelná), $V_{10} < 90$ % a $V_{20} < 75$ % [Rancati et al 2019].

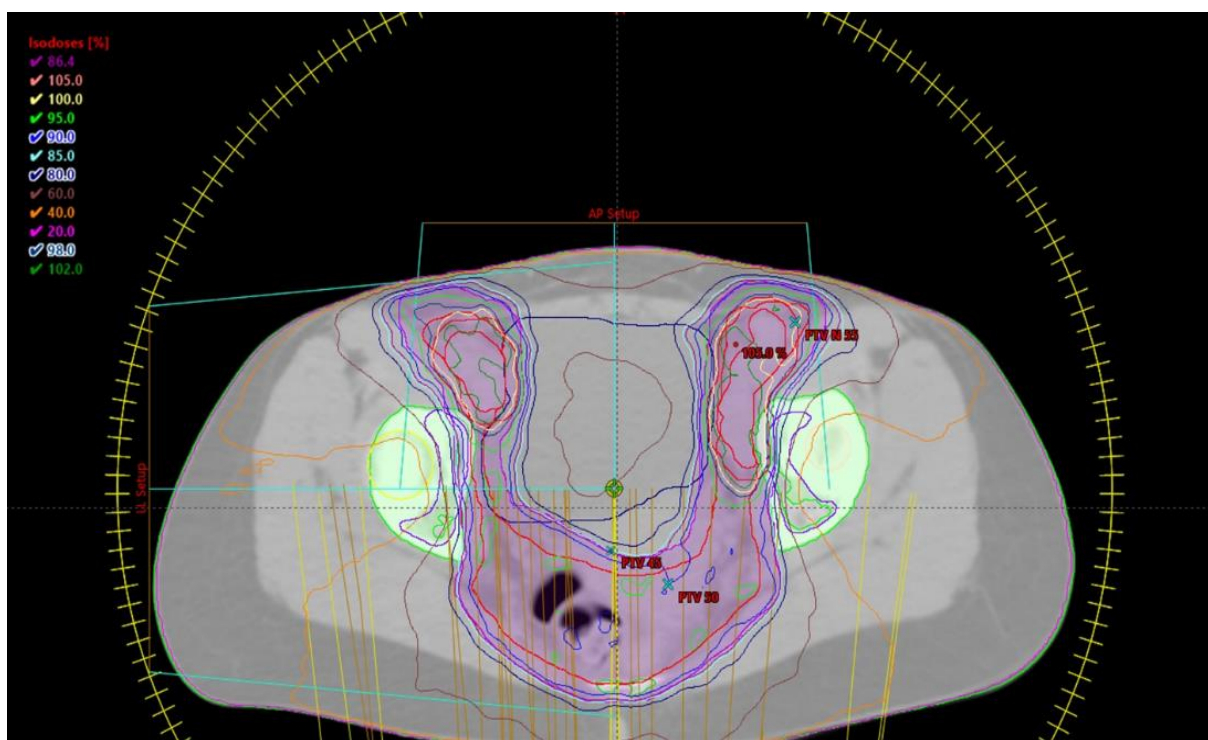
Další autoři u IMRT doporučují nepřekračovat parametry dávky na pánevní skelet (PBM – Pelvic Bone Marrow $V_{10} < 85$ cm³) a podoblast lumbosakrální (LSBM – Lumbosacral Bone Marrow $V_{20} < 75$ cm³). Byla prokázána závislost toxicity na pohlaví. U žen bez postižení uzlin byl parametr dávky PBM V_{15} Gy < 68 % a LSBM V_{15} Gy < 61 %, u žen s postiženými pánevními uzlinami PBM V_{15} Gy < 44 % a LSBM V_{15} Gy < 24 %. U mužů s postižením pánevních uzlin jsou dávkově limitní parametry vyšší: PBM V_{15} Gy < 80 % a LSBM V_{15} Gy < 70 % [Mell LK et al. 2008].

Další způsob, který vede ke zlepšení hematologické toxicity, je definice aktivní kostní dřeně dle FDG-PET/CT, což umožňuje přesnější identifikaci kritických oblastí kostní dřeně a jejich následné cílené šetření při plánování RT. Ve studii fáze II s definicí aktivní kostní dřeně pomocí FDG-PET/CT se vyskytla G3 a vyšší hematologická toxicita u 19 % pacientů a 81 % pacientů mělo G0–G2 toxicitu. 67 % aktivní pánevní kostní dřeně obsahuje lumbosakrální oblast. Doporučené dávkově limitní parametry jsou na celou aktivní pánevní kostní dřeň V_{10} Gy < 90 % a V_{20} Gy < 75 % a pro aktivní kostní dřeň v lumbosakrální oblasti V_{40} Gy < 41 % a $D_{\text{mean}} < 32$ Gy [Arcadipane et al. 2020].

Obr. 15a. Ozařovací IMRT plán (archiv autorky).



Obr. 15b. Ozařovací VMAT plán s šetřením kostní dřeně (archiv autorky).



V námi publikované práci byla jako faktor zvýšeného výskytu akutní hematotoxicity G3/G4/G5 dle kritérií CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) potvrzena dávka D_{mean}

na kostní dřeň (definovanou jako celý pánevní skelet) ≥ 27 Gy ($p=0,011$) [Lohynská et al. Klin Onkol. 2020].

Výskyt grade 4 lymfopenie při CHRT (radioterapií indukovaná lymfopenie – RIL) u ASCC je asociován se zhoršeným přežitím [Lee G et al. 2020].

Přesný mechanismus korelace lymfopenie a celkového přežití není objasněn, nicméně vysvětlení nabízí hned několik hypotéz. První hypotéza vysvětluje zhoršené celkové přežití jako důsledek vyššího výskytu lokální recidivy a metastáz (nižší přežití bez nemoci) z důvodu sekundární dysfunkce lymfocytů po chemoradioterapii spojené se ztrátou jejich antitumorózní aktivity [Lee G et al. 2020]. Při frakcionované radioterapii pánve je ozářena většina cirkulujících lymfocytů [Jin et al. 2020]. Virové antigeny z HPV pozitivních análních karcinomů se podílejí na aktivaci imunitní odpovědi proti nádoru [Rödel et al. 2015]. Druhá hypotéza asociuje RIL s horším celkovým přežitím z důvodu přidružených komplikací, např. infekčních [Lee G et al. 2020]. Třetí hypotéza vysvětluje supresi kostní dřeně jako důsledek deplece střevního mikrobiomu například po dlouhodobém užití antibiotik (útlum signální dráhy Stat1, se snížením produkce transkripčních faktorů aktivujících T lymfocyty) [Josefsdottir et al. 2017]. Čtvrtá teorie poukazuje na RIL jako na pouhý nepřímý znak celkového špatného stavu pacienta [Marini et al. 2020].

Techniky IMRT a VMAT umožňují snížit dávku na pánevní skelet a redukovat hematologickou toxicitu (obr. 15a,b).

4.3.6.4 Gastrointestinální toxicita

Gastrointestinální toxicita při CHRT pro ASCC je mírná a závažné vedlejší účinky se u moderních technik RT vyskytují zhruba u 2-4 %. Tenké střevo patří k orgánům velmi citlivým na ozáření, tlusté střevo má toleranci vyšší. V časně fázi (během normofrakcionované radioterapie po 2. týdnu ozařování) dochází k otoku sliznice a edému, což vede k poruše resorpce a zrychlení motility tenkého střeva a klinicky se projevuje průjmem a bolestmi břicha. Po zhruba 2 týdnech po ukončení RT dojde ke zhojení časně poradiační reakce a v odstupu měsíců až let se mohou objevit pozdní vedlejší účinky typu stenózy až obstrukce či vznik vředu a píštěle. Klinické projevy jsou poruchy pasáže (průjmy nebo subileosní až ileosní stavy), bolesti břicha a jiné náhlé příhody břišní (např. perforace střeva s peritonitidou). Pravděpodobnost vzniku pozdní poradiační toxicity u tenkého střeva stoupá s velikostí ozářeného objemu a výší aplikované dávky.

Pokud je tenké střevo při plánování radioterapie konturováno jako celá peritoneální dutina, pak by objem, který obdrží dávku >45 Gy, měl být menší než 195 cm³ (V45 <195 cm³). Pokud jsou konturovány jednotlivé kličky tenkého střeva, pak je dávkově limitní parametr V15 <120 cm³ (výskyt závažné akutní střevní toxicity ≥G3 v <10 % případů) [Marks et al. 2010].

Při léčbě moderními technikami RT jsou dávkově limitní parametry přísnější: V45 Gy <20 cm³; V35 Gy <150 cm³ a V30 Gy <200 cm³ [Kachnic et al. 2013] a v BNG je navíc definována hodnota V50 Gy < 520 cm³ jako optimální parametr (mandatorní limity jsou pro stejný objem o 5Gy vyšší) [Muirhead et al. 2016].

V případě průjmů v souvislosti s radioterapií je vždy nutno vyloučit i možnost klostridiové infekce střeva.

Léčebný postup akutní střevní reakce je bezezbytková dieta, probiotika, loperamid či diphenoxylát, popř. kodein. Léčbou mírnějších chronických postižení a stavů je bezezbytková dieta, spasmolytika a laxativa, při zhoršování obtíží a při obstrukci střeva je nutný chirurgický zákrok. Pozdní komplikace se mohou objevit tři měsíce až roky po ukončení radioterapie.

Konečník s mesorektem je součástí CTV a vzhledem k nutnosti ozářit perirektální a presakrální oblasti se spádovými uzlinami ho nelze definovat jako rizikový orgán.

Funkce análního svěrače po ozáření bývá ovlivněna již dávkami nad 45 Gy, kdy lze očekávat dvakrát tak vysoké riziko obtíží ve smyslu udržení kontinence. V léčbě ASCC je anální kanál ozařován do vysoké dávky, během radioterapie se vyskytují akutní poradiační reakce a po několika měsících nastupuje pozdní reakce s různě vyjádřenou fibrozou podkoží a stenózou análního kanálu. Mírná stenóza análního kanálu může přispět ke zlepšení kontinence. Výrazná stenóza naopak může vést k nutnosti úpravy diety a užívání změkčovadel stolice (Lactulosa), jinak hrozí subileosní až ileosní stav. Je-li anální svěrač destruován tumorem, dochází k rozvoji inkontinence stolice již před léčbou, která často přetrvává i po léčbě.

Léčba akutních poradiačních reakcí v oblasti dolního trávicího traktu zahrnuje podle klinického obrazu bezezbytkovou stravu, probiotika (laktobacily), parasimpatikolytika (např. loperamid, diphenoxylát, kodein) a dle potřeby analgetika (např. paracetamol, nesteroidní antiflogistika, slabý opioid tramadol) či spasmolytika (např. drotaverin, metamizol s pitofenonem). Chronické průjmy se zmírňují při bezezbytkové dietě a parasymptolyticích. Naopak při stenózách a postižení análního kanálu je léčebným doporučením stravovací režim udržující měkkou stolici a podání změkčovadel stolice. Krvácející teleangiektázie lze ošetřit endoskopicky argonovou

plasmakoagulací (APC). Endoskopicky lze hodnotit změny na sliznici rektu po ozáření pomocí Vienna Rectoscopy Score (VRS): toto skóre hodnotí počet a splývavost teleangiektázií, otok sliznice a vředy stupněm 0–3 a toto skóre bylo vytvořeno pro pacienty ozařované pro karcinom prostaty [Goldner et al. 2007].

Kauzální léčba chronických bolestí a obtíží s vyprazdňováním při pozdní poradiační reakci rektu a anu není prakticky žádná a jediným řešením u těžkých a život omezujících komplikací může být amputace rektu s trvalou kolostomií.

4.3.6.5 Fertilitu šetřící přístup

Radioterapie u mladých pacientů má dlouhodobé následky v oblasti fertility. U mužů je využívána kryokonzervace spermatu před zahájením léčby a olověný chránič na oblast scrota během radioterapie. U mladých žen toužících po zachování fertility je situace mnohem komplexnější a vyžaduje rozsáhlejší multidisciplinární spolupráci. Je popsáno mnoho metod zachování fertility (ovariální transpozice, stínění gonád, kryokonzervace oocytů nebo embryí, kryoprezervace ovariální tkáně, využití dárcovských oocytů a program náhradních matek - surrogátní mateřství a ovariální suprese s GnRH analogy nebo antagonisty).

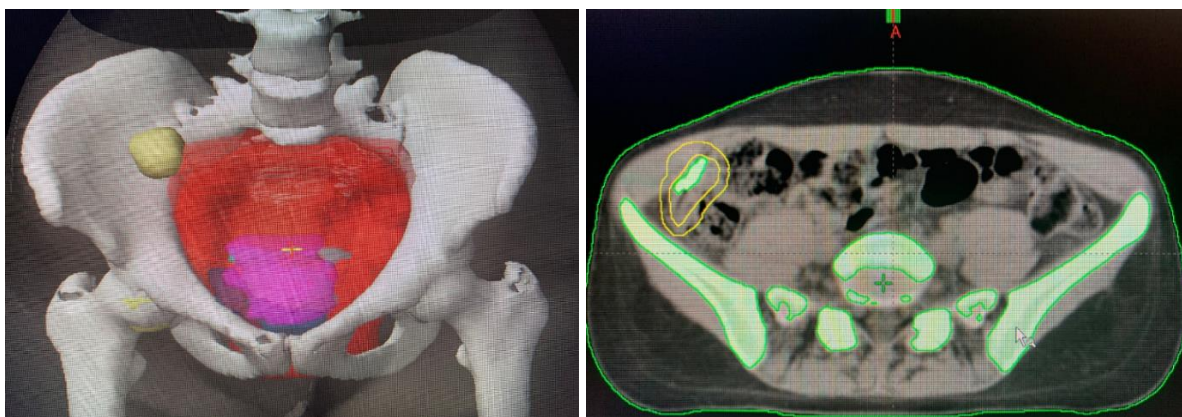
Fertilita je závislá na věku pacientky, na aplikované dávce a na ozařované oblasti. Lidské oocyty patří mezi nejvíce radiosenzitivní buňky a odhadovaná letální dávka (LD50) je < 2 Gy [Mahajan et al. 2015]. Expozice ovarií s oocyty záření vede k předčasnému ovariálnímu selhání. Efektivní dávka, která vede ke sterilizaci (= předčasné ovariální selhání u 97,5% pacientek) se snižuje s narůstajícím věkem. V době narození je 20,3 Gy, v 10 letech 18,4 Gy, ve 20 letech 16,5 Gy, ve 30 letech 14,3 Gy a pouze 6 Gy u žen po 40. roce věku [Wallace et al. 2005].

Ženy po ozáření pánve mají nejen vyšší riziko předčasného ovariálního selhání, ale trpí i uterinní dysfunkcí asociovanou s potraty, placentárními abnormalitami, předčasnými porody a nízkou porodní hmotností dětí. Růst dělohy je ukončen kolem 20. roku věku [Lushbaugh et al. 1976]. Ozáření dělohy vede k snížení reprodukčních schopností při zhoršeném prokrvení myometria a k vazivovým změnám s následnou menší velikostí dělohy a atrofii endometria. U dospělých je expozice dělohy dávce 12-14 Gy spojena se signifikantním poklesem fertility. Expozice dělohy záření v dětství dávce >25 Gy vede k ireversibilním změnám [Larsen et al. 2003]. Někteří autoři při dávce RT >45 Gy v dospělosti a >25 Gy v dětství doporučují snahu o koncepci zcela vynechat [Teh et al. 2014].

Publikací na téma zachování fertility v 3D radioterapii s přesně definovanou dávkou na dělohu není mnoho a evidence pochází z dat o těhotenstvích po celotělovém ozáření 12-14 Gy. U análního karcinomu byl publikován případ úspěšného těhotenství 25-leté ženy po CHRT pánve 30 Gy [Hürmüz et al. 2012]. Raritní sdělení o úspěšném těhotenství bylo publikováno po RT pánve 54 Gy a po IVF (in vitro fertilizace) 14 let po high-dose chemoterapii pro Ewingův sarkom (dávkou na uterus však nebyla ani v jednom případě specifikována) [Rodriguez-Wallberg et al. 2015].

Publikovali jsme kasuistiku pacientky léčené radikálně chemoradioterapií pro časný adenokarcinom rekta T2 N0 M0, která odmítla abdominoperineální amputaci. Pacientka podstoupila laparoskopickou laterokraniální transpozici ovaríí k lopatě kosti kyčelní. Ozařována byla v pronační poloze s prázdným močovým měchýřem 3D konformní radioterapií 48,6 Gy/ 27 frakcí normofracionovaně v 5,5 týdne s konkomitantní kontinuální chemoterapií 5-fluorouracilem a boostem 10 Gy ve 2 frakcích intersticiální brachyterapie tumoru anorekta (celková fyzikální dávka na primární tumor anorekta 58,6 Gy). Po léčbě dosáhla trvalé kompletní remise. Dávka na dělohu D_{mean} byla 16 Gy a na hrdlo děložní D_{mean} 35 Gy. Transponovaná ovaria nebyla označena RTG kontrastním klipem, jejich odlišení od tenkého střeva nebylo možné a odhad předpokládané dávky byl 10-12 Gy. Spontánní koncepce nebyla úspěšná a pacientka podstoupila IVF s darovanými oocyty 10 let po radikální radioterapii ve věku 42 let, což rezultovalo ve dvojčetné těhotenství zakončené v termínu (38+0) císařským řezem a porodem 2 zdravých dětí [Lohynska et al., Biomed Pap Med Fac Univ Palacky 2021].

Obr. 16 a,b. Poloha transponovaného pravého ovaria (žlutě, s lemem 0,5cm), levostranné ovarium bylo kryopreservováno po histologickém vyšetření části ovaria a vyloučení meta postížení (archiv autorky).



Při transpozici ovarii je vhodné označit místo uložení ovaria RTG kontrastním klipem a při plánování přidat lem kolem ovaria 0,5 cm na PRV (planning organ at risk volume) (Obr. 16 a,b).

Pacientky s navozenou předčasnou menopauzou po radioterapii mají také vyšší riziko osteoporózy. Ohrožené pacientky by měly mít kontrolní denzitometrická vyšetření skeletu a eventuálně substituci vitamínu D a vápníku. Vhodná je i hormonální substituční terapie v menopauze.

Vaginální stenóza je pozdní vedlejší účinek RT pánve a vyskytuje se až u 50 % pacientek. Prospektivní randomizovaná studie DILANA (Intrafractional vaginal DILation in ANAl cancer patients undergoing pelvic radiotherapy NCT04094454) fáze II byla zahájena v roce 2019 a plánuje zařadit 60 pacientek s kurativní RT/CHRT análního karcinomu. Cílem je prokázat, že užití speciálního dilatátoru během RT oddálí přední stěnu pochvy od cílového objemu a umožní snížení výskytu vaginální stenózy až u poloviny pacientek (intrafrakční použití vaginálního dilatátoru průměru 28 mm vs. 12-13 mm). Vagina je konturována od introitu k cervixu včetně dilatátoru a včetně měkkých částí vaginální stěny. Přední a zadní stěna pochvy je konturována zvlášť. Hodnocení stenózy bude provedeno za rok po léčbě dle procenta redukce velikosti dilatátoru (G1 = redukce průměru <20%, G2 = redukce o 20-35%, G3 = redukce o >35-49% a G4 = redukce \geq 50%). Pacientky budou vyhodnocovat subjektivní obtíže pomocí dotazníku EORTC-QLQ30/-ANL27 [Arians et al. 2020].

4.3.6.6 Femury

Ohledně definice objemu a doporučených dávkově-limitních parametrů panuje u horní části femuru neshoda a rozsah konturování je bez mezinárodního konsensu. Jediné, v čem panuje v různých doporučeních shoda, je konturace každé hlavičky zvlášť. Dle britských národních doporučení (BNG) se konturuje hlavičky femuru, trochantery a proximální část femuru se spodním okrajem v úrovni distální části sedacích kostí s optimálním dávkově limitním parametrem D50 % <30 Gy (mandatorně 35 Gy), D35 % optimálně <40 Gy (mandatorně 50 Gy) a D5 % optimálně <50 Gy (mandatorně 55 Gy) [Muirhead et al. 2016]. Poslední parametr se shoduje s doporučením RTOG (V50 Gy < 5%).

Jiní autoři doporučují jiná objemová dávková kritéria jako V45 Gy < 10 % a Dmax (2 cm³) < 50 Gy [De Bari et al. 2016].

4.3.7 Prioritizace dávek na PTV a OaR

Pokud je při plánování RT nutno stanovit priority při aplikaci dávky, pak je na prvním místě vždy pokrytí PTV a to i nad prioritami limitních dávek na rizikové orgány. Dále je prioritizovaná dávka na tenké střevo, poté na hlavice femurů, dále genitál a až v poslední řadě dávka na močový měchýř a gynekologické orgány [Muirhead et al. 2016]. V některých závažnějších případech lokálně pokročilých a objemných ASCC je při případném překročení dávkových tolerančních limitů při plánování RT vhodné získat informovaný souhlas pacienta.

4.3.8 3D techniky RT

Mezi faktory ovlivňující toxicitu a úspěšnost léčby patří techniky radioterapie. Vhodná indikace techniky radioterapie je závislá na rozsahu cílových objemů, indikované dávce, léčebném záměru i na celkovém stavu pacienta a případné předchozí léčbě.

V paliativním záměru mohou být ozařovány menší objemy a užity jednodušší techniky 3D CRT.

Dozimetrické studie u ASCC prokázaly potenciální benefit IMRT na redukcii toxicity oproti trojrozměrné konformní radioterapii (3D CRT) [Chen et al. 2005]. To bylo následně potvrzeno v klinické studii fáze II, kdy došlo i v reálné praxi k redukcii vedlejších účinků RT, což vedlo k ustanovení techniky IMRT jako standardní léčebné modality pro ASCC [Kachnic et al. 2013]. Pokročilejší technikou IMRT, která dále zvyšuje šetření zdravých tkání, je objemově modulovaná technika VMAT pomocí jednoho či více kyvů (Volumetric Modulated Arc Therapy).

I u pacientů s metastatickým onemocněním může lokální kontrola onemocnění po kurativní dávce na primární nádor výrazně zlepšit kvalitu života a při využití IMRT či VMAT techniky minimalizovat akutní i pozdní poradiační toxicitu. U pacientů s metastatickým onemocněním byl v retrospektivních studiích prokázán benefit celkového přežití u pacientů s provedenou pánevní RT. Medián přežití po pánevní chemoradioterapii byl 17,6 měsíců vs 14,5 měsíců u chemoterapie bez pánevní RT ($P < 0,01$) [Repka et al. 2017].

Analýza dat pacientů z National Cancer Database retrospektivně hodnotila OS pacientů s nově diagnostikovaným metastatickým ASCC léčených chemoterapií s pánevní RT (1020 pacientů) nebo bez RT (437 pacientů). Při mediánu sledování 17,3 měsíců byla pánevní CHRT asociována se zlepšeným OS v univariační ($P < 0,001$) a multivariační analýze (HR 0,70; 95% CI 0,61-0,81; $P < 0,001$). Medián OS byl zlepšen s pánevní CHRT (21,3 vs 15,9 měsíců), stejně

jako 2-leté celkové přežití (46 % vs 34 %; $P < 0,001$). Chemoradioterapie celkovou dávkou ≥ 45 Gy byla spojena s delším mediánem přežití než paliativní dávkou < 45 Gy nebo samostatnou chemoterapií (24,9 vs. 10,9 vs. 15,6 měsíců; $P < 0,001$). Přidání pánevní RT kurativními dávkami do léčebného algoritmu nově diagnostikovaného metastatického ASCC vedlo ke zlepšení přežití a tento kombinovaný přístup by měl být u pacientů v dobrém stavu a limitovaným metastatickým postižením preferován [Wang et al. 2019; Abdelazim et al. 2019].

Implementace moderních radioterapeutických technik je zásadní krok pro redukci toxicity a zlepšení léčebných výsledků. Technika 3D-CRT využívá několika polí s uniformním rozložením dávky bez možnosti tvarování vysoké dávky u složitějších objemů, takže ozařuje větší objem zdravých tkání. Pokročilé konformní techniky IMRT a VMAT společně s inverzními plánovacími systémy umožnily nejen vyšší konformitu radioterapie, ale i možnost současného dodání různých dávek do různých cílových objemů (SIB) dle rizika postižení a navíc v kratším čase a s lepším šetřením zdravých tkání. Na druhé straně je u IMRT a VMAT je riziko podzáření cílového objemu při nepřesné definici cílových objemů a při nepřesnostech při nastavení pacienta. Vysoké přesnosti nastavení může být však dosaženo díky metodě ozařování řízené obrazem (IGRT – image guided radiotherapy), kdy je před každým ozářením provedena kontrola nastavení a aktuálních anatomických poměrů v ozařované oblasti pomocí cone-beam CT (CBCT). K vysoké přesnosti nastavení při IGRT přispívá také použití fixačních pomůcek a zavedení protokolů k náplním rektu a močového měchýře. Denní přesná lokalizace cílového objemu umožňuje redukci lemmů mezi CTV a PTV a tím dále snižuje toxicitu léčby. Techniky IMRT/VMAT se tak po zavedení do léčby staly velmi rychle upřednostňovanou technikou radioterapie jak v léčbě nemetastatických, tak i části metastatických ASCC s výhodou snížené toxicity a zlepšení kvality života.

Technika simultánního integrovaného boostu (SIB) ve srovnání se sekvenčním boostem (SeqB) v praxi znamená zkrácení celkové ozařovací doby, což je u spinocelulárních nádorů pozitivně korelováno s lokální kontrolou [Graf et al. 2003]. Retrospektivní analýza prokázala noninferioritu SIB ve srovnání se SeqB a prokázala snížení celkové ozařovací doby (medián 43 dní u SIB a 60 dní u SeqB) [Franco et al. 2018]. Dávka na elektivní uzlinovou oblast pod 1,8 Gy nepřinesla nižší efekt léčby [Call et al. 2011].

Přehled režimů se sekvenčním (SeqB) a simultánním integrovaným boostem (SIB) přináší tabulka 9.

Tabulka 9: Přehled frakcionačních režimů v radikální a paliativní RT u ASCC.

Oblast PTV- SIB	Denní dávka (Gy)	Počet frací	Celková dávka (Gy)	EQD2 ($\alpha/\beta = 3$)	EQD2 ($\alpha/\beta = 10$)	
Kurativní režimy						
SeqB - UKCCCR, 1996 PTV pánev + boost na tumor po splitu 6 týdnů	1,8-2,0 2,5	20-25 6	40-45 Gy 15Gy TRT	40-43,4 16,5	40-44,2 15,6	CHRT, 5-FU+MMC
SeqB – RTOG 98-11 PTV elektivní LU PTV Tumor – boost (Σ 55-59Gy)	1,8 2	25 5-7	45 10-14	43,2 10-14	44,2 10-14	Sekvenčně, normofrakcionace
Glynn-Jones R et al. 2008	1,8	28	50,4	48,4	49,6	MMC+kapecitabin
Menkariou et al. 2007, Vieillot et al. 2010 SIB PTV Tumor PTV elektivní LU	1,8 1,5	33 33	59,4 49,5	57 44,6	58,4 47,4	Samost RT +/- BRT/TRT boost
Call et al. 2011 SIB PTV Tumor PTV elektivní	1,8-2,25 1,28-1,8	25-32 25-32	48,6-57,6 38-45	n.d.	n.d.	CHRT 5FU+ mitomycin C
SIB PTV Tumor (vysoké riziko) PTV elektivní (střední riziko) PTV elektivní (nízké riziko)	2 1,8 1,44	25 25 25	50 45 36	50 43,2 32	50 44,2 34,3	CHRT +/- BRT/TRT boost
SIB PTV Tumor PTV elektivní LU	2 1,8	25 25	50 45	50 43,2	50 44,2	Samost RT +/- BRT/TRT boost
SIB PTV Tumor PTV elektivní LU	2 1,7	23 23	46 39,1	46 36,8	46 38,1	Samostatná RT + BRT boost
SIB - RTOG 0529 (Kachnic et al. 2013) – T stage based PTV Tumor T1/2 N0 + PTV elektivní LU	1,8 1,5	28 28	50,4 42	48,4 37,8	49,6 40,2	CHRT
PTV Tumor T3/4 + PTV N+ >3cm + PTV N ≤ 3 cm + PTV elektivní LU	1,8 1,8 1,68 1,5	30 30 30 30	54 54 50,4 45	51,8 51,8 47,2 40,5	53,1 53,1 49,1 43,1	
SIB – Mitchell et al. 2013 – T stage based PTV Tumor T1 PTV elektivní LU PTV Tumor T2 PTV elektivní LU PTV Tumor T3/4 PTV elektivní LU	2 1,72 2 1,67 2 1,62	25 25 27 27 29 29	50 43 54 45,1 58 47	50 40,6 54 42,1 58 43,4	50 42 54 43,9 58 45,5	
SIB – SWANCA (NCT04462042) PTV Tumor, LU > 2cm PTV LU < 2cm PTV elektivní LU	2,13 1,87 1,54	27 27 27	57,5 50,5 41,6	59 49,2 37,8	58,1 49,9 40	
SIB/SeqB – Barzan et al. 2011 PTV Tumor PTV elektivní LU + sekvenčně boost 5,4 Gy (T1/2) + nebo boost 9-14,4 Gy (T3/4)	1,8 1,6 1,8 1,8	25 25 3 5-8	45 40 5,4 9-14,4	43,2 36,8 5,2 8,6-13,8	44,2 38,7 5,3 8,8-14,2	
SIB/SeqB - Deenen, 2013 PTV Tumor + PTV elektivní LU + boost sekvenčně na GTV T	1,8 1,5 1,8	33 33 33	59,4 49,5 5,4	57 44,6 5,2	58,4 47,4 5,3	CHRT, MMC+kapecitabin
SIB/SeqB – Janssen et al. 2014 PTV Tumor PTV elektivní + boost sekvenčně na GTV T	1,8 1,52 2	25 25 7	45 38 14	43,2 34,4 14	44,2 36,5 14	CHRT 5-FU+ mitomycin
Paliativní režimy						
PTV T+N PTV T+N PTV T hemostypticky	3 4 (5) 8 (10)	10 5 1	30 20 (25) 8 (10)	36 28 (40) 17,6 (26)	32,5 23,3 (31,2) 12 (16,7)	Samostatná RT

Retrospektivní přehled akutní a pozdní toxicity a přežití 84 pacientů s ASCC léčených IMRT prokázal nízký výskyt závažné toxicity \geq G3. Závažná akutní gastrointestinální toxicita se vyskytla v 5 % a závažná kožní toxicita ve 23 %. Pozdní toxicita gastrointestinální \geq G3 se vyskytla u 3 % pacientů a závažná vulvo-vaginální toxicita se vyskytla u 3 % pacientek. Nebyl zaznamenán výskyt závažné genitourinární toxicity. K neplánovanému přerušení RT došlo u 77 % pacientů. Přežití bez kolostomie bylo v 6 měsících po RT 96 % a 92 % v 1 roce od RT. Kompletní, parciální remise a stabilizace v 6 měsících dosáhlo 83 % a 4 % a 5 % pacientů.

IMRT jako standardní léčby ASCC [Dell'Acqua et al. 2020, Janssen et al. 2014].

Kombinovat lze techniku simultánního integrovaného boostu se sekvenčním boostem a to zvláště u pokročilých tumorů, kde lze po zmenšení tumoru po úvodní technice SIB následovat sekvenčním boostem cíleně po přeplánování již na zmenšený objem tumoru [Barzan et al. 2011, Deenen 2013, Janssen et al. 2014].

Studie fáze II RTOG 0529 demonstrovala nižší toxicitu a nižší výskyt přerušení radioterapie při užití techniky IMRT. Studie fáze III srovnávající randomizovaně výsledky léčby technikou IMRT a 3D-CRT nebyla a nebude provedena, neboť redukce toxicity je nezpochybnitelná a technika IMRT byla velmi rychle implementována v léčbě ASCC v reálné praxi i v klinických studiích. Retrospektivní data 6814 pacientů z National Cancer DataBase prokázala vliv IMRT vs. 3D-CRT na délku léčby ASCC stadia I-III v praxi. 57,4 % pacientů obdrželo léčbu technikou 3D-CRT a 42,6 % IMRT. Multivariační analýza prokázala kratší celkovou dobu RT při užití techniky IMRT ($P < 0,001$). 5-leté celkové přežití s IMRT vs. 3D CRT bylo statisticky signifikantně lepší (80,8 % vs 78,9 %; $P = 0,0036$) [Elson et al. 2018].

Srovnání retrospektivních dat 82 pacientů s nově diagnostikovaným ASCC léčenými IMRT vs. 3D-CRT prokázalo léčebný benefit IMRT. 39/40 pacientů léčených IMRT bylo rok po RT v kompletní remisi ve srovnání s 31/39 pacientů léčených 3D-CRT ($p = 0,014$). Multivariační analýza prokázala, že velikost primárního nádoru a technika radioterapie byly významnými prediktory lokální kontroly v 6 měsících po RT, při delším sledování již byl rozdíl patrný avšak statisticky nevýznamný. U pacientů léčených IMRT byl významně nižší výskyt závažné kožní toxicity (medián gradu kožní reakce 2 u IMRT vs 3 u 3D-CRT, $p = 0,00092$) [Sauter et al. 2020].

4.3.9 Brachyterapie

Intersticiální brachyterapie má v léčbě časných análních karcinomů vynikající účinnost a příznivý profil toxicity [Valentini et al. 1997]. Unikátní je zvláště možnost ozáření jen části análního kanálu s nádorem do vysoké dávky a šetření zbývající části análního svěrače. Ačkoli je samostatná brachyterapie v léčbě časných spinocelulárních karcinomů análního kanálu účinná, je ji třeba kombinovat se zevní radioterapií, neboť po aplikaci kurativní dávky pouze samostatnou brachyterapií análního kanálu dochází k silné algické reakci u poloviny pacientů a u 10-15 % k pozdní poradiační nekróze [Gerard et al. 2001; Otmezguine et al. 1989; Gerbaulet et al. 2002]. Intersticiální brachyterapie se tak stala součástí kombinovaného režimu a je indikována jako boost po ozáření 45 Gy aplikovaných zevní radioterapií na oblast pánve. Tolerance brachyterapie je dobrá, pokud objem nepřekračuje polovinu cirkumference análního kanálu, hloubka tumoru je do 5 mm a délka maximálně 5 cm. Brachyterapie je tedy vhodná pro léčbu T1-2 a malých T3 nádorů dobře reagujících na léčbu zevním zářením [Gerbaulet et al. 2002]. Nádory análního okraje jsou vhodné pro brachyterapii, pokud se nacházejí v těsné blízkosti přechodu do análního kanálu.

Cílový objem je hmatný či viditelný tumor hodnocený před léčbou s lemem zdravé tkáně minimálně 5 mm (je třeba detailní klinický popis rozsahu tumoru před léčbou včetně udání polohy vyšetření optimálně schematickým nákresem). Ideální je kandidáty na brachyterapii vyšetřovat ve stejné (nejčastěji gynekologické) poloze, ve které bude brachyterapie provedena. Pokud je zevně viditelná část tumoru, lze využít tetováž k označení distálního okraje tumoru, pro případ, že dojde ke kompletní remisi po zevní RT.

Obr. 17. Ozařovací schéma při intersticiální brachyterapii ve stěně análního kanálu (červenohnědě), 85% isodosa červeně.



Kontraindikací brachyterapie je minimální odpověď na zevní radioterapii, léze větší než polovina cirkumference análního kanálu (z důvodu vyššího rizika stenózy či nekrózy u větších objemů ošetřených brachyterapií), kraniokaudálně velké nádory, kde není hmatný horní okraj a nelze bezpečně provést implantaci v rozsahu celého tumoru. Další kontraindikací jsou T4 nádory (výjimkou jsou nádory invadující do anovaginálního septa s dobrou regresí po zevní radioterapii). Relativní kontraindikací může být postižení pararektálních uzlin ve výši 8 cm a více od análního okraje, kdy může být jednodušší aplikovat boost ze zevní radioterapie zároveň na postižené uzliny i reziduální primární tumor.

Doporučená technika brachyterapie análního kanálu je intersticiální implantace v celkové narkóze či spinální anestezii [Gerbaulet et al. 2002]. K zajištění paralelního umístění jehel ve tkáni se používají šablony (obr. 17). V minulosti byla pro LDR/PDR (Low dose rate/Pulsed dose rate) intersticiální brachyterapii anu používána klasická Papillonova poloměsíčitá šablona o průměru 3,2 cm s otvory vzdálenými 1 cm od sebe. U nádorů T1-2 se použilo většinou 5 jehel a u malých T3 nádorů 6-7 jehel. Doprostřed Papillonovy šablony se zaváděla po implantaci jehel gumová trubice nebo rektální dilatátor k oddálení zdravých tkání análního kanálu a dolního rekta od oblasti implantace. Implantace se šablonou byla fixována ke kůži, do močového měchýře zaveden katetr a následně provedeny 2 ortogonální RTG snímky pro plánování brachyterapie. Ozařovací plán kalkulován dle pravidel Pařížského dozimetrického systému a dávka záření vykazována na 85 % izodóze. Pro LDR brachyterapii to bylo obvykle 15-20 Gy.

V současné době je převážně využívána HDR (High dose rate) brachyterapie s použitím různých komerčně dodávaných aplikátorů, obvykle s plexi kruhovými šablonami a rektálním dilatátorem. Vzdálenost mezi jehlami u komerčně dodávaných aplikátorů může být odlišná (např. u jednořadých šablon firmy Varian: 1,24 cm, 1,53 cm a 2,02 cm). Technika implantace je obdobná, jako bylo popsáno pro LDR/PDR brachyterapii. Pokud je v době implantace tumor silnější než 1 cm, lze provést dvourovinnou implantaci. Vstup jehel do kůže se značí kontrastní značkou před verifikací provedené implantace pomocí 2 orthogonálních rtg projekcí. Výpočet dávky záření při HDR brachyterapii se provádí individuálně podle použité šablony, počtu implantovaných jehel, délky cílového objemu (u T1-2 nejčastěji ≤ 5 cm). Dávka záření se vyazuje na 90 % izodóze, obvykle 10 Gy ve 2 frakcích během 1 týdne (vlastní zkušenosti). Pokud by se použily plastové jehly místo kovových, pak je možné provádět 3D plánování na základě dat získaných z CT nebo MRI (magnetická rezonance).

Retrospektivní studie hodnotila HDR brachyterapii análního kanálu formou boostu po zevní RT 45 Gy/25 frakcí/5 týdnů u 46 pacientů s mediánem sledování 61 měsíců a mediánem věku pacientů 65 let. Aplikováno bylo 12 Gy (10-18 Gy) ve 3 frakcích. Medián celkové doby léčby (OTT - overall treatment time) byl 58 dní s mediánem intervalu mezi zevní radioterapií a BRT 17 dní (4-60 dní). 5-letá lokální kontrola byla 81,2 %, DFS 70 % a OS 90 %. APR byla provedena u 4 pacientů pro lokální relaps (8,7 %), 5-letý interval bez kolostomie byl 79,5 %. Akutní urologická toxicita byla mírná (G1 41,3 %, G2 4,3 %). GIT toxicita byla G1 71,7 %, G2 6,5 % a G3 2,2 %. Pozdní urologická toxicita byla G1 4,3 %, G2 2,2 % a G3 2,2 %. Pozdní gastrointestinální toxicita: G1 56,5 %, G2 8,7 %, G3 2,2 % a G4 2,2 %. Brachyterapeutický boost nezvyšuje pozdní toxicitu léčby [Bertin et al. 2018]. Retrospektivní studie na 209 pacientech s mediánem sledování 73 měsíců po BRT nádoru následující po zevní radioterapii s/bez chemoterapie prokázala 5- a 10-letou lokální kontrolu u 78,6 % a 73,9 %. Závažné akutní a pozdní G3-4 reakce se vyskytly v 11,2 % a 6,3 %. Pouze 2,9 % pacientů vyžadovalo založení permanentní kolostomie pro pozdní anorektální toxicitu. [Lestrade et al. 2014]. Další retrospektivní studie s HDR brachyterapií u pacientů s mediánem věku 60,6 let v době diagnózy (45 Gy/25 frakcí/5 týdnů) s mediánem dávky 12 Gy aplikovanou s mediánem trvání 2 dnů prokázala 2-letou lokální kontrolu v 83 % a mírnou akutní toxicitou (G1: 37 % genito-urinární, 40,7 % gastrointestinální a 3,7 % kožní toxicita). Pozdní toxicita byla převážně G1 (43,1 %) a G2 (22 %) a 2-letý interval bez kolostomie byl 75,1 %. Medián OTT byl 63 dní a medián doby mezi zevní RT a brachyterapií byl 20 dní. [Falk et al. 2014].

Srovnání brachyterapeutického a teleterapeutického boostu u CHRT stadia I-III ASCC bylo předmětem čtyř retrospektivních srovnávacích kohortových studií [Althaqfi et al. 2015; Hannoun-Levi et al. 2011; Oehler-Janne et al. 2007; Arcelli et al. 2019]. Nebyl shledán rozdíl v kvalitě života (dle dotazníku EORTC QLQ-C30), celkovém přežití, počtu kompletních remisí a intervalu bez kolostomie. V jedné studii byl zaznamenán vyšší výskyt časně poradiační toxicity u brachyterapie, ale pozdní toxicita byla shodná [Oehler-Janne 2007].

Intersticiální brachyterapii lze použít ve specifických situacích jako součást konservativního přístupu i pro adenokarcinomy distálního rekta jako boost po ozáření dobře diferencovaného T1 nádoru distálního rekta s téměř kompletní remisí po externí radioterapii a jako boost u T2 a malých T3 nádorů, které by standardně byly léčeny radikálním chirurgickým výkonem a mají dobrou odpověď na zevní frakcionovanou radioterapii [Gerbaulet 2002].

4.3.10 Částicová radioterapie

Částicová radioterapie využívá odlišné fyzikální chování částic oproti fotonům. Historické soubory s neutronovou radioterapií nepřinesly zlepšení výsledků, ani snížení toxicity [Franklin et al 1980] ve srovnání s fotonovou radioterapií technikami užívanými v daném období. Vyšší konformita protonové radioterapie oproti fotonové je dána více faktory: fyzikálními vlastnostmi částic, zejména hloubkovým profilem dávky s relativně nízkou vstupní dávkou a předáním většiny energie na konci doletu částice v úseku tzv. Braggova píku v závislosti na energii částice, dálež důvodu možnosti dosažení vysoké dávky v nádoru díky menšímu počtu polí, čímž je umožněno výraznější šetření tkání v oblastech středních a malých dávek. Nevýhodou částicové terapie je však určitá míra nejistoty. Poloha Braggova píku je ovlivněna energií svazku a složením tkání před ozařovaným objemem. Změna hustoty (např. vzduch v rektu či změna náplně močového měchýře) a objemu tkáně (zhubnutí pacienta, regrese velikosti nádoru) může vést k odlišné poloze Braggova píku oproti původnímu plánu, čímž vzniká riziko doručení nízké dávky do oblasti nádoru a vysoké dávky do přilehlých zdravých tkání. Radioterapie řízená obrazem (IGRT) s cone-beam CT je při použití částicové terapie podmínkou eliminující nejistoty polohy cílového objemu a okolních zdravých tkání. Klinických dat k účinnosti protonové terapie u análního karcinomu je v současnosti nedostatek. Dozimetrické kalkulace přinášejí slibné prognózy [Meier et al. 2017; Ojerholm et al. 2015], nicméně dostupná reálná klinická data nepotvrzují benefit. Série 17 pacientů z Harvardské studie s karcinomem rekta a análního karcinomu nepublikovala žádné dlouhodobé klinické výsledky [Munzenrider et al. 1985]. Multicentrická studie s pencil beam protonovou radioterapií u ASCC prezentovala výsledky akutní toxicity (kožní \geq G3 24 % vs 23 %, hematologická \geq G3 44 % vs. 58%, urologická \geq G3 4 % vs. 2 % a GIT \geq G3 36 % vs. 21 %), které jsou srovnatelné s moderní fotonovou radioterapií [Wo et al. 2019]. Studie publikovala pouze dvouleté výsledky úspěšnosti léčby, které rovněž nepřinesly klinický benefit ve srovnání např. se studií RTOG 0529 s fotonovou IMRT. Mortalita během kurativní protonové CHRT dosáhla 8 % a průměrný věk v době léčby byl 66 let [Wo et al. 2019].

Další probíhající pilotní studie bude hodnotit protonovou radioterapii (dávka aplikovaná na oblast tumoru GTV T 50,4-54 CGE /Cobalt Gray Equivalent: 1 CGE odpovídá ekvivalentu dávky 1 Gy fotonovou radioterapií/ ve 28-30 frakcích, na oblast lymfatických uzlin GTV N 42-54 CGE ve 28-30 frakcích) s kontinuální 96 hodinou infusí 5-FU 1000 mg/m²/den dny 1-5 a 29-33 + i.v. mitomycin 10 mg/m² den 1 a 29 (NCT03018418).

Randomizovaná studie fáze II (NCT03690921) s CHRT – LET IMPT (Linear Energy Transfer - Optimized Intensity Modulated Proton Therapy) bude dále analyzovat účinnost a toxicitu u ASCC klinického stadia I-III, studie byla zahájena v roce 2018 a nábor pacientů je plánován do roku 2022.

Zahájena byla také švédská multicentrická randomizovaná studie fáze II „Proton Versus Photon Therapy in Anal Squamous Cell Carcinoma (SWANCA)“, která plánuje zařadit 100 pacientů 1:1 mezi protony a fotony (NCT04462042). RT bude v obou ramenech provedena technikou simultánního integrovaného boostu (SIB) s celkovou dávkou na primární nádor a postižené uzliny >2 cm 57,5 Gy ve 27 frakcích během 5,5 týdnů. Uzlinové metastázy do 2 cm obdrží 50,5 Gy ve 27 frakcích a dávka na elektivní oblasti bude 41,6 Gy/27 frakcích.

4.3.11 Hodnocení poradiační reakce

Historie hodnocení vedlejších účinků léčby sahá již téměř půlstoletí zpět. Po WHO (World Health Organisation) hodnocení nežádoucích účinků chemoterapie, následovalo vytvoření CTC (Common Toxicity Criteria) škály a v roce 1983 byla ustanovena kritéria akutní poradiační toxicity Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Příloha 6) a o rok později byly definovány i pro pozdní reakce RTOG/EORTC (Příloha 7).

V roce 1995 byla vytvořena LENT/SOMA klasifikace pozdních účinků po radioterapii se 140 kritérii pro 13 orgánů. Nová verze CTC v2.0 v roce 1998 sjednotila hodnocení vedlejších účinků po CHT i RT a v dalších verzích nabývaly na počtu nejen hodnocené orgány, ale i různá kritéria v rámci jednoho orgánu (celkem čítající 152 kritérií pro 22 orgánů). Následovaly postupně se rozšiřující verze 3 v roce 2003, verze 4 (370 kritérií), v roce 2009 pak 4. verze CTCAE a poslední verze vešla v platnost v roce 2017 - CTCAE verze 5.0 mající již přes 500 jednotek (Příloha 8).

Poradiační toxicitu akutní i pozdní je vhodné zaznamenávat prospektivně (Příloha 9).

4.3.12 Časový faktor

Časový faktor hraje v radioterapii spinocelulárních karcinomů klíčovou roli. **Celková doba trvání ozařovací série** (overall treatment time - OTT) je signifikantně spjata s lokální kontrolou i vlivem na přežití pacientů. Hlavním důvodem je rychlá repopulace nádorových buněk během

přerušeni léčby. Rychlost růstu nádoru lze hodnotit dobou, během níž dojde ke zdvojení objemu tumoru (zdvojovací doba, volume doubling time VDT). Zdvojovací doba je ovlivněna délkou buněčného cyklu (T_c), růstovou frakcí (GF) a ztrátami buněk (CLF = cell loss fraction) [Steel et al 2002]. Průměrná růstová frakce mezi nádory je cca 20 % (po léčbě se tato frakce může zvýšit a souvisí pak s akcelerovanou repopulací). Potenciální zdvojovací doba (T_{pot}) je definována jako doba, za níž by se tumor zdvojnásobil, kdyby nedocházelo k žádné ztrátě buněk. Pomalý růst některých nádorů může být také výsledkem vysokých ztrát, což je typické pro spinocelulární nádory hlavy a krku a nádory trávicího traktu, u nichž jsou ztráty buněk (např. do trávicího traktu) přes 90% a výsledný zdvojovací čas VDT je průměrně 45 dní [Joiner et al, 2019]. Nejkratší potenciální zdvojovací dobu vykazují nediferencované plicní nádory (2,5 dne) se ztrátami buněk až 97% a výsledným zdvojovacím časem VDT 90 dní. Oproti tomu nádory prostaty mají průměrnou potenciální zdvojovací dobu 28 dní, ztráty 97% a výsledný zdvojovací čas VDT 1100 dní. Základní růstové charakteristiky nádoru tak vypovídají o jeho klinickém chování, neboť každé dělení buňky s sebou nese riziko dalších mutací, které mohou přispět k získání nových vlastností nádorových buněk a tím umožnit či urychlit progresi nádorového onemocnění [Joiner et al, 2019]. Biologické faktory, které ovlivňují odpověď normálních i nádorových tkání k frakcionované radioterapii, jsou definovány jako „5 R“ radioterapie (1. **reparace** buněk ze subletálního poškození, 2. **redistribuce** buněk mezi fázemi buněčného cyklu po ozáření, 3. **repopulace** mezi jednotlivými frakcemi záření, 4. **reoxigenace** nádoru po zmenšení nádorové hmoty během RT vede ke zlepšení prokrvení, vyššímu zásobení tkání kyslíkem a tím ke zvýšení citlivosti nádorových buněk k záření a 5. R je vnitřní **radiosenzitivita** buňky, kterou se liší různé tkáně i nádory). Ve výsledku se v odpovědi buňky na ozáření účastní výše uvedené faktory najednou. Reparace a repopulace činí tkáně více rezistentními k dalším frakcím záření a redistribuce a reoxigenace je naopak činí radiosenzitivními. Čas spojuje všech 5 R. Přežívání buněk po ozáření lze popsat mnoha teoriemi, v běžné klinické praxi je v současnosti nepoužívanější **lineárně kvadratický (LQ) model**, který zohledňuje odlišnou citlivost na výši jednotlivé dávky v rozvoji akutní a pozdní toxicity po ozáření a představuje tak účinný nástroj pro kvantifikaci biologických účinků ionizujícího záření. Radiosenzitivita tkáně je v LQ modelu vyjádřena poměrem α/β , který vyjadřuje příspěvek jednozásahového a mnohzásahového mechanismu k usmrcení buněk zářením. Klinická data vypovídají o malém efektu délky ozařovací série na pozdní reakce a významném negativním vlivu prodloužení celkové doby ozařování na lokální kontrolu u většiny nádorů a snížení akutní poradiační reakce [Joiner et al. 2019]. Většina radiobiologických experimentů byla provedena na spinocelulárních karcinomech hlavy a krku,

chování spinocelulárních nádorů napříč různými diagnózami se od sebe zásadně neliší. O citlivosti nádoru či tkáně k frakcionaci vypovídá **poměr α/β** a pro spinocelulární nádory je kolem 10 Gy (8,4-12,6 Gy). Potenciální zdvojovací doba je zhruba 3-5 dní a **kick-off time T_k** (doba nástupu akcelerované repopulace) je 12-19 dní [Pedicini et al. 2015]. Akcelerace série radioterapie vede ke zvýšení biologického účinku, prodloužení celkové ozařovací doby radioterapie vede ke snížení biologického účinku. Hodnota dávky, které odpovídá vyšší či nižší účinek, přepočítaná na každý den urychlení/prodloužení režimu, byla nazvána **$D_{prolif.}$** a u spinocelulárních karcinomů odpovídá 0,6-0,8 Gy/den. V praxi se násobí počet „urychlených“ dní hodnotou $D_{prolif.}$ a přičítá se k celkové ekvivalentní dávce. Naopak při prodloužení léčby znamená každý den násobený $D_{prolif.}$ ztrátu účinku RT. Akutní reakce zdravých tkání mají různé hodnoty $D_{prolif.}$ (erytém kůže 0,12 Gy/den a mukozitida 0,8 Gy/den) [Joiner et al. 2019].

Retrospektivní studie prokázaly význam celkové doby radioterapie u análního karcinomu [Weber et al. 2001; Glynne-Jones et al. 2011; Konski et al. 2008].

Kategorizace pacientů dle závažnosti prodloužení OTT a nutnosti kompenzace pauzy do 3 skupin se stanovuje na základě diagnózy, histologie, rozsahu onemocnění a léčebného záměru (kurativní/paliativní; pooperační/předoperační) a celkového stavu pacienta [Royal College of Radiologist 2019], někdy bývá zohledňován i věk (do vs. nad 60 let) a Charlsonův index komorbidit (bez komorbidit 0,1 vs. 2 a více) [Pozo et al. 2019]. Při očekávaném přerušení RT (např. státní svátky a plánovaný servis ozařovače) či při neplánovaných přerušeních (např. porucha ozařovače) je nutno zvolit nejvhodnější postup kompenzace. Rozvaha o závažnosti možných dopadů přerušení radioterapie a o nutnosti kompenzovat pauzu v léčbě probíhá na podkladě typu a rozsahu onemocnění, léčebného záměru a celkového stavu pacienta. Přínos užitého způsobu kompenzace musí převážet nad rizikem navýšení akutní nebo pozdní toxicity. Pacienti jsou zařazeni do tří kategorií dle uvedených parametrů a z nich plynoucího rizika snížení efektu radioterapie z důvodu přerušení léčby [Royal College of Radiologist 2019]. U pacientů s nádory **kategorie 1** lokoregionální kontrola v radikální léčbě s kurativním záměrem významně závisí na celkové době záření a cílem je, aby alespoň 95 % pacientů mělo léčbu s prodloužením maximálně 2 dny (spinocelulární nádory (SCC) hlavy a krku, spinocelulární nádory čípku děložního, medulloblastom a PNET, NSCLC i SCLC, spinocelulární ca + adenocarcinomu, spinocelulární ca kůže, vaginy nebo vulvy a spinocelulární ca anu) [Royal College of Radiologist 2019]. Přerušení v pondělí nebo v pátek vede k o 33% delšímu času na reparaci subletálního poškození a tudíž efekt na repopulaci nádoru je vyšší, než když se pauza vyskytne uprostřed týdne [Tarnawski et al. 2002]. Pacienti s **kategorií přerušení RT 2** podstupují

radikální léčbu s kurativním záměrem a prodloužení RT také zhoršuje LC a OS, doporučeno je kompenzovat při 5 a více dnech prodloužení (ca prsu s normofrakcionací, ca prsu s hypofrakcionací je doporučeno tolerovat max. 2 dny prodloužení režimu, ca močového měchýře z přechodního epitelu, karcinom prostaty a pooperační adjuvantní RT diagnóz kategorie 1). Pacienti s **3. kategorií přerušení RT** (paliativní léčba, nenádorová radioterapie): časový faktor je zde méně významný, většinou se kompenzace neprovádí (pouze u pacientů s delší očekávanou délkou života je vhodné kompenzovat pauzu nad 7 dní) [Royal College of Radiologist 2019].

Způsobů kompenzace pauzy je k dispozici více a základem je snaha o dodržení původně plánované celkové doby RT. Pokud je to možné, mají být pacienti přesunuti po dobu plánované odstávky přístroje na jiný ozařovač v rámci pracoviště. Kompenzaci pauzy v RT lze provádět ve formě ozařování o víkendu, hyperfrakcionovat RT (provedení dvou frakcí denně s minimálním odstupem mezi frakcemi 6 hodin) nebo zvýšit dávku na frakci pro zbývající dobu RT. Nejméně vhodný způsob je přidání extra frakcí na konec RT, je-li pauza ke konci ozařovací série. Je-li pauza dlouhá, je vhodné kombinovat více způsobů kompenzace najednou.

Studie UKCCCR (The United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research) u análního karcinomu demonstrovala benefit kombinované CHRT a hodnotila význam celkové délky ozařovací série. Medián celkové doby radioterapie mezi pacienty, kteří dokončili léčbu do plánované dávky, byl 2,9 měsíců. U pacientů s OTT kratší než 2 měsíce bylo nižší riziko lokálního relapsu (HR 0,42; 99 % CI 0,16–1,07, $p = 0,017$). Po aplikaci 40-45 Gy ve 20-25 frakcích ve 4-5 týdnech byl po 6 týdenní pauze (Tgap) přidán boost radioterapie, buď formou interstitiální implantace ^{192}Ir (25 Gy, dose rate 10 Gy/den) nebo zevní radioterapií 15 Gy v 6 frakcích, některá centra boost při kompletní remisi 6. týden po RT neaplikovala (11 % pacientů). Efekt délky intervalu do aplikace boostu nebyl ovlivněn technikou RT (stejný pro TRT a BRT). Celková doba RT (OTT) byla o 6,1 dne delší pro TRT než pro BRT ($p = 0,006$). Skutečná délka intervalu do aplikace boostu však byla 7 týdnů. Po aplikaci boostu byl výskyt radionekrózy v 8 % vs. 0 % u neboostovaných ($p = 0,03$). Z dnešního pohledu je 5-letá lokální kontrola 40 % považována za nedostatečnou a 7-týdenní pauza uprostřed léčby je již zcela obsolentní. Studie jako jedna z prvních stanovila význam dokončení radioterapie do 2 měsíců od zahájení léčby u análního karcinomu [Glynne-Jones et al. 2011]. Novější studie z posledních 20 let mají lokální kontrolu mezi cca 80 %.

Potenciální benefit redukce plánované pauzy u split-course chemoradioterapie (mitomycin C + 5-FU) u a ASCC byl analyzován u 90 pacientů léčených v době 1981-1998. Medián věku

v době léčby byl 65 let (41-87 let). Po aplikaci 40 Gy (AP/PA pole) na oblast pánve byl po plánované pauze (medián délky pauzy 37,5 dne) následně aplikován boost 20 Gy (brachyterapie nebo zevní boost). Medián sledování souboru byl 76,2 měsíců. 5-letá lokální kontrola byla 72,5 %. Mezi statisticky významné faktory asociované v multivariační analýze se špatnou lokální kontrolou patřil věk ≤ 65 let ($p = 0,01$) a délka pauzy v RT $> 37,5$ dní ($p = 0,02$). Pacienti starší 65 let měli lokální kontrolu 92,3% (pauza $\leq 37,5$ dní) a 75% (pauza $> 37,5$ dní). Nepříznivý vliv split-course radioterapie je patrný zvláště u mladších pacientů, u nichž byla lokální kontrola 73,7 % (pauza $\leq 37,5$ dní) a 50 % (pauza $> 37,5$ dní) [Weber et al. 2001].

Studie RTOG 92-08 fáze II s 2-týdenní pauzou (46 pacientů) a bez pauzy (20 pacientů) nepřinesla statisticky významný rozdíl v přežití (medián celkového přežití 7,2 vs. 10,6 let) a toxicitě, nejspíš pro malý počet pacientů [Konski et al. 2008].

Studie fáze II EORTC 22953 testovala možnost zkrácení plánované pauzy v kurativní CHRT na 2 týdny. Při CHRT s MMC a 5-FU bylo aplikováno 36 Gy ve 4 týdnech. A po 16 dnech plánované pauzy pokračovala CHRT sekvencí 23,4 Gy v 17 dnech. Kompletní odpověď byla 90,7 %, výskyt grade 3 toxicity kožní ve 28 %, GIT 12 % a hematologické 2 %. 3-letá lokální kontrola ve srovnání studie EORTC 22861 s 6-týdenní pauzou a studie EORTC 22953 s 2-týdenní pauzou bylo 68% vs. 88 %; pro přežití bez kolostomie 72 % a 81 %, pro celkové přežití 70 % vs. 81 % a výskyt závažných pozdních reakcí 38 % vs. 16 % [Bosset et al. 2003].

Po implementaci nových radioterapeutických technik s redukovanou toxicitou bylo od režimů split course radioterapie upuštěno, v rutinní praxi došlo ke zkrácení celkové doby RT na 6-11 týdnů, čímž stoupla lokální kontrola na 70-80 %.

Horší lokální kontrola u nádorů T2, T3 byla spojena s prodloužením celkové doby ozařovací série nad 75 dní [Allal et al. 1997].

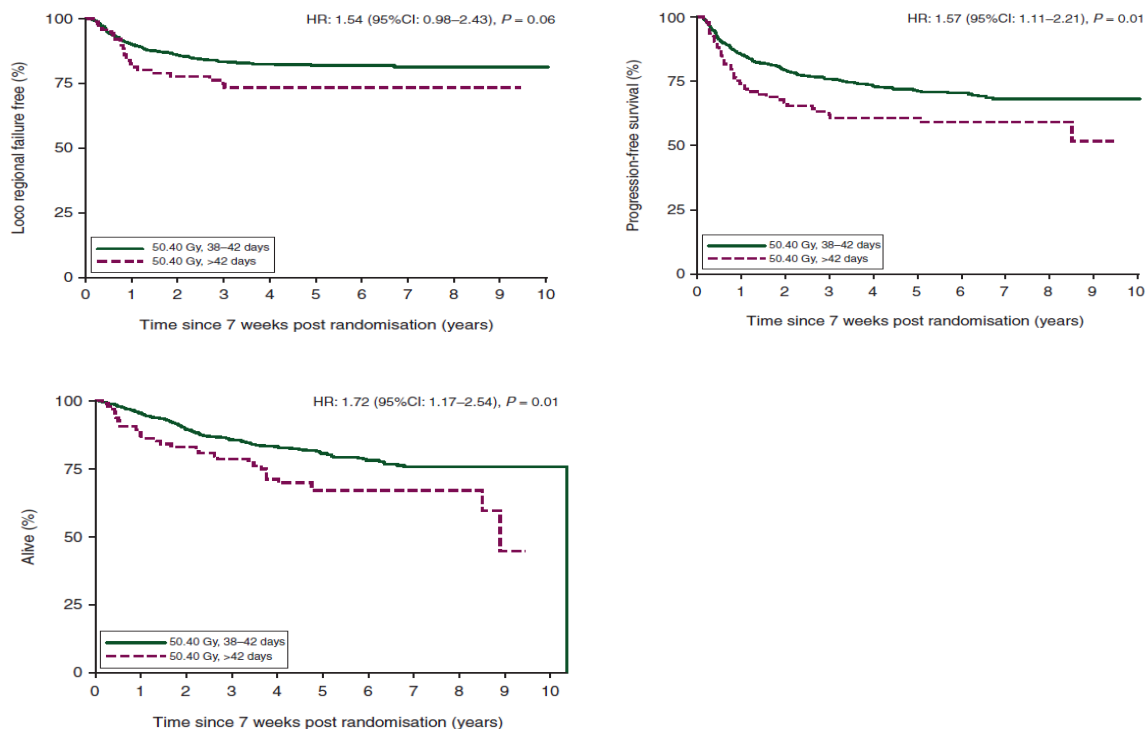
Retrospektivní hodnocení 28 pacientů s bulky ASCC (> 5 cm) léčených kurativní chemoradioterapií prokázalo význam aplikace dostatečné dávky > 54 Gy a dodržení celkové ozařovací série do maximálně 60 dnů. Při mediánu sledování 2,5 roku byla lokální kontrola 89 % (dávka > 54 Gy a celková doba radioterapie < 60 dní) vs. 42 % u ostatních pacientů ($p=0,01$) [Huang et al. 2007].

Analýza rakouské retrospektivní studie u 129 pacientů přinesla rovněž závěr, že kratší celková doba radioterapie je spojena s příznivější lokální kontrolou u stadia T1-2 ($p=0,015$). U stadia

T3-4 je lepší lokální kontrola spojena s celkovou aplikovanou dávkou radioterapie ($p=0,021$) [Widder et al. 2008].

Post-hoc analýza randomizované studie fáze 3 ACT II (940 pacientů) prokázala nepříznivý vliv prodloužení celkové ozařovací doby (OTT) nad 42 dnů (50,4 Gy/28 frakcí) na přežití bez progresu a celkové přežití u ASCC (HR 1,72 (95 % CI 1,17-2,54, $P=0,006$) [Glynne-Jones et al. 2020] (obr. 18).

Obr. 18. Vliv celkové délky ozařovací série na lokální kontrolu a přežití ve studii ACT II.



Srovnání kombinace zevní radioterapie a kombinace zevní RT a brachyterapie jako boostu přineslo zajímavý výsledek (medián sledování 62 měsíců) - v případě celkového trvání radioterapie u ASCC (162 pacientů) do 80 dnů měla lepší lokální kontrolu zevní RT kombinovaná s brachyterapií než kombinovaná s boostem teleterapií (lokální recidiva 9 % vs 28 %, $p=0,03$). Pokud byla délka RT nad 80 dní, byl výskyt recidivy nezávislý na technice boostu (BRT 29 % vs. 38 % TRT, $p=0,21$). Průměrná celková doba ozařování série u zevní RT byla 82 dní (45-143 dní) a u kombinace zevní RT a BRT 67 dní (37-128 dní) [Hannoun-Levi et al. 2011].

Pacienti s ASCC léčení kurativní chemoradioterapií dávkou 45 Gy/ 25 frakcí (1125 pacientů stadia I-III) byli retrospektivně analyzováni a prodloužení léčby o více než 7 dní se vyskytlo u 23 % pacientů. Vyšší pravděpodobnost prodloužení RT se byla u pacientů nad 70 let a u pacientů s více komorbiditami. Samotné prodloužení RT nad 7 dní nevedlo ke statisticky významnému ovlivnění přežití [Raphael et al. 2020].

Techniky IMRT/VMAT přispěly k redukci poradiační toxicity a v retrospektivní studii u 273 pacientů s ASCC rovněž nebyl prokázán efekt eskalace dávky (>54 Gy vs. ≤54 Gy) ani délky ozařovací série (<42 dní a ≥42 dní) na výsledky kurativní léčby. Průměrná doba od diagnózy do zahájení léčby byla 60 dní a celkové trvání RT 42 dní [Murchison et al. 2020].

Případem nevyužití možností moderních technik radioterapie je retrospektivní studie porovnávací výsledky léčby a toxicitu mezi 3D a IMRT technikami radioterapie u 51 pacientů. Bohužel nebyla při plánování radioterapie optimalizována dávka na zevní genitál a tudíž kožní toxicita v rameni s IMRT byla vyšší než v 3D souboru (G3 46% vs 37%). Cíl srovnat IMRT bez pauzy vs. s pauzou v 3D byl narušen u čtvrtiny pacientů plánovanou pauzou i v rameni s IMRT. Medián trvání radioterapie byl 59 dní s 3D-CRT versus 47 dní s IMRT (p= 0,0007). K neplánovanému přerušení RT došlo u 9 pacientů (17,6 %), z toho 4 v podskupině s 3D-CRT a 5 pacientů ozařovaných technikou IMRT (p= 0,48). Medián aplikované dávky byl 59,4 Gy v obou ramenech a medián follow-up byl 40 měsíců. Nebyl rozdíl v celkovém přežití, lokální kontrole ani intervalu bez kolostomie [Dewas et al. 2012].

Celková ozařovací doba (overall treatment time - OTT) kratší než 40 dní byla spojena se statisticky nevýznamným trendem ke zlepšení lokální kontroly (86 % vs. 66 %, p=0,47), přežití bez nemoci (86 % vs. 63 %, p = 0,24), i celkovým přežitím (86 % vs. 60 %, p = 0,14) [Constantinou et al. 1997].

Kratší OTT byl spojen s lepší lokální kontrolou u ASCC stadií T1-2 (p=0,015), u stadií T3-4 byla aplikována vyšší dávka, což s sebou nese delší OTT a nelze tedy OTT u T1-2 a T3-4 vzájemně porovnávat stran lokální kontroly [Widder et al. 2008].

Nedokončení léčby CHRT dle časového plánu bylo spojeno s vyšším rizikem relapsu onemocnění [Shakir et al. 2020].

Pro akutní vedlejší účinky G2–4 byla u 84 % pacientů prodloužena radioterapie s mediánem délky pauzy 7 dní (1–21dní), všichni pacienti dokončili radioterapii do plánované dávky, avšak vliv prodloužení RT na výsledek léčby nebyl v této práci analyzován [Rotundo et al. 2020].

Menší význam má časové období mezi stanovením diagnózy a zahájením radikální léčby, několikátýdenní čekací doba však vede k nárůstu nádorového objemu a může způsobit i progresi onemocnění do vyššího klinického stádia. Obecně přijatou hranicí akceptovatelné čekací doby je 6-8 týdnů od stanovení diagnózy do zahájení léčby. Rozdíly v čekacích dobách jsou v zahraničních souborech ovlivněny i socioekonomickými a rasovými faktory. Socioekonomické faktory (rodinný stav a druh zdravotního pojištění) ovlivňují délku čekací doby od stanovení diagnózy k zahájení léčby, ale není ovlivněno stadium onemocnění v době diagnózy. Důvody odlišných výsledků v různých socioekonomických skupinách jsou komplexní a rozbor příčin spadá spíše do okruhu sociologie. Delší čekací doby byly pozorovány u osaměle žijících osob 8 vs. 6,7 týdnů ($p = 0,016$) a kratší čekací doby byly u privátních pojištěnců 7,4 vs. 8,0 týdnů ($p = 0,029$). Kratší 2-leté přežití bez nemoci měli pojištěnci Medicaid (64,4 % vs. 93,8 %, $p = 0,021$) a rasové minority (53,3 % vs. 93,5 %, $p = 0,001$) a celkové přežití měli horší pojištěnci Medicaid (82,9 % vs. 93,5 %, $p=0,038$) a rasové minority (73,7 % vs. 92,6 %, $p = 0,008$) [Ahmad et al. 2019]. U časného ASCC byla čekací doba afroameričanů a bílých američanů 47 dní vs. 36 dní ($p < 0,001$), a afroameričané měli horší celkové přežití 71 % vs. 77 % ($p < 0,001$) [Goksu et al. 2020].

4.3.13 Reiradiace

Lokální inoperabilní recidiva ASCC bývá provázena řadou obtíží a paliativní reiradiace 30 Gy /10 frakcí / 2 týdny nebo 20 Gy/5 frakcí/1 týden s analgetickým či hemostyptickým cílem je ve většině případů proveditelná, zvláště u pacientů s delším odstupem od první série RT a s krátkým výhledem přežití.

Složitější je reiradiace po předchozí radioterapii jiné diagnózy ve stejné či částečně se překrývající lokalitě, není-li možná operace. V potenciálně kurativní léčbě je vždy třeba zvažovat pravděpodobnost pozdních komplikací v závislosti na předchozí aplikované dávce na rizikové orgány a odstup od první série RT. Není-li možné pomocí IMRT a VMAT technik dodržet limitní parametry na zdravé orgány, je možné zvážit protonovou radioterapii [Apinorasethkul et al. 2016; Barsky et al. 2019].

4.3.14 Léčba oligometastatického onemocnění

Zatímco pro vícečetné metastatické postižení je nejen u análního karcinomu indikována systémová terapie a případně paliativní lokální RT, pro oligometastatické onemocnění lze

využít možnosti lokální terapie: chirurgický výkon, stereotaktickou radioterapii nebo radiofrekvenční ablaci (RFA) s kurativním záměrem. Studie analyzující výsledky léčby oligometastatického postižení u análního karcinomu prokázala medián přežití bez progresu 5 měsíců (4-39) a medián celkového přežití od první léčby oligometastatického postižení 31 měsíců (11-96). Někteří pacienti byli léčeni opakovaně pro metachronní výskyt oligometastáz. Studie prokázala přínos lokální multidisciplinární léčby oligometastatického postižení ASCC [Sclafani et al. 2019].

Multidisciplinární přístup v managementu metastatického ASCC v retrospektivní studii prokázal benefit přidání lokálních léčebných metod k systémové chemoterapii u vhodných pacientů (radiofrekvenční ablace či chirurgická intervence). Při mediánu sledování 42 měsíců bylo přežití bez progresu 7 měsíců (celkové přežití 22 měsíců) u systémové léčby a u pacientů s multimodální léčbou byl medián PFS 16 měsíců a median OS 53 měsíců. Multimodální léčba u selektované skupiny pacientů s metastatickým postižením predikuje lepší přežití [Eng et al. 2014]

K podobným výsledkům dospěla i další retrospektivní analýza hodnotící multidisciplinární léčbu u metastatického ASCC. Kombinace systémové léčby a u vhodných pacientů lokální ablativní terapie (chirurgický výkon, radiofrekvenční ablace, radioterapie) vedla k lepším výsledkům kombinovaného přístupu. Medián celkového přežití byl u multimodální terapie 22 versus 13 měsíců ($p = 0,002$) [Evesque et al. 2017].

4.4 Systémová terapie ASCC

4.4.1 Paliativní chemoterapie

V době diagnózy má metastatické onemocnění zhruba 15% pacientů s ASCC a dalších zhruba 20% nemetastatických po primární kurativní léčbě zrelabuje. Chemoterapie samotná je vyhrazena pro metastatická stadia, inoperabilní persistenci či rekurentní inoperabilní lokální recidivu onemocnění. Léčba je indikována pro pacienty v celkově dobrém stavu, v současné době dle výsledků randomizovaných studií má vyšší účinnost v I.linii léčby kombinace na bázi karboplatiny s paklitaxelem (tabulka 10).

Standardní režim pro II.linii nebyl přesně definován, složení je určeno v závislosti na kombinaci CHT aplikované první linii, po režimu PF byly podávány karboplatina (AUC 5) s paklitaxelem (175 mg/m² á 28 dní). V doporučení NCCN je ve druhé linii doporučena imunoterapie s nivolumabem nebo pembrolizumabem.

Základním režimem paliativní chemoterapie I.linie byl dlouhá léta režim **PF: cisplatina** (100mg/m² první den 28-denního cyklu) s **fluorouracilem** (1000 mg/m² 1.-5.den kontinuální infuze ve 28-denním cyklu) podávaný do progresu či dle tolerance. Celková objektivní odpověď dosahuje kolem 30% [Sclafani et al. 2017]. Medián přežití bez progresu (PFS) dle retrospektivních dat byl 5,8 – 7,0 měsíců a 5-leté celkové přežití (OS) 20-30% [Faivre et al. 1999; Moureau-Zabotto et al. 2017].

Variantami v režimu PF je 4-týdenní podání cisplatiny 75 mg/m² s kontinuální infuzí 5-FU (750 mg/m² 1.-5.den) [Eng et al. 2014] nebo třítydenní režim PF cisplatina 60 mg/m² s kontinuálním fluorouracilem (1000 mg/m² 1.-4.den). V NCCN je redukováný režim cisplatina (75mg/m² první den 28-denního cyklu) s fluorouracilem (1000 mg/m² 1.-4.den 28-denního cyklu) doporučen pro konkomitantní CHRT u limitovaného metastatického onemocnění.

Proběhlo několik studií s novými či modifikovanými režimy s cílem prokázat vyšší účinnost a přijatelnou toxicitu oproti standardní CHT cisplatina+5-FU (tab. 12).

Režim **FOLFCIS** (cisplatina 40 mg/m² první den cyklu, leukovorin 400 mg/m² první den cyklu a 5-FU 400 mg/m² bolus první den následovaný kontinuální 48-hodinovou i.v. infúzí 5-FU 1000 mg/m² ve 14-denním cyklu) v první linii chemoterapie u metastatického či neresekabilního lokálně recidivujícího ASCC. Léčebná odpověď byla 48% při mediánu sledování 41,6 měsíců. Přežití bez progresu bylo 7,1 měsíců a celkové přežití 22,1 měsíců. Pacienti s HPV negativními nádory měli nižší přínos CHT FOLFCIS a měli detekováno odlišné mutační spektrum (TP53, TERT a CDKN2A) [Mondaca et al. 2019].

Prospektivní multicentrická randomizovaná studie fáze II „InterAACT“ (iniciována mezinárodní iniciativou pro vzácné nádory - UK, US, Evropa a Austrálie) demonstrovala vyšší účinnost a lepší snášenlivost režimu **karboplatina a týdenní paklitaxel** oproti cisplatině a 5-FU u inoperabilních lokálně recidivujících a metastatických ASCC v první linii CHT. Výsledky celkové léčebné odpovědi byly statisticky shodné (59% vs 57%) a přežití bez progresu bylo bez signifikantního rozdílu (8,1 vs 5,7 měsíců, $p=0,375$) a celkové přežití bylo významně delší ve skupině léčené CBDCA/paklitaxel (20 vs 12,3 měsíců, $p=0,014$). Toxicita stupně ≥ 3 se vyskytla u 71% vs 76%. Počet hlášených závažných vedlejších účinků byl 36% vs 62% ($p=0,016$). Výsledky studie naznačují, že režim CHT karboplatina (CBDCA 1.den AUC 5 á 28 dní) s weekly paklitaxelem (1., 8., 21.den 80 mg/m² á 28 dní) účinněji prodlužuje přežití ve srovnání s cisplatinou (CDDP 1.den 80mg/m² á 21 dní) a 5-fluorouracilem (5-FU 1.-4.den 1000 mg/m²/24h á 21 dní). Studie „InterAACT“ proběhla u 91 pacientů s mediánem věku 61 let [Rao et al. 2018; Rao et al. 2020].

Trojkombinace **5-FU/CBDCA/paklitaxel** prokázala v malé studii fáze II 65% celkovou odpověď [Martini et al. 2020].

Dvě francouzské prospektivní multicentrické studie fáze II „Epitopes-HPV01“ a „Epitopes-HPV02“ potvrdily benefit standardního (sDCF) a modifikovaného režimu 5-FU/cisplatin/docetaxel (mDCF) u metastatického a lokálně rekurentního neresekabilního ASCC a prokázaly objektivní léčebnou odpověď u 87,7% se 40,3% kompletních odpovědí. Modifikovaný režim mDCF sestává z 8 cyklů kombinované CHT a je indikován u pacientů nad 75 let a/nebo performance stavem ECOG PS = 1 (1.-2.den docetaxel 40 mg/m²/d, cDDP 40 mg/m²/d a 5-FU 1200 mg/m²/d po 2 týdnech) a standardní režim sDCF je složen z 6 cyklů CHT a je indikován u pacientů s ECOG PS =0 a u pacientů do 75 let (1.-5.den docetaxel 75 mg/m²/d, cDDP 75 mg/m²/d a 5-FU 750 mg/m² /d po 3 týdnech). U obou režimů je vhodné aplikovat profylakticky růstové faktory GCSF.

Analýza obou studií ukázala medián přežití bez progresu 12,2 měsíců a medián celkového přežití 39,2 měsíců. 5-leté přežití bez progresu bylo 24,5% a 5-leté celkové přežití 44,4%. Nebyl významný rozdíl mezi režimem 6x sDCF a 8x mDCF. Tyto režimy jsou tak díky vysoké účinnosti kandidátem na standardní režim první linie léčby metastatického análního karcinomu [Kim et al., BMC Cancer 2020].

Tabulka 10. Srovnání paliativních režimů CHT u ASCC.

CHTL.linie	Cisplatina +5-FU InterAACT	FOLFCIS	Karboplatina+ paklitaxel InterAACT	sDCF Epitopes- HPV01/2	mDCF Epitopes- HPV01/2
Počet pacientů	35	46	39	54	58
Objektivní léčebná odpověď	57,1%	48%	59%	92,5%	86,2%
Kompletní remise	17,1%	9%	12,8%	49,1%	34,5%
Medián PFS	5,7 měsíců	7,1 měsíců	8,1 měsíců	12,2 měsíců	14,5 měsíců
PFS – 1.rok	15%	cca 18%	15%	50,9%	51,3%
PFS – 3.rok	4%	cca 8%	11%	28,2%	24,1%
Medián OS	12,3 měsíců	22,1 měsíců	20 měsíců	36,3 měsíců	50,2 měsíců
3-leté OS	25%	cca 25%	25%	51,5%	56,5%
Toxicita G3/4	76%	Neutropenie 34%, anémie 19%, únava 9%, dehydratace 8%, průjem 6%, renální selhání 2%	71%	83%	53%
HPV ctDNA clearance	17,9%			61,1%	

V NCCN je zařazen pro 1.linii léčby ASCC i FOLFOX, který je standardně indikován pro léčbu kolorektálního adenokarcinomu. Nebyly publikovány studie s režimem FOLFOX v léčbě metastatického ASCC a sami autoři doporučení NCCN v diskusi komentují, že režim byl zařazen na základě názoru expertů, neboť publikovány byly pouze jednotlivé kasuistiky s léčbou adenokarcinomu análního kanálu [Matsunaga et al. 2016; Yamaura et al. 2018].

4.4.2 Imunoterapie v paliativní indikaci

Imunoterapie nivolumabem či pembrolizumabem je od roku 2018 součástí léčebných doporučení NCCN pro druhou linii léčby metastatického análního dlaždicového karcinomu. Imunoterapie prodlužuje přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) [Phuong et al. 2020].

V současné době probíhá celá řada klinických studií, kdy je imunoterapie podána v první či druhé linii léčby metastatického nebo relabujícího ASCC, případně je přidána ke standardní kurativní konkomitantní chemoradioterapii nemetastatických stadií.

Randomizovaná studie fáze II s **nivolumabem** (3 mg/kg každé 2 týdny) u 37 pacientů s metastatickým spinocelulárním análním karcinodem přinesla kompletní remisi u 5%, parciální

remisi u 19% pacientů a stabilizaci onemocnění u 47% pacientů. Medián trvání odpovědi u pacientů, kteří odpověděli na léčbu, byl 5,8 měsíců (PFS 4,1 měsíců a OS 11,5 měsíců). Tolerance nivolumabu v monoterapii byla dobrá. U pacientů, kteří odpověděli na léčbu, byla vyšší exprese PDL1 než u pacientů, kteří neodpověděli [Morris et al. 2017].

Pembrolizumab (humanizovaná monoklonální protilátka /ligand proti receptoru PD1) byl hodnocen ve studii fáze KEYNOTE-028 u metastatických předlěčených pacientů s PD-L1 pozitivními nádory $\geq 1\%$ v dávce 10 mg/kg 1x za 2 týdny po dobu max. 2 let nebo do progresce či neakceptovatelné toxicity. Zařazeno bylo 24 pacientů, 4 (17%) měli PR a 10 (42%) mělo potvrzenou SD. Medián přežití bez nemoci byl 3 měsíce a medián celkového přežití 9,3 měsíce. PD-L1-pozitivní spinocelulární anální karcinomy prokázaly slibnou odpověď na terapii pembrolizumabem v monoterapii [Ott et al. 2017].

Podání **cetuximabu** s irinotekanem v první linii metastatického ASCC vedlo v malé retrospektivní studii k léčebné odpovědi u 5 ze 7 pacientů, zbývajících 2 pacienti (KRAS mutovaní) zprogredovali [Lukan et al. 2009]. Další kasuistika parciální léčebné odpovědi u pacienta s ASCC bez mutace KRAS a EGFR 2+ popsala parciální remisi jaterních metastáz po kombinaci cetuximabu s FOLFIRI s celkovým přežitím 21 měsíců [Barmettler et al. 2012].

4.4.3 Inovativní terapie

Nové studie využívající molekulární cílenou terapii, imunoterapeutické vakcíny a adoptivní T-buněčná terapie mohou vést v budoucnu k rozšíření léčebného armamentaria i u análního karcinomu [Jacome et al. 2018; Youn et al. 2020].

Cílem pro současné terapeutické vakcíny jsou proteiny E6 a E7, které vyvolávají specifickou protinádorovou odpověď s minimalizovanou reakcí proti zdravým tkáním hostitele. Studie s terapeutickou DNA vakcínou GX-188E proti papilomaviru HPV 16 a HPV 18 prokázala regresi cervikální neoplazie CIN3 do \leq CIN1 u 52% týden 20 od zahájení podávání vakcíny a v 67% ve 36 týdnech od zahájení léčby. Vakcína GX-188E je slibnou a efektivní léčbou u pacientů s CIN3 neoplazií [Choi et al. 2020]. Studie fáze I (NCT 00019110) s imunoterapeutickou vakcínou u HPV pozitivních nádorů všech lokalit ukončila nábor pacientů, výsledky nejsou dostupné. Další studie fáze I u HPV+ nádorů probíhá s cisplatinou a peptidovou vakcínou VICORYX-2 (NCT 02526316). Další studie fáze II ukončili nábor pacientů: NCT 03603808 s HPV DNA plasmidovou terapeutickou vakcínou VGX-3100 u AIN HIV+ pacientů a NCT 02399813 s lovaxinem C (ADXS11-001 s atenuovanou vakcínou s

Listeria monocytogenes exprimující HPV 16 E7) u SCC anorektálního karcinomu – zařazeno bylo 10 pacientů s 89% přežitím bez nemoci při mediánu sledování 42 měsíců [Safran et al. 2018].

V současnosti probíhá nábor do studií fáze I/II s terapeutickou vakcínou s checkpoint inhibitorem u všech HPV pozitivních nádorů - NCT 04180215 a 2 studie fáze III s imunoterapeutickými vakcínami u CIN 3 hrdla děložního REVEAL 1 a 2 (NCT03185013, NCT03721978) [Smalley Rumfield et al. 2020].

Vakcína SGN-00101 (Hsp-7, bakteriální Heat Shock protein fúzovaný s onkogenním proteinem E7 z HPV-16) byla testována v s.c. podání ve studii fáze I/II u HIV pozitivních pacientů s HG-AIN á 4 týdny (celkem 3x aplikace). Po 48 týdnech došlo u 5 z 15 hodnocených pacientů k regresi stupně AIN, z nichž u 3 došlo k vymizení HPV-pozitivity pomocí PCR testování (v kontrolní skupině 10 účastníků u nikoho nedošlo k regresi ani k HPV negativitě, $p = 0,02$) [Palefsky et al. 2006]. Podobných závěrů bylo dosaženo po vakcinaci Hsp-7 i u žen s high-grade CIN (cervical intraepithelial neoplasia). 35% (7 žen z 25 celkem) mělo kompletní remisi při další biopsii a 5% regresi na CIN I, 55% mělo stabilizaci a 5% mělo progresi velikosti léze. HPV clearance nebyla asociována s regresí nálezu [Roman et al. 2007]. Další studie s Hsp-7 poněkud překvapivě nenásledovaly, ve srovnání se standardním chirurgickým řešením intraepiteliálních lézí nebyly výsledky zřejmě shledány dostatečně přínosné.

4.5 Hypertermie

Hypertermie (HT) 40-45°C potencuje účinek radioterapie a přispívá k lepší lokální kontrole. Díky technologickému rozvoji je v současné době možné dosáhnout v oblasti pánve a tumoru přesně stanovenou a regulovanou teplotu např. při mikrovlnném nebo MR ohřevu tkání. Historicky byla užita lokální hypertermie a v současnosti je příklon k regionální pánevní hypertermii. Ve třech randomizovaných avšak poněkud nesourodých studiích fáze II s přidáním hypertermie byla prokázána účinnost kombinovaného režimu [Kouloulis et al. 2005; Ott et al. 2019; Kapp et al. 1994].

Studie fáze I/II u stadia II and III ASCC hodnotila proveditelnost a efekt intersticiální hypertermie instilací horké vody v uzavřeném systému jehel ihned po provedení intersticiální BRT u 14 pacientů léčených split-course zevní radioterapií pánve (30 Gy + 20 Gy) s CHT FU+MMC a aplikací intersticiální HDR brachyterapie následované hypertermií 42,5°C během celkové doby 40 minut. Léčba byla dobře tolerována. Klinické kompletní odpovědi bylo

dosaženo u 78,5%. Medián přežití byl 26 měsíců. 2 pacienti měli pozdní komplikaci v podobě G4 vředové léze anorekta. Funkce análního svěrače byla zachována u 50% pacientů. Studie prokázala proveditelnost daného postupu, avšak nepříliš vysoká účinnost režimu nevedla k rozšíření této léčebné kombinace [Kapp et al. 1994].

Přidání intrakavitární hypertermie (ICHT – intracavitary hyperthermia) ke standardní CHRT FU+MMC u ASCC ve stadiu T2-T3N0M0. Mikrovlnný aplikátor (433 MHz) byl vložen do análního kanálu během radioterapie do 41,4 Gy /23 frakcích plus boost 14 Gy/7 frakcích. Po 5 letech sledování mělo ve skupině s hypertermií 95,8% zachovánu anorektální funkci 68% u standardní léčby. Lokální kontrola byla signifikantně delší u hypertermie ($p = 0,0107$, log rank test), zatímco celkové přežití nebylo významně ovlivněno [Kouloulis et al. 2005].

Přidání regionální hloubkové hypertermie ke standardní chemoradioterapii prokázalo léčebný benefit u análního karcinomu i jiných nádorů pánve [Wust et al. 1998]. V retrospektivní studii se 112 pacienty s ASCC obdrželo hypertermii k chemoradioterapii s 5-fluorouracilem a MMC 50 pacientů, což při mediánu sledování 41 měsíců vedlo ke zlepšení 5-letého celkového přežití na 95,8% vs 74,5% bez hypertermie ($p = 0,045$), přežití bez nemoci bylo 89,1% vs 70,4% ($p = 0,027$), zlepšení lokální kontroly 97,7% vs 78,7% ($p = 0,006$) a prodloužení intervalu bez kolostomie 87,7% vs 69,0% ($p = 0,016$). Akutní toxicita grade 3/4 byla mezi oběma skupinami srovnatelná, až na hematologickou toxicitu, která byla u hypertermie vyšší (66% vs 43%, $p = 0,032$). Pozdní toxicita byla srovnatelná, jen ve skupině s hypertermií se vyskytlo více kožních telangiektázií (38,0 vs 16,1%, $P = 0,009$). Potvrzení výsledků je cílem zahájené randomizované studie HyCAN. [Ott et al. 2019].

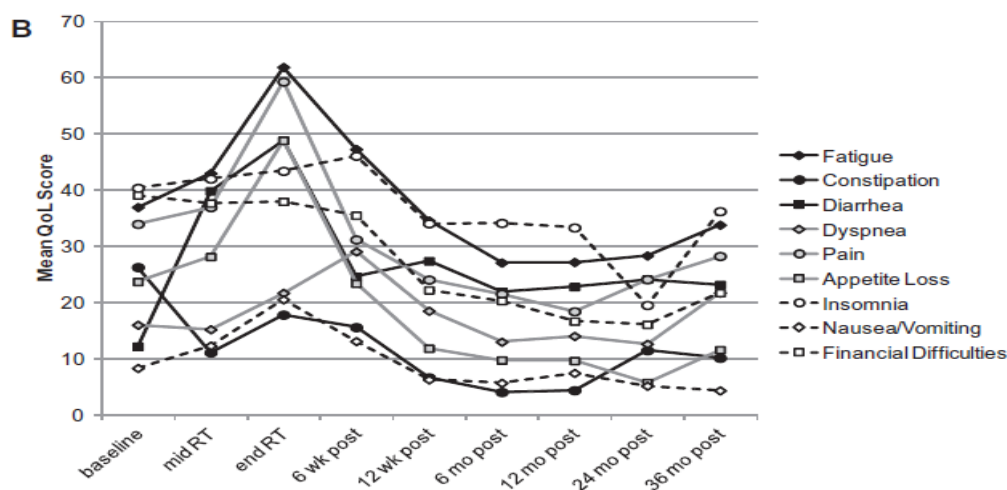
4.6 Podpůrná léčba a kvalita života

Cílem léčby je nejen dosažení kompletní remise, ale i zachování vysoké kvality života po RT. Prospektivních dat ohledně poradiační toxicity a patient reported outcomes (PRO - patient reported outcome) je relativně málo. Vedlejší účinky léčby hodnotí specialista v radiační onkologii pomocí mezinárodních hodnotících škál (RTOG, CTCAE ...) nebo pomocí pacientem reportovaných dotazníků vedlejších účinků a kvality života (PRO). Nejčastěji používané jsou EORTC dotazníky kvality života, které mají 2 části (prvních 30 otázek je obecných, týkajících se celkové kvality života - QLQ C-30 a specifický EORTC dotazník pro karcinom anu OLQ-ANL27).

Prospektivní studie na 100 pacientech s ASCC porovnávala vztah CTCAE a PRO na začátku, uprostřed a na konci chemoradioterapie IMRT či VMAT techniky. Maximum obtíží bylo dle CTCAE i EORTC QLQ na konci léčby, výraznější maxima ukázal dotazník EORTC. Vhodné je tedy sledovat vedlejší účinky léčby jak ze strany vedlejších účinků hodnocených zdravotníkem pomocí škály CTCAE, tak i ze strany pacienta (EORTC QLQ-C30 a ANL27) [Kronborg et al. 2018].

Kvalita života dle EORTC QLQ-30 navzdory dočasnému zhoršení v závěru léčby následně 6 týdnů po ukončení chemoradioterapie dosahuje stejných a mírně lepších hodnot jako před léčbou (obr. 19) [Joseph et al. 2016].

Obr. 19. Hodnocení kvality života během kurativní chemoradioterapie [Joseph et al. 2016].



Implementace IMRT v léčbě ASCC v prospektivní britské národní studii potvrdila dobrou onkologickou účinnost a nízkou pozdní poradiační toxicitu. Hodnoceny byly dotazníky PRO před a po léčbě CHRT (EORTC-QLQ C30 a CR29). Celkové přežití v 1 roce bylo 94%, přežití bez nemoci 84% a interval bez kolostomie byl 86%. Dotazníky PRO prokázaly v jednom roce po RT výrazné zlepšení bolestí, krvácení, kvality vyprazdňování bez zhoršení urinárních funkcí. Středně závažné příznaky impotence a dyspareunie detekované při zahájení léčby zůstaly beze změny 1 rok po ukončení CHRT [Gilbert et al. 2020].

Dotazník pro hodnocení syndromu nízké přední resekce (LARS – lower anterior resection syndrome) u ASCC prokázalo možnost užití i u karcinomu rekta, pro který byl původně dotazník vyvinut. Přítomnost LARS významně ovlivňuje kvalitu života po léčbě karcinomu

rekta. Dotazník LARS skóre sestává z pěti otázek hodnotících gastrointestinální funkce. Každá odpověď je ohodnocena určitým počtem bodů s maximem 42. Skóre 0-20 reprezentuje žádnou toxicitu. Celkový součet bodů 21-29 znamená přítomnost „minor“ LARS a 30-42 bodů je průkazem vážného „major“ LARS [Emmertsen et al. 2012].

V dotazníku LARS byla inkontinence pro odchod plynů z rekta hodnocena otázka Q1 (nikdy – 0 bodů; méně než 1x týdně – 4 body; nejméně 1x týdně – 7 bodů), nekontrolovaný odchod tekuté stolice otázka Q2 (nikdy – 0; méně než 1x týdně – 3; nejméně 1x týdně – 3), frekvenci stolice otázka Q3 (1-3x denně - 0; 4-7x za den – 2; více jak 7x denně = 4; méně než 1x denně – 5), počet stolic za hodinu otázka Q4 (nikdy – 0; méně než 1x týdně – 9; nejméně 1x týdně – 11) a otázka Q5 hodnotí urgentní nucení na stolicí (nikdy – 0; méně než 1x týdně – 11; nejméně 1x týdně – 16) [Bregendahl et al. 2013].

Vztah LARS a dávky na svaly dna pánevního byly hodnoceny ve studii s konturováním na MR (m.pubococcygeus, m.ilioococcygeus, m.coccygeus a m.puborectalis). Zevní a vnitřní svěrač byly definovány jako sfinkterový komplex. Dávkově limitní parametry pro rizikové orgány byly: bowel bag V30 Gy < 600cm³, V45 < 300cm³ Gy a pro močový měchýř V50 Gy < 20% a V35 Gy < 75%, pro hlavice femurů V50Gy < 1 cm³ a pro bulbus penis, os sacrum a zevní genitál D_{mean} < 50 Gy. Pacienti bez LARS měli signifikantně lepší kvalitu života ve srovnání s „major“ LARS (Chi², p=0,001). Byl potvrzen signifikantní vztah mezi vyšší dávkou D_{mean}, V50Gy a D90% pro sfinkterový komplex a toxicitou s přítomností LARS, naopak dávka na svaly dna pánevního nehrála roli (na rozdíl od vlivu u karcinomu prostaty) [Smeenk et al. 2012; Schaake et al. 2016]. Vzhledem k úzkému vztahu mezi lokální kontrolou ASCC a dávkou na anální kanál nelze stanovit u ASCC žádný dávkově limitní parametr, lze pouze predikovat případné potíže s inkontinencí a urgencí po léčbě.

Dotazník LARS a dotazníky kvality života byly využity pro hodnocení vztahu s anorektální funkcí po CHRT u ASCC. Kvality života a inkontinence byly závislé na dávce aplikované na anální sfinkter po CHRT u ASCC. Vyšší dávka na anální svěrače byla spojena s major LARS a horší kvalitou života. Předepsaná dávka na primární tumor byla u 36 pacientů 64Gy a > 40% pacientů mělo anorektální dysfunkci (major LARS). Dávka na svaly dna pánevního neměla vliv na anorektální funkci [Kronborg et al. 2021].

Studie s non-operativním přístupem po chemoradioterapii ca rekta s kompletní remisí navrhla po měřeních rektálních funkcí manometrií hraniční dávku pro anální sfinkter D_{mean} < 44,7 Gy [van der Sande et al. 2019].

4.7 Dispenzarizace po léčbě

Pacienti po ukončené kurativní léčbě by měli být sledováni v pravidelných intervalech na onkologických pracovištích. První 2 roky, kdy je riziko relapsu nejvyšší, má být prováděno u asymptomatických pacientů klinické vyšetření a anoskopie po 3-4 měsících, po druhém roce 1x – 2x ročně. Regrese tumoru po léčbě může trvat několik měsíců, proto hodnocení odpovědi na chemoradioterapii má proběhnout nejdříve za 8–12 týdnů, pokud tumor pomalu regreduje, lze definitivní výsledek léčby hodnotit po 6 měsících. U pacientů s postižením pánevních uzlin může být po 3 měsících po RT provedeno FDG-PET/CT, které pomůže predikovat prognózu pacienta. Kompletní remise na PET/CT 3 měsíce po ukončení kurativní CHRT je spojena s lepším přežitím [Cardenas et al. 2017; Schwarz et al. 2008].

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být zaměřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby.

Zobrazovací vyšetření jsou indikována u symptomatických pacientů, kde je časové schéma individualizováno dle subjektivních i objektivních potíží.

Po 2.roce probíhá sledování po půl roce a po 5. roce již je pacient sledován 1x ročně a může být předán do péče praktického lékaře. Nezbytné jsou u žen také pravidelné preventivní prohlídky na gynekologii z důvodu vyšší incidence HPV asociovaných sekundárních gynekologických malignit.

5 Vlastní výsledky

5.1 Soubory pacientů a metodika

Data pacientů s ASCC léčených ve FN Motol v rozmezí let 1998 až 2019 byla zpracována a publikována s cílem definovat nejen vliv prognostických faktorů, ale i jednotlivých typů a faktorů léčby. První soubor zahrnoval klinická data 122 pacientů (116 léčených radikálně a 6 paliativně v letech 1998-2017). Dále byla hodnocena podskupina 40 pacientů z tohoto souboru rozšířená o nové pacienty z období 2018-2019, kteří byli léčeni technikou IMRT/VMAT s kurativním záměrem. U těchto pacientů jsou k dispozici volumetrická data k cílovým objemům a rizikovým orgánům z plánovacího systému Eclipse (Varian, USA) a tak bylo možné provést detailní analýzu výsledků a toxicity léčby ve vztahu k dávkovému zatížení struktur. Pacienti zařazení do hodnocení podepsali vstupně informovaný souhlas s léčebným postupem, data byla publikována anonymně.

5.2 Statistická analýza

Data byla analyzována statistickým softwarem SPSS verze 19 a verze 27, p-hodnoty menší než 0,05 byly považovány za statisticky signifikantní. Univariační analýza přežití s grafickým znázorněním byla provedena pomocí Kaplan-Meierovy metody a k hodnocení rozdílů mezi skupinami byl použit log-rank test. Dále byla provedena univariační Coxova regresní analýza rizikových faktorů s použitím metody „enter“ a multivariační Coxova regresní analýza rizikových faktorů pomocí metody „forward stepwise“ se stanovením HR (hazard ratio) a 95% konfidenčních intervalů (CI).

V souboru byly hodnoceny parametry: lokální kontrola, přežití bez nemoci, celkové přežití a interval bez kolostomie a jejich závislost na prognostických faktorech v univariační a multivariační analýze.

Lokální kontrola (LC – local control) byla definována jako doba od ukončení radioterapie do výskytu lokální recidivy v oblasti primárního nádoru či do výskytu uzlinové recidivy v ozářeném objemu pánve nebo do data poslední kontroly u pacientů v kompletní remisi.

Přežití bez nemoci (DFS – disease free survival) bylo definováno jako doba od ukončení radioterapie do výskytu lokální recidivy či do detekce vzdálených metastáz nebo do poslední kontroly u pacienta v kompletní remisi.

Celkové přežití (OS - celkové přežití) bylo definováno jako doba od ukončení radioterapie do smrti pacienta bez ohledu na příčinu nebo do data poslední kontroly. Poslední kontrolou bylo datum poslední osobní návštěvy či telefonické kontroly nebo sdělení praktického či jiného ošetřujícího lékaře o poslední návštěvě a stavu pacienta.

Interval bez kolostomie (CFI – colostomy free interval) byl dobou od ukončení RT do data operace, kdy byla založena stomie. Pokud byla založena vstupně před RT, interval byl 0 měsíců.

Akutní a pozdní toxicita byla hodnocena pomocí RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) [Cox et al. 1995] kritérií. Akutní toxicita byla monitorována během RT a poté do odeznění reakce, maximálně do 3 měsíců po ukončení RT. Pozdní reakce byla definována jako toxicita po léčbě vyskytující se později než 3 měsíce po ukončení RT.

Statistický rozdíl mezi skupinami byl kalkulován pomocí Pearson Chi-square testu pro kategorické proměnné (pohlaví, celkový stav dle WHO, CHT, nikotinismus, stadium, histologické parametry, typy léčby) a pomocí Studentova T-testu pro kontinuální proměnné (věk, BMI, dávka RT, čekací doba, celková doba RT).

5.3 Soubor pacientů kurativně léčených 1998-2017

V rozmezí let 1998-2017 bylo ve FN Motol léčeno radioterapií celkem 122 pacientů s ASCC. Byly analyzovány výsledky léčby, přežití a toxicita léčby u 116 pacientů s ASCC kurativně léčených jak technikou 3D CRT, tak technikami IMRT a VMAT (Tabulka 13). U 6 pacientů léčených paliativně bylo pouze stanoveno celkové přežití a pro další statistické zpracování nebyli v souboru (tabulka 11).

Tabulka 11. Charakteristika souboru pacientů s ASCC.

Proměnná	Skupina	Počet (%) / Průměr (rozsah)
Věk v době dg. (roky)		61,7 (30-88)
Vstupní WHO performance status	0	42 (60%)
	1	25 (36%)
	≥2	3 (4%)
Pohlaví	Ženy	92 (79%)
	Muži	24 (21%)
Histologický grading	G1-2	56 (62%)
	G3-4	34 (38%)
Histologický typ	Skvamózní	86 (74%)
	Basaloidní	28 (24%)
	Verukózní	2 (2%)
Klinické stadium	I/II	51 (44%)
	III/IV	65 (56%)

T-stadium	T1-T2 T3-T4	66 (57%) 50 (43%)
N-stadium	N0 N1	56 (48%) 60 (52%)
Předléčebná elevace onkomarkeru SCCA	Ano Ne	13 (45%) 16 (55%)
Konkomitantní chemoterapie	Ano Ne	88 (76%) 28 (24%)
Nikotinismus	Nekuřáci Bývalí kuřáci Kuřáci	34 (44%) 7 (9%) 36 (47%)
Postižení circumferencie análního kanálu	< ½ > ½	54 (47%) 62 (53%)
RT technika	3D-CRT IMRT	86 (74%) 30 (26%)
Technika boostu	TRT BRT	62 (53%) 54 (47%)
Doba od diagnózy do zahájení RT (dny)		57 (17- 156)
Celková doba RT (dny)		59,8 (21-164)
Průměrná dávka (Gy) na primární tumor		59,3 ± 8,1
Průměrná dávka (Gy) na uzlinovou oblast		48 ± 10

Srovnání vlastních výsledků kurativně léčených pacientů s výsledky studií RTOG 0529 a RTOG 9811 prokázalo velmi podobnou úspěšnost léčby. V našem souboru byla patrná mírně lepší lokální kontrola (zřejmě v důsledku vyššího zastoupení stadia I) a interval bez kolostomie a kratší celkové přežití (nejspíše pro vyšší průměrný věk v době diagnózy našeho souboru a odlišné očekávané dožití v různých zemích) (tabulka 12).

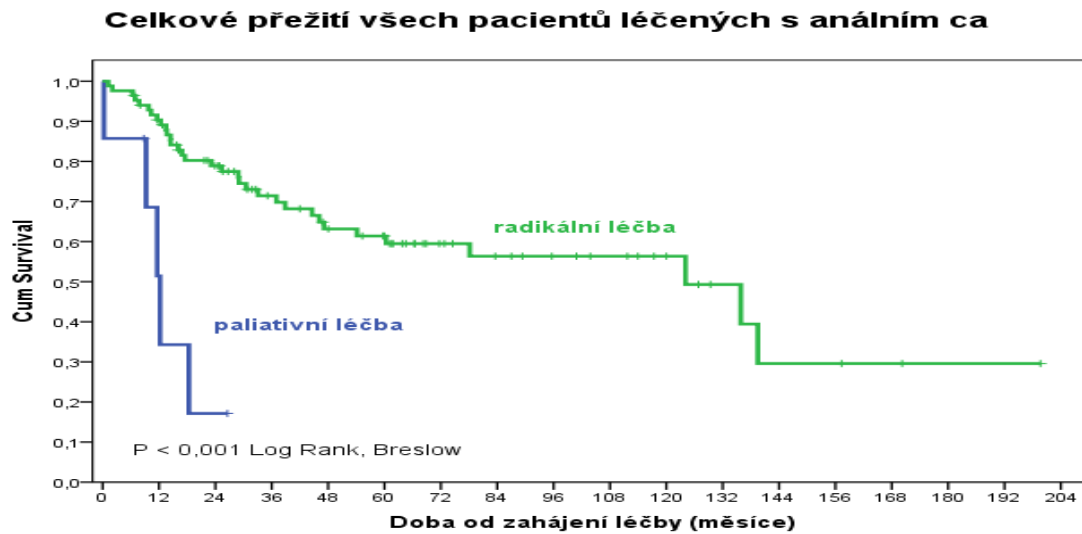
Tabulka 12: Srovnání výsledků lokální kontroly (LRF), přežití bez nemoci (DFS), intervalu bez kolostomie (CFS) a celkového přežití (OS) mezi studii RTOG 0529, RTOG 9811 a FN Motol.

	IMRT RTOG 0529		3D RTOG 9811		FN Motol	
Follow up	5 let	8 let	5 let	8 let	5 let	10 let
Lokální kontrola	84%	84%	80%	78%	88%	87%
Přežití bez nemoci	68%	60%	68%	57%	69%	69%
Přežití bez kolostomie	74%	66%	72%	63%	86%	79%
Celkové přežití	76%	68%	78%	69%	65%	58%
Medián věku v době dg.	58 let		55 let		62 let	

5.3.1 Záměr léčby a přežití

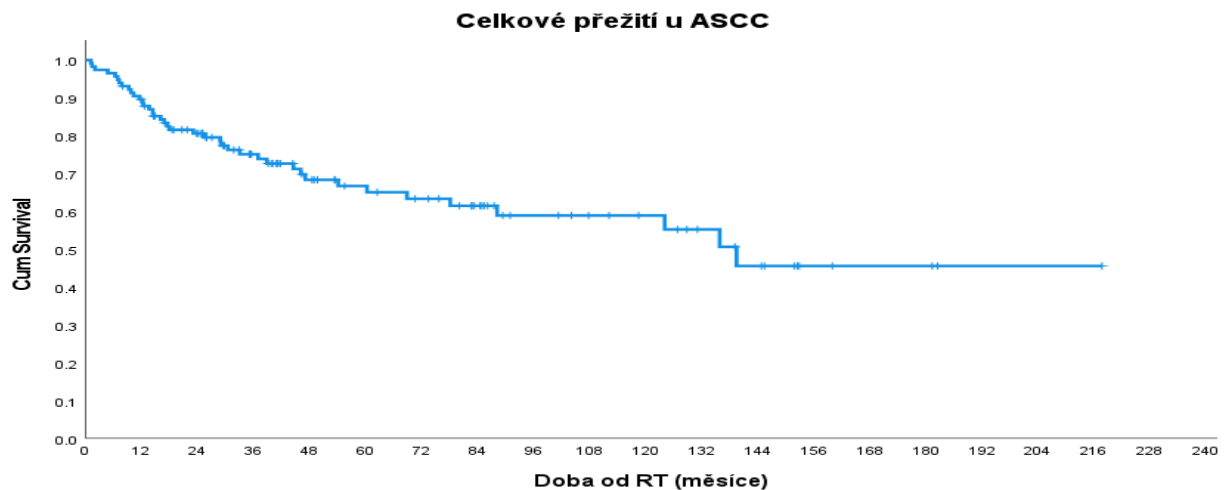
První hodnocení souboru pacientů léčených RT pro ASCC v období 1998-2014 vedlo ke stanovení mediánu přežití 124 měsíců u pacientů léčených s kurativním záměrem a 13 měsíců u pacientů s paliativním záměrem (obr. 20).

Obr. 20. Kaplan-Meierova analýza OS dle léčebného záměru (analýza pacientů léčených 1998-2014).

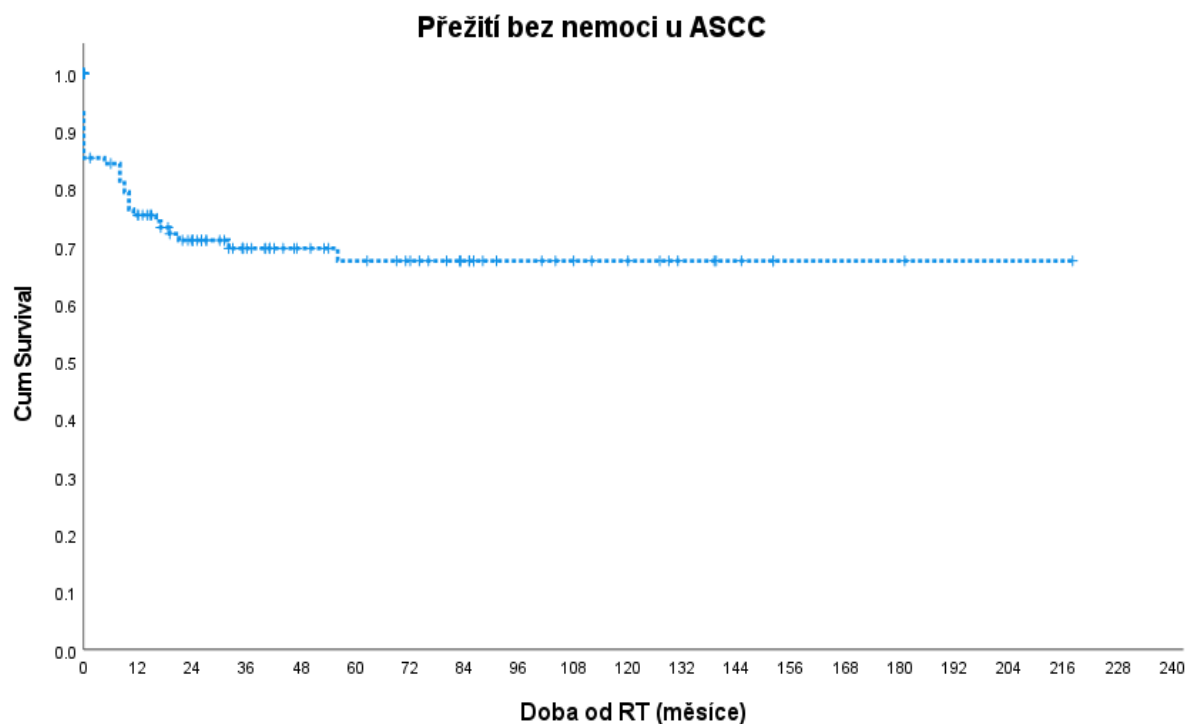


V následné analýze dat kurativně léčených pacientů v letech 1998-2019 byl medián celkového přežití prodloužen na 138 měsíců (obr. 21), medián přežití bez nemoci (obr. 22) a medián lokální kontroly (obr. 23) nebyl v době hodnocení souboru dosažen.

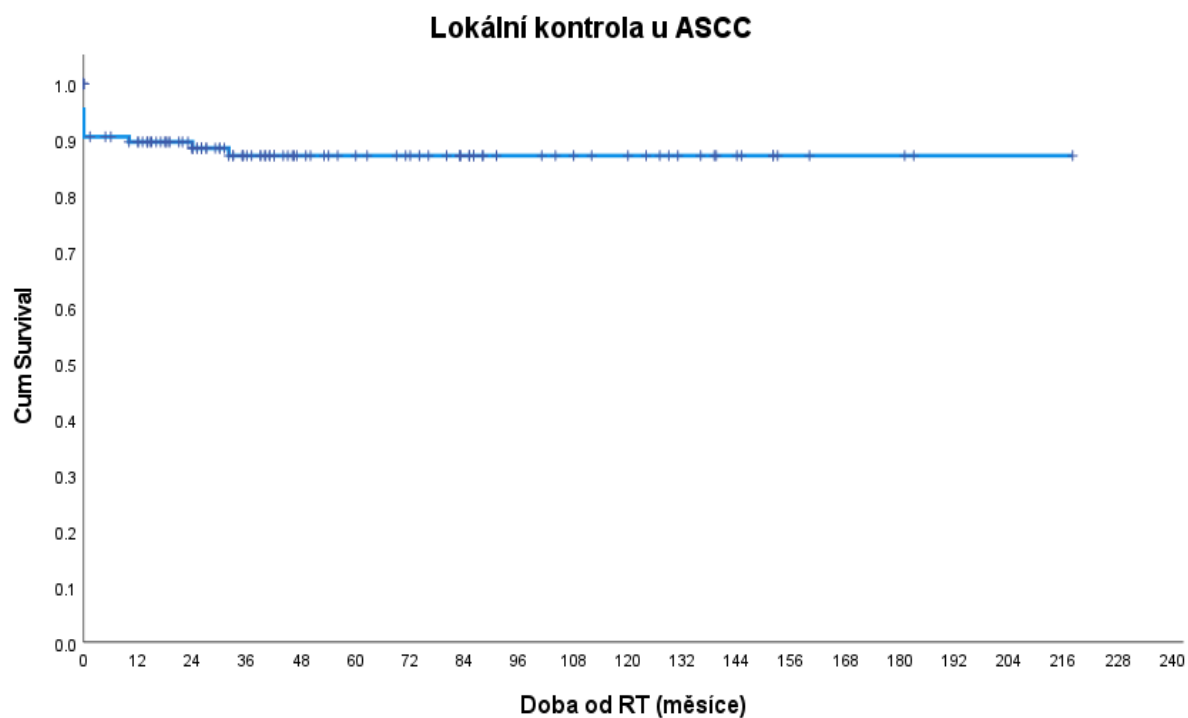
Obr. 21. Kaplan-Meierova křivka OS u kurativně léčených pacientů (analýza pacientů léčených v období 1998-2019).



Obr. 22. Kaplan-Meierova křivka DFS u kurativně léčených pacientů (analýza pacientů léčených v období 1998-2019).



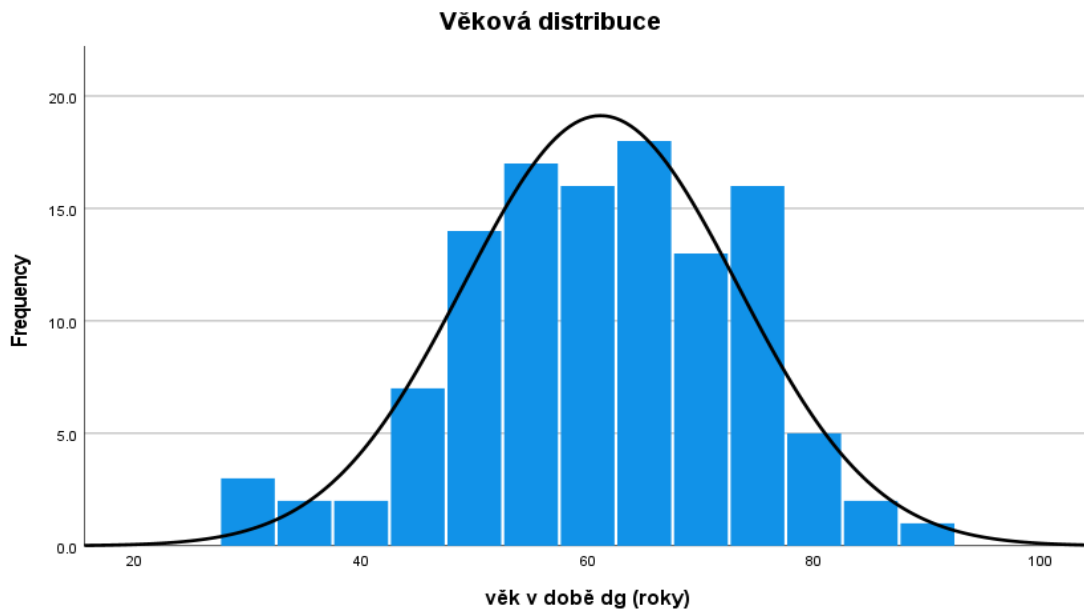
Obr. 23. Kaplan-Meierova křivka lokální kontroly u kurativně léčených pacientů (analýza pacientů léčených v období 1998-2019).



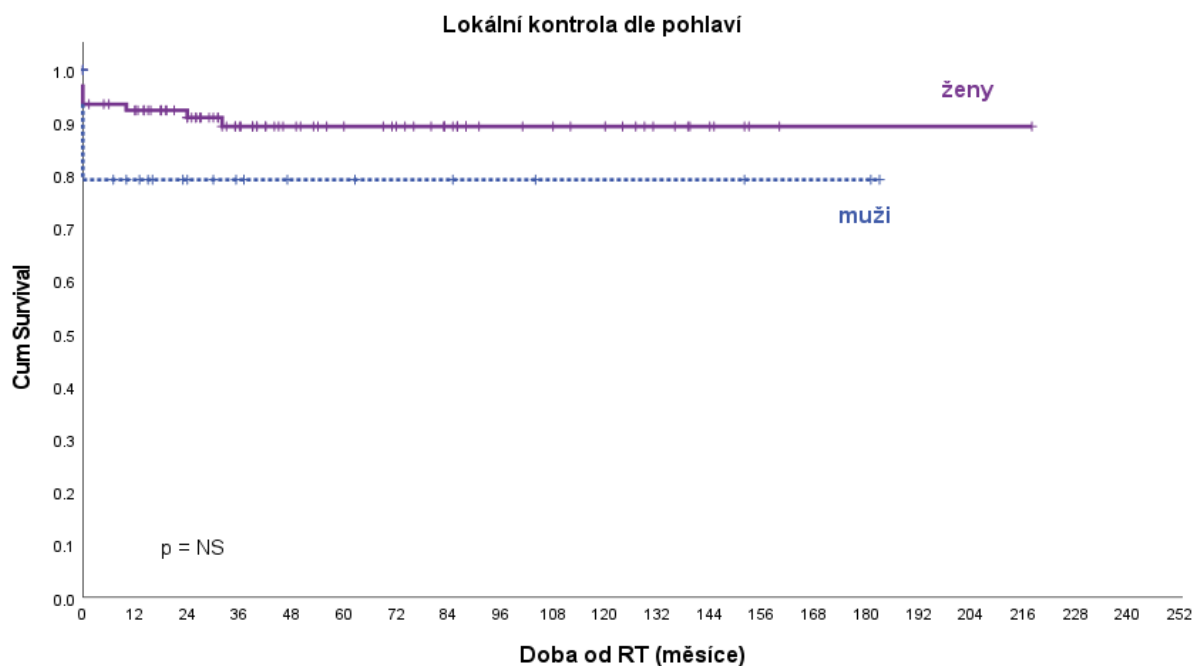
5.3.2 Věk a pohlaví

Medián věku v době diagnózy byl 62 let (30-88 let) (obr. 24) a převažovaly ženy, které tvoří 79% souboru, statisticky významný vliv věku pohlaví na úspěšnost léčby nebyl prokázán (obr. 25, 26).

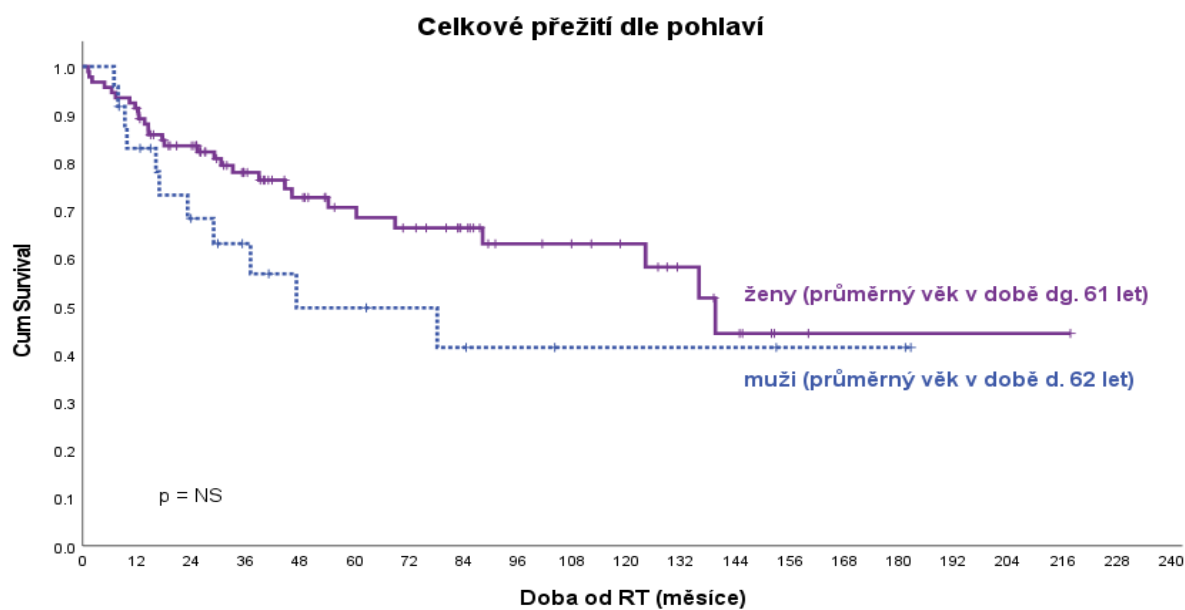
Obr. 24. Věková distribuce pacientů v době diagnózy ASCC.



Obr. 25. Kaplan-Meierova analýza vlivu pohlaví na lokální kontrolu.



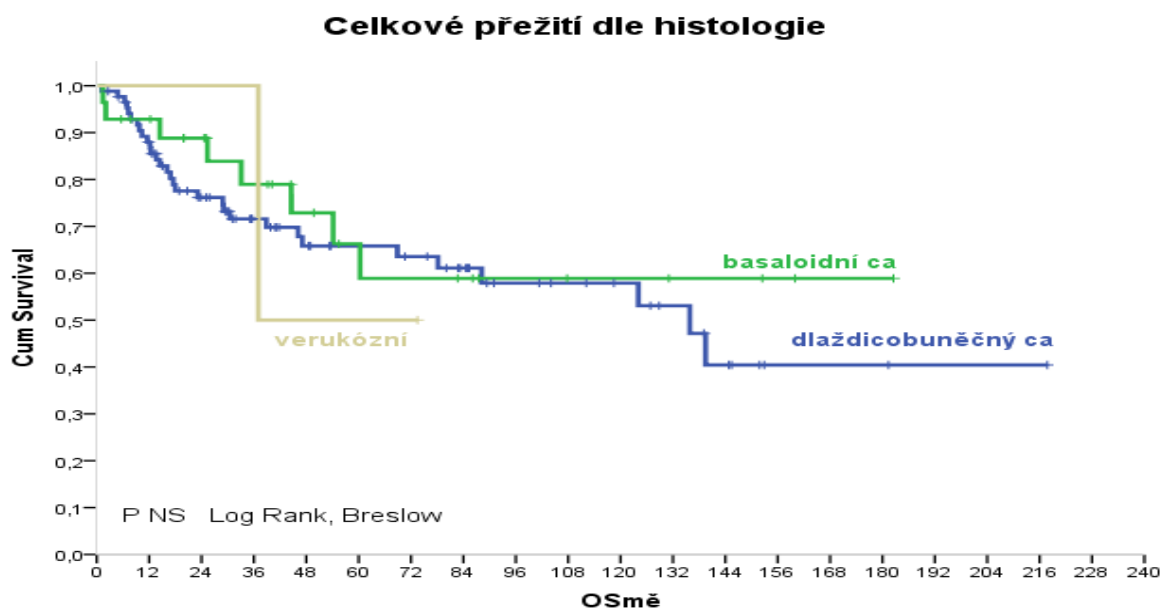
Obr. 26. Kaplan-Meierova analýza celkového přežití dle pohlaví.



5.3.3 Histologie

Bazaloidní (kolakogenní) podtyp spinocelulárního karcinomu byl histologicky popsán u 24 % pacientů s ASCC, prognóza pacientů nebyla histologickým podtypem ovlivněna. Ani histologický grading neměl vliv na LC, DFS, CFI ani OS (obr. 27).

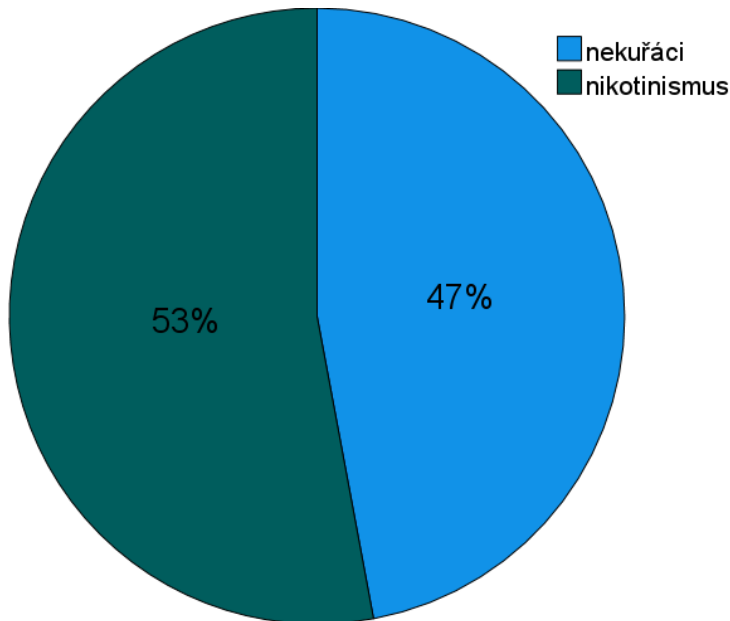
Obr. 27. Kaplan-Meierova analýza OS dle histologie.



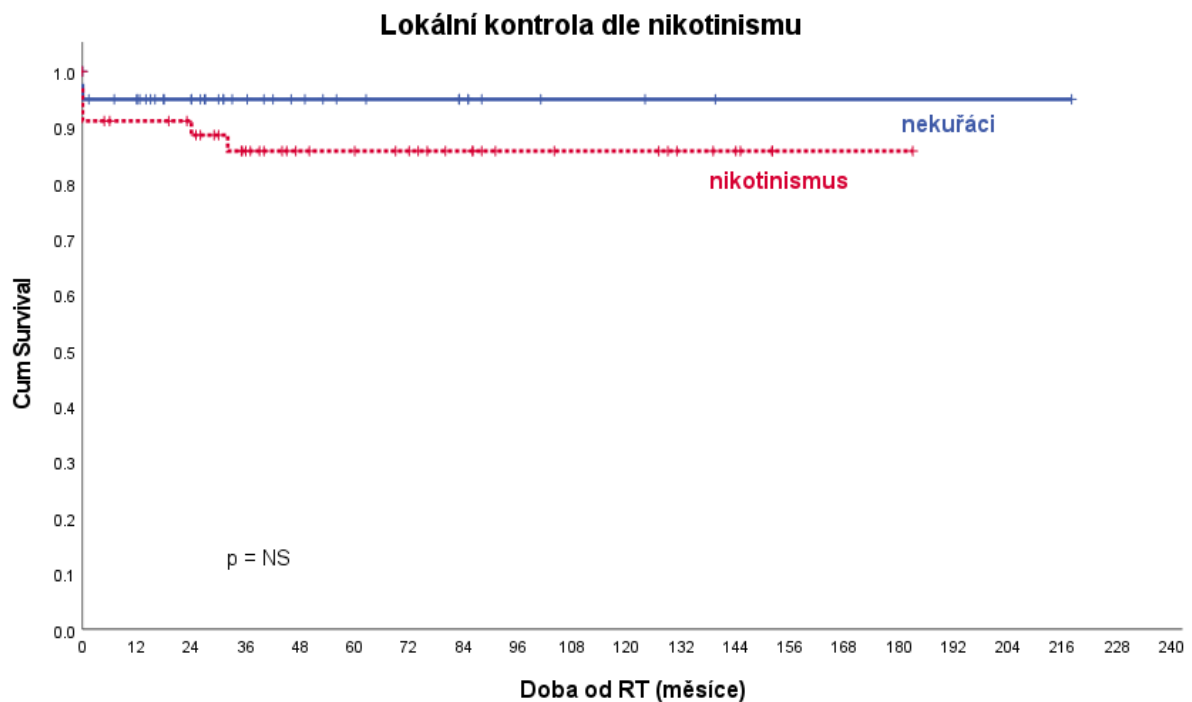
5.3.4 Nikotinismus

Abusus nikotinu byl zaznamenán v nadpoloviční většině souboru (aktivní kuřáci 47%, stopkuřáci 9%, nekuřáci 44%) (obr. 28). Vliv na prognózu (LC, DFS, OS, CFI) nebyl statisticky signifikantní, v grafech je patrný trend k lepšímu LC a DFS při stejném OS. (obr. 29, 30, 31).

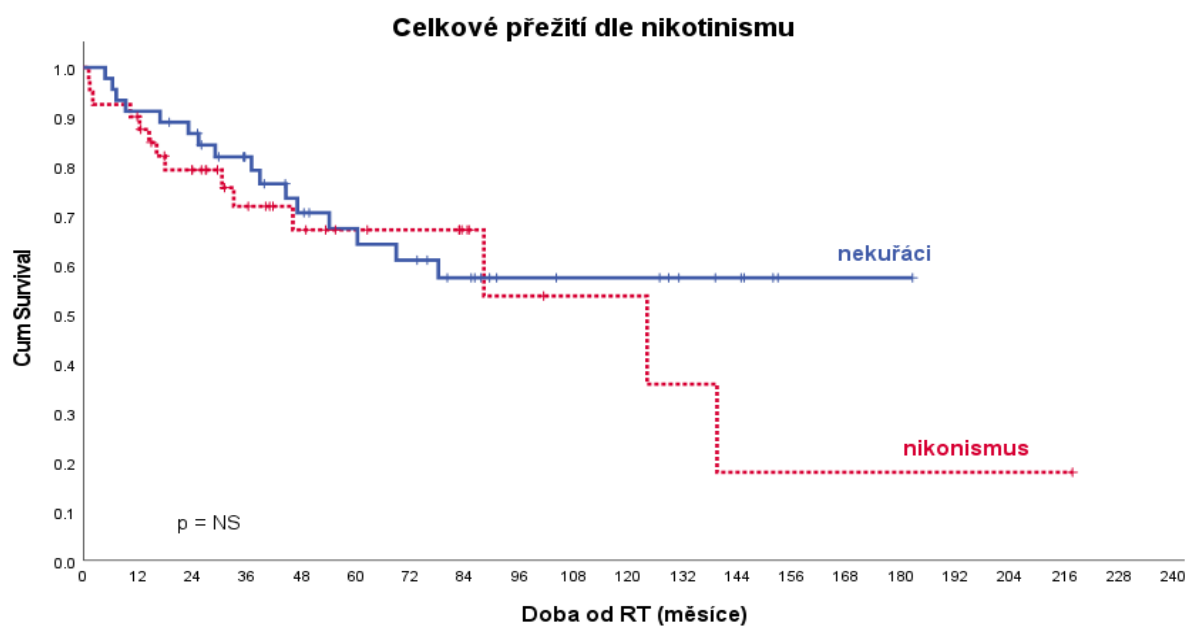
Obr. 28. Graf zastoupení kuřáků a nekuřáků v souboru.



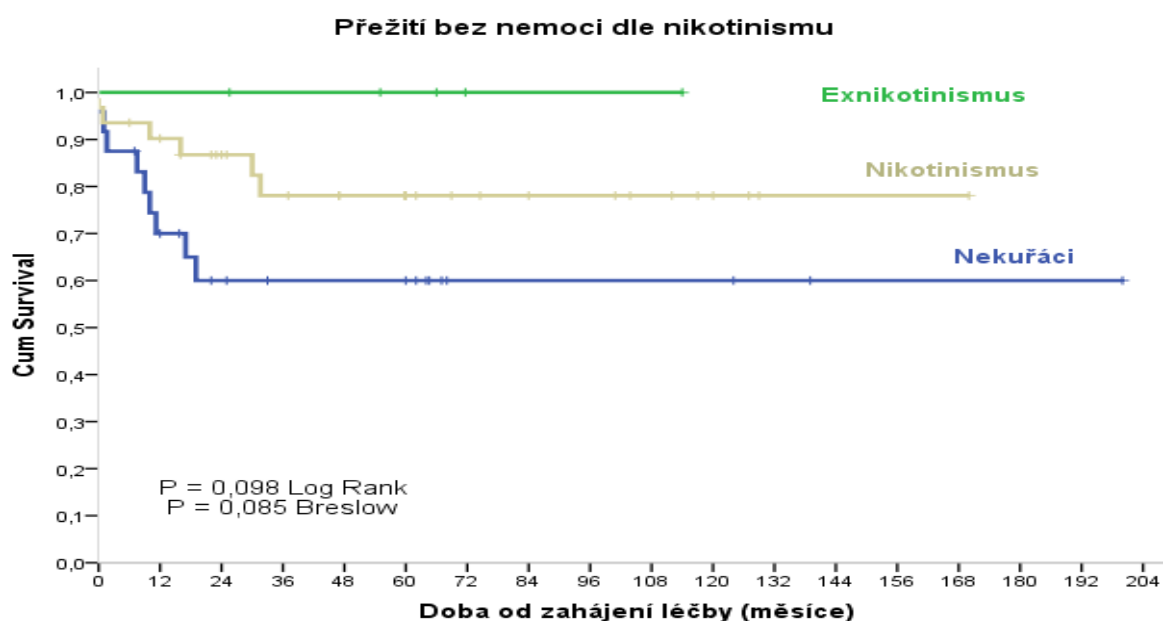
Obr. 29. Kaplan-Meierova analýza vlivu abúzu nikotinu na LC.



Obr. 30. Kaplan-Meierova analýza OS dle abúzu nikotinismu.



Obr. 31. Kaplan-Meierova analýza DFS dle abúzu nikotinismu.

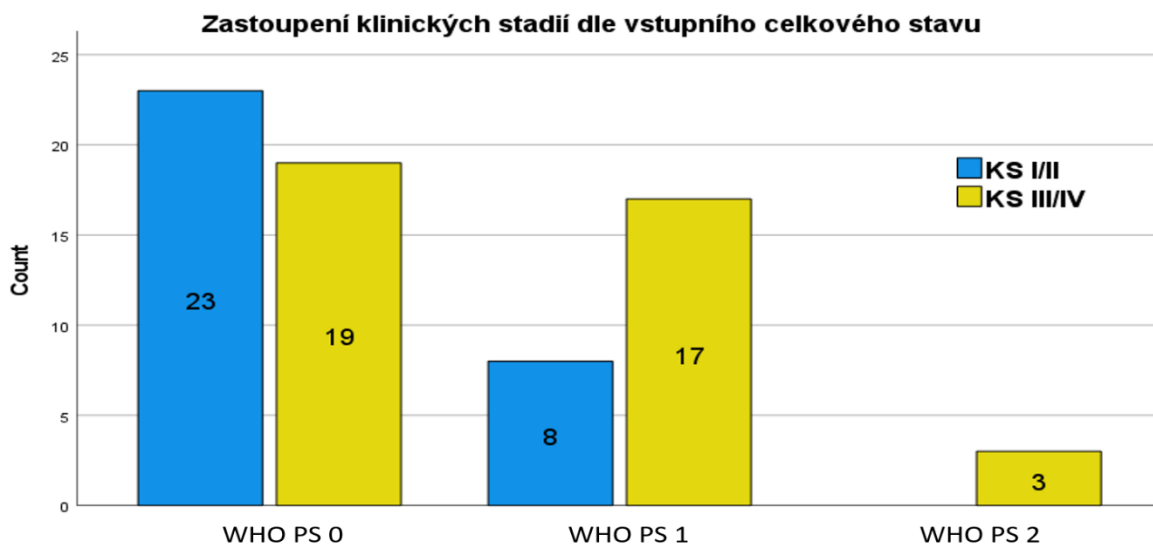


5.3.5 Performance status

Celkový stav statisticky významně ovlivnil celkové přežití, přežití bez nemoci i lokální kontrolu v klinické praxi. Většina pacientů našeho souboru měla vstupně celkový stav WHO 0 v 60% případů, dále byl stanoven WHO 1 u 36% a WHO 2 u 4% pacientů. Pacienti ve výborném PS

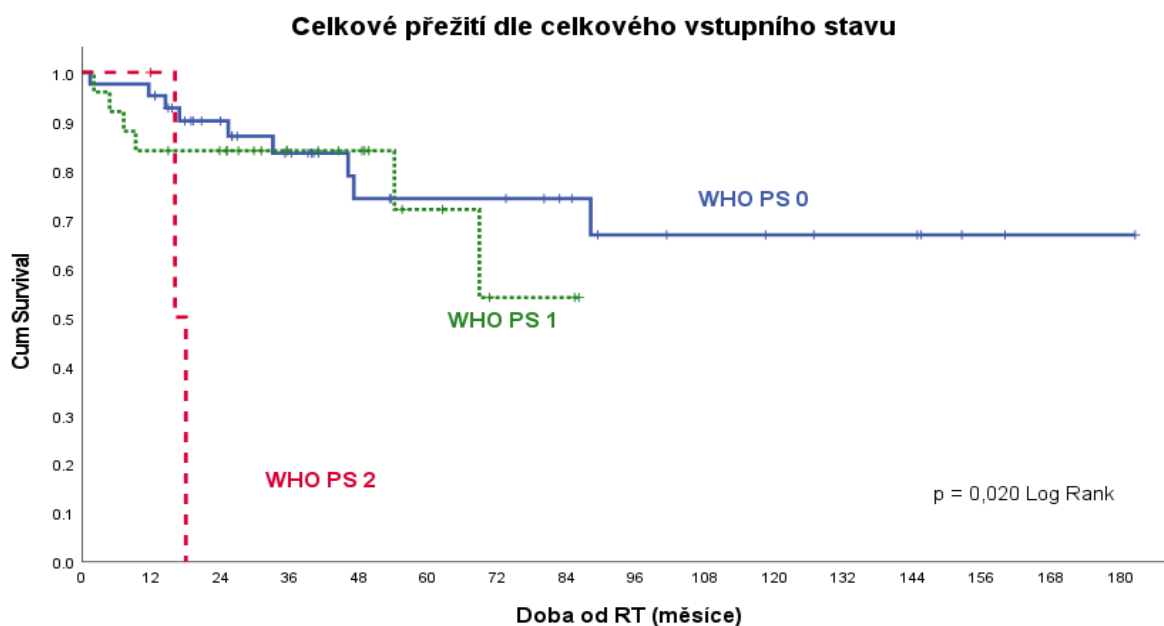
WHO 0 měli v době diagnózy většinou časné stadium (stadium I/II 55%), u pacientů PS WHO 1 již převažují pacienti s lokálně pokročilým stadiem III/IV (68%) a u pacientů PS WHO 2 jsou pouze pacienti se stadiem III/IV (obr. 32), což může přispívat k ovlivnění prognózy.

Obr. 32. Graf zastoupení klinických stadií dle vstupního performance stavu dle WHO.

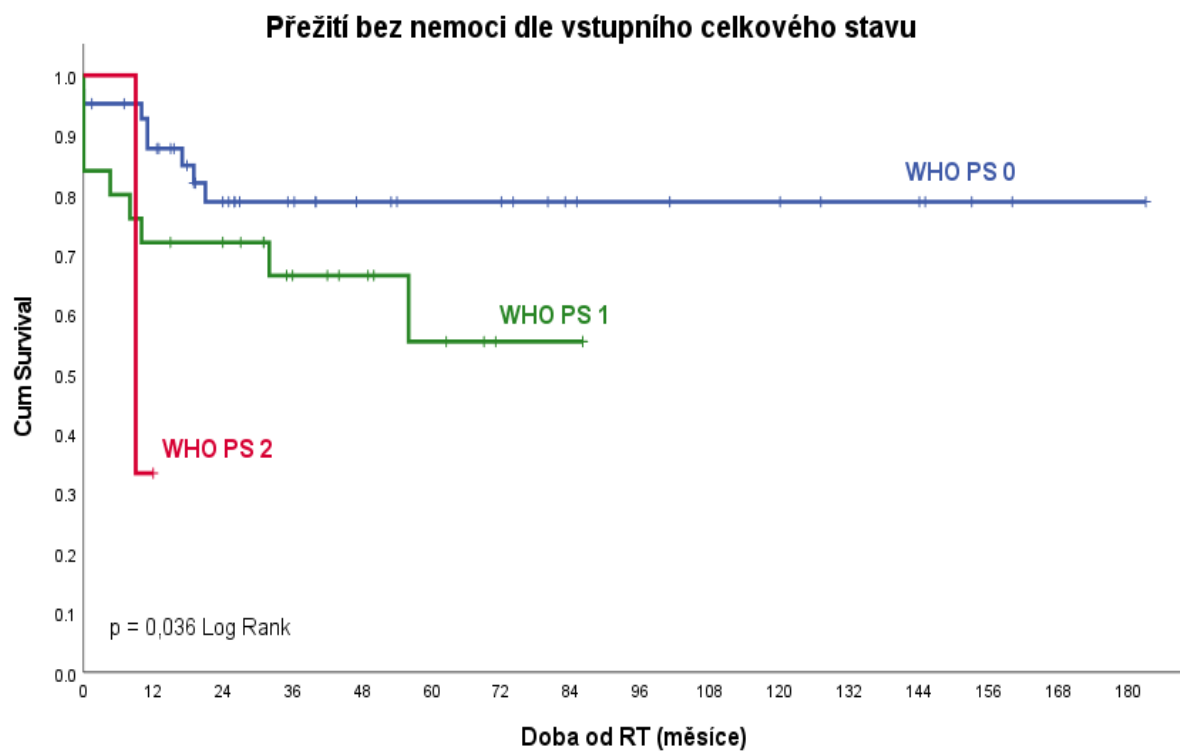


Pacienti v celkově dobrém vstupním stavu (WHO PS 0,1) měli signifikantně lepší celkové přežití, přežití bez nemoci i lokální kontrolu (obr. 33, 34, 35).

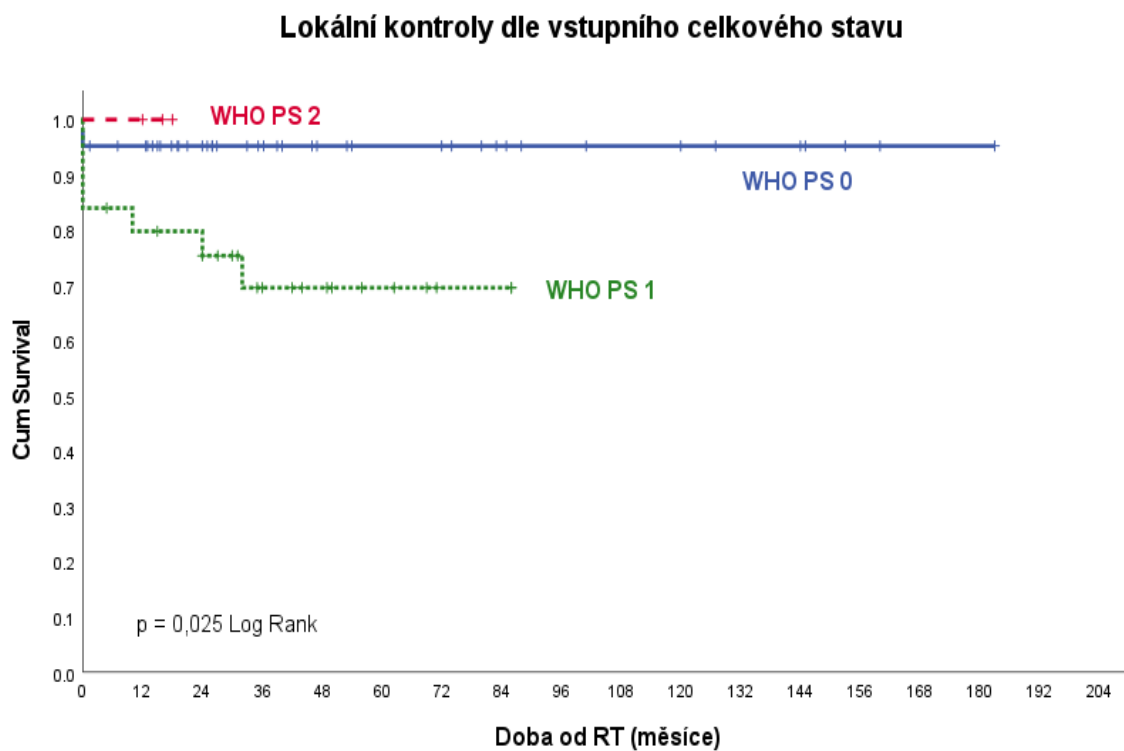
Obr. 33. Kaplan-Meierova analýza OS dle vstupního performance stavu.



Obr. 34. Kaplan-Meierova křivka DFS dle PS WHO.



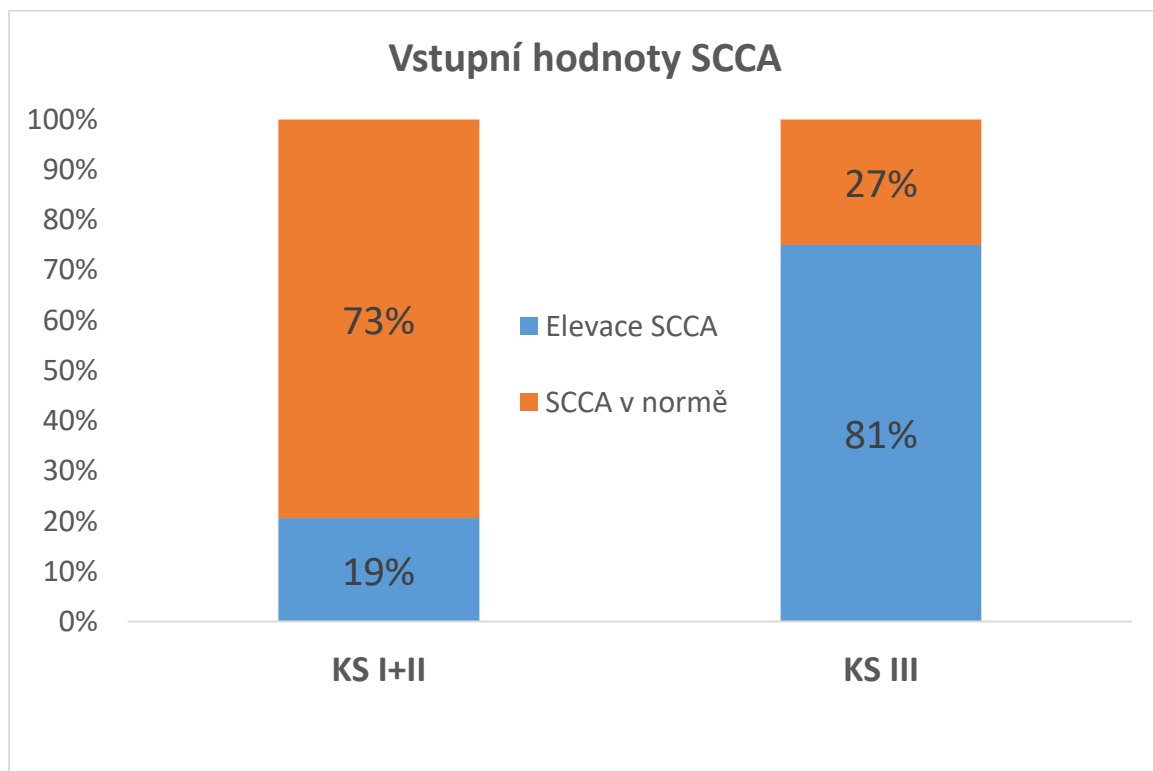
Obr. 35. Kaplan-Meierova analýza vlivu vstupního celkového stavu na LC.



5.3.6 Onkomarker SCCA

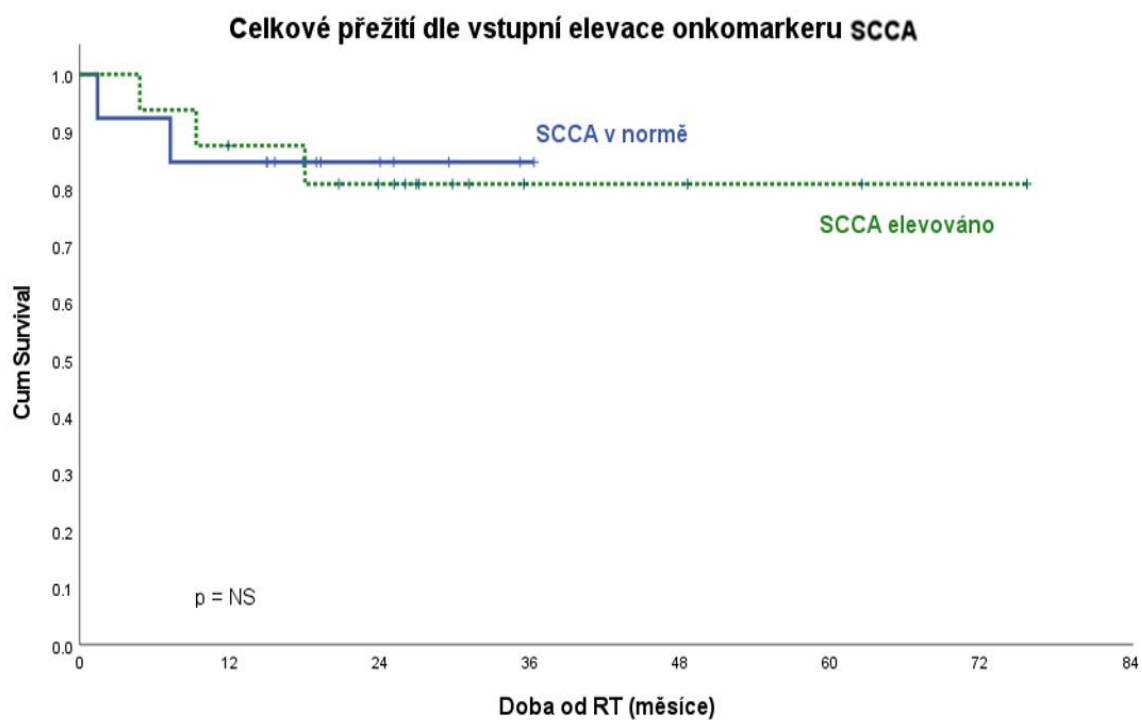
Elevace onkomarkeru SCCA v našem souboru koreluje se vstupním klinickým stadiem (celkem vyšetřeno vstupně u 54 pacientů). U časných stadií KS I+II bylo 81% hodnot SCCA v normálních mezích, pokud byla přítomna elevace SCCA, byl medián elevace 2,2 ug/l (průměr 3,45 ug/l). Rozdíl mezi vstupními hodnotami onkomarkeru SCC mezi časnými a lokálně pokročilými stadii je statisticky signifikantně významný a byl vyšší u lokálně pokročilých stadií KS III, kde byla zjištěna normální hladina SCCA pouze u 27% pacientů a medián elevace SCCA byl 7,3ug/l (průměr 14,5ug/l) (Fisherův exaktní test $p = 0,0002$), (obr. 36).

Obr. 36. Graf zastoupení klinických stadií dle vstupní hodnoty onkomarkeru SCCA.

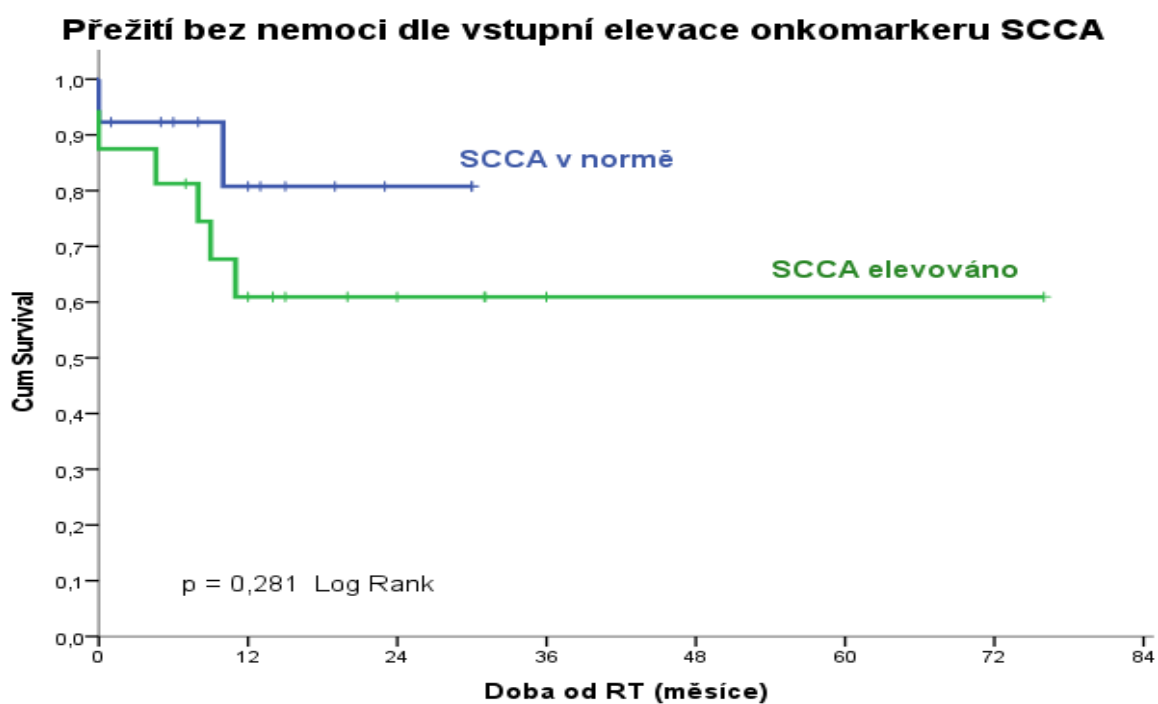


Nebyl shledán statistický významný rozdíl v celkovém přežití (obr. 37), ani v přežití bez nemoci (obr. 38) a lokální kontrole (obr. 39) v závislosti na vstupní hladině onkomarkeru SCCA. Role onkomarkeru SCCA v managementu léčby je doplňková. Při vstupně elevované hodnotě lze tento onkomarker využít pro monitoraci v dispenzarizaci, ale jeho hodnoty v praxi bývají nespecificky ovlivňovány např. exacerbací astmatu, ekzému, lupénky či přítomností kožní mykotické infekce.

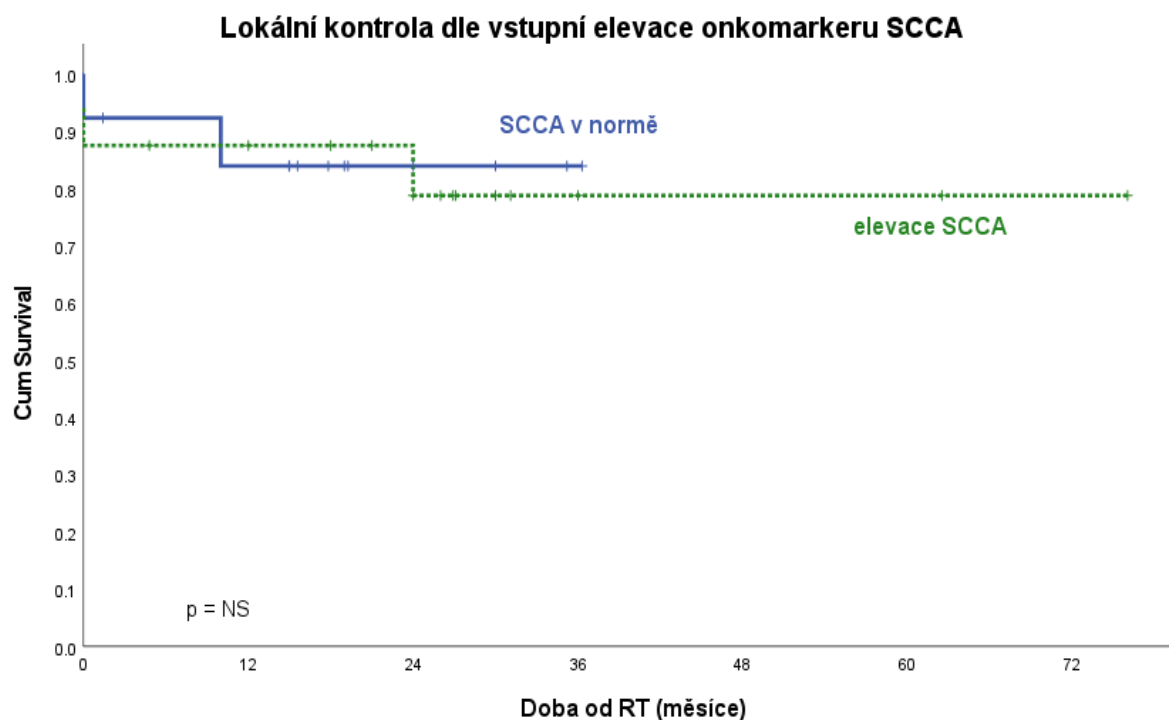
Obr. 37. Kaplan-Meierova analýza vlivu vstupní hladiny onkomarkeru SCCA na OS.



Obr. 38. Kaplan-Meierova analýza vlivu vstupní hladiny onkomarkeru SCCA na DFS.



Obr. 39. Kaplan-Meierova analýza vlivu vstupní hodnoty SCCA na LC.



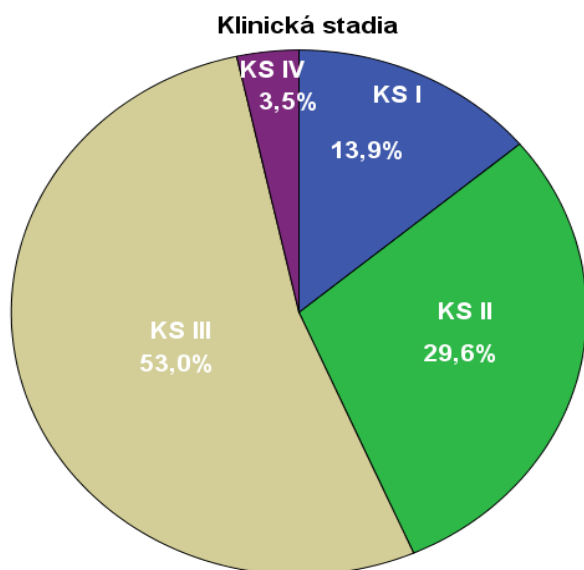
5.3.7 Proliferační index

V našem souboru pacientů s ASCC byl zaznamenán vysoký medián proliferačního indexu Ki67/MIB1 70% (50-90%) u všech vyšetřených pacientů bez vztahu k prognóze. Jedná se o charakteristický rys HPV indukovaných, rychle se dělících nádorů.

5.3.8 Stadium onemocnění

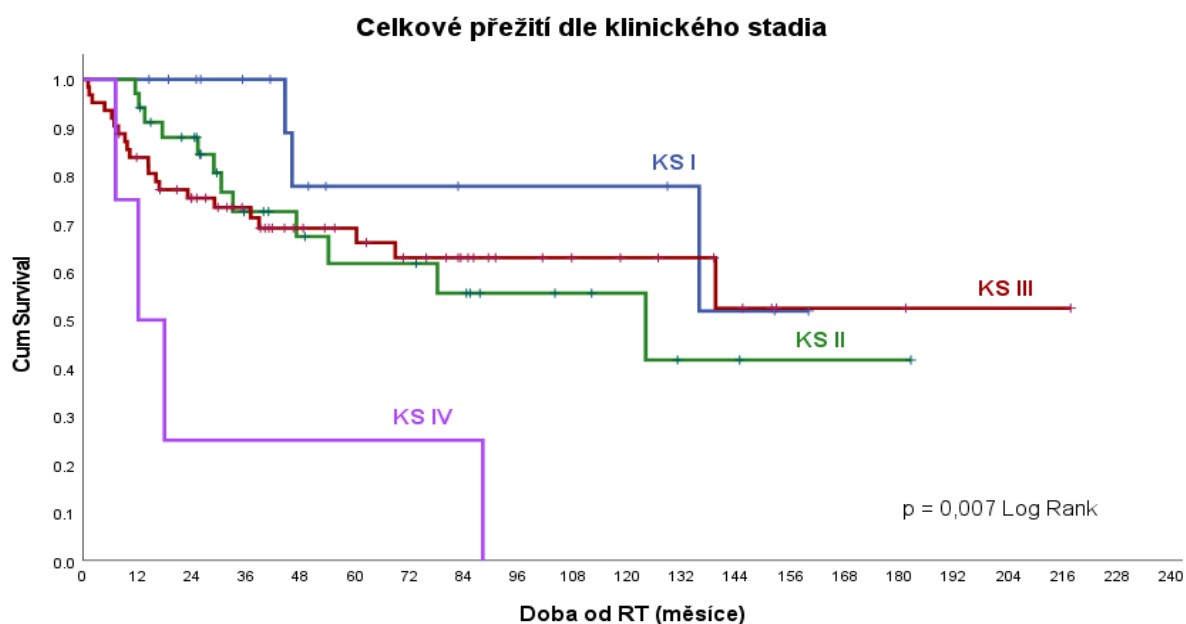
Nejpočetnějším klinickým stadiem v souboru pacientů s ASCC bylo stádium III (53%), poté následovalo stádium II (29,6%) a stádium I (13,9%) (obr. 40). Pacientů se stádiem IV léčených s kurativním záměrem bylo 3,5% a jednalo se o pacienty s metastatickým postižením společných ilických uzlin, u nichž bylo realizovatelné ozáření cílového objemu radikální dávkou. U pacientů stadia IV však bylo průměrné přežití bez nemoci krátké (7 měsíců) navzdory radikální chemoradioterapie, protože u nich záhy došlo k další vzdálené diseminaci onemocnění.

Obr. 40. Graf zastoupení klinických stádií (KS) v souboru pacientů s ASCC v době diagnózy.

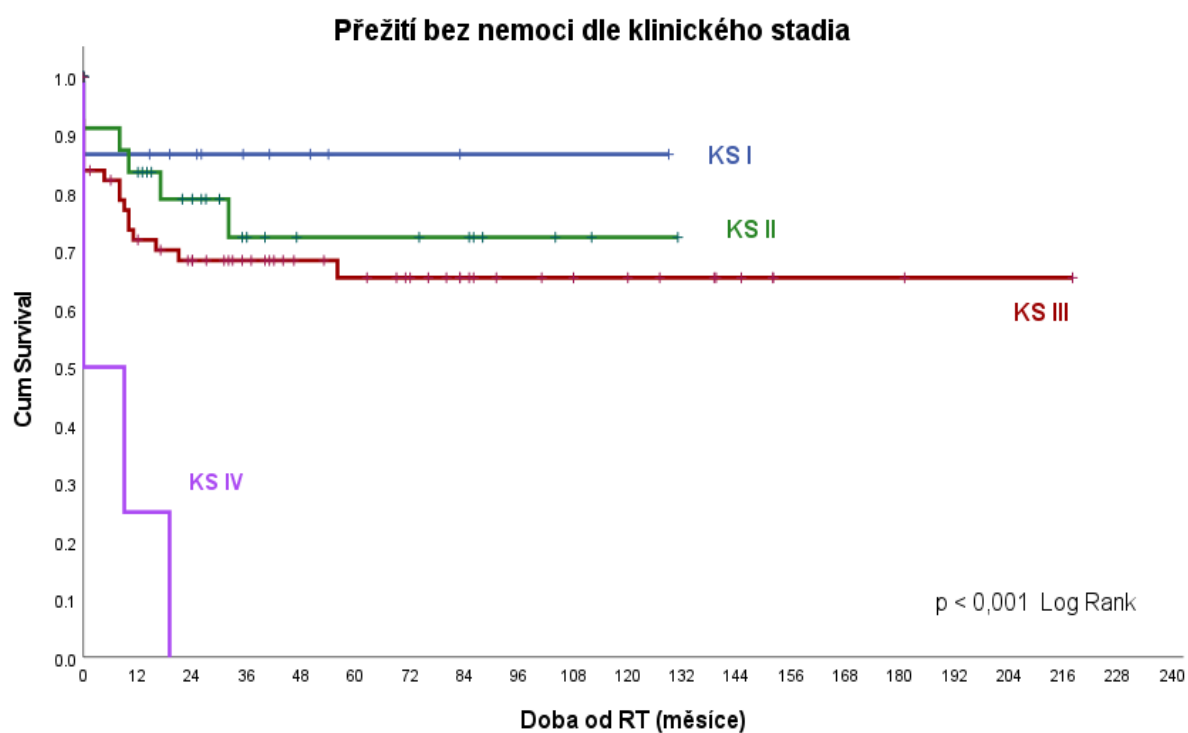


Celkové přežití v 5 letech bylo u stádia I 78%, u stádia II 62%, stádia III 69% a stádia IV 25% (obr. 41). 5-leté přežití bez nemoci bylo u stádia I 87%, u stádia II 72%, u stádia III 65% a u stádia IV 0% (obr. 42). Lokální kontrola v 5 letech dosáhla u stádia I 100%, u stádia II 89%, u stádia III 85% a u stádia IV 50% (obr. 43).

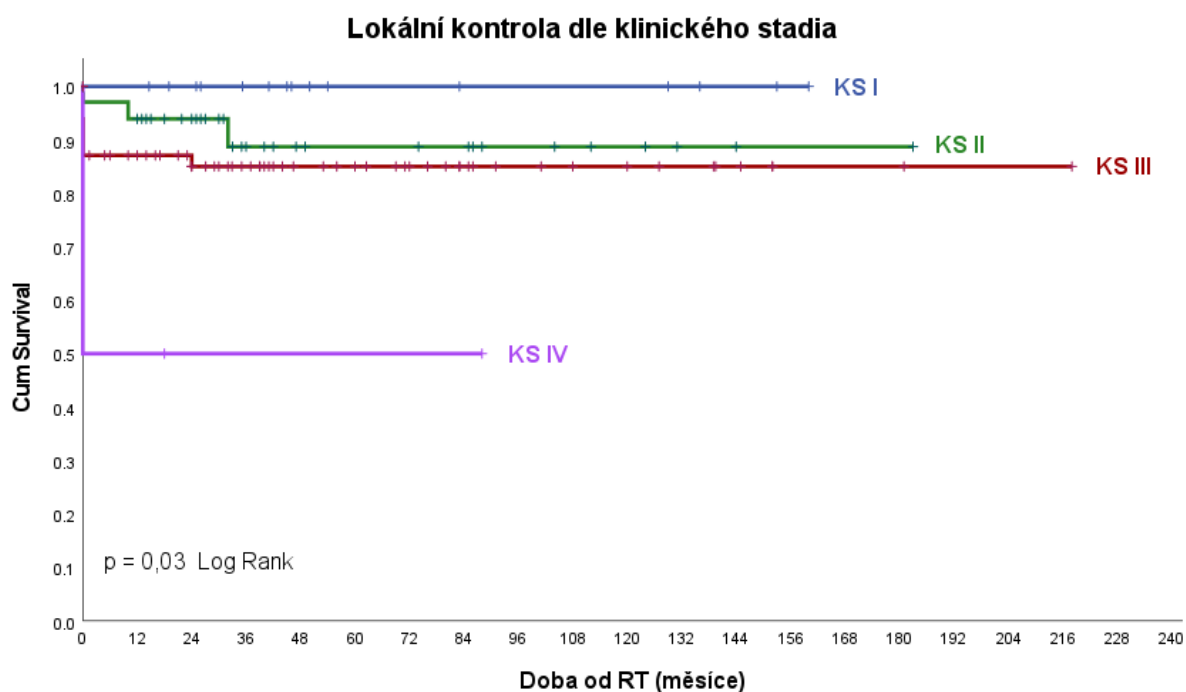
Obr. 41. Kaplan-Meierova křivka dle vlivu klinického stádia (KS) na OS.



Obr. 42. Kaplan-Meierova křivka dle vlivu klinického stádia na DFS.

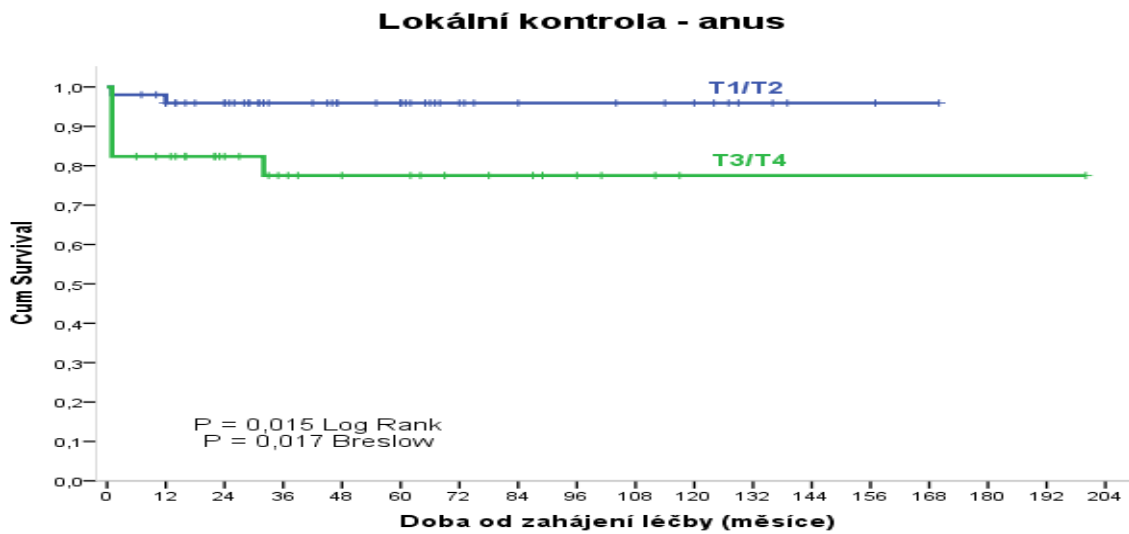


Obr. 43. Kaplan-Meierova křivka dle vlivu klinického stádia na LC.



V univariační analýze se vliv T-stádia na lokální kontrolu jevil jako signifikantní (obr. 44), v multivariační analýze však hladiny statistické signifikance nedosáhl (tab. 15).

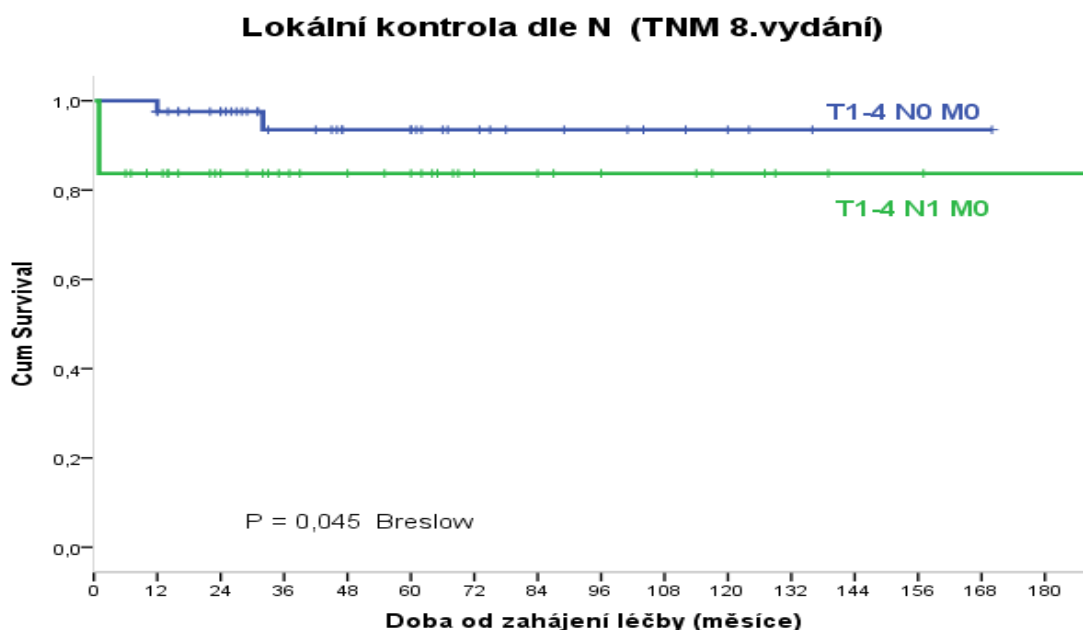
Obr. 44. Kaplan-Meierova analýza vlivu T-stádia na LC.



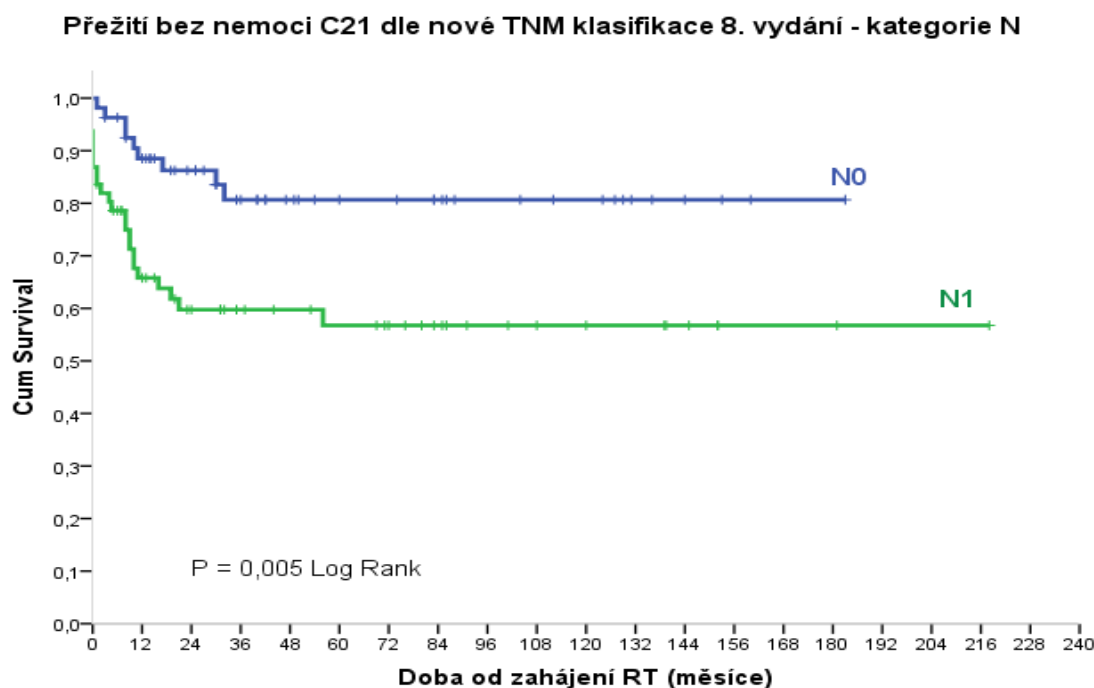
V poslední TNM klasifikaci (8.vydání) byla provedena změna v rozdělení uzlinových stádií, vzhledem k relativně příznivé prognóze byla stádia N1,2,3 sjednocena do stádia N1 ve formě podskupin N1a, N1b, N1c dle lokalizace postižených uzlin. Došlo též ke změně v rozdělení do klinických stádií se silnější rolí T statusu.

Vliv postižení uzlin na lokální kontrolu je v našem souboru statisticky signifikantní ($p = 0,045$, Log Rank), (obr. 45), významnější je však uzlinové postižení pro predikci přežití bez nemoci ($p=0,005$, Log Rank), (obr. 46). Vliv na celkové přežití byl bez statisticky signifikantního vlivu.

Obr. 45. Kaplan-Meierova analýza vlivu N-stádia na LC.



Obr. 46. Kaplan-Meierova analýza vlivu N-stadia na DFS.

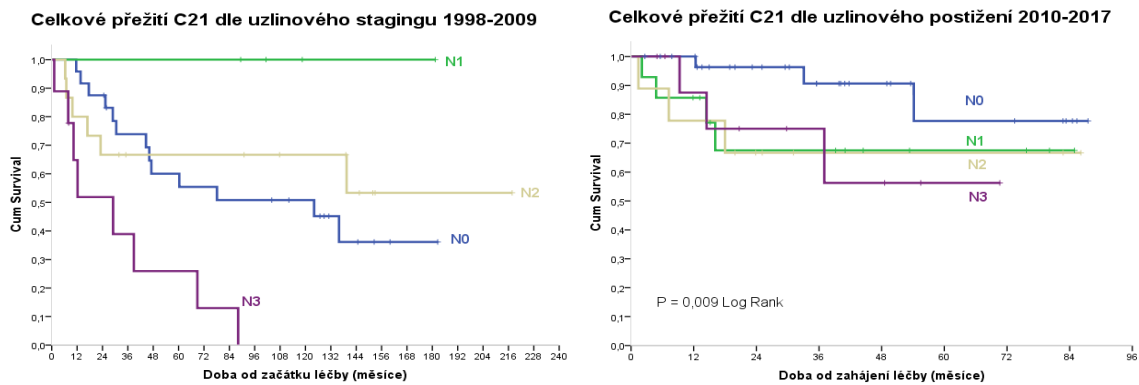


5.3.9 Staging

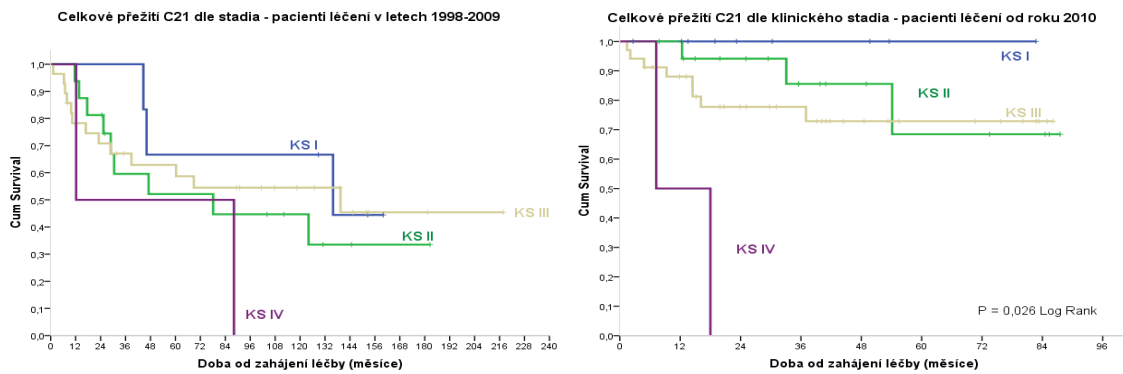
Zlepšení výsledků léčby je také spojeno s technologickým pokrokem v diagnostickém možnostech vstupního stagingu (PET/CT), ale i do plánování léčby (IMRT, VMAT).

V porovnání podskupin léčených v různých časových obdobích je také patrný příznivý vliv zavedení standardních léčebných protokolů (eliminace neoadjuvantní CHT, ustanovení konkomitantní CHRT a přesná definice ozařovaných objemů a dávek RT a standardního postupu na kompenzaci přerušeni radioterapie) u tohoto vzácně se vyskytujícího onemocnění. Zpřesnění stagingu je patrné z níže uvedených grafů (obr. 47 a, b; obr. 48 a, b), kdy do roku 2009 nebyl znatelný vliv postižení uzlin na přežití a naopak od roku 2010 již staging definovaný ve standardním léčebném protokolu umožnil přesnou stratifikaci a cílení léčby, což se projevilo v odstupňovaném přežití (N stádium je v těchto podskupinách stanoveno dle starší, tehdy platné, 7.TNM klasifikace). Při srovnání celkového přežití v letech 1998-2009 a 2010-2019 je z Kaplan Meierovy analýzy patrný vliv přesnějšího PET stagingu na přežití a prognózu pacientů dle klinických stádií (48 a, b, 49, 50, 51) [Lohynská et al., 2020].

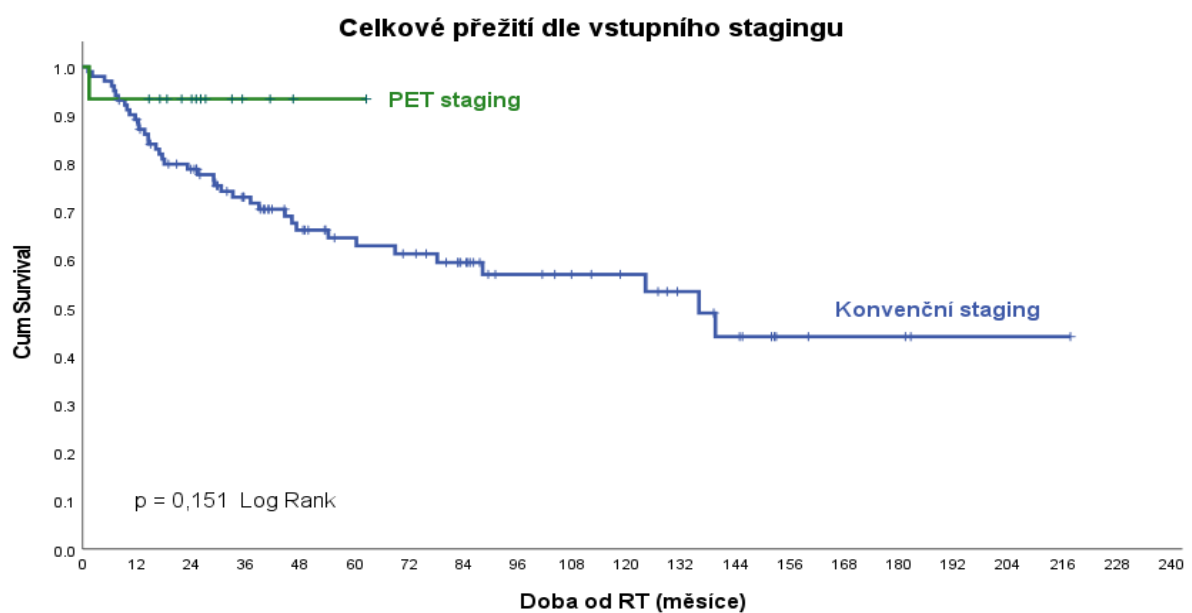
Obr. 47 a, b. Kaplan-Meierova analýza vlivu N-stadia v různých časových obdobích na OS.



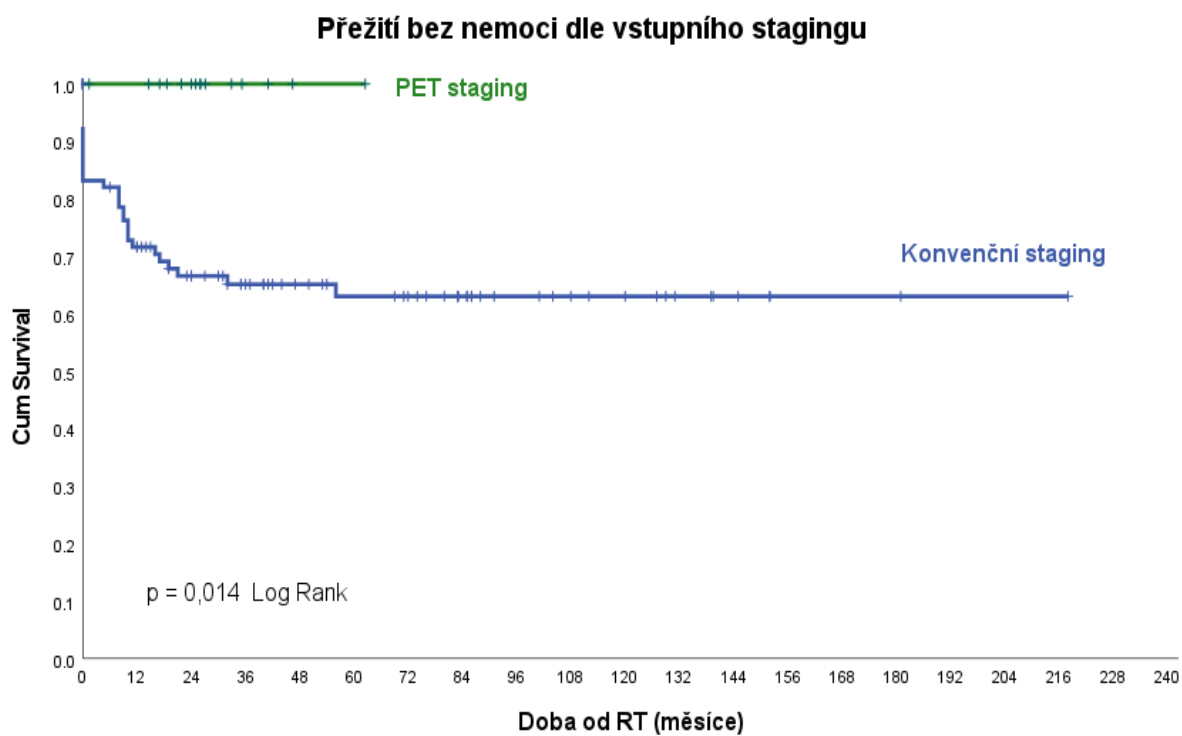
Obr. 48 a, b. Kaplan-Meierova analýza vlivu klinického stadia v různých časových obdobích na OS.



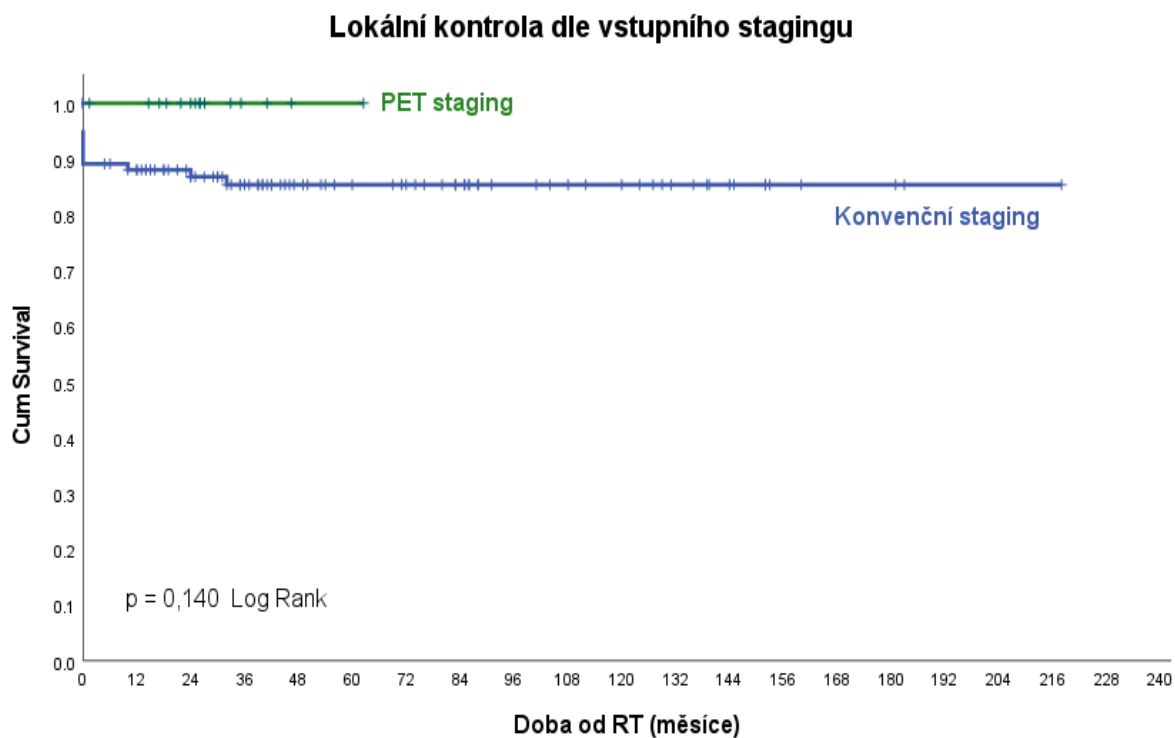
Obr. 49. Kaplan-Meierova analýza vlivu PET stagingu na OS.



Obr. 50. Kaplan-Meierova analýza vlivu PET staging na DFS u ASCC.



Obr. 51. Kaplan-Meierova analýza vlivu PET stagingu na LC.



V zastoupení pacientů mezi skupinami s konvenčním a PET stagingem byl signifikantní rozdíl u nikotinismu - vyšší zastoupení abusu nikotinu a častější použití 3D CRT bylo přítomno v konvenčním stagingu (starší část souboru) (tabulka 13), výsledky univariační a multivariační analýzy jsou v tabulkách 14, 15).

Tabulka 13. Srovnání charakteristik pacientů a léčby dle vstupního stagingu (Chi-square test). Průměr (rozsah) je uveden pro kontinuální proměnné a zastoupení v počtech (procentech) u kategoriálních proměnných. Statistický rozdíl mezi skupinami je kalkulován pomocí Chi-square test pro kategoriální proměnné a Studentův t-test pro kontinuální proměnné.

Proměnná	Skupina	Konvenční staging – počet (%)	PET staging – počet	p
Věk (roky)		61 (30-88)	63 (30-81)	0,486
WHO performance status, n (%)	0 1 ≥2	30 (58) 19 (37) 3 (5)	17 (71) 7 (29) 0 (0)	0,723
Pohlaví, n (%)	Female Male	74 (77) 22 (23)	24 (92) 2 (8)	0,083
Histologický grading, n (%)	G1-2 G3-4	45 (62) 28 (38)	11 (52) 10 (48)	0,446
Histologický typ, n (%)	Spinocelulární Bazaloidní	74 (77) 22 (23)	19 (73) 7 (37)	0,670
Klinické stadium, n (%)	I II III	11 (12) 31 (32) 54 (56)	8 (31) 6 (23) 12 (46)	0,053
T stadium, n (%)	T1-T2 T3-T4	55 (57) 41 (43)	18 (69) 8 (31)	0,271
N stadium, n (%)	N0 N1	48 (50) 48 (50)	15 (58) 11 (42)	0,486
Vstupní hodnoty SCCA onkomarkeru -elevace, n (%)	Ano Ne	5 (33) 10 (67)	15 (65) 8 (35)	0,054
Chemoterapie, n (%)	Ano Ne	72 (75) 24 (25)	17 (65) 9 (35)	0,328
Nikotinismus, n (%)	Nekuřáci Bývalí kuřáci Kuřáci	28 (49) 7 (10) 33 (41)	12 (76) 2 (12) 2 (12)	0,027
RT technika	3D-CRT IMRT	82 (85) 14 (15)	2 (8) 24 (92)	<0,001
Doba od k RT (dny)		64 (17-129)	59 (30-156)	0,487
Celková doba RT (dny)		58 (13-164)	55 (36-70)	0,516
Průměrná Dmax na primární nádor (Gy)		60	58	0,106

Tabulka 14. Univariační analýza – Coxova regrese celkového přežití (OS), lokální kontroly (LC), přežití bez nemoci (DFS) a interval bez kolostomie (CFS), hazard ratio (HR), v závorce konfidenční interval (CI) 95%.

Proměnná – HR (CI)	OS	LC	DFS	CFI
Pohlaví (muži vs. ženy)	0,605 (0,302-1,215); p=0,153	0,433 (0,145-1,297); p=0,135	0,685 (0,308-1,521); p=3523	0,295 (0,039-2,233); p=0,237
Věk ≤60 vs >60	1,030 (1,002-1,059); p=0,033	1,009 (0,966-1,055); p=0,680	1,007 (0,979-1,037); p=0,616	0,985 (0,947-1,026); p=0,471
Klinické stádium (I/II vs III/IV)	1,012 (0,983-1,041); p=0,428	1,051 (0,992-1,114); p=0,093	2,350 (1,091-5,060); p=0,029	1,529 (0,554-4,215); p=0,412
T1/2 vs T3/4	1,020 (0,991-1,050); p=0,172	3,503 (1,097-11,186); p=0,034	2,463 (1,120-5,413); p=0,025	1,569 (0,587-4,198); p=0,369
Velikost primárního tumoru ≤3 cm vs >3 cm	1,410 (0,626-3,173); p=0,407	7,058 (0,894-55,731); p=0,064	2,434 (0,884-6,700); p=0,085	1,797 (0,534-6,047); p=0,344
Velikost primárního tumoru ≤7 cm vs >7 cm	1,282 (0,506-3,247); p=0,600	3,210 /0,928-11,102); p=0,065	1,788 (0,713-4,485); p=0,216	01,997 (0,660-6,040); p=0,220
Velikost primárního tumoru ≤10 cm vs >10 cm	3,320 (1,199-9,197); p=0,021	5,173 (1,437-18,628); p=0,012	2,956 (1,062-8,227); p=0,038	1,721 (0,373-7,929); p=0,486
N0 vs N1 (UICC 8. vydání)	1,547 (0,821-2,915); p=0,177	2,441 (0,765-7,791); p=0,132	2,437 (1,159-5,126); p=0,019	1,862 (0,675-5,137); p=0,230
Histologický grading G1/2 vs G3/4	1,011 (0,977-1,046); p=0,528	0,827 (0,207-3,308); p=0,788	1,607 (0,722-3,580); p=0,245	1,052 (0,995-1,112); p=0,076
Histologický typ (dlaždicobuněčný vs bazaloidní)	0,847 (0,435-1,651); p=0,626	0,833 (0,232-2,988); p=0,780	0,927 (0,418-2,057); p=0,852	3,044 (0,889-10,421); p=0,076
Celkový vstupní stav dle WHO 0,1 vs 2	0,152 (0,032-0,724); p=0,018	21,496 (0,000-208692309); p=0,709	4,346 (0,960-19,671); p=0,056	0,047 (0,000-1719803); p=0,730
Předléčebná elevace onkomarkeru SCCA	1,082 (0,180-6,503); p=0,932	1,078 (0,177-6,553); p=0,935	2,582 (0,521-12,803); p=0,215	2,289 (0,235-22,286); p=0,476
Konkomitantní CHRT (ne vs. ano)	0,924 (0,827-1,033); p=0,164	0,301 (0,106-0,861); p=0,025	0,667 (0,317-1,404); p=0,287	1,362 (0,386-4,800); p=0,631
Nikotinismus (ne vs. ano)	0,756 (0,367-1,558); p=0,449	2,502 (0,504-12,425); p=0,235	0,813 (0,353-1,881); p=0,629	1,654 (0,413-6,628); p=0,477
Dg.výkon (biopsie vs. lokální excise)	0,834 (0,374-1,861); p=0,658	0,033 (0,000-13,874); p=0,269	0,774 (0,292-2,054); p=0,607	0,707 (0,201-2,492); p=0,590
Technika RT (3D-CRT vs. IMRT)	0,578 (0,200-1,676); p=0,313	0,842 (0,234-3,039); p=0,793	0,714 (0,285-1,789); p=0,472	0,863 (0,239-3,117); p=0,822
Technika boostu technique (TRT vs. BRT)	0,701 (0,502-0,979); 0,037	0,550 (0,290-1,041); p=0,066	0,377 (0,175-0,813); p=0,013	0,557 (0,202-1,541); p=0,260
Čekací doba (dny)	0,999 (0,986-1,013); p=0,904	0,985 (0,961-1,011); p=0,258	0,994 (0,980-1,009); p=0,445	0,991 (0,969-1,014); p=0,441
Čekací doba ≤35 dní	1,386 (0,481-3,989); 0,545	2,205 (0,282-17,222); p=0,451	1,675 (0,501-5,597); p=0,402	1,111 (0,243-5,078); p=0,892
Čekací doba ≤50 dní	0,978 (0,454-2,105); p=0,954	0,897 (0,263-3,065); p=0,863	0,896 (0,396-2,029); p=0,792	1,630 (0,440-6,037); p=0,465
Čekací doba ≤70 dní	0,915 (0,425-1,972); p=0,821	0,374 (0,081-1,730); p=0,208	0,511 (0,204-1,280); p=0,152	0,144 (0,019-1,121); p=0,064
Čekací doba ≤90 dní	0,928 (0,352-2,447); p=0,880	0,037 (0,000-32,774); p=0,341	0,401 (0,094-1,703); p=0,215	0,036 (0,000-19,054); p=0,298
Celková doba RT - BRT TRT	1,000 (0,979-1,022); p=0,995	1,012 (0,980-1,046); p=0,463	1,006 (0,984-1,028); p=0,284	0,994 (0,958-1,032); p=0,760

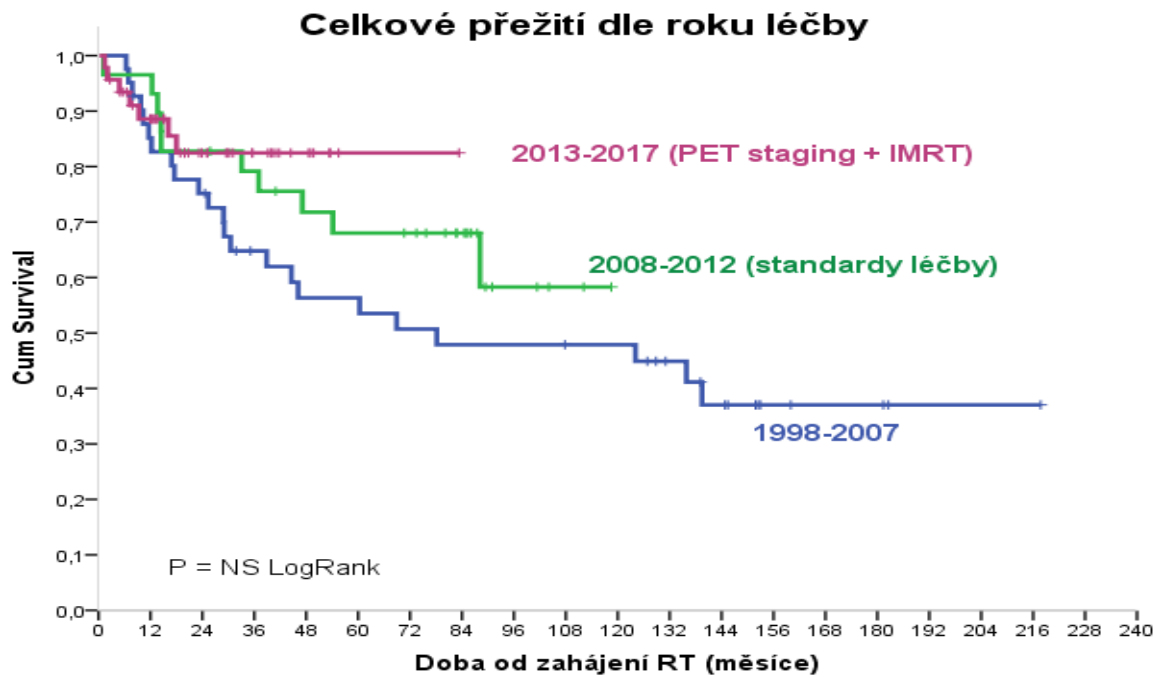
	1,005 (0,989-1,021); p=0,572	0,958 (0,903-1,017); p=0,161	0,977 (0,946-1,010); p=0,167	1,015 (0,994-1,036); p=0,153
Léčebný záměr (paliativní vs radikální)	3,005 (1,084-8,335); p=0,034	11,400 (1,459-89,054); p=0,020	2,976 (1,077-8,224); p=0,035	0,049 (0,000-1,733E+15); p=0,878
Celková dávka na primární tumor >60 Gy (ne vs. ano)	0,967 (0,516-1,813); p=0,916	1,460 (0,489-4,356); p=0,498	1,101 (0,552-2,196); p=0,786	2,367 (0,762-7,351); p=0,136
Celková dávka na primární tumor >65 Gy (ne vs. ano)	1,000 (0,998-1,002); p=0,998	0,995 (0,982-1,007); p=0,404	0,041 (0,000-4,685); p=0,187	1,122 (0,277-5,386); p=0,791

Tabulka 15. Multivariční analýza celkového přežití (OS), lokoregionální kontroly (LRC), přežití bez nemoci (DFS).

Proměnná	OS	LRC	DFS
	HR (95% CI), p	HR (95% CI), p	HR (95% CI), p
Pohlaví (ženy vs. muži)	n.d.	p=0,655	n.d.
Věk ≤60 vs. >60	p=0,374	n.d.	n.d.
Klinické stadium (I/II vs. III)	n.d.	p=0,828	p=0,079
T1/2 vs. T3/4	n.d.	p=0,232	p=0,068
N0 vs N1 (UICC 8 th vydání)	n.d.	p=0,792	p=0,076
Histologický grading G1/2 vs. G3/4	n.d.	n.d.	n.d.
Histologický typ (spinoceulární vs basaloidní)	n.d.	n.d.	n.d.
WHO performance status 0 vs. 1	p=0,352	8,101 (1,585-41476), p=0,012 0,000 (NS) p=0,991	p=0,063
0 vs. 2	p=0,114		p=0,427
Předléčebná elevace onkomarkeru SCCA	n.d.	n.d.	p=0,572
CHRT vs RT	p=0,129	5,164 (1,241-21,483), p=0,024	n.d.
Nikotinismus (ne vs. ano)	n.d.	n.d.	n.d.
RT technika (3D-CRT vs. IMRT)	p=0,556	n.d.	p=0,402
PET/CT staging vs. konvenční staging	p=0,131	n.d.	13,186 (1,578-110,164), p=0,017

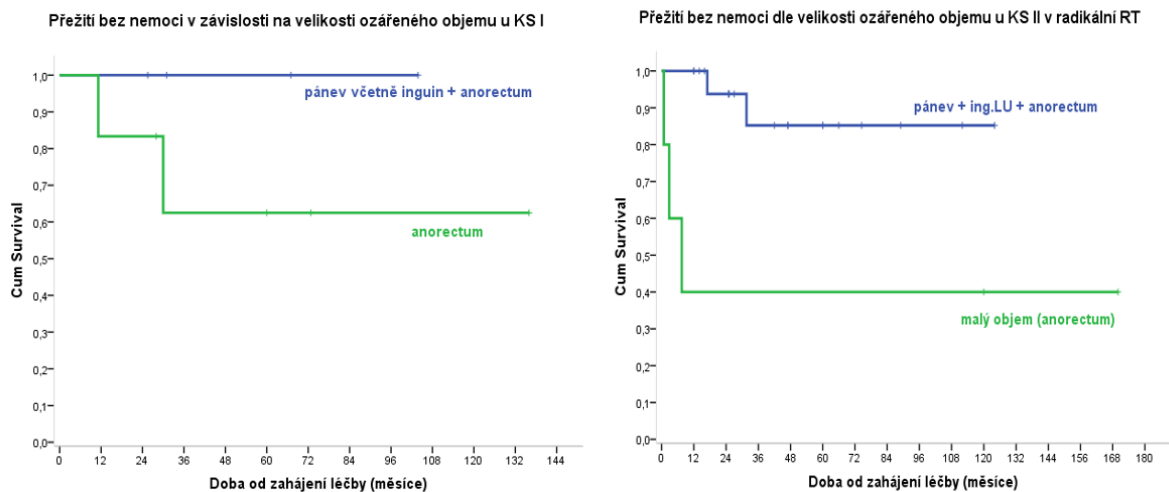
Zlepšení výsledků léčby na pracovišti bylo patrné po standardizaci léčebných postupů v roce 2006 a v implementaci PET/CT do stagingu a zavedení techniky IMRT do léčby (obr. 52). Přesnější zhodnocení uzlinového stádia pomocí PET/CT stagingu umožnilo eskalaci dávky cíleně na postižené uzliny a intenzivnější léčba následně vedla k lepším výsledkům.

Obr. 52. Kaplan-Meierova křivka OS dle časových období.

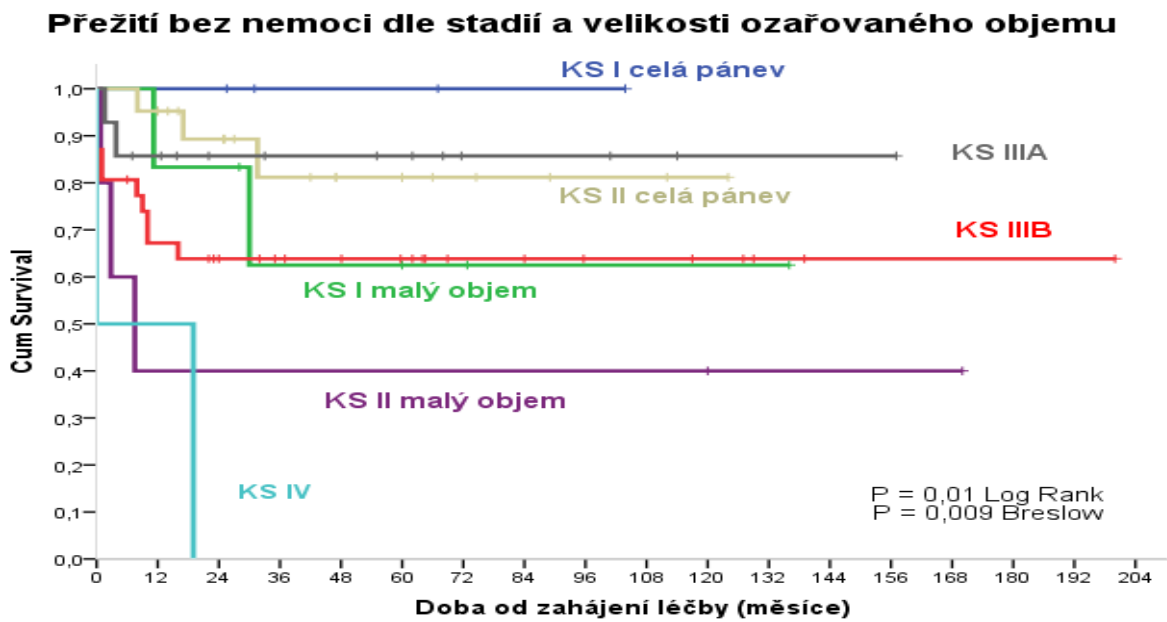


Význam standardizace léčebných postupů dokladuje i graf přežití bez nemoci dle ozářeného objemu. V počátcích léčby ASCC na pracovišti koncem minulého století bylo 5 pacientů s nepokročilými nádory T1/2 ozářeno pouze lokálně na oblast análního kanálu a výsledkem byla uzlinová recidiva u 40% pacientů (horší přežití bez nemoci – obr. 53a,b; obr. 54), rozdíl v celkovém přežití nebyl signifikantní.

Obr. 53 a, b. Kaplan-Meierova křivka DFS dle časových období.



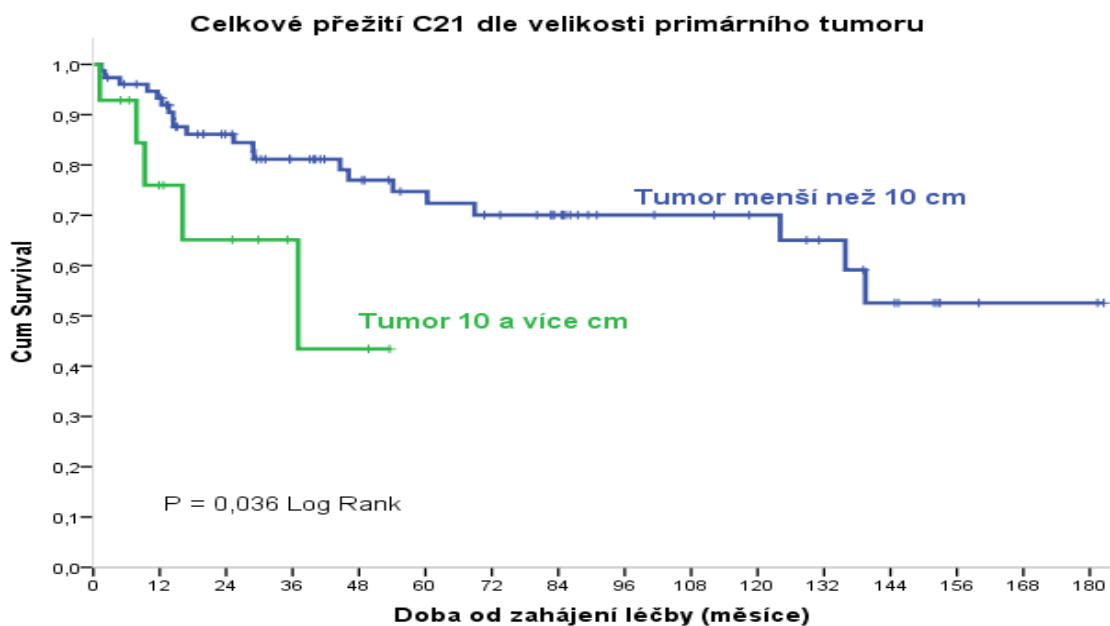
Obr. 54. Kaplan-Meierova křivka DFS dle stadií a ozařovaného objemu.



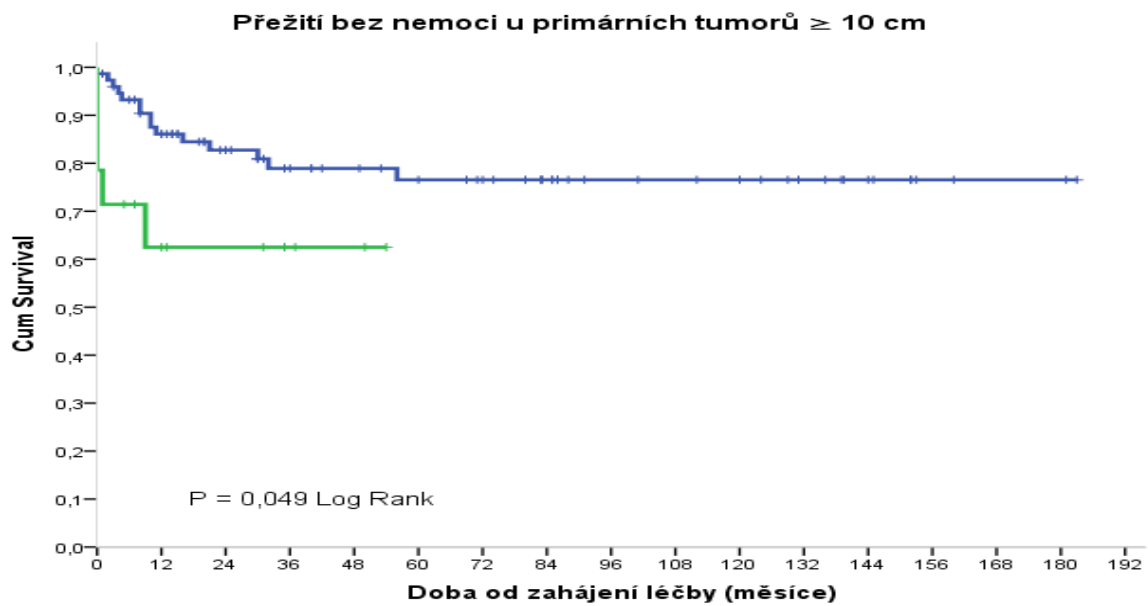
5.3.10 Velikost nádoru

Velikost nádoru je úzce spjata s prognózou, v našem souboru radikálně 116 léčených pacientů byl nejmarkantnější statisticky signifikantní rozdíl v OS i DFS patrný u velikosti primárního nádoru nad 10 cm (obr. 55, 56).

Obr. 55. Kaplan-Meierova křivka OS dle velikosti primárního nádoru.

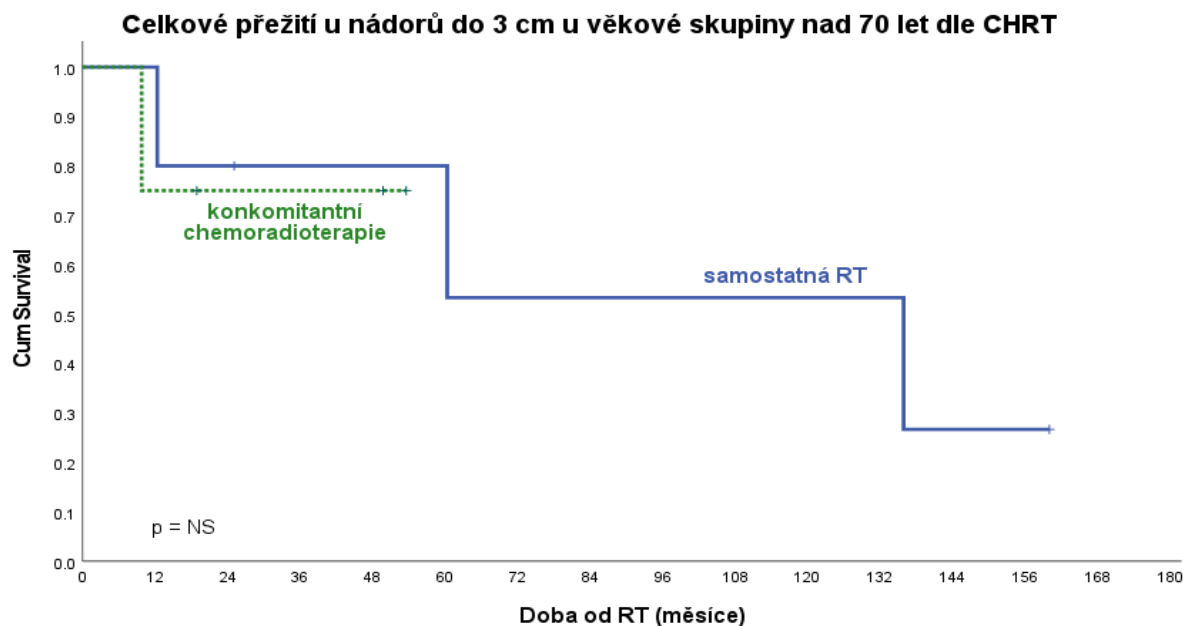


Obr. 56. Kaplan-Meierova křivka DFS dle velikosti primárního nádoru.

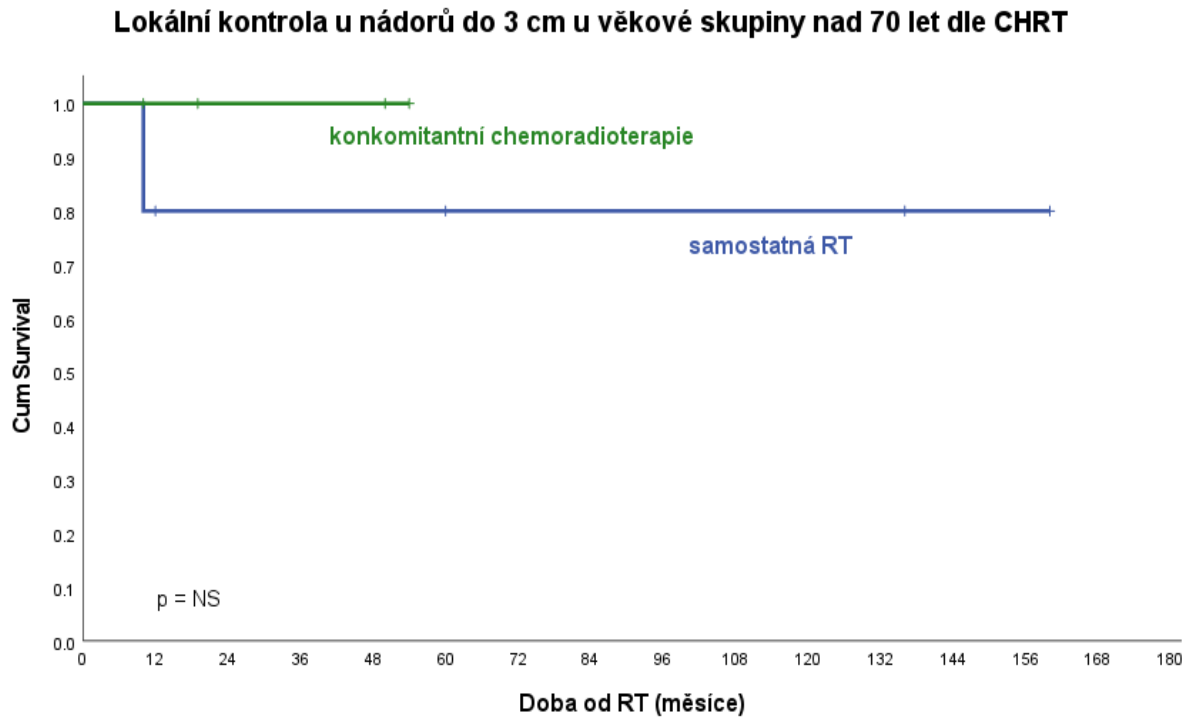


V subanalýze vlivu velikosti primárního nádoru a věku na celkové přežití dle aplikace konkomitantní CHT nebyl prokázán vliv konkomitantní CHT u pacientů nad 70 let s malými nádory do 3 cm ve srovnání se samotnou RT (obr. 57, 58, 59, 60). Rovněž vliv na přežití bez nemoci a lokální kontrolu nedosáhl statistické významnosti.

Obr. 57. Kaplan-Meierova křivka OS dle velikosti nádoru a aplikované konkomitantní CHT u pacientů nad 70 let.

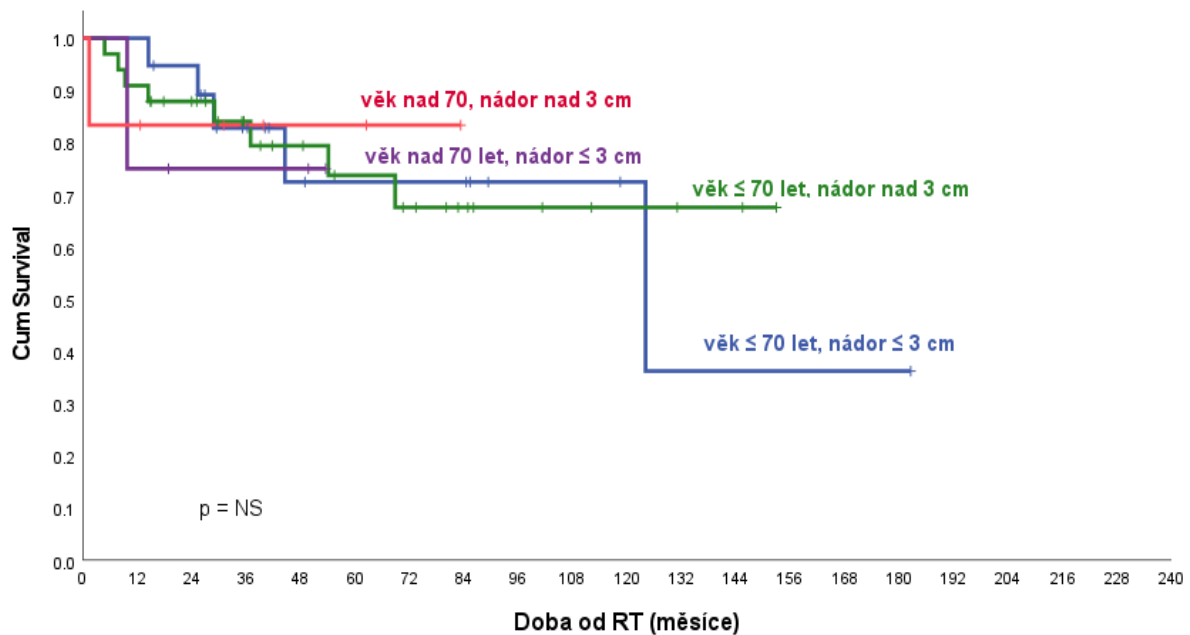


Obr. 58. Kaplan-Meierova křivka LC dle velikosti nádoru a aplikované konkomitantní CHT u pacientů nad 70 let.

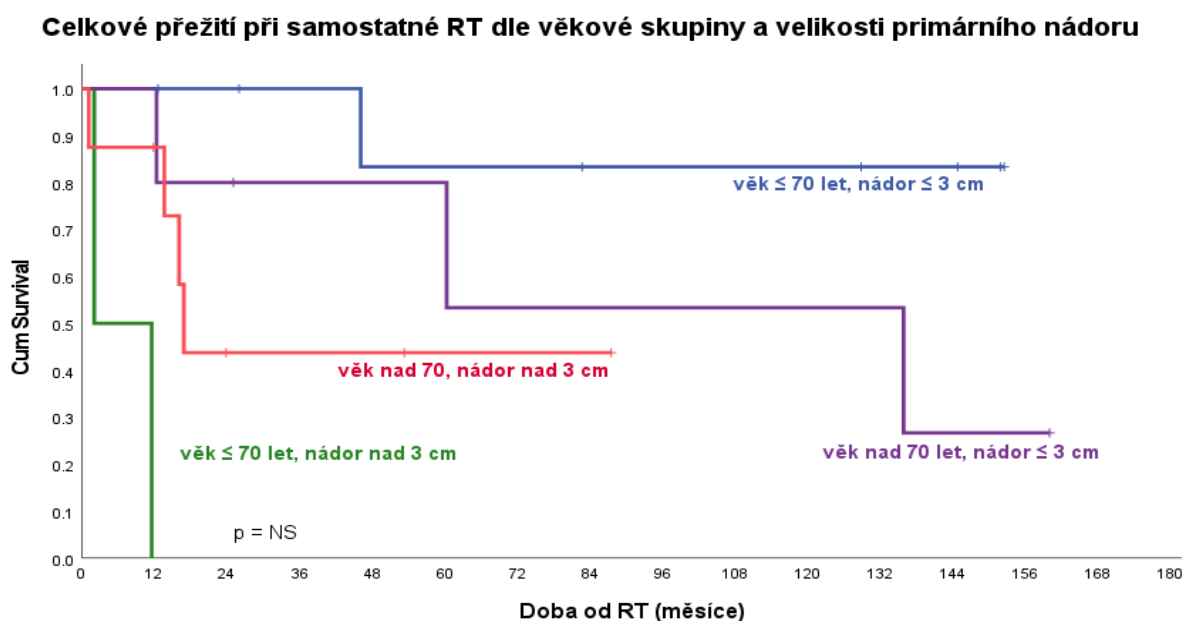


Obr. 59. Kaplan-Meierova křivka OS dle velikosti nádoru a věku při aplikaci konkomitantní CHRT.

Celkové přežití při konkomitantní CHRT dle věkové skupiny a velikosti primárního nádoru



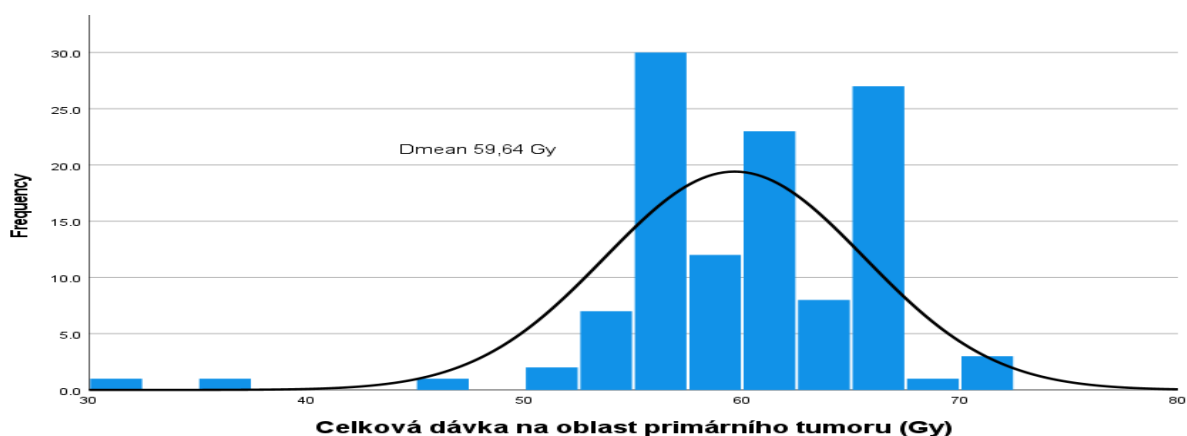
Obr. 60. Kaplan-Meierova křivka OS dle velikosti nádoru a věku u samostatné RT.



5.3.11 Dávka RT

Aplikovaná dávka na oblast primárního tumoru u časných stádií ASCC byla průměrně 55 Gy a u pokročilých lézí 60 Gy. Hodnocení souboru v první fázi odhalilo odchylky od léčebného protokolu, který sice umožňoval u pacientů s malou odpovědí na RT eskalaci dávky na 65 Gy, nicméně u některých pacientů byla eskalace dávky provedena ještě do vyšších hodnot (obr.61).

Obr. 61. Histogram rozložení aplikované dávky na primární nádor.

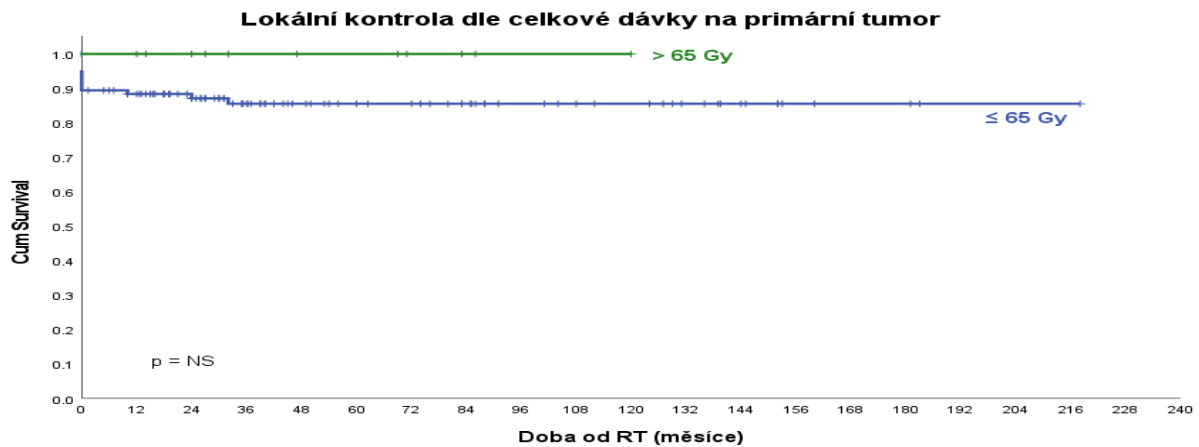


Vysoká dávka vedla sice k trendu lepší lokální kontroly (obr. 62) a signifikantně vyššímu přežití bez nemoci (obr. 63), avšak při stejném celkovém přežití (obr. 64), což může být zapříčiněno

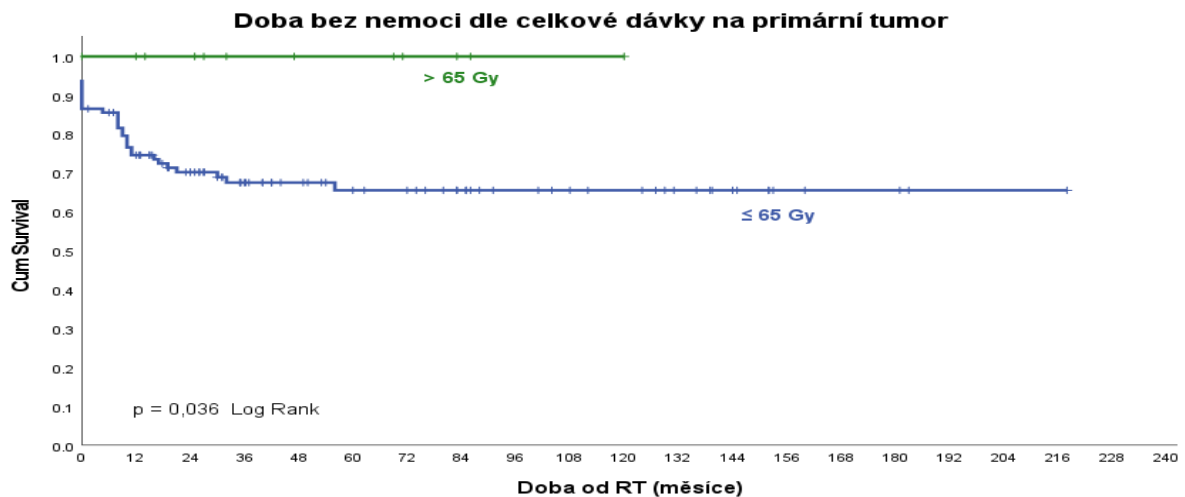
vyšší úmrtností na pozdní toxicitu RT. Vyšší aplikovaná dávka nad 65 Gy je spojena s vyšší pozdní toxicitou (obr. 65, 66).

Většina pacientů obdržela dávku na primární tumor 55 Gy (pacienti s T1-2 nádory, boost z brachyterapie), další podskupinu tvoří rozmezí dávek 59-61 Gy u standardně léčených pacientů bez brachyterapie a třetí podskupinu představuje dávka kolem 65 Gy zahrnující 10% pacientů s eskalací dávky pro malou odpověď k RT. Pacienti s vyšší dávkou na primární tumor ≥ 60 Gy měli v našem souboru delší přežití bez nemoci při stejném celkovém přežití a byl zde patrný vyšší výskyt pozdní poradiační toxicity (obr. 65). Pokud byla analyzována podskupina pacientů s dávkou na primární tumor ≥ 65 Gy (obr. 66) bylo rovněž lepší DFS při stejném OS, což může být asociováno s nepříznivým vlivem pozdní toxicity na celkové přežití.

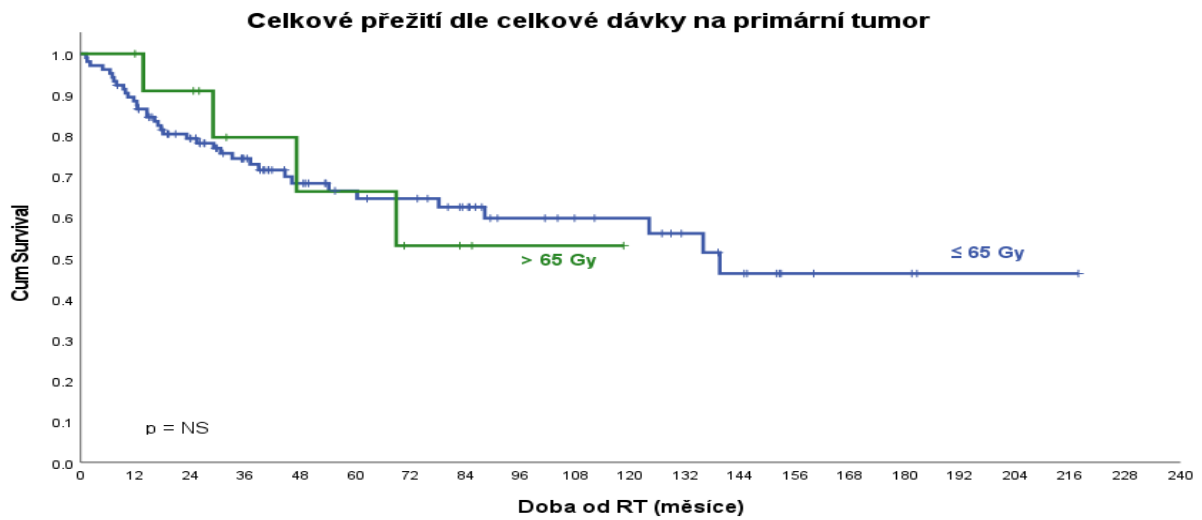
Obr. 62. Kaplan-Meierova křivka LC dle aplikované dávky na primární tumor.



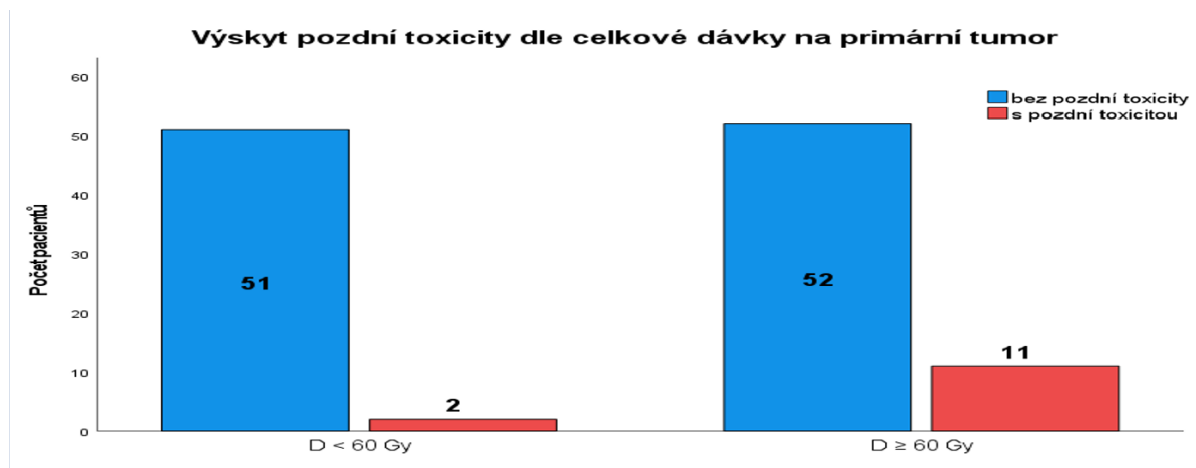
Obr. 63. Kaplan-Meierova křivka DFS dle aplikované dávky na primární tumor.



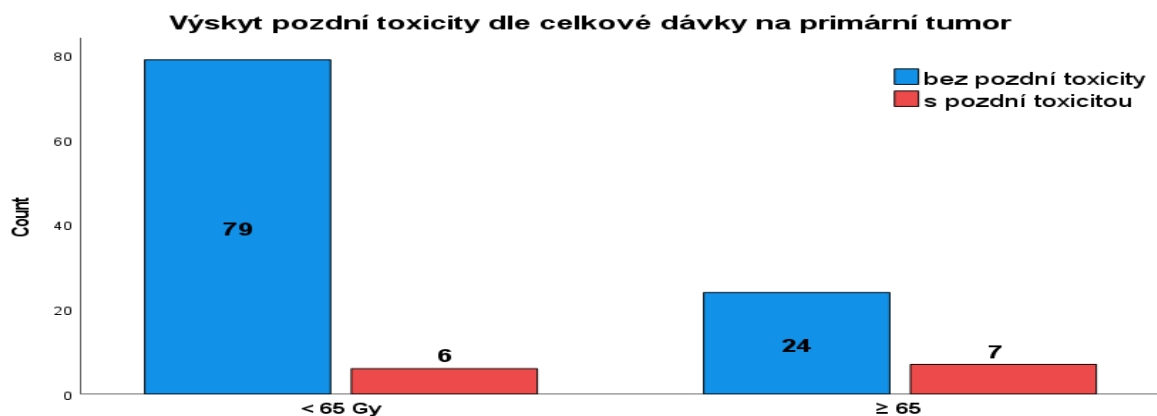
Obr. 64. Kaplan-Meierova křivka OS dle aplikované dávky na primární tumor.



Obr. 65. Graf výskytu pozdní toxicity dle aplikované dávky u pacientů s dávkou ≥ 60 Gy byl signifikantně vyšší výskyt pozdní toxicity ($p=0,0353$; Fisherův exaktní test).

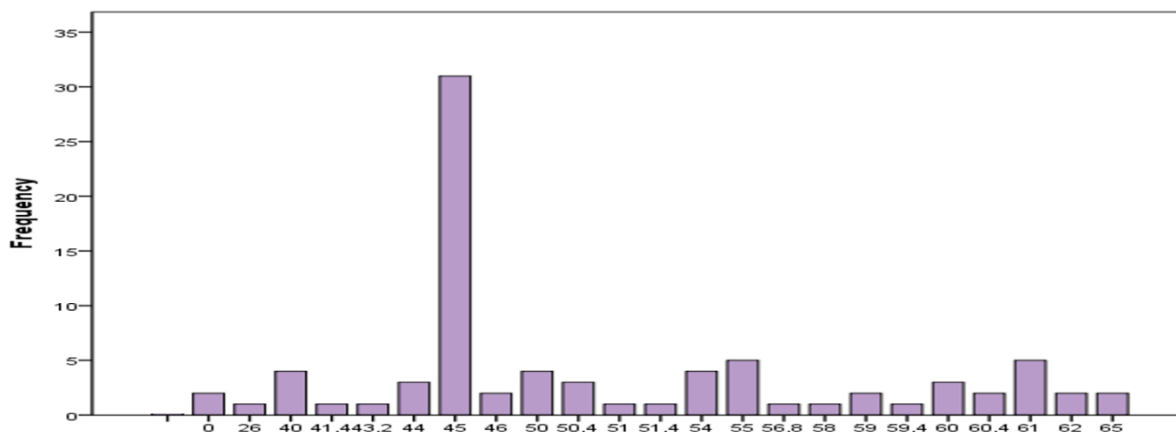


Obr. 66. Graf výskytu pozdní toxicity dle aplikované dávky, u skupiny pacientů s dávkou ≥ 65 Gy byl signifikantně vyšší výskyt pozdní toxicity ($p=0,0399$; Fisherův exaktní test).



Na uzlinové oblasti obdrželo nejvíce pacientů dávku 45 Gy. Dávka aplikovaná na oblast lymfatických uzlin neměla signifikantní vliv na LC, DFS ani OS (Obr. 67).

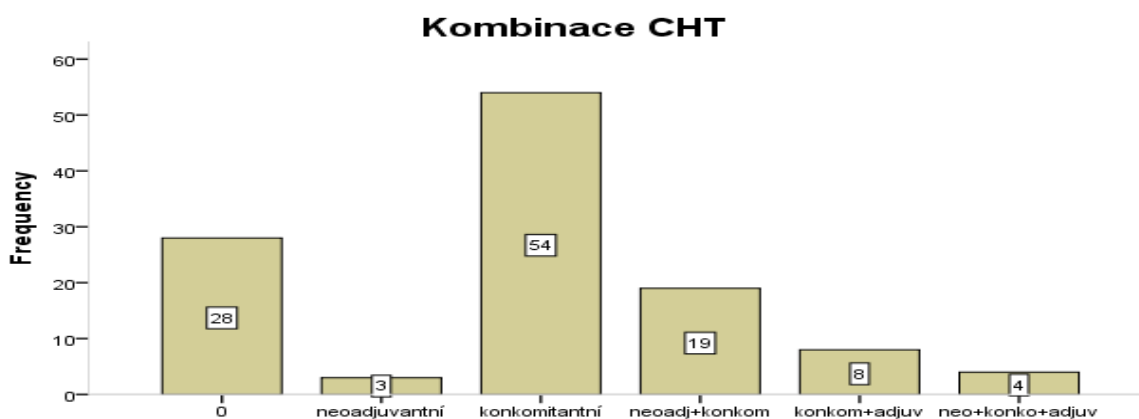
Obr. 67. Histogram rozložení aplikované dávky na oblast lymfatických uzliny.



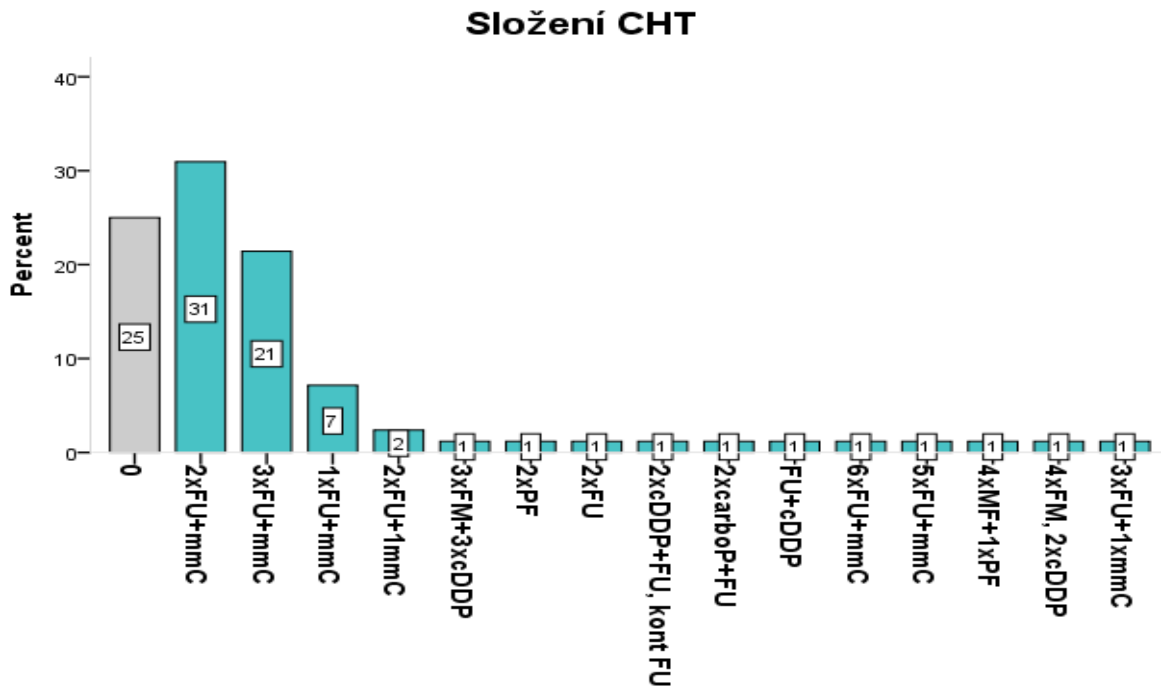
5.3.12 Chemoradioterapie

Konkomitantní chemoradioterapie v naší klinické praxi prokázala statisticky signifikantní zlepšení oproti samotné RT, ale i oproti různým kombinacím režimů neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie ($p=0,026$ Log Rank), (obr. 68, 69). Neoadjuvantní CHT byla podávána v době před zavedením standardních postupů, pokud měl klinický onkolog subjektivní pocit dlouhé čekací doby na radioterapii, nicméně bylo prokázáno, že jakékoli jiné podání chemoterapie než konkomitantně s radioterapií vedlo ke zhoršeným léčebným výsledkům (obr. 70). Rovněž k podání adjuvantní CHT docházelo v historickém úvodu sledovaného souboru bez patrného příznivého vlivu na prognózu (obr. 70).

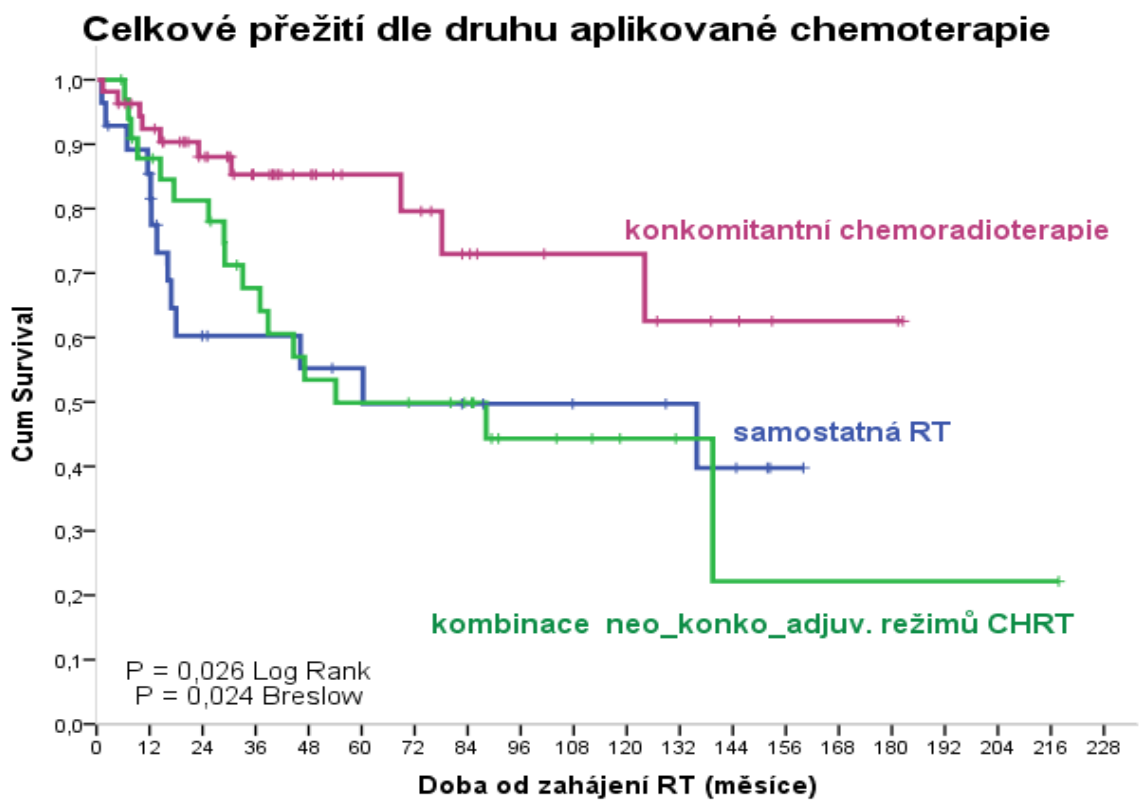
Obr. 68. Znázornění různých typů aplikované CHT a CHRT.



Obr. 69. Složení aplikované CHT a CHRT

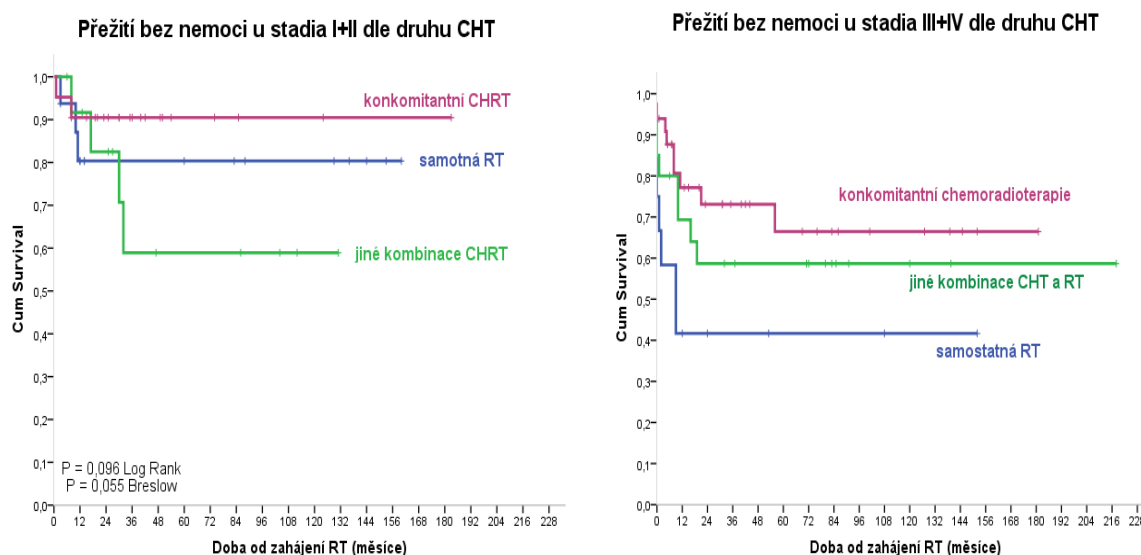


Obr. 70. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití dle složení aplikované CHT, RT a CHRT.

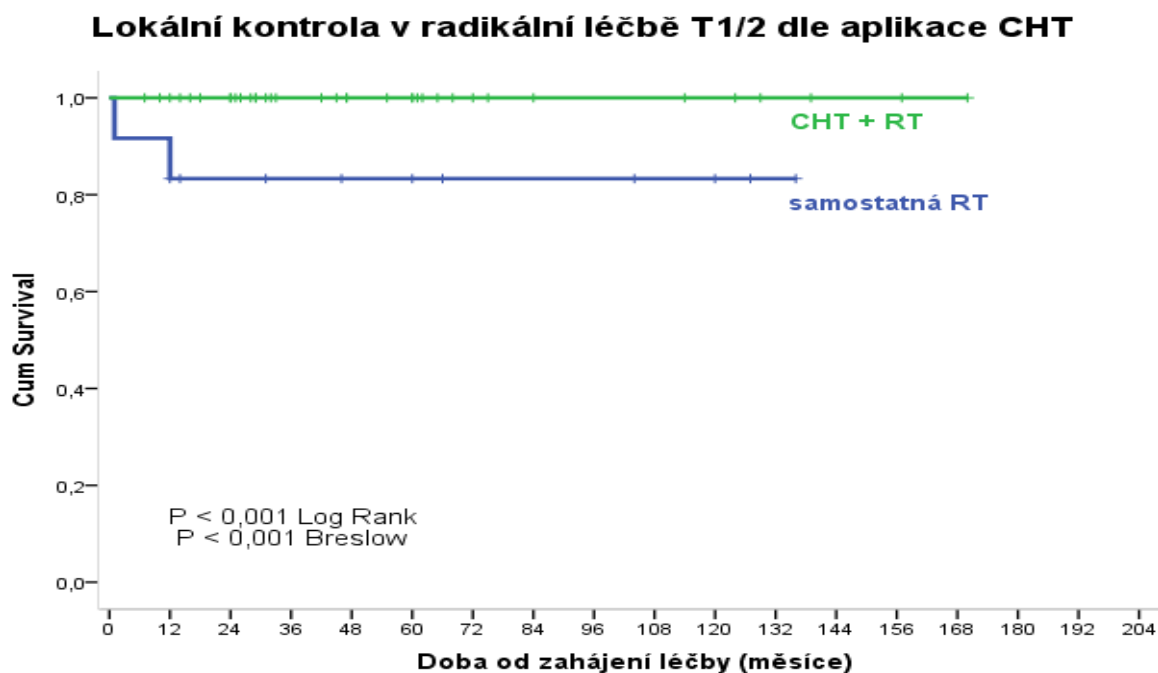


Příznivý vliv konkomitantní chemoradioterapie ve srovnání s neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií je v našem souboru patrný i u časných stadií (OS, DFS) – obr. 71a, b, obr. 72.

Obr. 71a, b. Kaplan-Meierova křivka přežití bez nemoci dle druhu aplikované CHT, RT a CHRT u stadií časných a lokálně pokročilých.



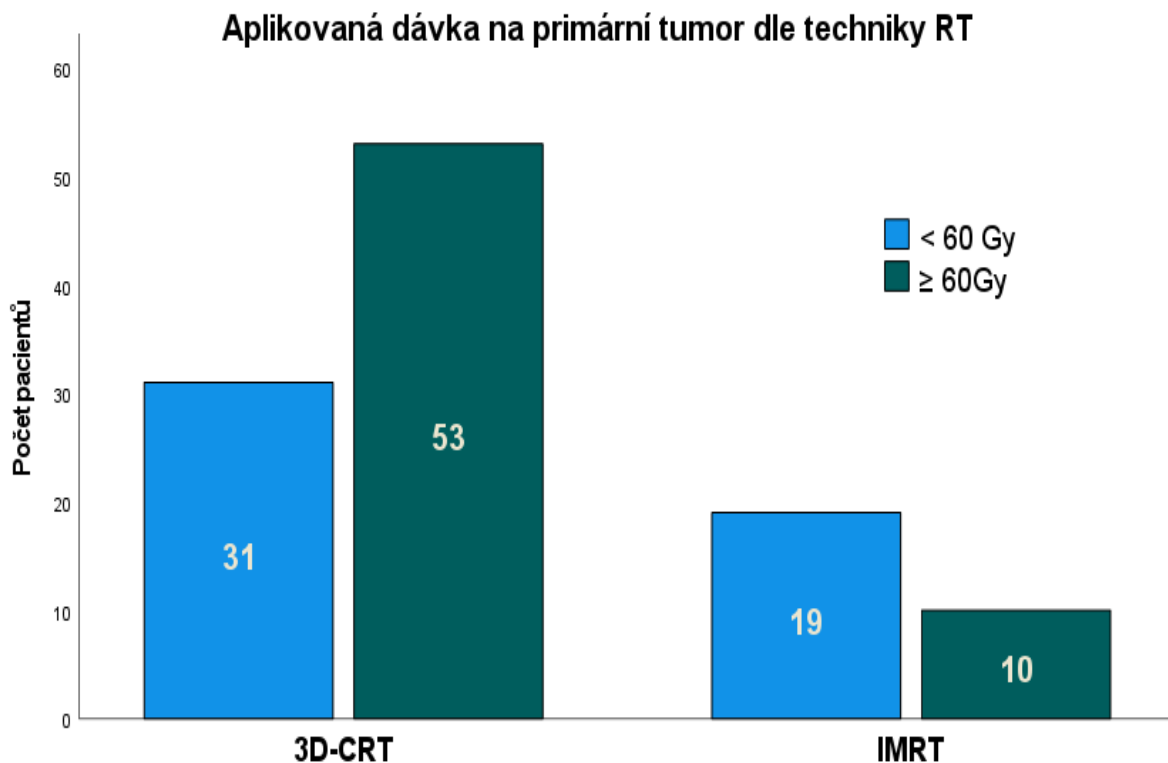
Obr. 72. Kaplan-Meierova křivka lokální kontroly u časných stadií T1/2 dle aplikované CHRT



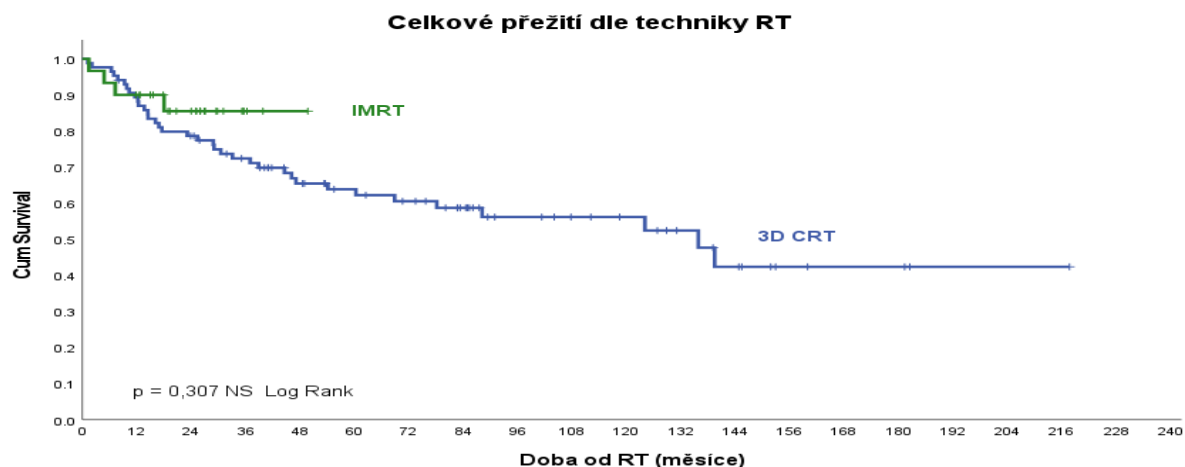
5.3.13 Hodnocení efektu techniky RT

V dlouhodobém zhodnocení výsledků léčby je u pacientů léčených technikou IMRT naznačeno nesignifikantně lepší celkové přežití (obr. 73). Užitá technika RT má vliv na výsledky léčby, což je způsobeno více faktory. Ve skupině léčené 3D-CRT byla nesignifikantně delší průměrná doba léčby teleterapií 48,8 dne (a včetně BRT 60,3 dne) a u IMRT skupiny 40,1 dne (včetně BRT 58,4 dny), přičemž delší režim RT může obecně významně přispívat k horším onkologickým výsledkům. Dle aplikace konkomitantní CHRT a stadia byly skupiny srovnatelné. Ve skupině léčené 3D CRT byla signifikantně častěji aplikována vyšší dávka (nad 60Gy) na oblast primárního nádoru (obr. 73), což je spojeno s vyšším výskytem pozdní poradiační reakce. Další faktory, které mohou pozitivně ovlivňovat výsledky léčby, patří vstupní PET/CT staging, který byl zaveden zhruba ve stejné době jako technika IMRT a může tak nepřímo přispívat k lepším výsledkům techniky IMRT (obr. 74).

Obr.73. Grafické srovnání aplikované dávky na primární tumor a ozařovací techniky, ve skupině 3D-CRT byla signifikantně častěji aplikována dávka nad 60 Gy ($p=0,007$; Fisherův exaktní test).



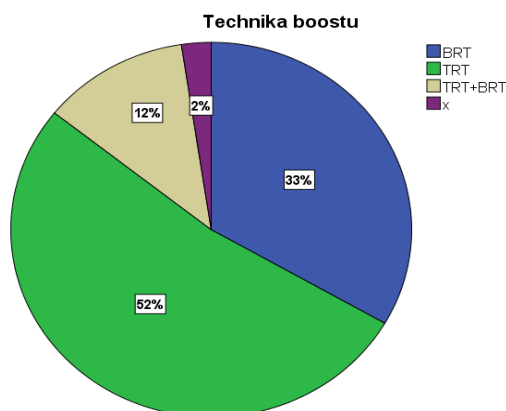
Obr. 74. Kaplan-Meierova křivka OS dle léčebné techniky RT, rozdíl není statisticky signifikantní.



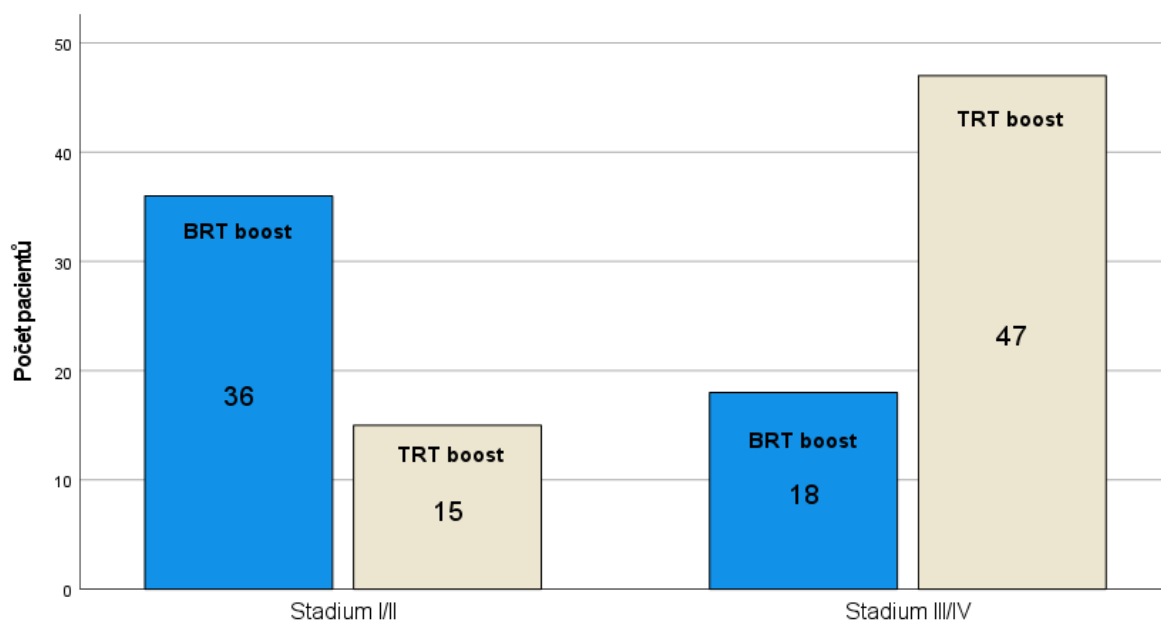
5.3.14 Hodnocení techniky boostu

Výběr optimální techniky boostu (brachyterapie nebo teleterapie) byl dán velikostí primárního nádoru a rozsahem postižení cirkumference análního kanálu. Brachyterapie (BRT) byla indikována u pacientů s nádory stadia T1/2, kde nádorové postižení zaujímal maximálně polovinu cirkumference. U pacientů s hraničně velkým postižením T3 nádorů byla indikace brachyterapie posouzena opětovně po dokončení zevní radioterapie. I u pacientů s malými primárními nádory a lymfadenopatií je brachyterapie primárního nádoru možná po dokončení zevní radioterapie s technikou IMRT-SIB s kurativní dávkou na uzliny. Boost technikou BRT byl v našem souboru aplikován u 33% pacientů, boost zevní radioterapií u 52%, kombinace zevní RT a BRT byla při aplikaci boostu použita u 12% pacientů a u 2% nebyl boost aplikován (obr. 75, 76).

Obr. 75. Graf poměrného zastoupení techniky boostu.

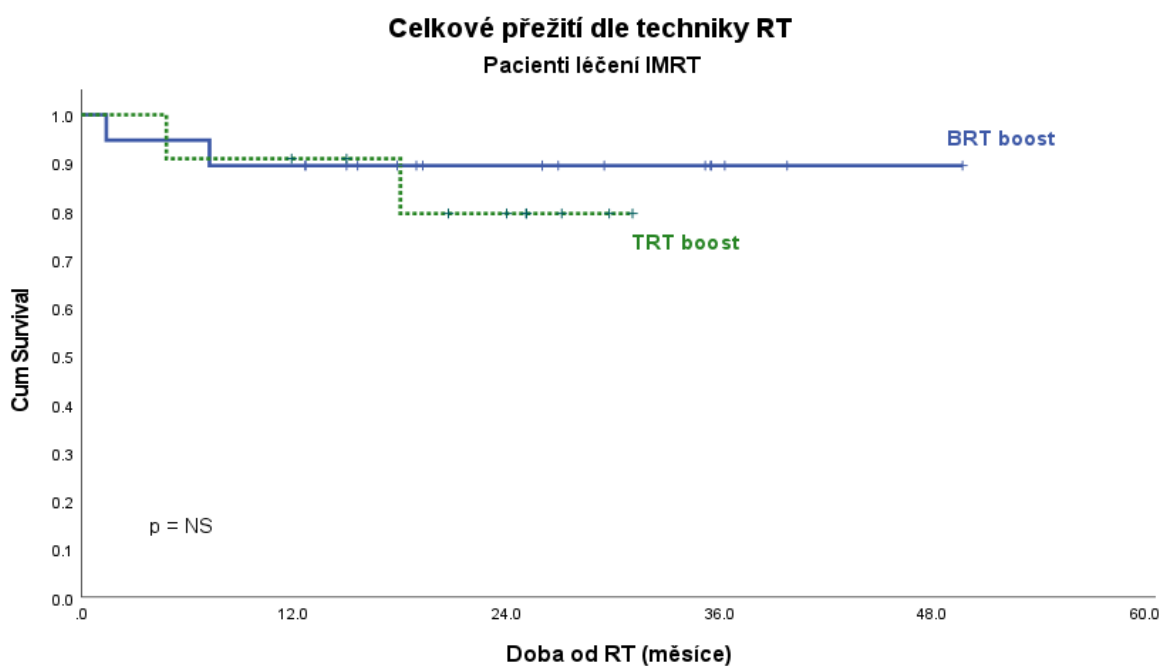


Obr. 76. Graf zastoupení technik boostu dle klinických stadií.

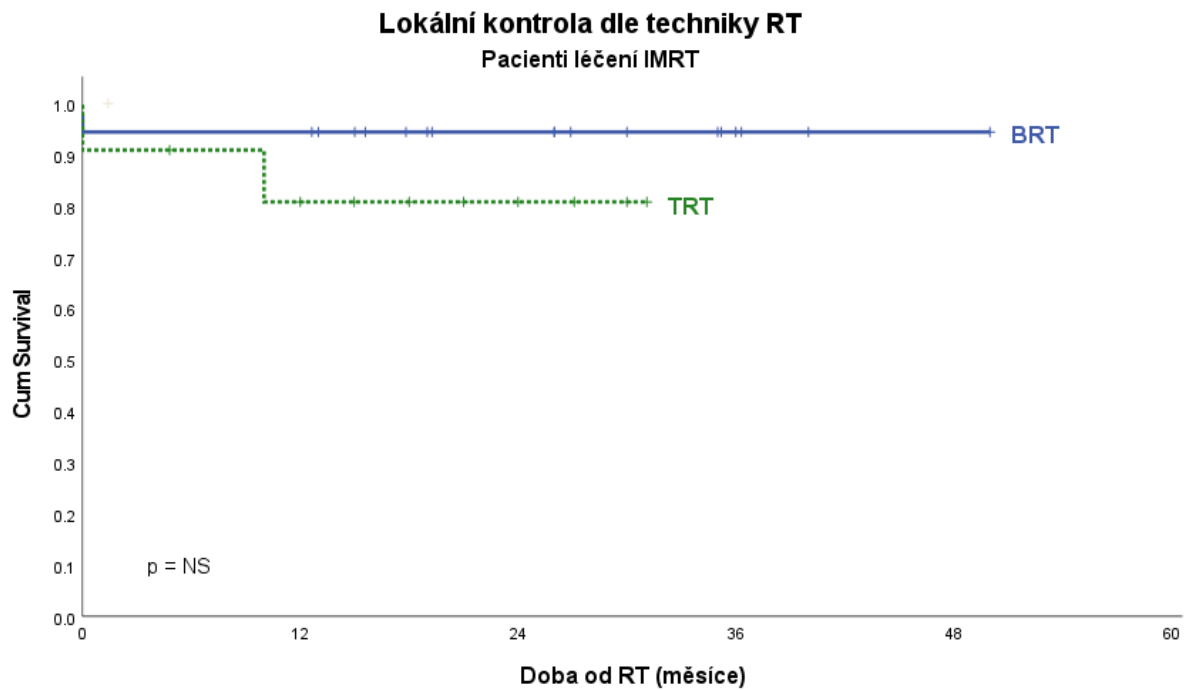


Lokální kontrola, přežití bez nemoci ani celkové přežití nebyly technikou boostu ovlivněny (obr. 77, 78, 79, 80) ani po rozdělení dle klinických stadií (obr. 81, 82, 83, 84, 85, 86).

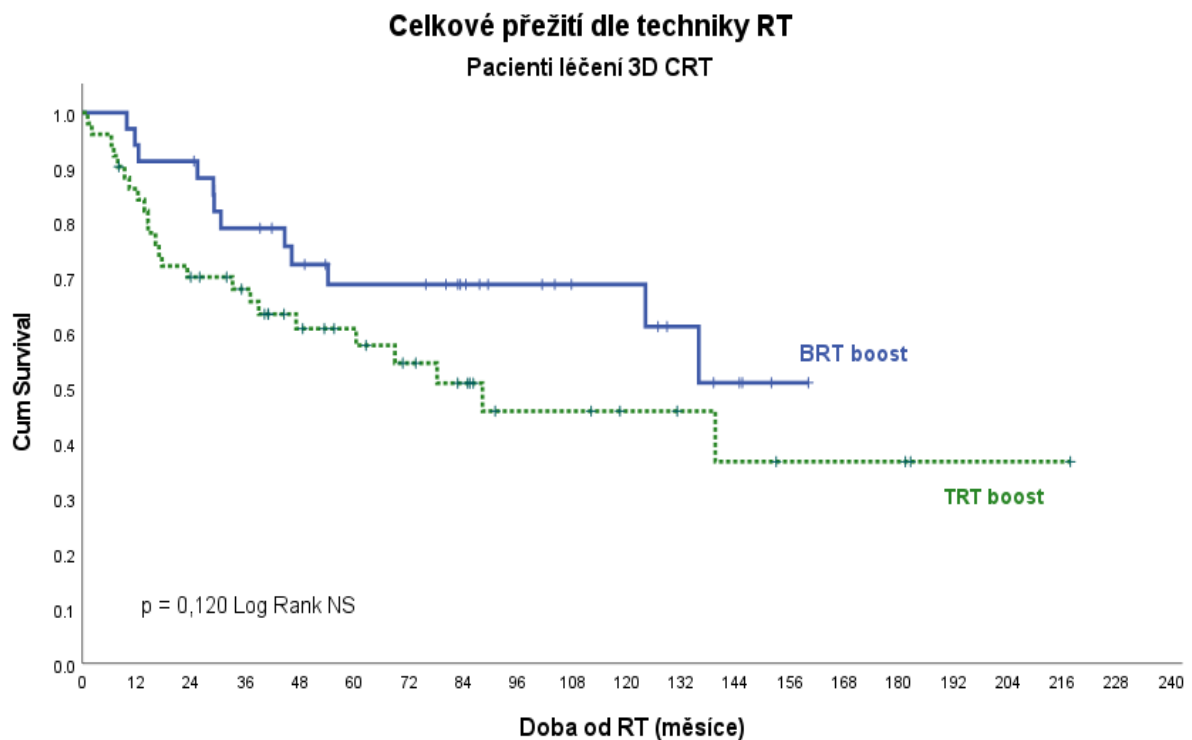
Obr. 77. Kaplan-Meierova křivka OS dle techniky boost u podskupiny pacientů léčených IMRT technikou.



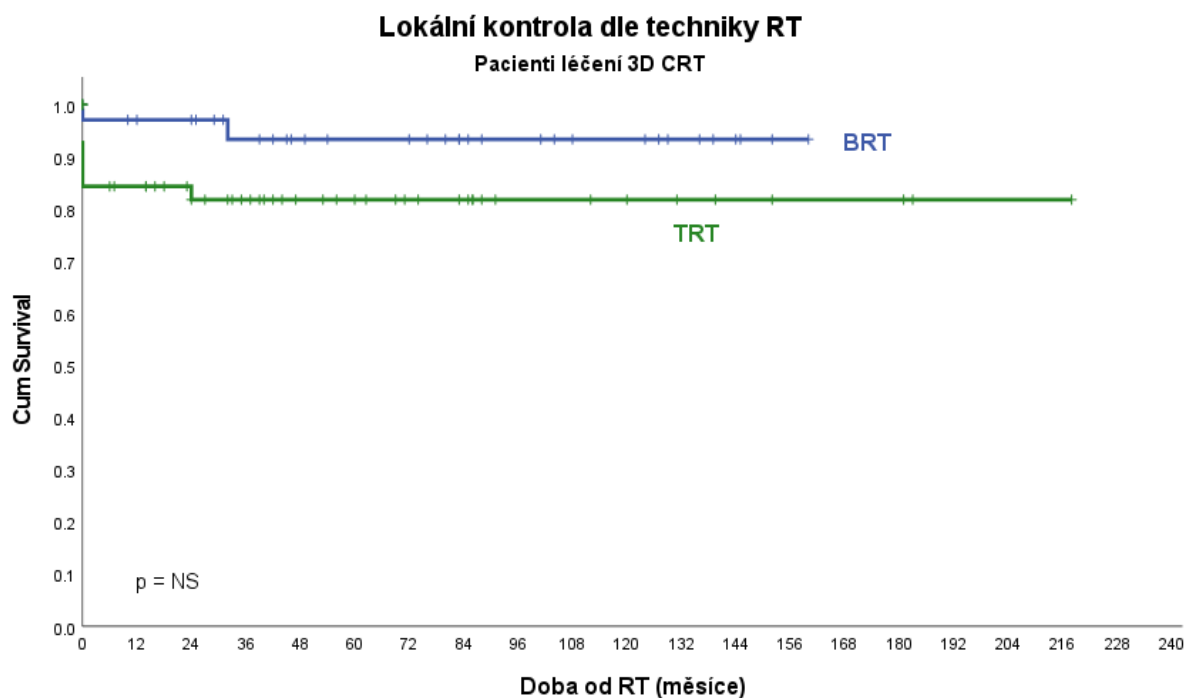
Obr. 78. Kaplan-Meierova křivka LC dle techniky boost u podskupiny pacientů léčených IMRT technikou.



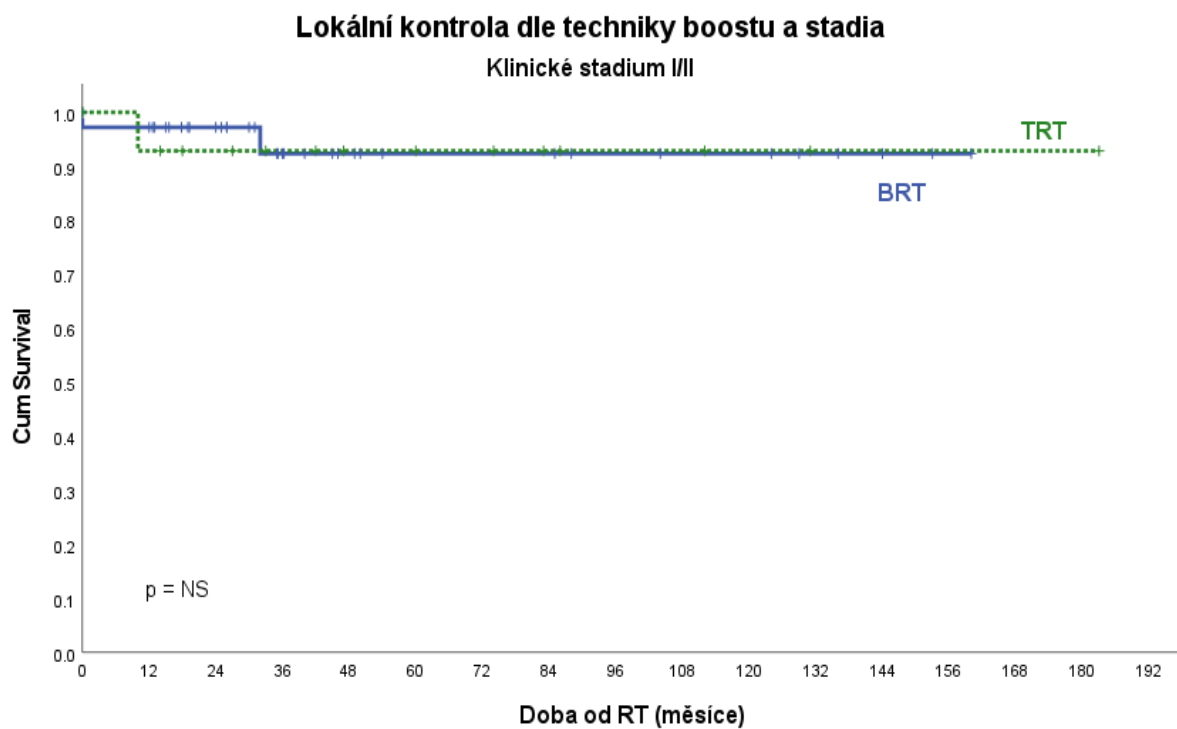
Obr. 79. Kaplan-Meierova křivka OS dle techniky boostu u podskupiny pacientů léčených 3D-CRT technikou.



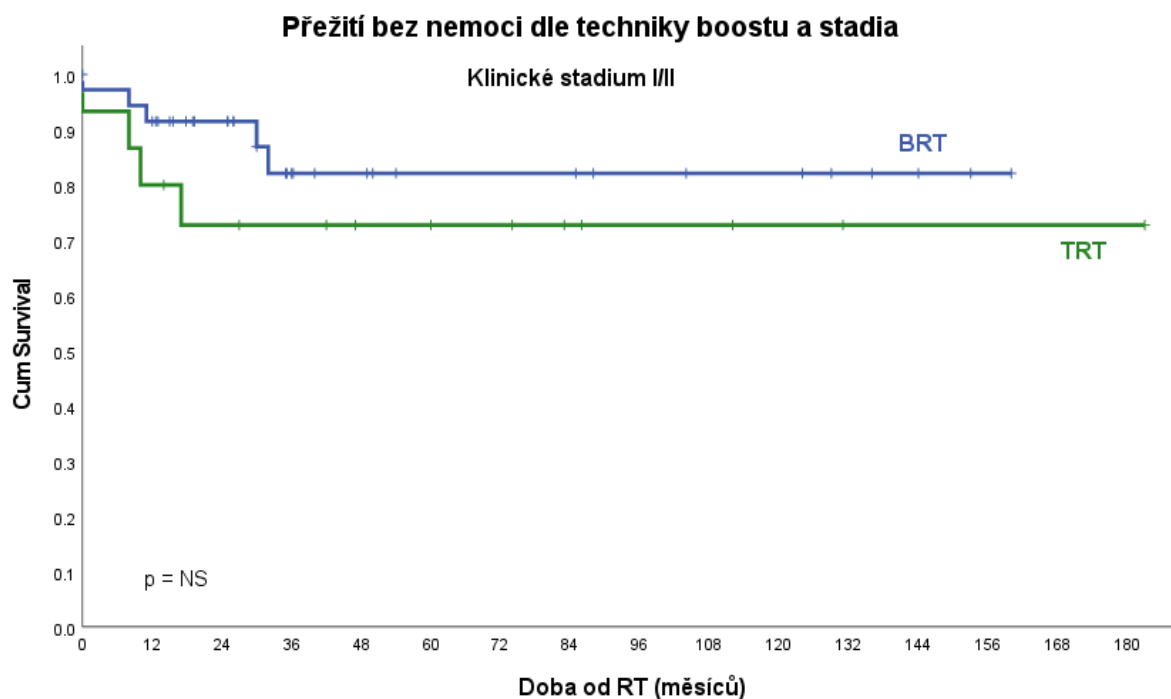
Obr. 80. Kaplan-Meierova křivka LC dle techniky boostu u podskupiny pacientů léčených 3D-CRT technikou.



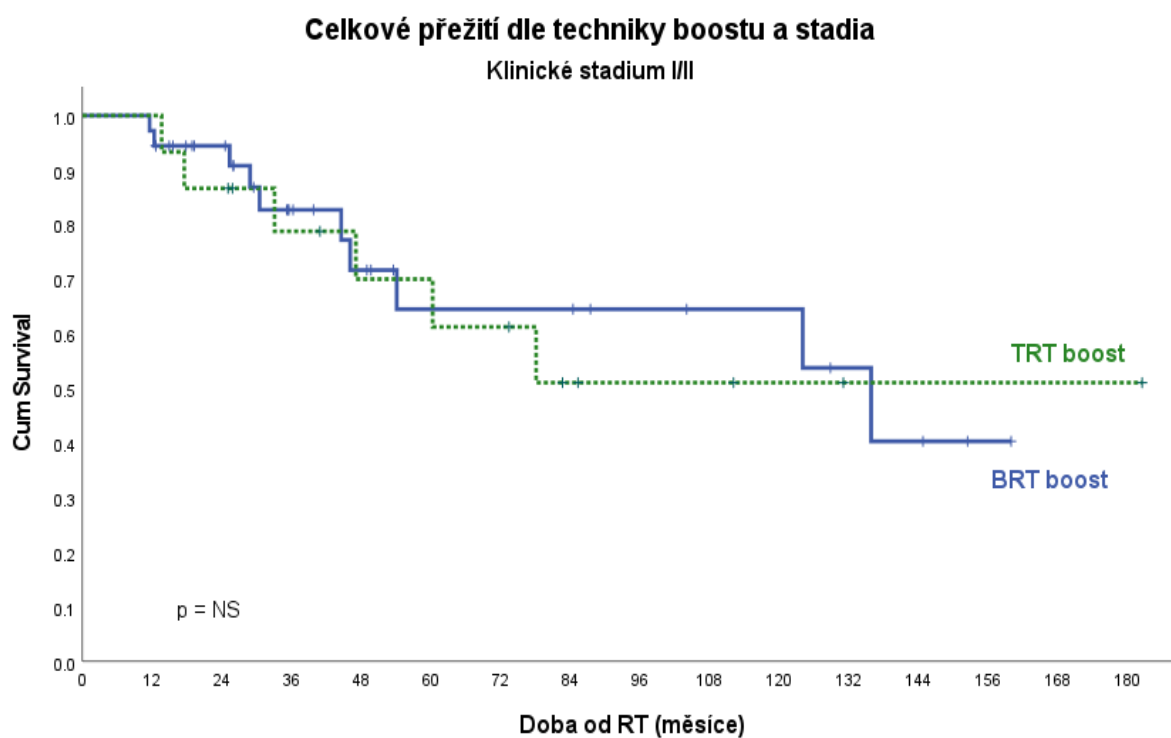
Obr. 81. Kaplan-Meierova křivka LC dle techniky boostu u podskupiny pacientů klinického stadia I a II.



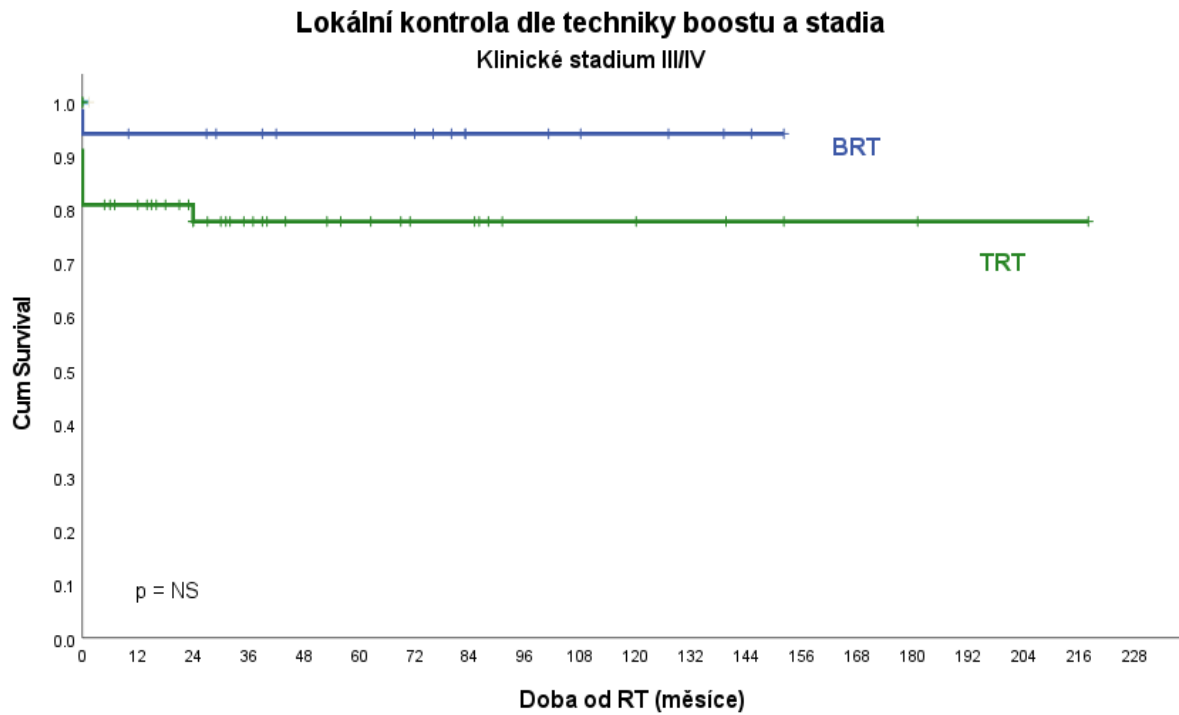
Obr. 82. Kaplan-Meierova křivka DFS dle techniky boostu u podskupiny pacientů klinického stadia I a II.



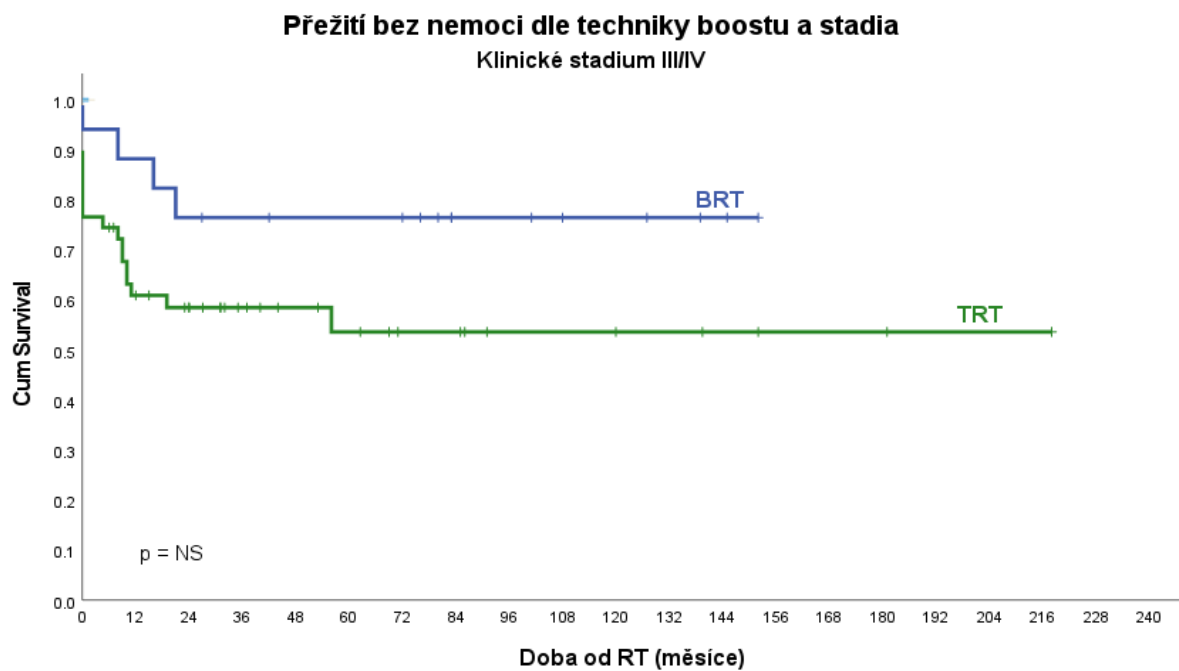
Obr. 83. Kaplan-Meierova křivka OS dle techniky boostu u podskupiny pacientů klinického stadia I a II.



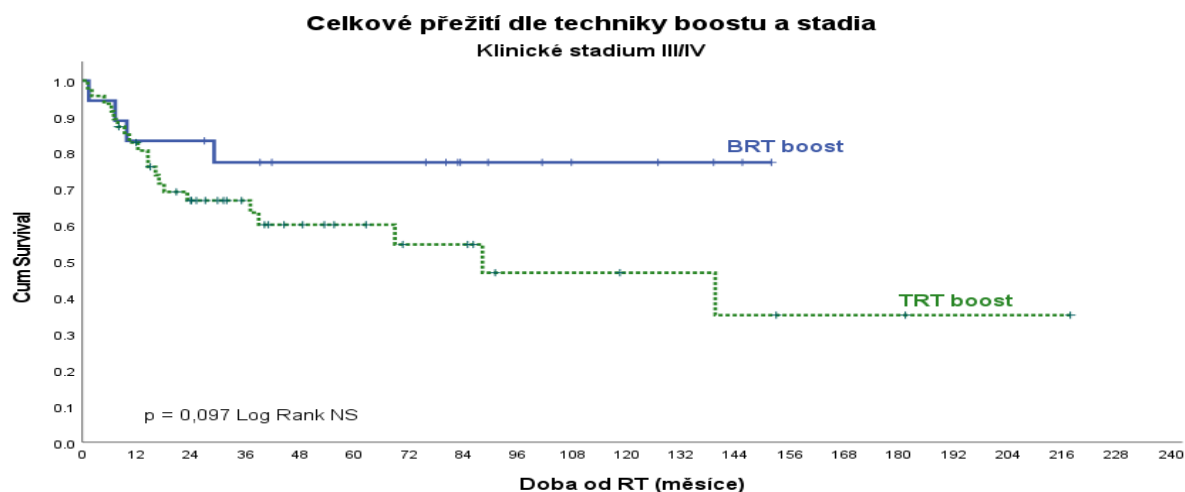
Obr. 84. Kaplan-Meierova křivka LC dle techniky boostu u podskupiny pacientů klinického stadia III a IV.



Obr. 85. Kaplan-Meierova křivka DFS dle techniky boostu u podskupiny pacientů klinického stadia III a IV.



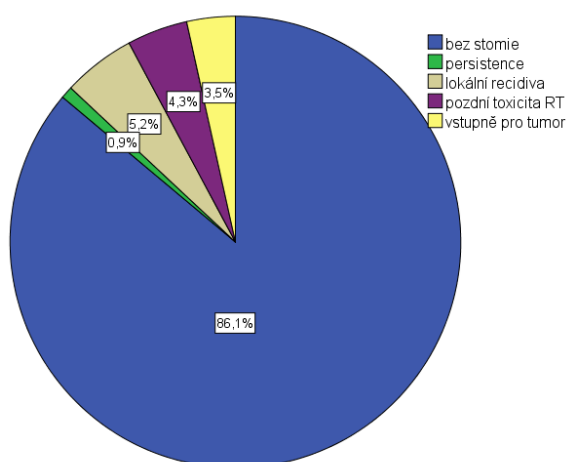
Obr. 86. Kaplan-Meierova křivka OS dle techniky boostu u podskupiny pacientů klinického stadia III a IV.



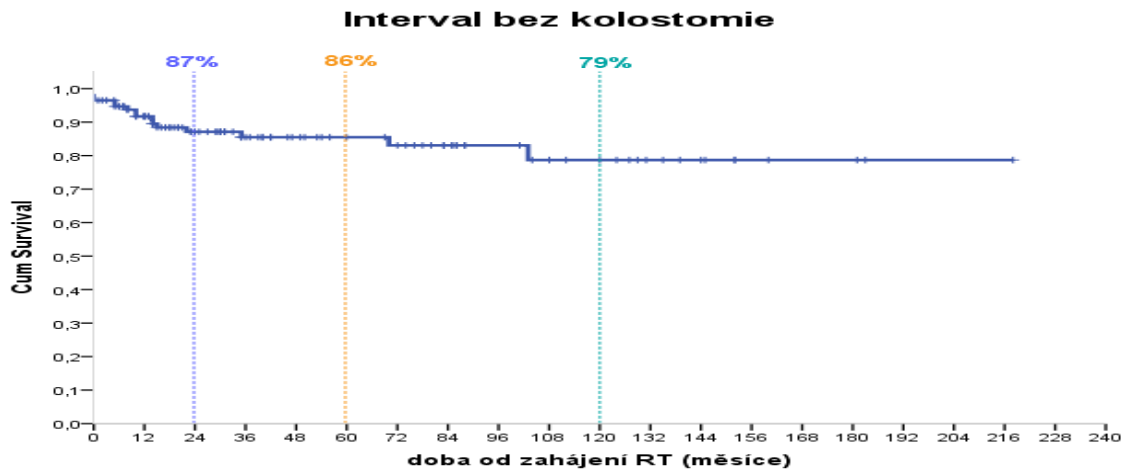
5.3.15 Kolostomie

Založení kolostomie bylo v našem souboru indikováno z více příčin a v různém načasování vzhledem k primární léčbě. Vstupně před léčbou byla důvodem převážně nádorová symptomatologie – porucha kontinuity pasáže GIT, pro niž přišlo s kolostomií k léčbě 3,5% pacientů. U žádného z nich nebylo již později zanoření stomie možné z důvodu destrukce a nefunkčnosti análního svěrače. Persistence tumoru nebo lokální recidiva s odstupem po léčbě byly důvodem k APR a založení stomie u 6,1% pacientů. Poslední podskupinou bylo 4,3% pacientů, jimž byla stomie založena pro pozdní toxicitu RT (nefunkční svěrač, bolest při defekaci) (obr. 87). V 5 letech bylo 86% pacientů bez stomie a v 10 letech 79% pacientů (obr. 88).

Obr. 87. Graf indikací založení kolostomie



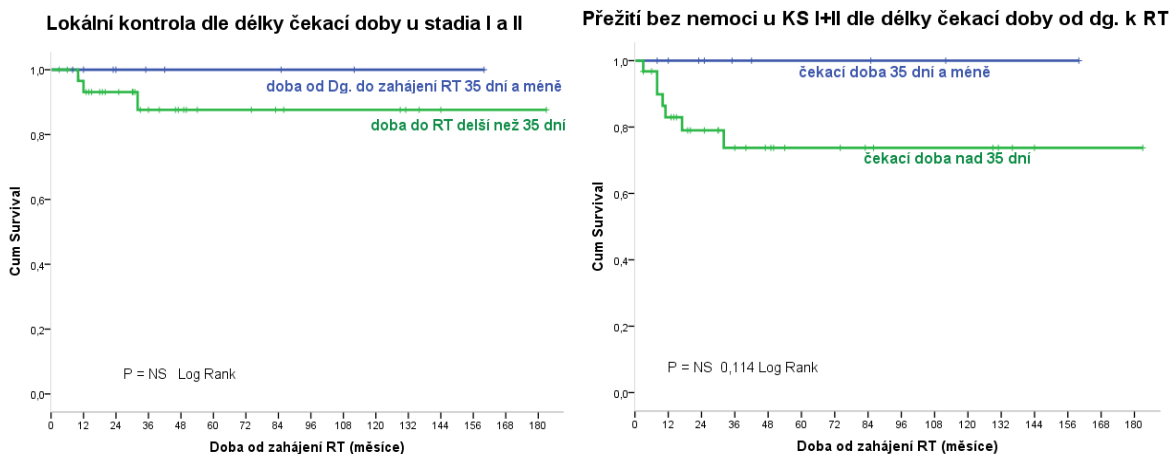
Obr. 88. Kaplan-Meierova křivka intervalu bez kolostomie.



5.3.16 Čekací doby

U spinocelulárních nádorů jiných lokalit byl popsán nepříznivý vliv prodloužující se čekací doby na zahájení chemoradioterapie. V našem souboru byl medián doby od diagnózy k zahájení RT 57 dní (17-156 dní). U některých pacientů byla dlouhá čekací doba dána odesláním k lokální excisi po biopsii a ke kurativní onkologické léčbě se pacienti dostavili po R1/2 resekci, většinou již s lokální recidivou onemocnění. Medián čekací doby se neliší mezi časnými stádii I+II a pokročilými stádii III+IV. V našem souboru jsme neprokázali statisticky významný vliv čekací doby na prognózu pacienta (obr. 89 a,b). Obecně má časový faktor menší prognostický význam ve srovnání např. s klinickým stadiem a nádorovým objemem.

Obr. 89 a, b. Kaplan-Meierova křivka lokální kontroly a přežití bez nemoci dle délky čekací doby u klinického stadia I a II, rozdílů nejsou statisticky signifikantní.

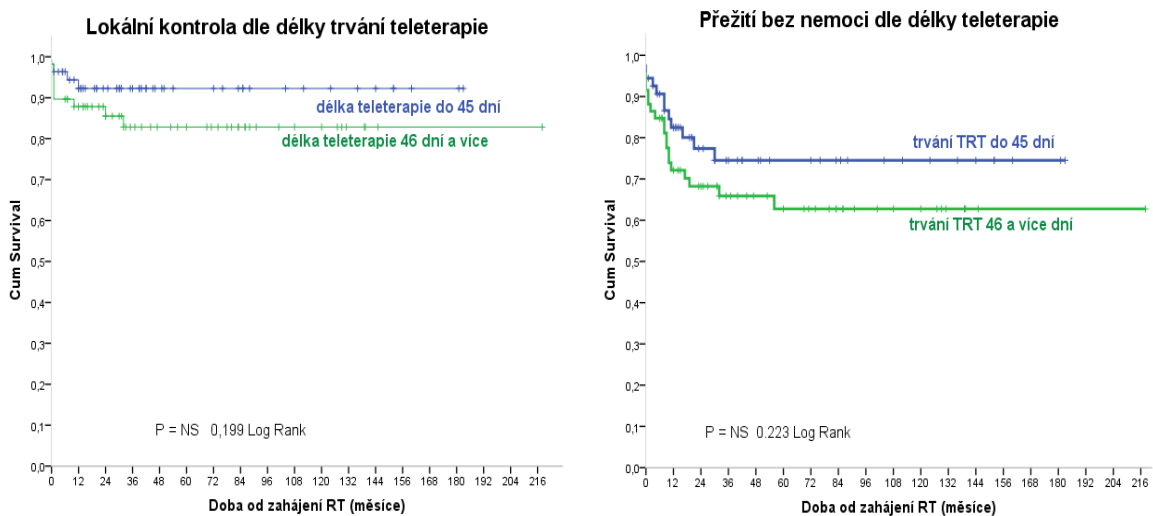


5.3.17 Délka ozařovací série

Délka celé ozařovací série (overall treatment time - OTT) v podskupině pacientů podstupujících boost brachyterapií činila v mediánu 56 dní (13-164 dní) - mezi ukončením zevní RT a zahájením BRT je typicky pauza 2 týdny. Délka OTT u pacientů, u nichž byl boost aplikován zevní radioterapií, byla RT kratší s mediánem 45 dní (28-151).

Nebyl zaznamenán rozdíl v přežití dle délky ozařovací série, zastoupení pacientů s nižším stadiem ve skupině s BRT boostem bylo vyšší než u skupiny s teleterapeutickým boostem. Kaplan-Meierova křivka naznačuje trend k lepšímu přežití u kratší doby TRT, nicméně malý počet pacientů, navzdory dlouhému sledování, neumožňuje dosáhnout hladin statistické signifikance (obr. 90a,b).

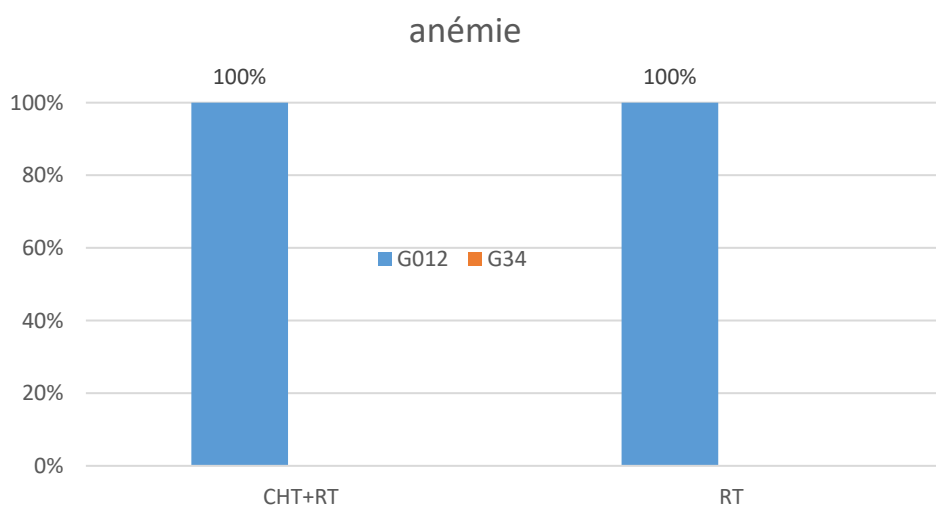
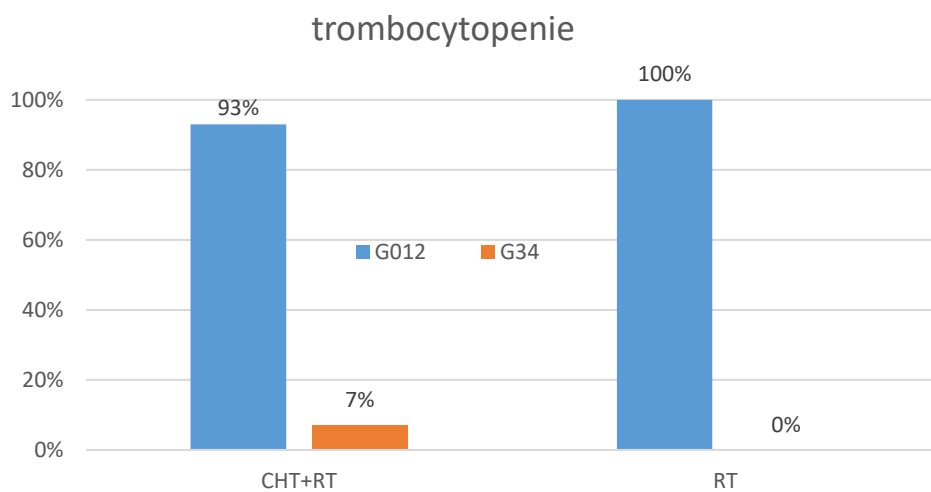
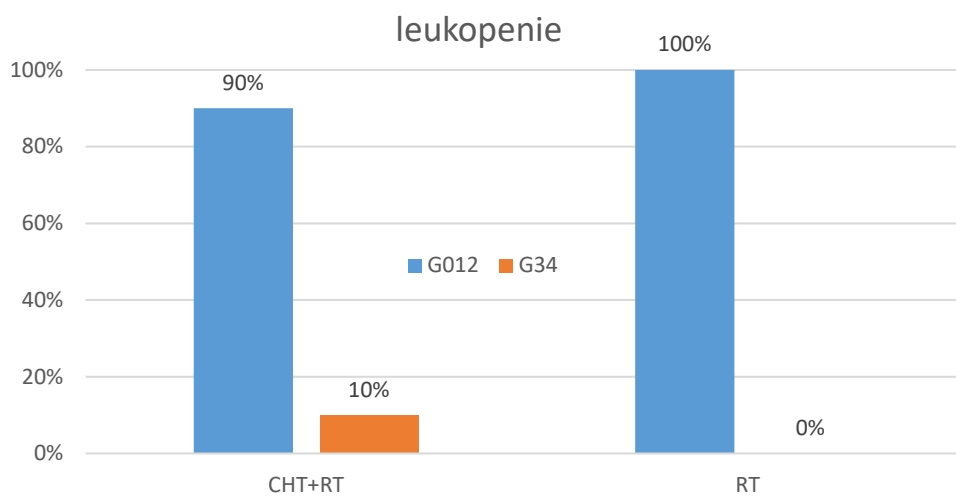
Obr. 90 a, b. Kaplan-Meierova křivka LC a DFS dle délky TRT, rozdíly nejsou statisticky signifikantní.



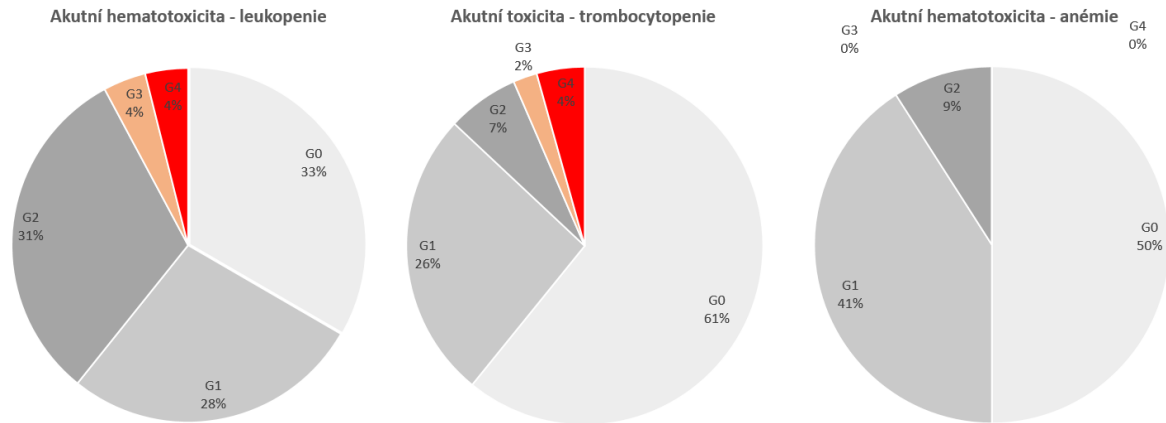
5.3.18 Akutní poradiační toxicita

Akutní poradiační reakce u ASCC zahrnuje nejčastěji kožní reakci, hematologickou toxicitu, gastrointestinální a genitourinární toxicitu. Výskyt akutní poradiační toxicity u CHRT byl očekávatelně vyšší než u samostatné RT (obr. 91 a,b,c; obr. 92 a,b,c).

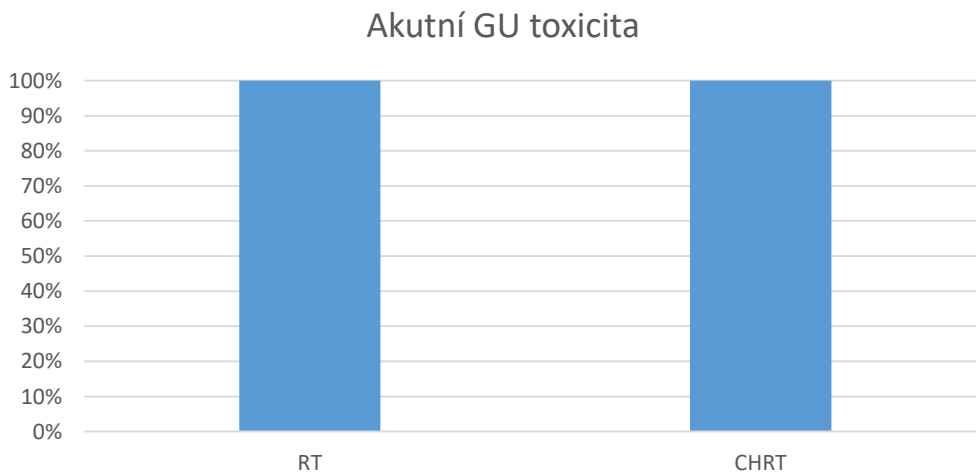
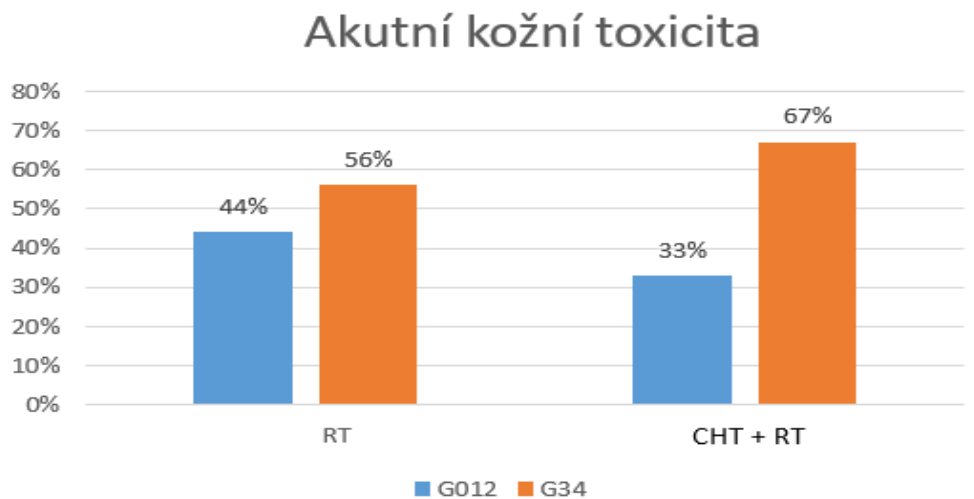
Obr. 91 a, b, c. Graf akutní hematologické toxicity při kurativní léčbě, srovnání výskytu dle RT a CHRT (dle RTOG).

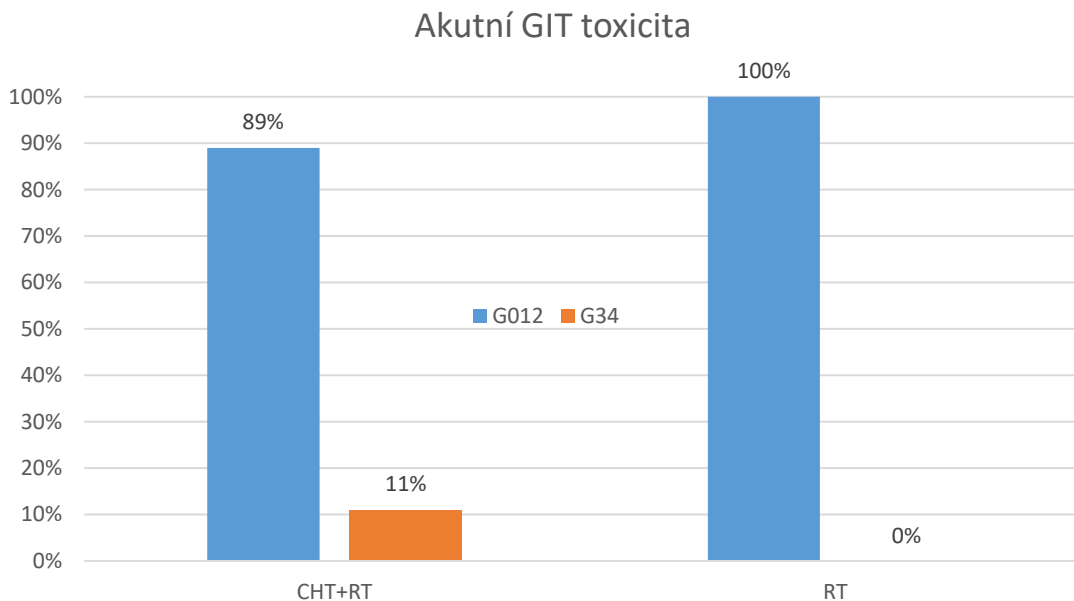


Obr. 92 a, b, c. Graf poměrného zastoupení stupňů akutní poradiační hematologické toxicity při kurativní léčbě CHRT (dle RTOG).

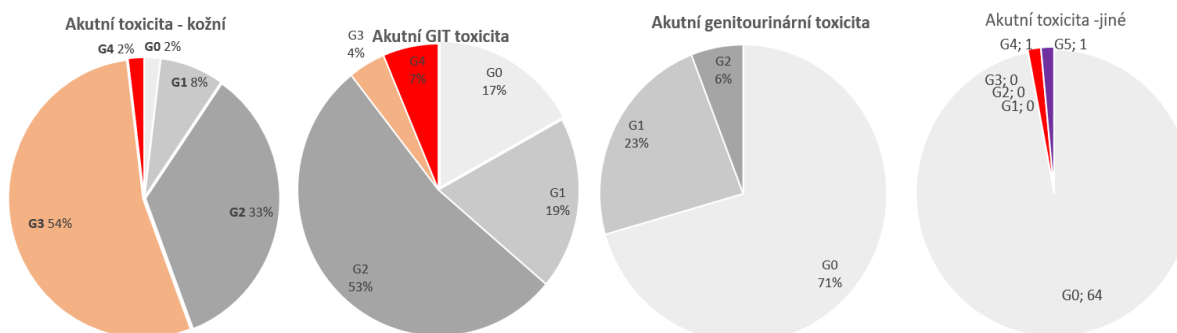


Obr. 93 a, b, c. Graf akutní poradiační kožní, genitourinární a gastrointestinální toxicity při kurativní léčbě, srovnání výskytu dle RT či CHRT (dle RTOG).





Obr. 94 a, b, c. Graf poměrného zastoupení stupňů akutní poradiační kožní, genitourinární a gastrointestinální toxicity při kurativní léčbě CHRT (dle RTOG).



Výskyt akutní poradiační toxicity byl narozdíl od prospektivního hodnocení v klinických studiích RTOG 0529 a RTOG 9811 v našem souboru zpracován z retrospektivních záznamů a spektrum závažné toxicity je poněkud odlišné. V našem souboru dominuje G3/4 kožní reakce v 67% pacientů s chemoradioterapií a naopak hematologická toxicita G3/4 je mírnější (v 17%). U 11% pacientů s CHRT se vyskytla závažná G3/4 toxicita. Nebyl zaznamenán výskyt G3/4 akutní genitourinární toxicity (tab. 16).

Tabulka 16. Srovnání akutní toxicity u kurativní CHRT ASCC (RTOG 0529, RTOG 9811, RAINSTORM a FNM)

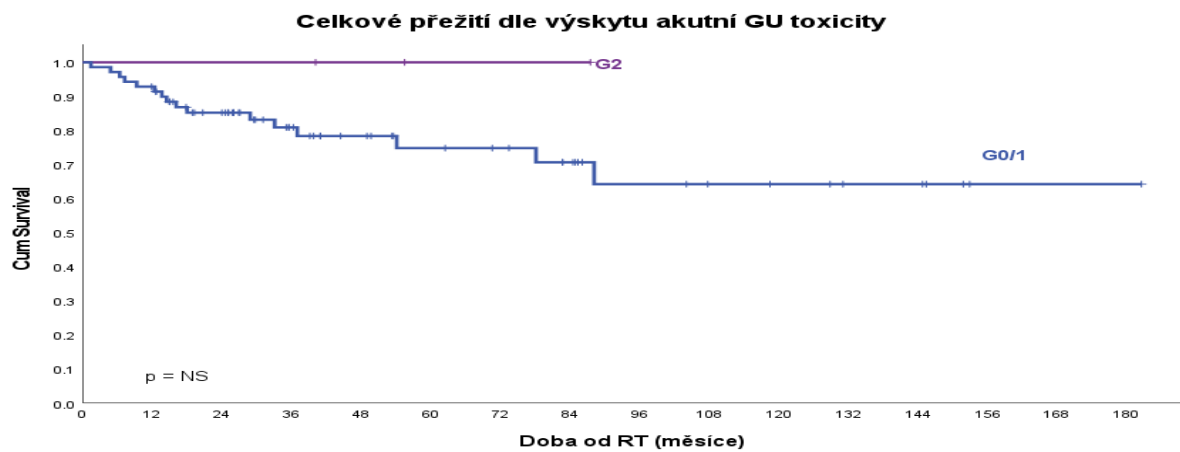
Akutní toxicita	RTOG 0529 IMRT	RTOG 9811 (rameno s CHRT) 3D	<i>p</i>	RAINSTORM IMRT	FNM 3D	Wo et al (protony)
G2+						
GIT	73%	73%	0,5	38,9%	64%	84%
GU	15%	20%	0,18	10,2%	6%	20%
Kožní	75%	83%	0,1	75,3%	90%	88%
Hematologická	73%	85%	0,032	21,5%	63%	64%
G3+						
GIT	21%	36%	0,008	6,6%	11%	36%
GU	2%	3%	0,32	0,5%	0%	4%
Kožní	23%	49%	<0,0001	25,6%	67%	24%
Hematologická	58%	62%	0,29	8,7%	17%	44%
Pozdní toxicita				RAINSTORM		
G3+						
GIT				1,8%		
GU				0,4%		
Kožní				0,5%		
Hematologická				NR		

5.3.19 Vztah přítomnosti poradiační toxicity a prognózy

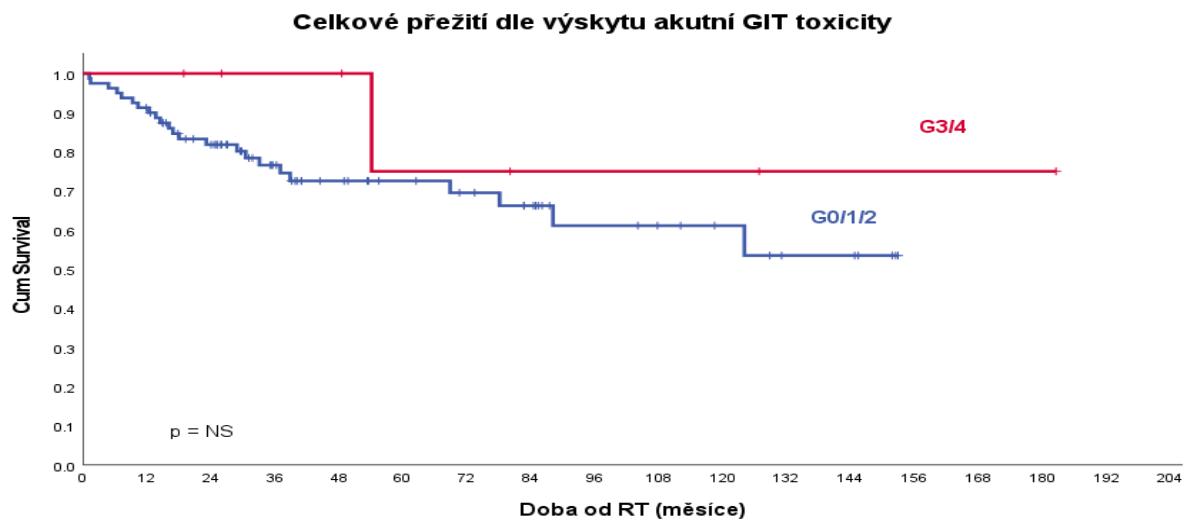
Historické publikace studií prokázaly, že vyšší akutní toxicita vedla k prodloužení léčby a následně k horším onkologickým výsledkům. Studie německých autorů v retrospektivní studii ale prokázala v multivariační analýze statisticky významnou asociaci vyšší akutní toxicity a lepších onkologických výsledků chemo/radioterapie u 223 pacientů s ASCC (kožní reakce, GIT toxicita a urocystitida \geq grade 3). Hematologická toxicita výsledky léčby neovlivňovala [Martin et al. 2020]. Přítomnost poradiační toxicity byla také v našem souboru spojena s lepšími onkologickými výsledky (obr. 95, 96, 97).

Jako vysvětlení se kromě vyšší intenzity léčebného režimu nabízí vztah mezi orgánovou radiosenzitivitou pacienta a tudíž i jeho nádoru u některých zárodečných mutací (ATM, geny skupiny Fanconiho anémie...), což může způsobit zvýšenou radiosenzitivitu nejen nádoru, ale i zdravých tkání [Ostendorf et al. 2015; DeWire et al. 2013]. Jiným vysvětlením je ovlivnění nádorového mikroprostředí v ozařované oblasti, kdy radioterapie může působit jako aktivátor imunitní odpovědi [Sharabi et al. 2015], spojené i se zvýšenou radiotoxicitou (podobně jako imunitní vedlejší účinky (irAE) během léčby checkpoint inhibitory, kdy lepší léčebná odpověď je spojená s vyšším výskytem vedlejších účinků) [Martin D et al. 2020].

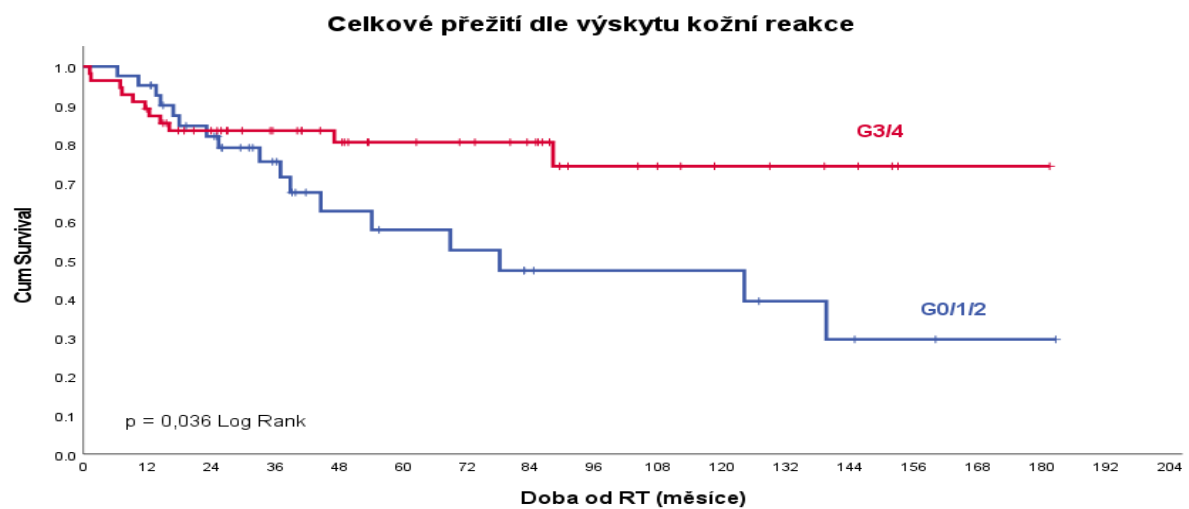
Obr. 95. Kaplan-Meierova křivka OS dle akutní genitourinární poradiační toxicity.



Obr. 96. Kaplan-Meierova křivka OS dle přítomnosti akutní poradiační GIT toxicity.

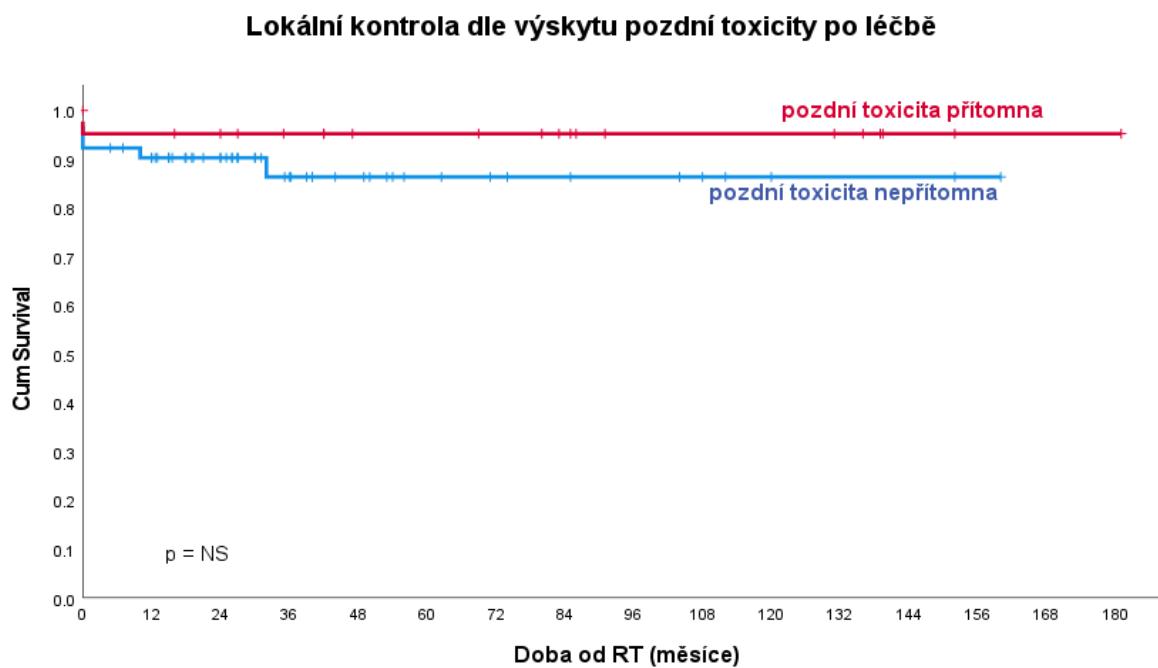


Obr. 97. Kaplan-Meierova křivka OS dle přítomnosti akutní kožní poradiační toxicity.

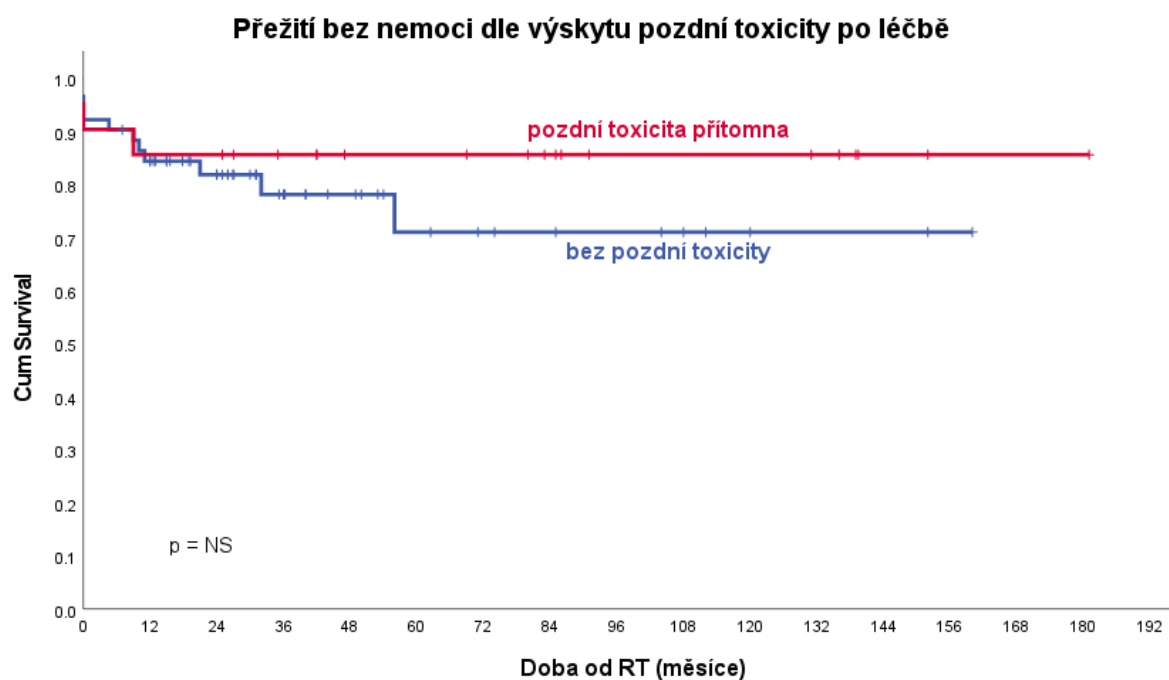


Výskyt pozdní toxicity (stenóza či fibróza análního kanálu) je spojen s trendem k lepší lokální kontrole a přežití bez nemoci, které nedosahuje statistické signifikance (obr. 98, 99, 100, 101).

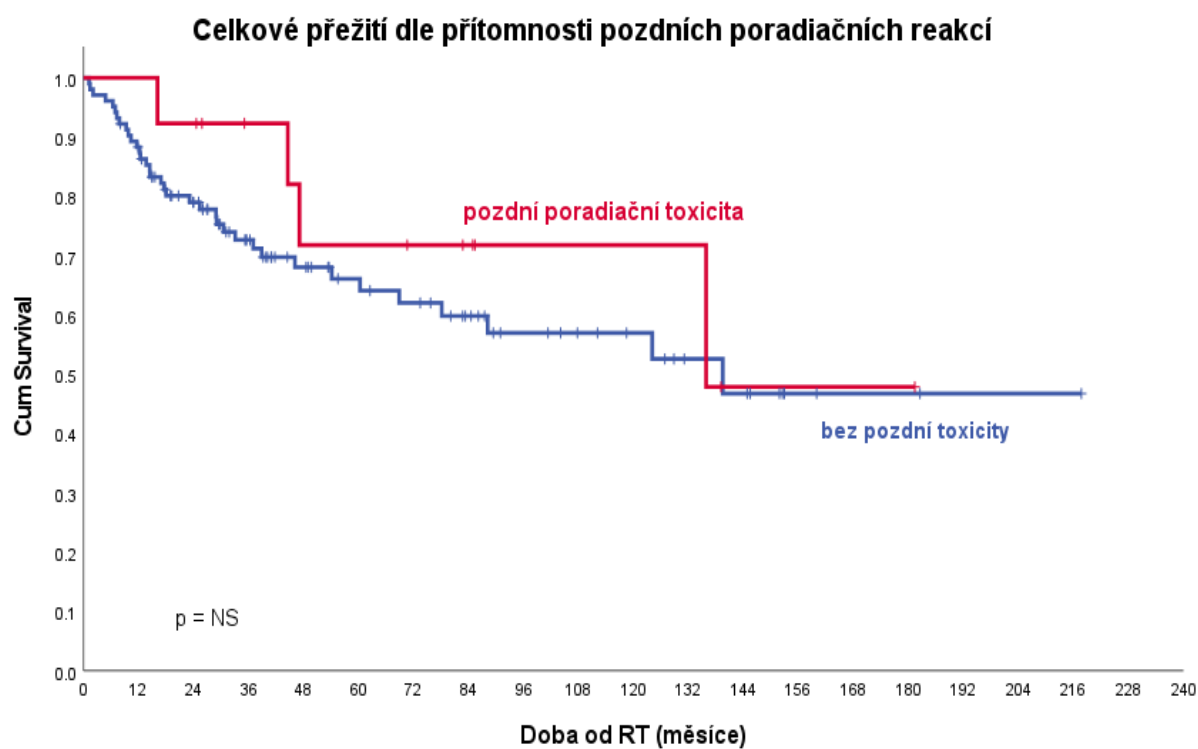
Obr. 98. Kaplan-Meierova křivka LC dle přítomnosti jakékoli pozdní poradiační toxicity.



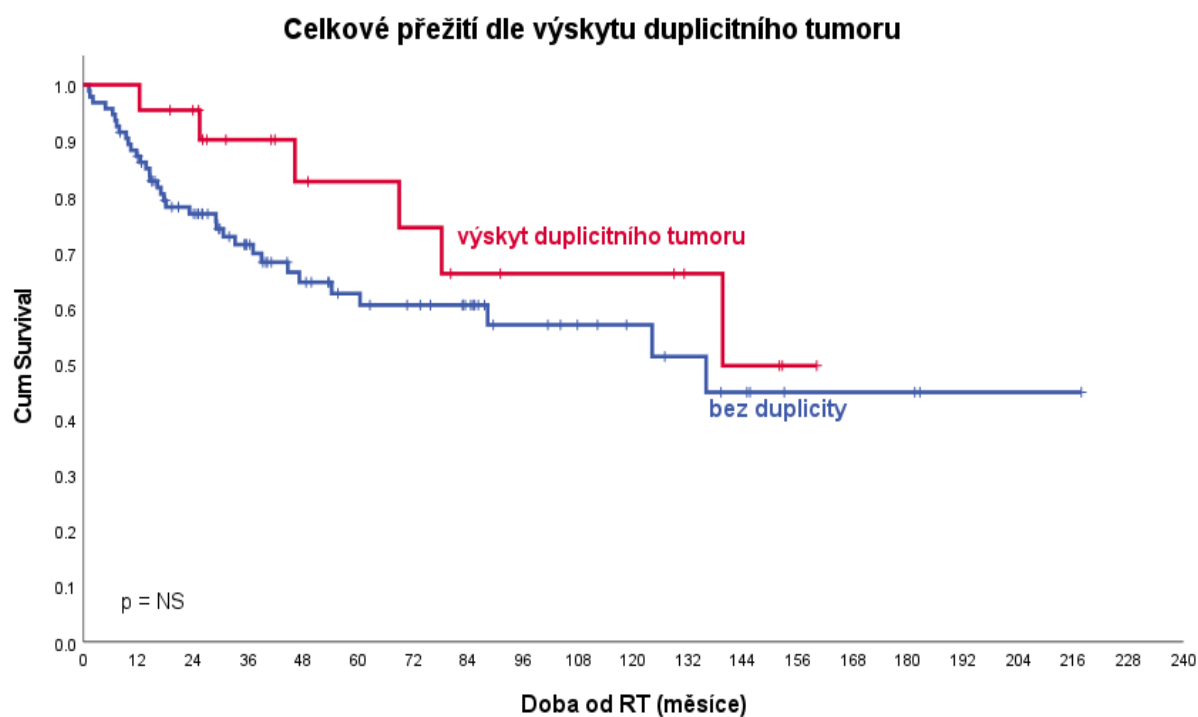
Obr. 99. Kaplan-Meierova křivka DFS dle přítomnosti jakékoli pozdní poradiační toxicity.



Obr. 100. Kaplan-Meierova křivka OS dle přítomnosti jakékoli pozdní poradiační toxicity.



Obr. 101. Kaplan-Meierova křivka OS dle výskytu duplicitního tumoru.



5.4 Soubor pacientů léčených technikou IMRT/VMAT – charakteristiky souboru a metodika

Druhý publikovaný hodnocený soubor zahrnoval skupinu 40 pacientů s ASCC léčených v době 2013-2019 technikou IMRT/VMAT na Onkologické klinice 2.LF UK a FN Motol s detailními daty k hematologické toxicitě a objemové závislosti PTV a dávce na kostní dřev jako rizikový orgán. Ženy tvoří 90% souboru, průměrný věk v době diagnózy je 65 let (47-81). Charakteristika souboru pacientů je uvedena v tabulce 17.

Tabulka 17. Charakteristika souboru pacientů s ASCC léčených technikou IMRT/VMAT.

Proměnná	Skupina	Počet (%) / Průměr (rozsah)
Věk v době dg. (roky)		64,9 (47-81)
Vstupní WHO performance status	0	22 (55 %)
	1	13 (33 %)
	≥2	5 (12 %)
Pohlaví	Muži	4 (10 %)
	Ženy	36 (90 %)
BMI	≤ 25 kg/m ²	24 (60 %)
	> 25 kg/m ²	16 (40 %)
Nikotinismus	Nekuřák	22 (55 %)
	Kuřák	11 (28 %)
	Neuvedeno	7 (17 %)
Histologický grading	G1/G2	19 (48 %)
	G3	13 (32 %)
	Neuvedeno	8 (20 %)
Histologický typ	Skvamózní	30 (75 %)
	Basaloidní	9 (23 %)
	Verukózní	1 (2 %)
Klinické stadium	I/II	24 (60 %)
	III/IV	16 (40 %)
Chemoterapie	Ne	13 (32 %)
	Ano	27 (68 %)
Počet cyklů CHT (MMC+5FU)	1	7 (26 %)
	2	20 (74 %)
Průměrná dávka na kostní dřev (Gy)	D _{mean}	28,4 (10,0-36,4)
Dávka D _{mean} na kostní dřev	< 27 Gy	10 (25 %)
	≥ 27 Gy	30 (75 %)
Průměrná dávka (Gy) na PTV		51,2 (44-66)
Délka ozařovací série (dny)		39,4 (30-53)

Staging byl proveden pomocí fyzikálního vyšetření, endoskopických metod (anoskopie, rektoskopie či koloskopie) a pomocí FDG-PET/CT. Všichni pacienti byli reklasifikováni dle 8. vydání TNM klasifikace (UICC 2017).

U 68% pacientů (většinou do 70 let, bez komorbidit) byla podána chemoterapie s mitomycinem C (10mg/m² i.v. den 1. a 29.) a 5-fluorouracilem (1000 mg/m² c.i.v. den 1.-5.).

Plánovací CT bylo provedeno v supinační poloze. GTV bylo definováno na základě klinického a endoskopického nálezu a dále pomocí fúze s diagnostickým PET/CT. Průměrná aplikovaná dávka na oblast primárního tumoru ze zevní radioterapie byla 51,2 Gy (45-64 Gy). Dávky na uzlinové oblasti u cN0 onemocnění byly odstupňovány 30,6-45 Gy v souladu s protokolem RTOG 9811 studie [Ajani et al. 2008]. Určení uzlinového CTV bylo stanoveno dle australsijských doporučení AGITG [Ng et al. 2012]. U cN1 onemocnění byla na oblast postižených uzlin dle PET/CT s 5mm lemem aplikována dávka 50-60Gy dle velikosti, lokalizace uzlin a blízkosti rizikových orgánů a na zbývající PET negativní uzlinové oblasti 45Gy. Plánovací cílový objem (PTV) byl vytvořen přidáním 7 mm k CTV (tab. 18). Byla preferována technika simultánního integrovaného boostu a denní verifikace IGRT. U 55% pacientů byl aplikován boost formou intersticiální brachyterapie při postižení méně než poloviny circumference análního kanálu u nádorů cT1-cT2, případně po regresi menších cT3 tumorů (2x 5 Gy v rozmezí 8 dní s odstupem 2 týdny od ukončení zevní radioterapie). Při plánování zevní radioterapie byly užity následující dávkově-limitní parametry pro optimalizaci: 98% PTV obdrží ≥ 95 % předepsané dávky; „bowel bag“ byl konturován jako peritoneální kavita s parametry V45 Gy <195 cm³ a V50 Gy <50 cm³, močový měchýř s parametrem V50 Gy <50 % a hlavice femurů V50 <5 %. Přijatelná dávka na zevní genitál byla stanovena $D_{\text{mean}} < 30$ Gy u žen a $D_{\text{mean}} < 20$ Gy u mužů (tab. 19, 20).

Tabulka 18. Cílové objemy při radikální RT pro ASCC (dle doporučení AAPM TG263).

GTVp – primární tumor, na CT viditelný primární tumor či kontrastně označený klinicky viditelný tumor
GTVn – na CT viditelná či kontrastně označená klinicky hmatná lymfadenopatie
CTV_Low – spádové lymfatické uzliny a oblasti: inguinální, zevní a vnitřní ilické, obturatorové, presakrální, společné ilické LU, ischiorektální fossa, distální část rekta s mesorektem (dolních 5cm mesorekta nad nádor u menších nádorů s N0, celé mesorectum u N1 a větších tumorů, u nádorů rostoucích z anu kranálně do rekta min. 5 cm mesorekta nad horní okraj tumoru)
CTV_Mid - CTV_Low zkrácený kranálně po úroveň dolního okraje SI skloubení (mimo inguinální LU a společné ilické LU)
CTV_High - GTVp + 1 cm (pokud je okraj tumoru nejistý 2 cm lem); GTVn + 0,5-1 cm
PTV Low - CTV_Low + 0,7 cm
PTV Mid - CTV_Mid + 0,7 cm
PTV High - CTV_High + 0,7 cm

Tabulka 19. Definice konturace OaR v plánovacím systému, názvy OaR dle AAPM TG263.

Bladder (Močový měchýř) - zevní okraj stěny močového měchýře
BoneMarrow (Kostní dřev) - zevní okraj skeletu od L5 po sedací hrboly včetně proximálních femurů
BowelBag (Tenké + tlusté střevo) - konturace celého peritoneálního prostor
Femur_Head_L/R (Hlavice femuru levá, pravá) - konturováno jako samotná hlavice femuru
Genital_Ext (Zevní genitál) - u mužů penis a scrotum; u žen clitoris, labia majora a minora; horní hranice u obou pohlaví střed symfýzy) [Brooks et al. 2015]
Prosthesis_L/R (TEP kyčle) - hlavice, dřík + rtg kontrastní jamka – v úrovni PTV

Tabulka 20. Doporučené dávkově limitní parametry rizikových orgánů (OaR) při normofrakcionované RT (dle AAPM TG263).

Bladder: $D_{\text{mean}} < 40 \text{ Gy}$, $V_{50} < 25\text{-}35 \text{ cm}^3$, vhodné nižší dávky - $V_{50\text{Gy}} < 5\%$, $V_{40\text{Gy}} < 35\%$, $V_{35\text{Gy}} < 50\%$ (Kachnic, RTOG 0529)
BoneMarrow: $D_{\text{mean}} < 22,5 \text{ Gy} = 5\%$ riziko hematotoxicity G3; $D_{\text{mean}} < 25 \text{ Gy} = 10\%$ riziko HT G3, $D_{\text{mean}} 27,5 \text{ Gy} = 20\%$ riziko, $D_{\text{mean}} 31 \text{ Gy} = 40\%$ riziko G3 hematotoxicity (Bazan JG, IJROBP 2012, 84(3): 700-706) - lopaty kostí kyčelních: $V_{50} < 5\%$, $V_{40} < 35\%$, $V_{30} < 50\%$ (Kachnic, RTOG 0529)
BowelBag $V_{40} < 250 \text{ cm}^3$, $V_{45} < 195 \text{ cm}^3$, $V_{50\text{Gy}} < 50 \text{ cm}^3$
Femur_Head L/R - $V_{50\text{Gy}} < 5\%$; $V_{45\text{Gy}} < 10\%$, $D_{\text{max}} (2\text{cm}^3) < 50 \text{ Gy}$; $V_{30\text{Gy}} < 15\%$ (Kachnic, RTOG 0529)
Genital_Ext (Zevní genitál) - $D_{\text{mean}} < 30 \text{ Gy}$ ženy, $D_{\text{mean}} < 20 \text{ Gy}$ muži; $V_{40\text{Gy}} < 5\%$, $V_{30\text{Gy}} < 35\%$, $V_{20\text{Gy}} < 50\%$ (Kachnic, RTOG 0529)
Prosthesis_L/R - $V_{25} < 20\%$, $D_{\text{mean}} < 15\text{Gy}$ (ideálně $D_{\text{mean}} < 7 \text{ Gy}$, $V_{10 \text{ Gy}} < 10\%$)

Akutní hematologická toxicita byla hodnocena jako nejhorší nález v krevním obraze během chemoradioterapie/radioterapie do 6 týdnů po ukončení CHRT/RT (CTCAE verze 5.0).

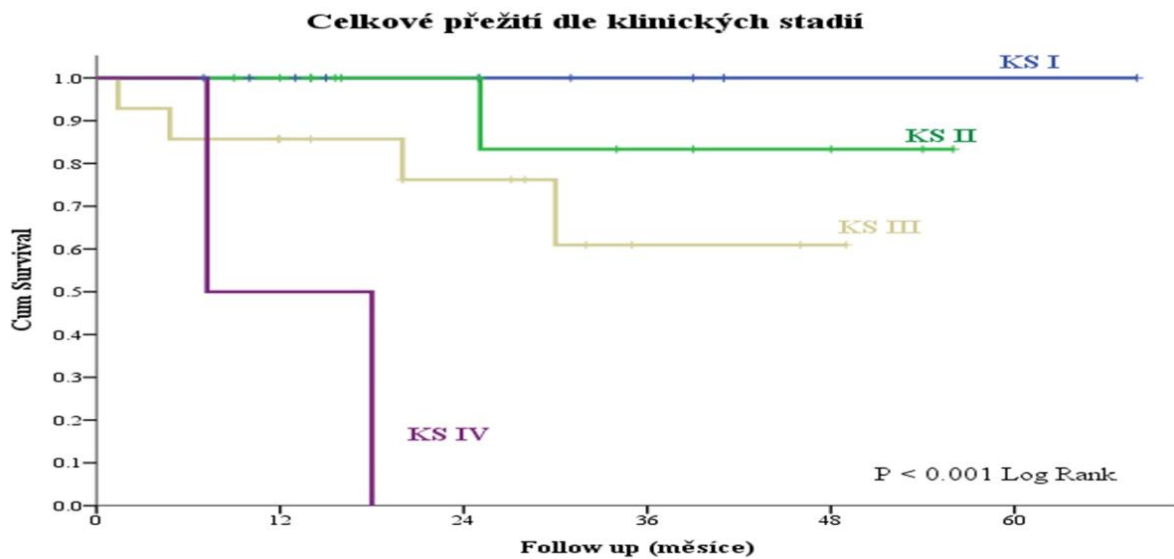
Kostní dřev byla konturována zpětně u všech pacientů v plánovacím systému Eclipse (Varian, USA) jako zevní okraj kompakty skeletu pánve distálně od L4/5 pod sedací hrboly včetně proximálních femurů (1cm pod dolní okraj PTV). Při léčbě nebyla použita žádná optimalizace na kostní dřev.

Pacienti po ukončení radioterapie byli sledováni týdně do odeznění akutní poradiační reakce a dále ve 3 a 6 měsících od ukončení radioterapie, kdy byla definitivně zhodnocena léčebná odpověď. Pozdní hematologická toxicita (CTCAE verze 5.0) byla hodnocena nejdříve 3 měsíce po ukončení RT. Při kompletní remisi bylo dále sledování prováděno v intervalu 3 měsíců první 2 roky a dále do 5 let od léčby po 6 měsících a později 1x ročně.

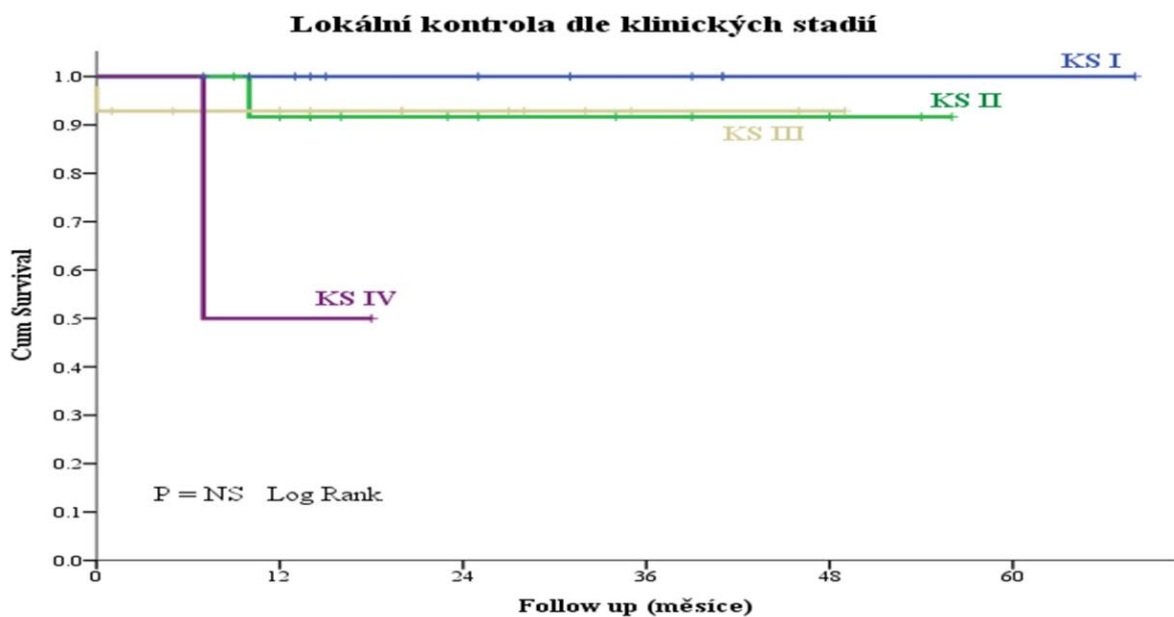
5.4.1 Výsledky léčby IMRT/VMAT

Medián sledování pacientů byl 23 měsíců (od radioterapie do poslední kontroly nebo úmrtí pacienta). Celkové přežití v 1, 2 a 5 letech bylo 92 %, 84 % a 74 %, průměrné očekávané přežití 55 měsíců (medián nedosažen), (obr. 102).

Obr. 102. Kaplan-Meierova křivka OS dle klinických stadií u pacientů s ASCC léčených IMRT/VMAT v letech 2013-2019.



Obr. 103. Kaplan-Meierova analýza LC dle klinických stadií SCC při léčbě IMRT/VMAT v letech 2013-2019.

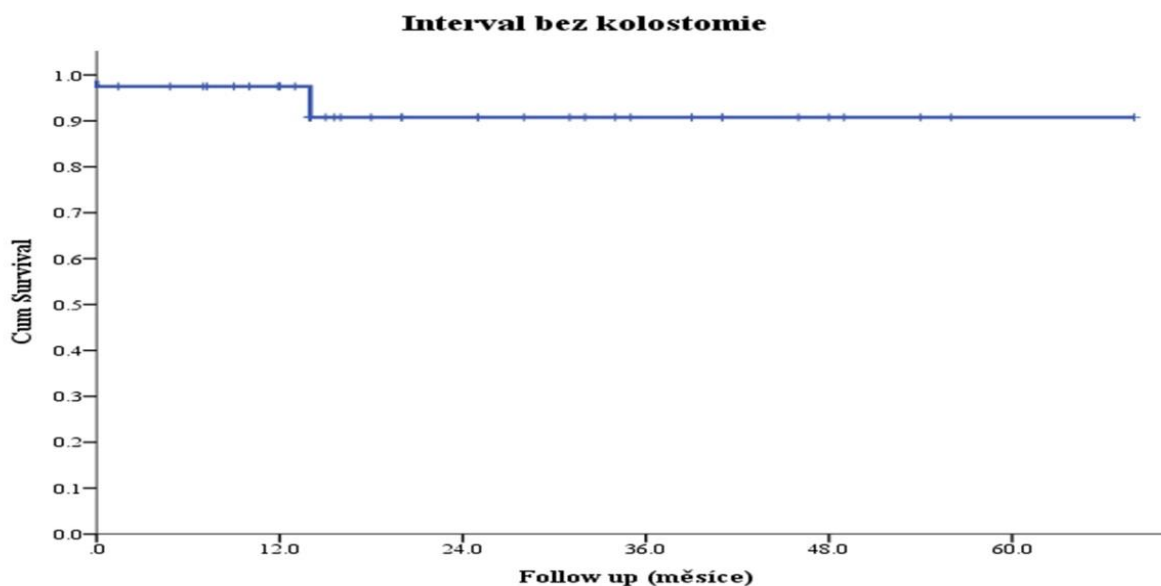


Lokální kontrola v 1, 2 a 5 letech byla 95 %, 92 % a 92 %, průměrná LC 63 měsíců (medián nedosažen). U celkem 3 (7,5 %) pacientů došlo k rozvoji lokální recidivy a u 5 (12,5 %) pacientů došlo ke vzniku vzdálených metastáz. Lokální recidiva či metastázy se vyskytly v intervalu do 2 let od zahájení léčby (obr. 103).

Přežití bez nemoci bylo 1, 2 a 5 letech 89 %, 86 %, 86 %, průměrná doba DFS byla 60 měsíců, medián DFS nedosažen.

Interval bez kolostomie (CFI) v 1 roce 98 %, ve 2 letech 91 %, v 5 letech 91 %, průměrná doba 63 měsíců (doba od RT do poslední kontroly bez stomie nebo založení stomie), medián CFI nedosažen. Stomie byla 1x založena vstupně (2,5 %), 1x pro lokální recidivu (2,5 %) a 1x pro pozdní účinky RT (2,5 %) (obr. 104).

Obr. 104. Interval bez kolostomie u ASCC pro všechna stadia u pacientů léčených IMRT/VMAT (2013-2019).

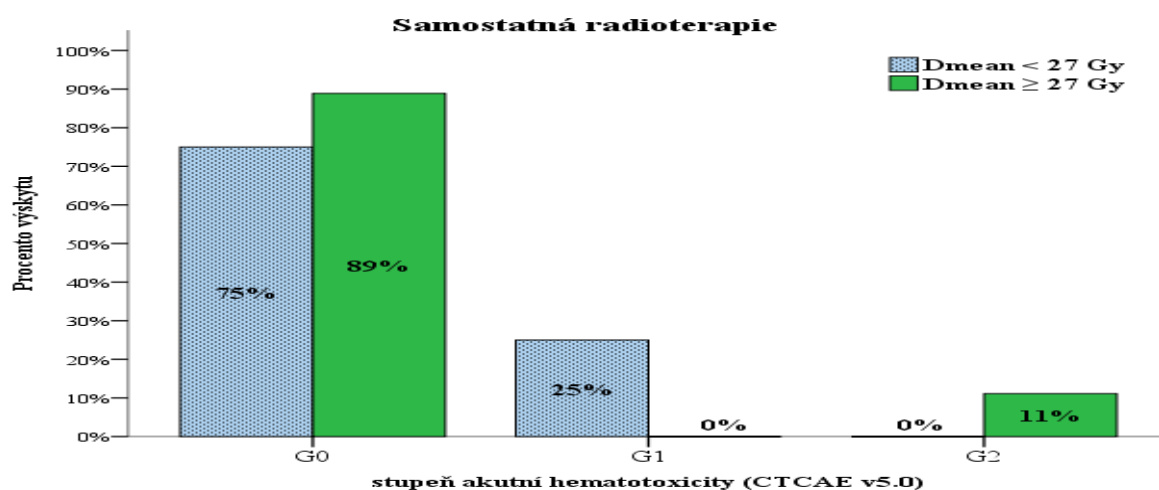


Akutní hematotoxicita (leukopenie, trombocytopenie, anémie) \geq G3 se celkem vyskytla u 17 pacientů (43 %). Nejsilnější vliv na výskyt akutní hematologické toxicity má očekávaně konkomitantní CHRT s fluorouracilem a mitomycinem ($p < 0,001$). Konkomitantní chemoradioterapie byla podána v 68 % (z toho v 73 % byly podány oba cykly chemoterapie dle plánu, ve 12 % byla podána 2x redukováná CHT bez mitomycinu ve 2. cyklu a v 15 % byl podán pouze 1 cyklus chemoterapie). Akutní hematotoxicita (\geq G3) byla zaznamenána 48 % pacientů s chemoradioterapií a u žádného pacienta se samostatnou RT.

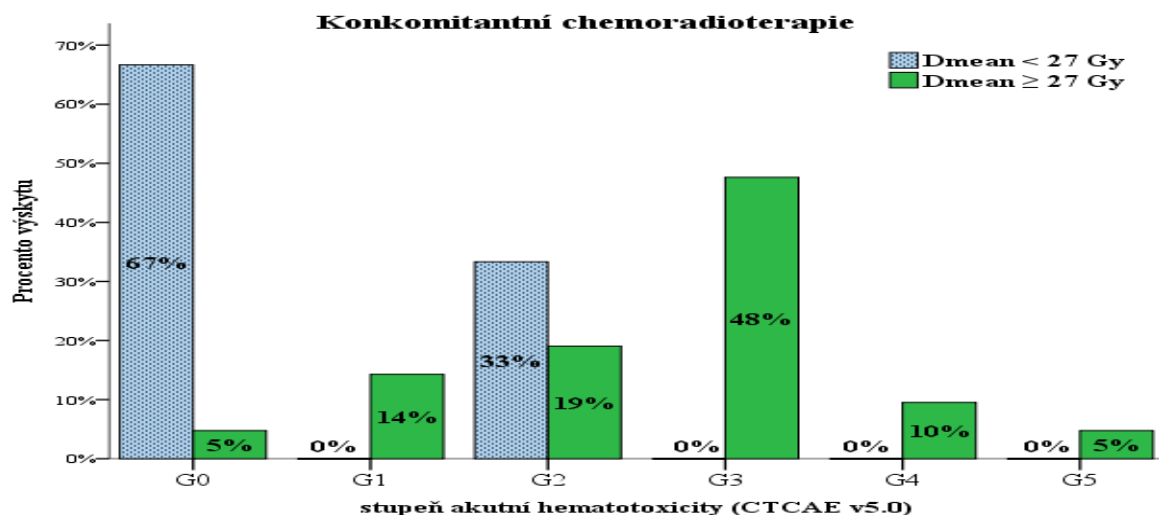
Průměrná dávka aplikovaná na kostní dřeň byla 28,4 Gy. Statisticky významně nižší výskyt hematologické toxicity G3 a vyšší byl při průměrné dávce do 27 Gy vs. při dávce ≥ 27 Gy (0% vs. 43%; $p=0,011$), (obr. 105, 106).

Pozdní hematologická toxicita (anémie, leukopénie, neutropénie a trombocytopenie) byla v našem souboru mírná (maximálně stupeň G1 dle CTCAE v.5), vyskytla se u 35% pacientů v průběhu follow up a nebyla na aplikaci konkomitantní CHRT závislá (36% v obou skupinách). V souboru není patrná závislost pozdní hematotoxicity na žádném rizikovém faktoru (věk, pohlaví, dávka na kostní dřeň, CHT, BMI, kouření, stadium).

Obr. 105. Výskyt hematologické toxicity u samostatné radioterapie dle průměrné dávky RT na kostní dřeň, maximální toxicita stupeň G2, bez závislosti na aplikované dávce na kostní dřeň.



Obr. 106. Výskyt hematologické toxicity u konkomitantní CHRT dle průměrné dávky RT na kostní dřeň. Výskyt hematotoxicity $\geq G3$ pouze ve skupině s aplikovanou dávkou na kostní dřeň ≥ 27 Gy.



5.4.1 Lymfopenie G4 jako nepříznivý faktor

Incidence závažné G4 lymfopenie během CHRT u ASCC byla 30% a její přítomnost byla signifikantně asociována se sníženým 5-letým DFS ve srovnání s pacienty s $G \leq 3$ lymfopenií (43 % vs. 81 %, $p = 0,022$) a s redukcí 5-letého celkového přežití (50 % vs. 79 %; $p = 0,033$), bez patrného vlivu na lokální kontrolu. G4 lymfopenie byla asociována s dávkou na kostní dřeň vyšší než $D_{\text{mean}} 28$ Gy. Pokročilejší stadium a pozitivní lymfatické uzliny byly spojeny s vyšším rizikem závažné lymfopenie z důvodu vyšší aplikované dávky RT a vyššímu procentu aplikace CHRT. Dávka na kostní dřeň $D_{\text{mean}} \geq 27$ Gy byla spojena s vyšším výskytem jakékoli hematologické toxicity. Při plánování radioterapie je doporučeno optimalizovat kromě jiných rizikových orgánů rovněž na oblast kostní dřeně (tab. 21, 22, 23, 24).

Snížení hematologické toxicity minimalizuje rizika přerušování radioterapie při infekčních komplikacích jako důsledku imunosuprese při závažné hematotoxicitě.

Tabulka 21. Srovnání charakteristik skupin dle stupně hematologické toxicity. Průměr (rozsah) je uveden u kontinuálních proměnných a počty (procenta) pro kategorické proměnné. Statistický rozdíl mezi skupinami byl kalkulován pomocí Pearsonova Chi-square testu pro kategorické proměnné a pomocí Studentova T-testu pro kontinuální proměnné.

Proměnná	Podskupina	Akutní hematotoxicita G0-G1	Akutní hematotoxicita G2-5	Hodnota pravděpodobnosti p
Věk v době diagnózy (roky)		64,7	65,2	0,889
Vstupní celkový stav PS dle WHO	0 1 ≥ 2	14 (56 %) 8 (32 %) 3 (12 %)	4 (44 %) 5 (56 %) 0 (0 %)	0,425
Pohlaví	Muži Ženy	2 (7 %) 25 (93 %)	2 (15 %) 11 (85 %)	0,431
BMI	≤ 25 kg/m ² > 25 kg/m ²	14 (52 %) 13 (48 %)	10 (77 %) 3 (23 %)	0,130
Nikotinismus	Nekuřák Kuřák	13 (62 %) 8 (38 %)	9 (75 %) 3 (25 %)	0,443
Histologický grading	G1/2 G3	15 (65 %) 8 (35 %)	4 (44 %) 5 (56 %)	0,439
Histologický typ	Skvamózní Bazaloidní Verukózní	20 (74 %) 6 (22 %) 1 (4 %)	10 (77 %) 3 (23 %) 0 (0 %)	0,781
Klinické stadium	I/II III/IV	19 (70 %) 8 (30 %)	5 (38 %) 8 (62 %)	0,954
Konkomitantní chemoterapie	Ne Ano	13 (48 %) 14 (52 %)	0 (0 %) 13 (100 %)	0,002
Počet cyklů CHT	1 2	3 (21 %) 11 (79 %)	5 (31 %) 9 (69 %)	0,580
Průměrná dávka na kostní dřeň (Gy)	D_{mean}	27,6 (10,0-36,4)	30,1 (27,3-33,3)	0,219
Dávka D_{mean} na kostní dřeň	< 27 Gy ≥ 27 Gy	10 (43 %) 17 (57 %)	0 (0 %) 13 (100 %)	0,011
Průměrná dávka na PTV (Gy)		50,2 (44-66)	52,3 (45-64)	0,561
Délka ozařovací série (dny)		39 (30-52)	41 (30-53)	0,386

Tabulka 22. Univariační a multivariační Coxova regresní analýza rizikových faktorů.

Proměnná	OS univariační analýza	OS multivariační analýza	LC univariační analýza	LC multivariační analýza	DFS univariační analýza	DFS multivariační analýza
	HR (95% CI), p value	HR (95% CI), p value	HR (95% CI), p value	HR (95% CI), p value	HR (95% CI), p value	HR (95% CI), p value
Věk v době dg. (roky)	1,018 (0,933-1,111); p=0,682	ND	1,032 (0,906-1,176); p=0,636	ND	0,953 (0,869-1,046); p=0,312	ND
WHO PS status 0 vs 1 0 vs ≥ 2	p=0,109 8,161 (0,953-69,898); p=0,055 15,877 (0,879-286,797); 0,061	NS	p=0,639 206,348 (0,002->1000); p=0,473 0,996 (0,000->1000); p=1,000	ND	p=0,246 5,519 (0,573-53,118); p=0,139 8,743 (0,538-142,043); p=0,127	NS
Pohlaví (muži vs ženy)	25,517 (0,002-335539,798); p=0,503	ND	23,960 (0,000->1000); p=0,696	ND	23,964 (0,000->1000); p=0,614	ND
BMI	0,964 (0,803-1,157); p=0,691	ND	0,833 (0,592-1,171); p=0,293	ND	0,959 (0,789-1,166); p=0,678	ND
Nikotinismus	2,421 (0,398-14,714); p=0,337	ND	197,374 (0,000->1000); p=0,439	ND	4,149 (0,376-45,802); p=0,246	NS
Histologický grading G1/2 vs G3	0,994 (0,920-1,074); p=0,878	ND	0,021 (0,000-2390,705); p=0,515	ND	0,394 (0,044-3,532); p=0,405	ND
Histologický typ Skvamózní vs basalooidní vs verukózní	p=0,962 1,262 (0,244-6,521); p=0,782 0,000 (0,000->1000); p=0,990	ND	p=0,881 1,855 (0,168-20,504); p=0,614 0,000 (0,000->1000); p=0,993	ND	p=0,724 0,031 (0,000-250,808); p=0,449 0,031 (0,000->1000); p=0,788	ND
Klinické stadium I/II vs III/IV	9,457 (1,136- 78,715); p=0,038	8,643 (1,039- 71,919); p=0,046	3,443 (0,311-38,060); p=0,313	ND	141,366 (0,055->1000); p=0,216	NS
Chemoterapie	0,643 (0,116-3,572); p=0,614	ND	1,045 (0,095-11,530); p=0,972	ND	1,922 (0,215-17,210); p=0,559	ND
Dávka D _{mean} na kostní dřevě (Gy)	1,434 (1,063-1,933); p=0,018	NS	1,097 (0,834-1,442); p=0,509	ND	1,824 (1,163-2,860); p=0,009	NS
Akutní hematotoxicita G012 vs G345	0,918 (0,178-4,740); p=0,919	ND	1,090 (0,099-12,035); p=0,944	ND	0,593 (0,066-5,313); p=0,641	ND
Pozdní hematotoxicita (G0 vs G1)	0,336 (0,039-2,899); p=0,321	ND	0,906 (0,082-10,030); p=0,936	ND	0,487 (0,054-4,356); p=0,520	ND

Tabulka 23. Srovnání charakteristik skupin dle stupně lymfopenie při léčbě. Průměr (rozsah) je uveden u kontinuálních proměnných a počty (procenta) pro kategorické proměnné. Statistický rozdíl mezi skupinami byl kalkulován pomocí Pearsonova Chi-square testu pro kategorické proměnné a pomocí Studentova T-testu pro kontinuální proměnné.

Proměnná		počet (%) / průměr (rozsah)	Lymfopenie G≤3	Lymfopenie G4	p-hodnota
Věk v době diagnózy (roky)		65 (47-81)	66,1 (47-81)	60 (48-72)	0,102
Performance status ECOG	0 1,2	24 (60%) 16 (40%)	4 (50%) 4 (50%)	20 (62,5%) 12 (37,5%)	0,519
Pohlaví	Muži Ženy	4 (10%) 36 (90%)	1 (12,5%) 7 (87,5%)	3 (9%) 29 (91%)	0,792
Nikotinismus	Ne Ano	22 (67%) 11 (33%)	2 (33%) 4 (67%)	20 (74%) 7 (26%)	0,056
Grading	G1/G2 G3	19 (59%) 13 (41%)	4 (57%) 3 (43%)	15 (60%) 10 (40%)	0,892
Klinické stadium	I/II III/IV	24 (60%) 16 (40%)	1 (12,5%) 7 (87,5%)	23 (72%) 9 (28%)	0,002

Objem primárního tumour GTV T (cm ³)		88,7 (7-523)	70 (7-281)	163 (41-523)	0,017
Objem lymfadenopetie GTV N (cm ³)		2,7 (0-30)	1,4 (0-12)	8,0 (0-30)	0,002
GTV T+N objem (cm ³)		91,3 (7-542)	71,4 (7-288)	171.1 (41-542)	0,013
T stádium	T1/2 T3/4	25 (62,5%) 15 (37,5%)	21 (66%) 11 (34%)	4 (50%) 4 (50%)	0,414
N stádium	N0 N1	24 (60%) 16 (40%)	23 (72%) 9 (28%)	1 (12.5%) 7 (87.5%)	0,002
Konkomitantní chemoterapie	No Yes	13 (32,5%) 27 (67,5%)	0 (0%) 8 (100%)	13 (41%) 19 (59%)	0,028
Počet cyklů CHT	1 2	7 (26%) 20 (74%)	0 (0%) 8 (100%)	7 (37%) 12 (63%)	0,046
Průměrná dávka na kostní dřeň D _{mean} (Gy)		28,4 (10-36,4)	27.3 (10,0-35,1)	32.9 (29,1-36,4)	0,157
Dávka na kostní dřeň D _{mean} (Gy)	≤ 29 Gy > 29 Gy	18 (45%) 22 (55%)	0 (0%) 8 (100%)	18 (56%) 14 (44%)	0,001
Dávka na kostní dřeň D _{mean} (Gy)	≤ 28 Gy > 28 Gy	14 (35%) 26 (65%)	0 (0%) 8 (100%)	14 (44%) 18 (56%)	0,020
Dávka na kostní dřeň D _{mean} (Gy)	≤ 27 Gy > 27 Gy	11 (27,5%) 29 (72,5%)	0 (0%) 8 (100%)	11 (34%) 21 (66%)	0,051
Dávka na kostní dřeň D _{mean} (Gy)	≤ 26 Gy > 26 Gy	7 (17,5) 33 (82,5%)	0 (0%) 8 (100%)	7 (22%) 25 (78%)	0,145
Objem kostní dřeně (cm ³)		926,5 (517-1584)	902,2 (517-1584)	1023,6 (721-1547)	0,710
Pozdní hematologická toxicita - lymfopenie	G0 ≥ G1	35 (90%) 4 (10%)	29 (91%) 3 (9%)	6 (86%) 1 (14%)	0,698
Jakákoli pozdní hematologická toxicita	G0 ≥ G1	22 (63%) 13 (37%)	18 (62%) 11 (38%)	4 (67%) 2 (33%)	0,832
Pozdní hematologická toxicita - leukopenie	G0 ≥ G1	31 (77,5%) 9 (22,5%)	25 (78%) 7 (22%)	6 (75%) 2 (25%)	0,850
Pozdní hematologická toxicita - anémie	G0 G1	36 (92%) 3 (8%)	29 (91%) 3 (9%)	7 (100%) 0 (0%)	0,399

Zkratky: D_{mean} – průměrná dávka, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, G - grade, Gy - Gray, GTV – Gross Tumour Volume, CHT - chemoterapie, N - uzliny, T - tumor

Tabulka 24. Univariační a multivariační Coxova regresní analýza rizikových faktorů pro přežití bez nemoci (DFS), celkové přežití (OS) a lokální kontrolu (LC). Pouze faktory signifikantní s hodnotou p<0,2 v univariační analýze byly užity v multivariační analýze.

Proměnná	DFS univariační analýza	DFS multivariační analýza	OS univariační analýza	OS multivariační analýza	LC univariační analýza	LC multivariační analýza
	HR (95% CI), p-hodnota	HR (95% CI), p-hodnota	HR (95% CI), p-hodnota	HR (95% CI), p-hodnota	HR (95% CI), p-hodnota	HR (95% CI), p-hodnota
Věk v době diagnózy (roky)	1,000 (0,930-1,074); p=0,991	ND	1,032 (0,949-1,122); p=0,467	ND	1,040 (0,937-1,154); p=0,464	ND
Performance status WHO (0 vs 1,2)	1,247 (1,049-1,484); p=0,012	8,976 (1,079-74,653); p=0,042	11,358 (1,395-92,500); p=0,023	1,198 (1,003-1,432); p=0,047	124,296 (0,058-264514,517); p=0,217	ND
Pohlaví (muži vs ženy)	24,315 (0,003-201270,137); p=0,488	ND	24,875 (0,002-298833,345); p=0,503	ND	24,280 (0,000-4496821,174); 0,606	ND

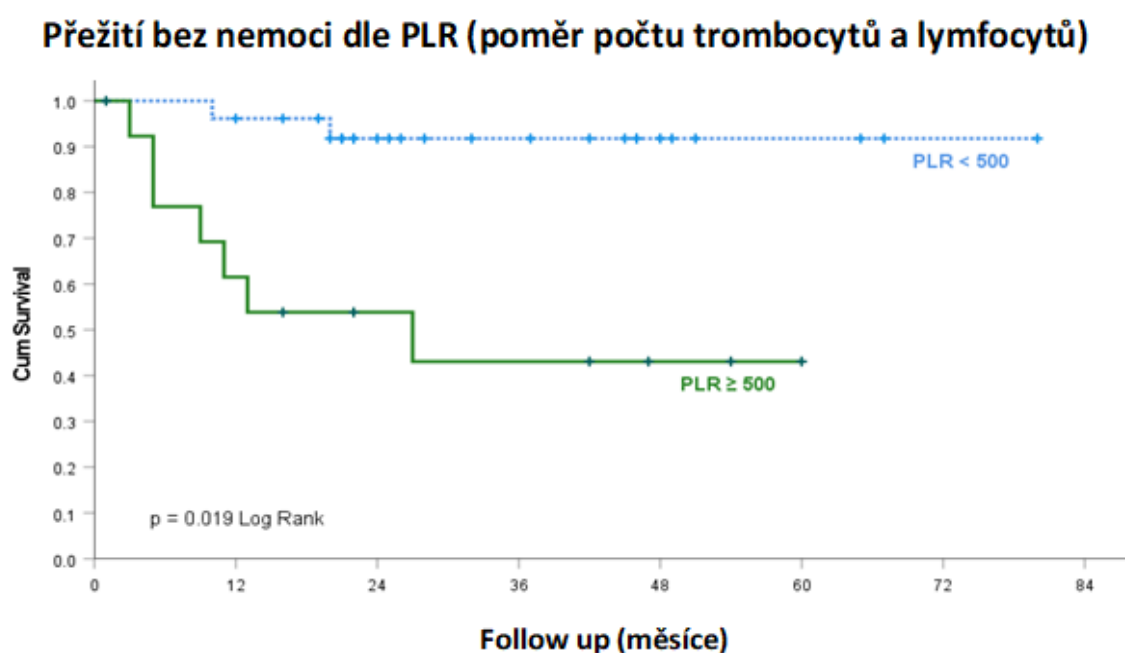
Nikotinismus	2,121 (0,427-10,539); p=0,358	ND	1,829 (0,367-9,118); p=0,461	ND	2,170 (0,305-15,429); p=0,439	ND
T stage (T1/2 vs T3/4)	3,550 (0,886-14,233); p=0,074	NS	2,686 (0,641-11,251); p=0,176	NS	1,066 (0,177-6,407); p=0,945	ND
N stage (N0 vs N1)	6,831 (1,417-32,938); p=0,017	NS	11,697 (1,438-95,159); p=0,021	NS	2,515 (0,419-15,094); p=0,313	ND
Histologie grading G1/2 vs G3	0,505 (0,102-2,509); p=0,404	ND	0,684 (0,132-3,545); p=0,651	ND	0,571 (0,054-5,014); p=0,520	ND
Klinické stadium I/II vs III/IV	6,831 (1,417-32,938); p=0,017	NS	11,697 (1,438-95,159); p=0,021	NS	2,515 (0,419-15,094); p=0,313	ND
GTV T - objem (cm ³)	1,004 (1,000-1,008); p=0,072	NS	1,003 (0,999-1,008); p=0,136	NS	1,003 (0,997-1,009); p=0,377	ND
GTV N - objem (cm ³)	1,063 (0,992-1,138); p=0,083	NS	1,066 (0,988-1,150); p=0,099	NS	1,005 (0,869-1,162); p=0,951	ND
GTV T+N – objem (cm ³)	1,004 (1,000-1,007); p=0,068	NS	1,003 (0,999-1,007); p=0,128	NS	1,003 (0,997-1,008); p=0,392	ND
Konkomitanti chemoterapie	1,584 (0,325-7,733); p=0,570	ND	0,576 (0,131-2,542); p=0,467	ND	1,700 (0,186-15,547); p=0,639	ND
Dávka na kostní dřeň D _{mean} (Gy)	1,379 (1,097-1,735); p=0,006	NS	1,454 (1,105-1,913); p=0,008	NS	1,122 (0,891-1,414); p=0,327	ND
Poměr trombocyty/lymfocyty (PLR)	1,002 (1,000-1,003); p=0,006	NS	1,002 (1,000-1,003); p=0,007	1,001 (1,000-1,003); p=0,056	1,001 (0,999-1,003); p=0,422	ND
Poměr trombocyty /lymfocyty (PLR) ≤500 vs ≥ 501	9,213 (1,905-44,549); p=0,006	NS	0,873 (0,385-1,978); p=0,745	ND	3,310 (0,551-19,897); p=0,191	NS
Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR)	1,027 (0,899-1,173); p=0,698	ND	1,073 (0,938-1,227); p=0,302	ND	0,930 (0,745-1,161); p=0,520	ND
Akutní hematologická toxicita -leukopenie (x10 ⁹ /l)	0,934 (0,655-1,333); p=0,707	ND	1,106 (0,629-1,945); p=0,725	ND	0,927 (0,577-1,487); p=0,753	ND
Akutní hematologická toxicita -lymfopenie (x10 ⁹ /l)	0,130 (0,004-4,638); p=0,264	ND	0,296 (0,010-8,527); p=0,478	ND	1,680 (0,061-46,298); p=0,759	ND
Akutní hematologická toxicita -neutropenie (x10 ⁹ /l)	0,790 (0,488-1,279); p=0,337	ND	0,961 (0,630-1,466); p=0,852	ND	0,748 (0,378-1,479); p=0,403	ND
Akutní hematologická toxicita – trombocytopenie (x10 ⁹ /l)	1,005 (0,997-1,013); p= 0,205	ND	1,006 (0,998-1,014); p=0,164	NS	1,006 (0,995-1,018); p=0,258	ND
Nejhorší stupeň akutní hematologické toxicity	1,948 (0,736-5,155); p=0,179	NS	0,917 (0,367-2,294); p=0,853	ND	1,785 (0,682-4,669); p=0,238	ND
Akutní hematologická toxicita -leukopenie ≤G2 vs ≥G3	1,001 (0,996-1,005); p=0,780	ND	0,697 (0,281-1,730); p=0,437	ND	0,044 (0,000-180149,922); p=0,688	ND
Akutní hematologická toxicita -leukopenie ≤G3 vs ≥G4	1,041 (0,894-1,212); p=0,607	ND	0,609 (0,143-2,588); p=0,502	ND	1,080 (0,120-9,750); p=0,945	ND
Akutní hematologická toxicita -lymfopenie ≤G2 vs ≥G3	2,541 (0,318-20,327); p=0,379	ND	0,981 (0,197-4,879); p=0,981	ND	1,187 (0,132-10,639); p=0,878	ND
Akutní hematologická toxicita -lymfopenie ≤G3 vs G4	4,681 (1,251-17,515); p=0,022	4,706 (1,147-19,313); p=0,032	4,578 (1,135-18,474); p=0,033	NS	1,200 (0,134-10,794); p=0,870	ND
Akutní hematologická toxicita - neutropenie ≤G2 vs ≥G3	0,998 (0,992-1,004); p=0,555	ND	0,519 (0,063-4,248); p=0,541	ND	0,035 (0,000-389,626); p=0,480	ND
Akutní hematologická toxicita -neutropenie ≤G3 vs ≥G4	0,047 (0,000-752279,339); p=0,718	ND	3,503 (0,425-28,890); p=0,244	ND	1,040 (0,799-1,354); p=0,770	ND

Akutní hematologická toxicita - trombocytopenie $\leq G2$ vs $\geq G3$	1,275 (0,159-10,213); p=0,819	ND	0,717 (0,888-5,856); p=0,756	ND	0,406 (0,045-3,639); p=0,420	ND
Jakákoli pozdní hematologická toxicita (G0 vs $\geq G1$)	0,232 (0,028-1,883); p=0,171	NS	0,271 (0,032-2,269); p=0,228	ND	0,549 (0,057-5,281); p=0,604	ND
Pozdní hematologická toxicita -leukopenie (G0 vs $\geq G1$)	0,046 (0,000-21,927); p=0,329	ND	0,637 (0,078-5,207); p=0,674	ND	0,035 (0,000-425,430); p=0,484	ND
Pozdní hematologická toxicita – lymfopenie (G0 vs $\geq G1$)	1,137 (0,402-3,218); p=0,809	ND	1,884 (0,225-15,782); p=0,559	ND	2,486 (0,276-22,392); p=0,417	ND
Pozdní hematologická toxicita - anémie (G0 vs G1)	1,888 (0,235-15,181); p=0,550	ND	2,087 (0,250-17,406); p=0,497	ND	4,452 (0,491-40,395); p=0,184	NS

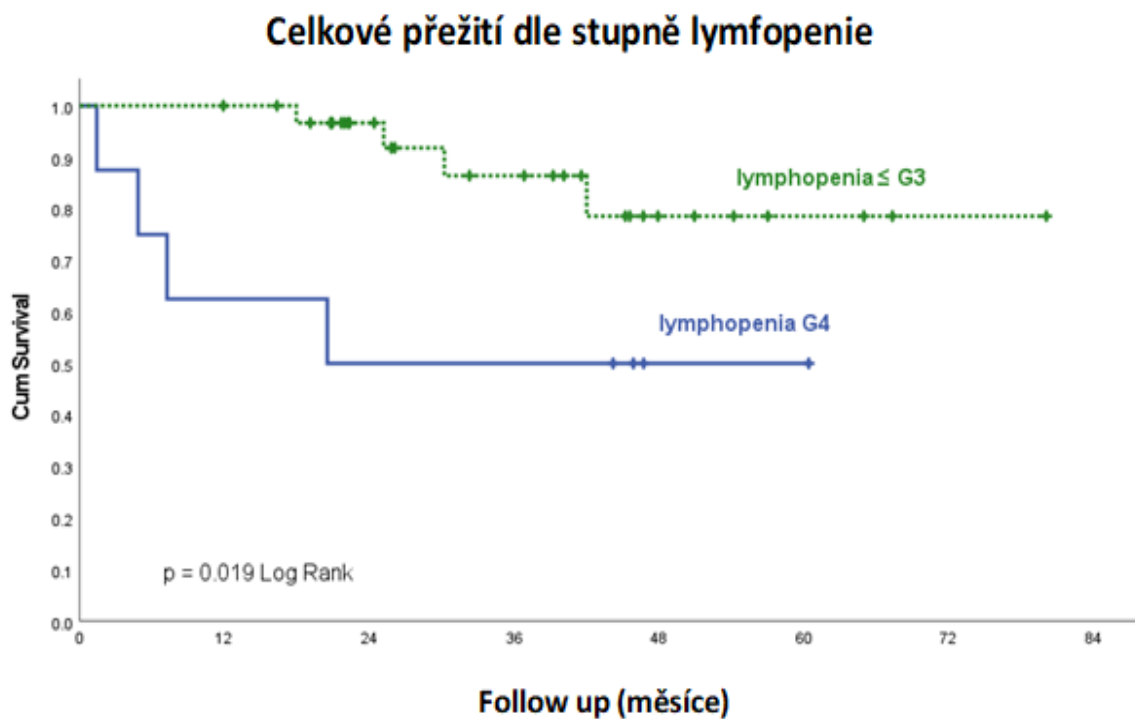
Zkratky: DFS – přežití bez nemoci, D_{mean} – průměrná dávka, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, G - grade, Gy - Gray, GTV – Gross Tumour Volume, CHT - chemoterapie, LC – lokální kontrola, N - uzliny, ND – neprovedeno, NS – nesignifikantní, p – pravděpodobnost, OS - celkové přežití, T – tumor, vs - versus

Vzájemný imunologický vztah nádoru a pacienta (host inflammatory response) hraje důležitou roli v nádorové progresi [Grivennikov SI et al, 2010]. Poměr neutrofilů k lymfocytům (*neutrophil to lymphocytes ratio* - NLR) či trombocytů k lymfocytům (*platelet to lymphocytes ratio* - PLR) jsou prediktory přežití vycházející ze zánětlivých a imunologických parametrů a jejich klinický význam byl prokázán u různých typů nádorů [Yodying H et al. 2016]. Rovněž u análního karcinomu jsme i v našem souboru prokázali závislost na poměru trombocytů a lymfocytů, nikoli však na poměru neutrofilů a lymfocytů (obr. 107, 108).

Obr. 107. Kaplan-Meierova křivka DFS dle poměru trombocytů a lymfocytů (PLR) během radikální CHRT u ASCC, vysoký poměr je spojen s horším DFS.



Obr. 108. Kaplan-Meierova křivka OS dle přítomnosti lymfopenie G4.



Závěrem lze k hematologické toxicitě u ASCC shrnout, že v klinické praxi je lymfopenie potenciálně modifikovatelný faktor a zohlednění této skutečnosti při plánování režimu CHRT I při samotné přípravě ozařovacího plánu může snížit poléčebnou imunosupresi.

6 Závěr

Individualizace léčby v rámci optimalizovaných standardních léčebných postupů vede ke zlepšení úspěšnosti onkologické léčby a minimalizaci vedlejších účinků léčby RT a CHT. Základním předpokladem personalizace léčby je přesně stanovený rozsah onemocnění s využitím PET/CT. U klinických stádií I-III ASCC dle UICC je indikována ve většině klinických situací radikální chemoradioterapie na bázi kombinované chemoterapie s fluoropyrimidiny a MMC a moderní 3D techniky RT (IMRT, VMAT či HT). V určitých definovaných případech iniciačních stádií I ASCC je možná chirurgická léčba nebo samostatná radioterapie. S využitím moderních technik radioterapie lze odstupňovat dávku na uzliny dle rizika jejich postižení a přesně tvarovat dávku kolem zdravých tkání. Optimalizace léčebné strategie s využitím nových režimů CHT (optimální u nemetastatických stádií je kapecitabin s mitomycinem C a s aplikací vysoce technicky pokročilých forem radioterapie (IMRT/VMAT-SIB, denní IGRT pomocí CBCT) je nejdůležitějším milníkem evoluce léčby ASCC. Přesní definice cílových objemů v souladu s nejnovějšími mezinárodními doporučeními a stanovení rizikových orgánů je základem příznivého výsledku léčby. Klasické prognostické faktory a personalizace léčby dle nových biomarkerů do budoucna může léčebné možnosti dále stratifikovat. U stádia IV je vhodné určit rozsah léčby individuálně na základě pokročilosti onemocnění, dle lokalizace metastatického postižení s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta a přidruženým onemocněním. Vzhledem ke krátkému horizontu přežití u paliativní radioterapie je vhodné indikovat akcelerované režimy paliativní RT.

U oligometastatického postižení lze dosáhnout vhodnou kombinací chirurgické léčby, radioterapie, chemoterapie a imunoterapie i dlouhodobého přežití. U mnohočetné vzdálené diseminace lze zlepšení přežití oproti historickým souborům dosáhnout aplikací systémové CHT sDCF či mDCF.

Vlastní výsledky léčby relativně velkého souboru pacientů s vzácným onemocněním ASCC potvrdily přínos PET/CT v optimalizaci léčby a prokázaly statisticky významný vliv klasických prognostických faktorů (klinické stadium, velikost primárního nádoru, elevace onkomarkeru SCCA, vstupní ECOG performance status) i volumetrických parametrů ozařovacího plánu na úspěšnost léčby a možnost snížení toxicity a zvýšení účinnosti při využití moderních poznatků z oblasti systémové léčby i využitím nových možností optimalizace na rizikové orgány při plánování radioterapie. Šetření kostní dřeně může být u pokročilejší pánevní lymfadenopatie limitující, nicméně kombinace kapecitabinu s mitomycinem jako optimálního

chemoterapeutického režimu (Příloha 10) a využití techniky šetření aktivní kostní definované dle FDG-PET/CT, přináší nižší hematologickou toxicitu i pro tuto skupinu pacientů.

V neposlední řadě délka čekací doby (hlavně u časných stadií) a celková doba ozařovací série významně ovlivňují úspěšnost léčby. Implementace zdokonalených doporučení pro kompenzaci přerušení radioterapie minimalizuje rizika recidivy plynoucí z akcelerované repopulace nádorových buněk během pauzy v léčbě a dále zvyšuje úspěšnost léčby.

Nové možnosti léčby jako imunoterapie (jejíž přínos ve druhé linii léčby metastatického nebo lokálně neřešitelného recidivujícího onemocnění je již prokázán) nebo pánevní hypertermie patří do budoucna mezi velmi slibné metody, které mohou ve specifických situacích rozšířit armamentárium léčebných možností a zlepšit přežití i u velmi pokročilých onemocnění. V nadcházejících letech jsou očekávány výsledky randomizovaných studií, např. s terapeutickými vakcínami cílenými na buňky s HPV (kapitola 4.4.3).

Pokroky ve fotonové RT a systémové terapii, ke kterým došlo v posledním desetiletí, stanovily jasný standard léčby a v současnosti otevřely prostor pro vysokou účinnost léčby nemetastatických stadií a u velmi pokročilých onemocnění vedly k prodloužení přežití.

7 Přílohy

Příloha 1. **Anatomické schéma análního kanálu** dle Čihák R, Grim M. 2013

Příloha 2. **Konturovací doporučení CTV dle Myerson RJ et al.** 2009

Příloha 3. **Konturovací doporučení CTV dle Ng M et al.** 2012

Příloha 4. **Konturovací doporučení CTV dle Muirhead R et al.** 2016

Příloha 5. **Konturovací doporučení CTV dle Dapper H et al.** 2019

Příloha 6. **Hodnocení akutních poradiačních reakcí dle RTOG/EORTC**

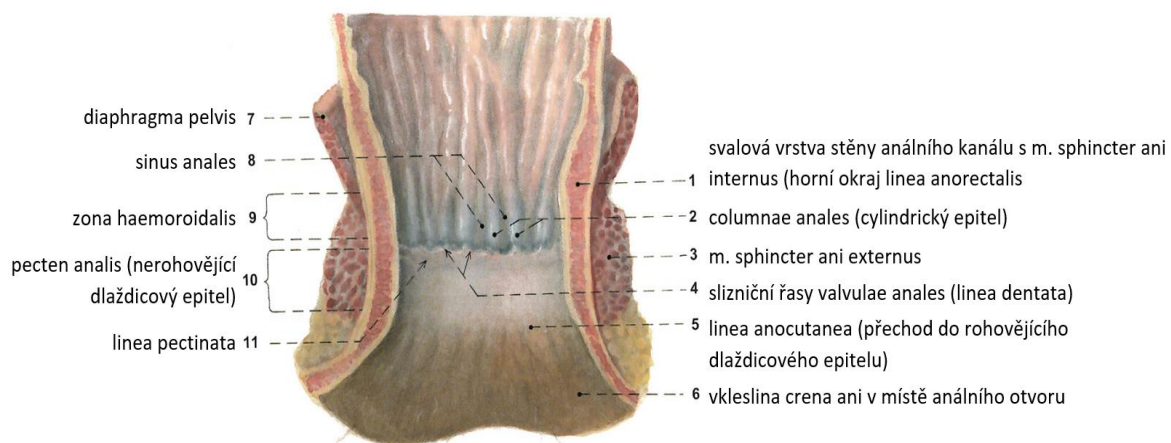
Příloha 7. **Hodnocení pozdních poradiačních dle RTOG**

Příloha 8. **Hodnocení toxicity léčby dle CTCAE verze 5.0**

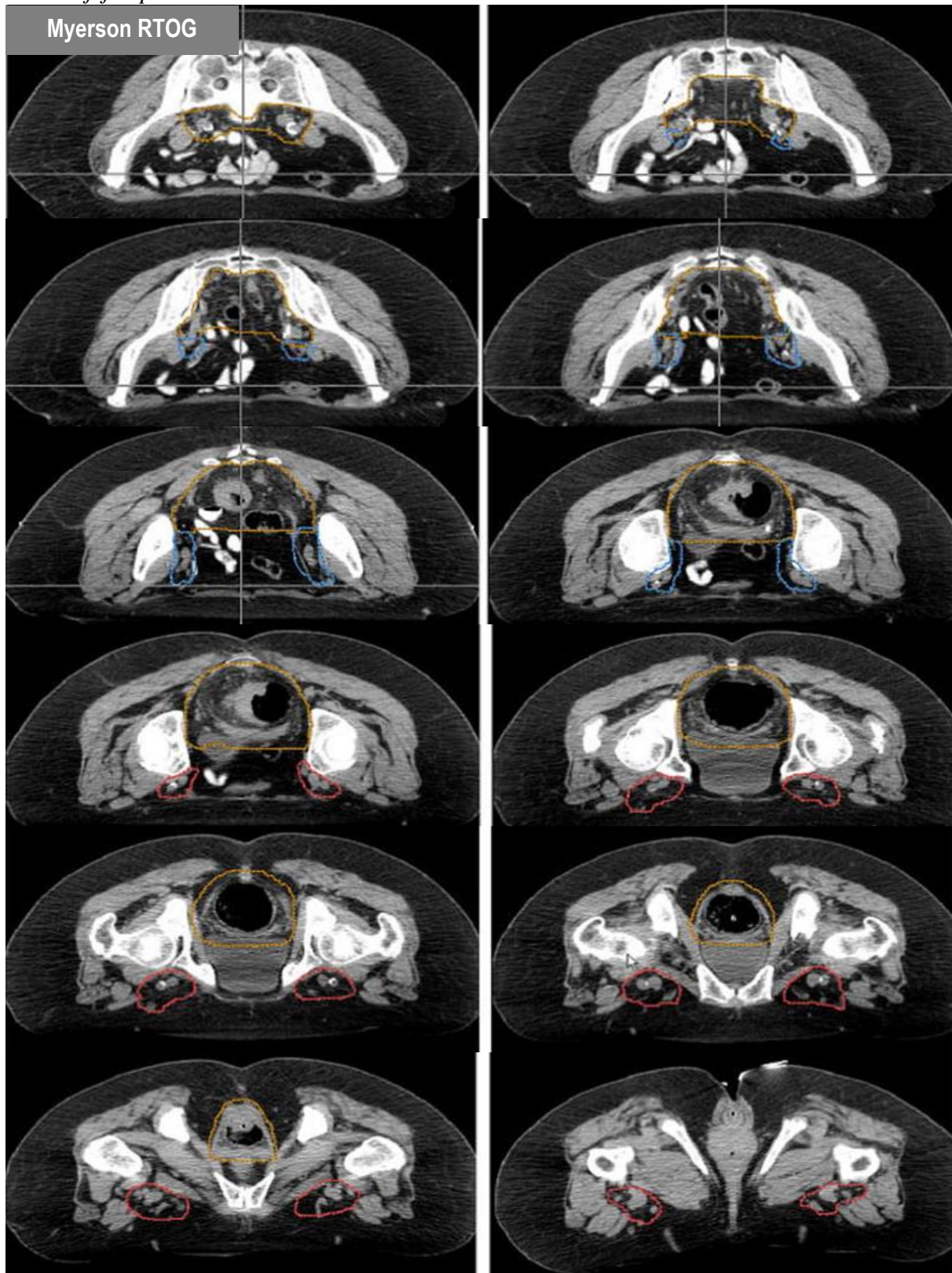
Příloha 9. **Schéma prospektivního hodnocení akutní poradiační toxicity (G0-G5) v průběhu CHRT**

Příloha 10. **Plán normofrakcionovaného režimu kurativní CHRT s mitomycinem a kapecitabinem .**

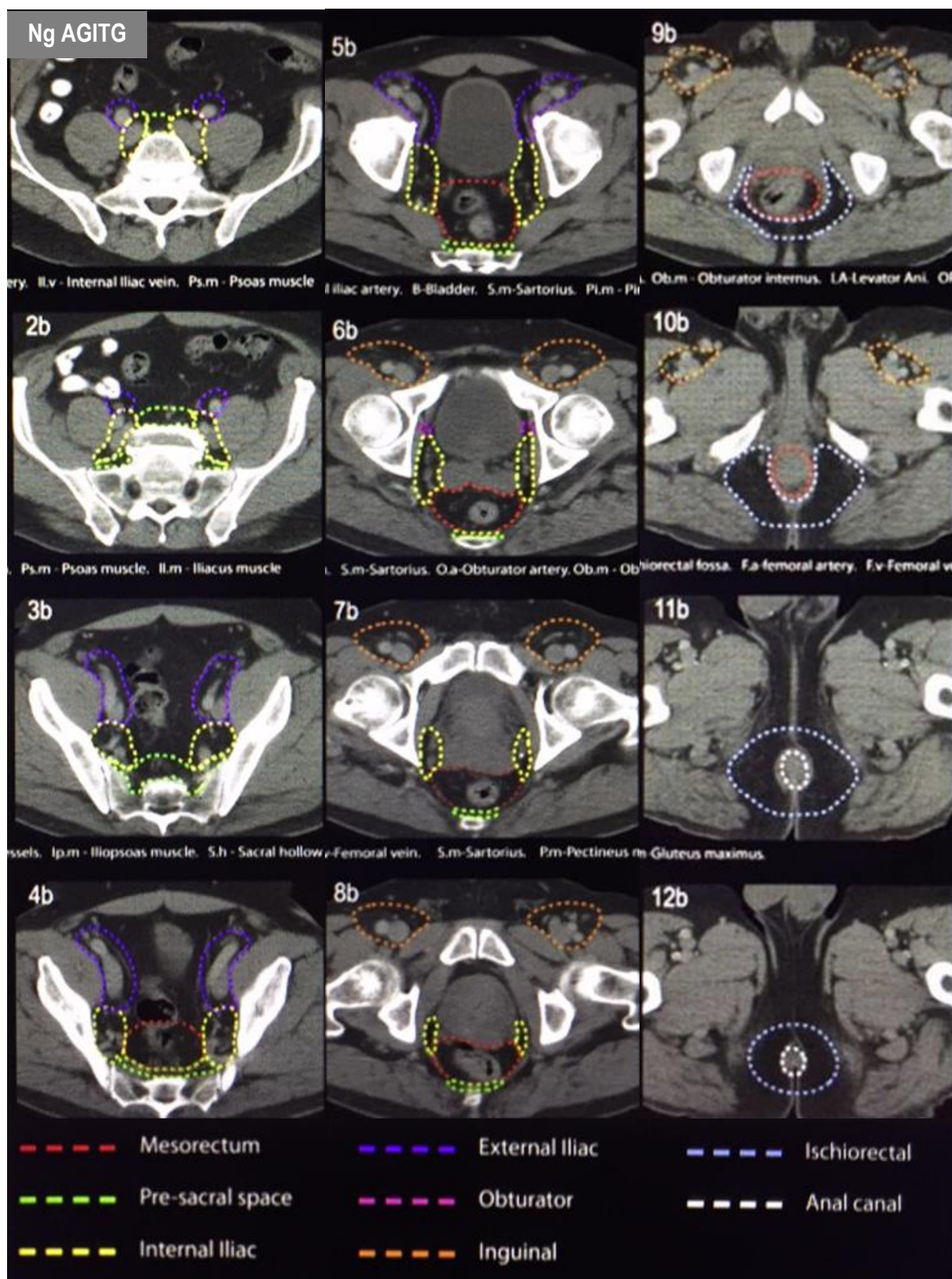
Příloha 1. Anatomické schéma análního kanálu dle Čihák R, Grim M. Anatomie, sv. 2. 3. vydání. Praha: Grada Publishing, 2013. 497 s.; ISBN 978-80-247-4788-0, p. 123.



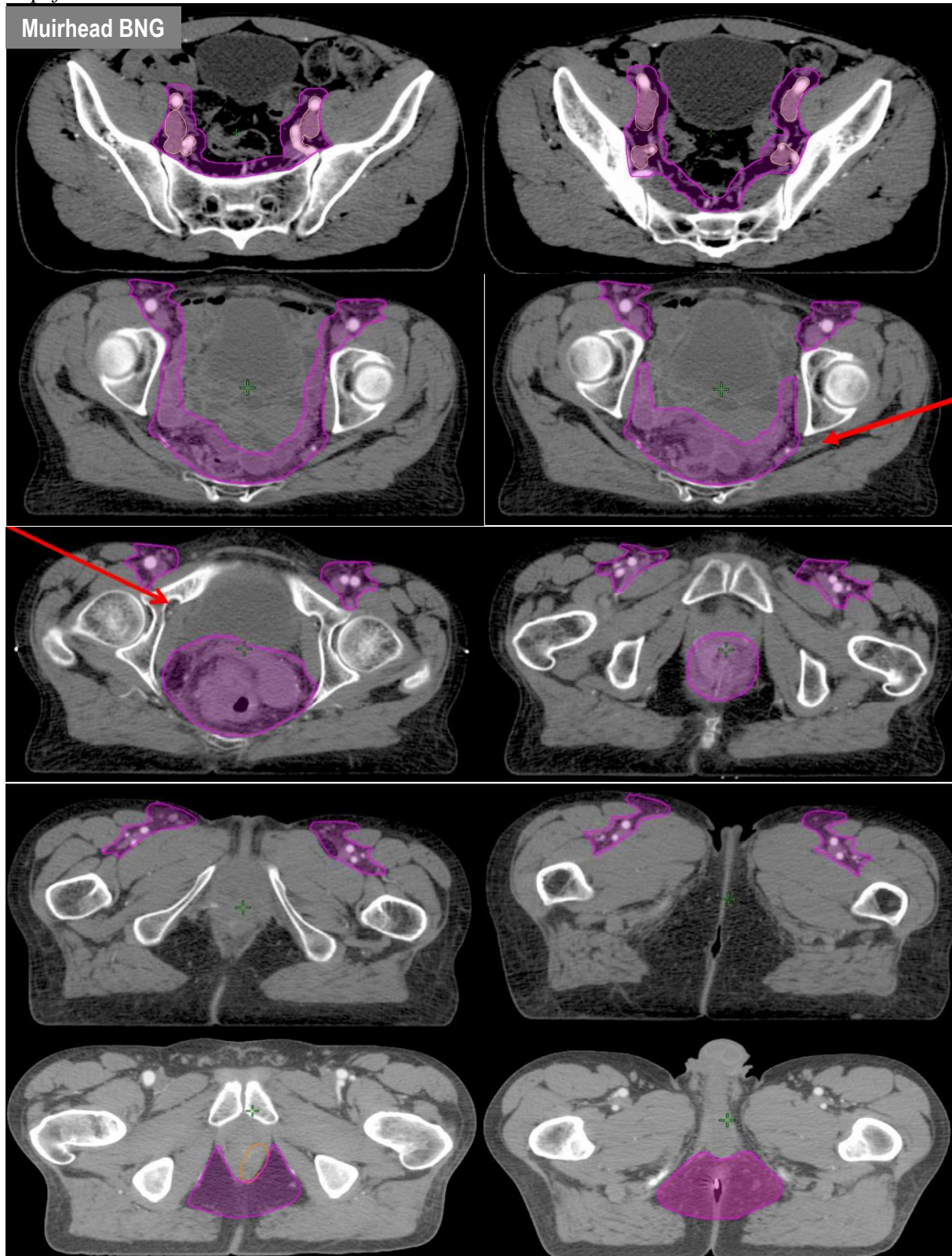
Příloha 2. Konturovací doporučení CTV dle Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, Das P, Gunderson LL, Hong TS, Kim JJ, Willett CG, Kachnic LA. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Jul 1;74(3):824-30. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.070



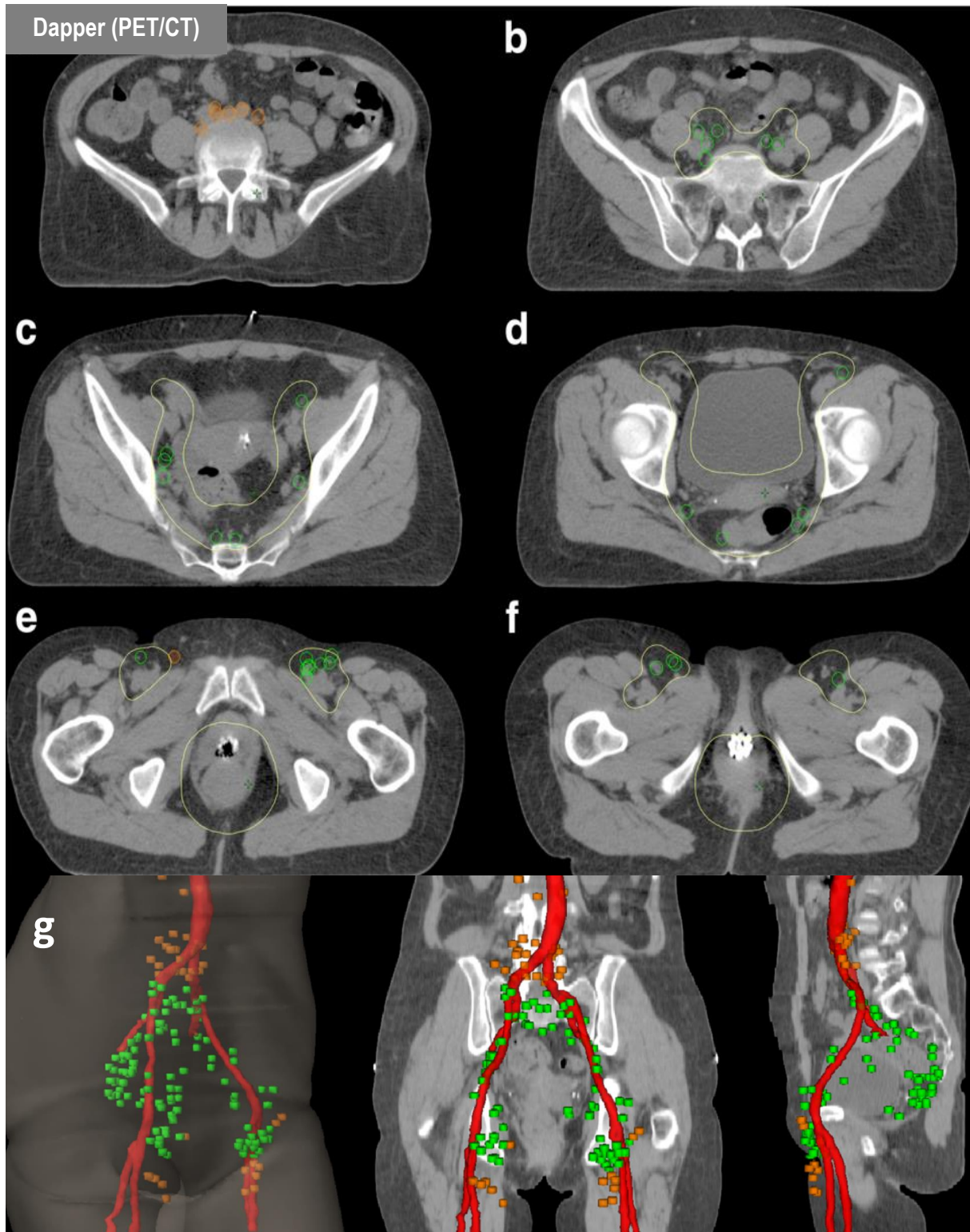
Příloha 3. Konturovací doporučení CTV dle Ng M, Leong T, Chander S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1455-1462. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.058



Příloha 4. Konturovací doporučení CTV dle Muirhead R, Adams RA, Gilbert DC, Harrison M, Glynn-Jones R, SebagMontefiore D, Hawkins MA. NATIONAL GUIDANCE FOR IMRT IN ANAL
NATIONAL GUIDANCE FOR IMRT IN ANAL CANCER: the CRUK/MRC oxford institute for radiation oncology, Oxford; School of Medicine, Cardiff University, Cardiff; Sussex Cancer Centre, Royal Sussex County Hospital, Brighton; Mount Vernon Hospital, Northwood; University of Leeds, St James Institute of Oncology, Leeds; 2016. <http://analmrtguidance.co.uk/nationalanal-imrt-guidance-v4.pdf>.



Příloha 5. Konturovací doporučení CTV dle Dapper H, Schiller K, Münch S, Peeken JC, Borm K, Weber W, Combs SE. Have we achieved adequate recommendations for target volume definitions in anal cancer? A PET imaging based patterns of failure analysis in the context of established contouring guidelines. BMC Cancer. 2019 Jul 29;19(1):742. doi: 10.1186/s12885-019-5970-0.



Příloha 6. Hodnocení akutních poradiačních reakcí dle RTOG/EORTC u ASCC (stupeň G5 je fatální komplikace s úmrtím pacienta):

Stupeň postižení	1	2	3	4
Dolní část GIT (colon a rectum)	Nárůst četnosti a či změna kvality činnosti střeva nevyžadující medikaci; rektální dyskomfort nevyžadující analgetika	Průjem vyžadující parasympatolytika; slizniční sekrece nevyžadují užití vložky; rektální či břišní bolest vyžadující analgetika	Průjem vyžadující parenterální podporu; těžký hlenovitý průjem či krvavá sekrece vyžadující užití vložky; abnormální břišní distenze	Akutní či subakutní obstrukce, fistula či perforace; krvácení z GIT vyžadující transfuzi; břišní bolest či tenesmus vyžadující dekompresi či diverzi
Urogenitální systém	Dvojnásobná frekvence močení (i nykturie), nucení nevyžadující terapii	Močení nebo nykturie s intervalem delším než 1 hodina, dysurie, nucení na močení a spasmus močového měchýře vyžadující medikaci /lokální anestetika	Močení častější než 1x za hodinu; dysurie, urgentní nucení, spasmus močového měchýře vyžadující opioidy; silná hematurie s/bez sražené krve	Hematurie vyžadující transfuze; akutní obstrukce močového měchýře (ne sekundárně sraženou krví), ulcerace či nekróza
Leukopenie (x10⁹ l)	4 – 3	3 – 2	2 – 1	< 1.0
Trombocytopenie (x10⁹ l)	100 – 75	75 – 50	50 – 25	< 25 či spontánní krvácení
Neutropenie (x10⁹ l)	1.9 – 1.5	1.5 – 1	1 – 0.5	< 0.5 či sepse
Anémie (Hb g/l)	110 – 95	95 – 75	75 – 50	----

Příloha 7. Hodnocení pozdních poradiačních dle RTOG u ASCC (stupeň G5 je fatální komplikace s úmrtím pacienta) [Cox et al. 1995]:

Stupeň postižení	1	2	3	4
Dolní GIT	Lehký průjem; mírné křeče; stolice ≤5x denně; lehký rektální výtok či krvácení	Střední průjem či kolika; stolice více než 5x denně; nadměrná tvorba hlenu či intermitentní krvácení	Obstrukce či krvácení vyžadující chirurgický zákrok	Nekróza; perforace; fistula
GU	Lehká atrofie epitelu, drobné teleangiectázie, mikroskopická hematurie	Středně časté močení, generalizované teleangiectázie, intermitentní makroskopická hematurie	Velmi časté močení, dysurie, těžké generalizované teleangiectázie (často s petechiemi), častá hematurie, snížená kapacita močového měchýře pod 150 ml	Nekróza, kontrahovaný měchýř (kapacita pod 100 ml), těžká hemoragická cystitida

Příloha 7. Hodnocení toxicity léčby dle CTCAE verze 5.0 u ASCC (stupeň G5 je fatální komplikace s úmrtím pacienta) [NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5; https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/].

Stupeň postižení	1	2	3	4
------------------	---	---	---	---

Leukopenie (x10⁹/l)	Norma - 3,0	3,0-2,0	2,0-1,0	< 1,0
Leukocytóza	-	-	> 100 x 10 ⁹ /l	Klinické projevy leukostázy. Nutná urgentní intervence.
Neutropenie (x10⁹/l)	Norma -1,5	1,49-1,0	0,99-0,5	< 0,5 (není grade 5)
Febrilní neutropenie (x10⁹/l)	---	---	1 – 0,5, teplota jednorázově >38,3°C nebo trvale >38°C	Život ohrožující, nutný urgentní lékařský zásah
Lymfopenie (x10⁹/l)	Norma – 0,8	0,79-0,5	0,49-0,2	<0,2 (není grade 5)
Trombocytopenie (x10⁹/l)	Norma - 75	74-50	49-25	<25 (není grade 5)
Anémie (Hb g/l)	Norma – 100	80-99	<80	Život ohrožující, nutný urgentní lékařský zásah
HUS (hemolytickouremitický syndrom)	---	---	Klinicky závažné laboratorní odchylky (renální insuficience, petechie ...)	Život ohrožující (mozková hemoragie, tromboembolismus, renální selhání...)

Kožní symptomy	1	2	3	4
Radiační dermatitida	Mírný erytém, či suchá deskvamace	Střední až sytý erytém, vlhká ložisková deskvamace, většinou v kožních řasách a záhybech, mírný edém	Vlhká splývavá deskvamace jinde než v kožních záhybech, krvácení po mírném traumatu či otěru	Nekróza kůže, nebo ulcerace všech vrstev kůže, spontánní krvácení
Hand-foot syndrom (palmární-plantární erythrodyzestezie)	Minimální změny nebo dermatitida, hyperkeratóza, bez bolesti	Kožní změny (olupování, otok, prasklinky, krvácení, puchýře, hyperkeratóza...) a bolest, limituje instrum.ADL	Těžké kožní změny (olupování, otok, prasklinky, krvácení, puchýře, hyperkeratóza...) a bolest, limituje self care ADL	---
Suchá kůže	Pokrývá <10% BSA, není erytém ani pruritus	Pokrývá 10-30% BSA, erytém nebo pruritus, limituje instrum.ADL	Pokrývá >30% BSA, erytém nebo pruritus, limituje self care ADL	---
Bolest kůže	mírná	Střední, limituje instrum.ADL	Silná bolest, limituje self care ADL	---
Svědění kůže	Mírné nebo lokalizované, místní léky	Větší oblast, intermitentní, patrný kožní změny (exkoriace, otok, papuly, krusty, ekzém); p.o. léky; limituje instrum.ADL	Větší oblast, trvale, kožní změny; systémově kortikoidy / imunosupresiva; limituje self care ADL nebo spánek	---
Alopecie	Ztráta vlasů <50%, není moc poznat	Ztráta vlasů ≥50%, viditelné, paruka, psychosociální dopad	---	---
Atrofie kůže	Pokrývající <10% BSA, spojeno s teleangiectasiemi nebo změnami barvy kůže	Pokrývající 10%-30% BSA, spojeno se striemi nebo se ztrátou adnexálních struktur	Pokrývající >30% BSA, spojeno s ulcerací	---
Kožní indurace	Mírná indurace, kůže pohyblivá, možné vytvořit kožní řasu	Střední indurace, pohyblivá kůže, nelze zvednout kožní řasu; limituje instrum.ADL	Těžká indurace, nepohyblivá kůže, nelze zvednout kožní řasu, limituje pohyb kloubů nebo tělních otvorů (ústa, anus...), limituje self care ADL	Celková indurace, spojena s příznaky zhoršeného dýchání a příjmu potravy
Kožní ulcerace	Plocha vředu < 1cm; neblednoucí erytém	Vřed 1-2cm; ložisková ztráta povrchu kůže	Vřed >2cm, splývavá ztráta celé hloubky	Jakákoli velikost s rozsáhlou

	intaktní kůže s otokem a pocitem tepla	zahrnující kůži i podkoží	kůže a podkoží nebo nekróza podkoží	destrukcí, nekrózou tkáně, poškozením svalů, kostí či jiných tkání
Teleangiektázie	Pokrývající <10% BSA	Pokrývající >10% BSA, spojeno s psychosociálním dopadem	---	---
Hypopigmentace / Hyperpigmentace	Pokrývající <10% BSA, není psychosociální dopad	Pokrývající >10% BSA, spojeno s psychosociálním dopadem	---	---

GIT	1	2	3	4
Bolest anu, konečníku, břicha	Mírná bolest	Střední bolest; ovlivňuje instrumentální denní aktivity	Silná bolest omezující běžné denní aktivity	---
Anální mukositida	Žádné nebo mírné příznaky, není nutná intervence	Příznaky přítomny, zdravotní intervence indikována, omezuje instrumentální denní aktivity	Silná bolest omezující příjem p.o.; nutná NGS, PEG nebo parenterální výživa	Život ohrožující stav. Indikována urgentní intervence.
Fistula	Bez příznaků	S příznaky, invazivní intervence není indikována	Invazivní intervence indikována	Život ohrožující následky. Indikována urgentní intervence
Ileus	Bez příznaků, pouze radiologické známky, pouze observace	Přítomny příznaky; změna funkce GIT, indikována dietní opatření a klidový režim	Závažné narušení funkce GIT; indikována parenterální výživa, NGS/NJS	Život ohrožující. Indikována urgentní intervence
Inkontinence stolice	Příležitostné užití vložek/plen	Každodenní nutné užití vložek/plen	Závažné symptomy, elektivní operační intervence indikována	---
Krvácení z anu	Mírné, občasné příznaky, léčba není indikována	Střední příznaky, léčebná intervence indikována	Časté krvácení s nutnou transfúzí; invazivní intervence indikována; hospitalizace	Život ohrožující stav. Indikována urgentní intervence (stomie...).
Nadýmání	Beze změny střevní funkce nebo příjmu potravy	Příznaky, snížený příjem stravy p.o., změny funkce střeva	---	---
Nauzea	Ztráta chuti k jídlu bez alterace příjmu potravy	Snížený přísun potravy p.o. bez váhového úbytku, dehydratace či malnutrice	Nedostatečný příjem stravy a tekutin, indikována sondová výživa či parenterální výživa; hospitalizace	---
Orální mukositida	Žádné nebo mírné příznaky, není nutná intervence	Střední bolest nebo vředy bez omezení p.o. příjmu; úprava diety nutná	Silná bolest omezující příjem p.o.; nutná NGS, PEG nebo parenterální výživa	Život ohrožující stav. Indikována urgentní intervence.
Proktitida	Rektální dyskomfort, léčba není indikována	Příznaky přítomny (krvácení, odchod hlenu), lékařská intervence indikována, omezující instrumentální denní aktivity	Závažné příznaky, urgence či inkontinence stolice omezující běžné denní aktivity	Život ohrožující. Indikována urgentní intervence.
Průjem	Zvýšení počtu stolic do 3 nad normu; u stomie mírné zvýšení nad normu	Zvýšení počtu stolic o 4-6 na den nad normu; střední zvýšení u výdeje	Zvýšení o ≥ 7 nad normální stav; závažné zvýšení u výdeje stomií;	Život ohrožující. Indikována urgentní intervence.

		stomií; limitující instrumentální denní aktivity	limitující běžné denní aktivity	
Stenosa análního kanálu	Bezpriznaková, pozorována klinicky; intervence není indikována	Přítomny příznaky, změna funkce GIT	Přítomny příznaky, závažná změna funkce GIT, neurgentní operační řešení indikováno; parenterální výživa; hospitalizace	Život ohrožující. Indikována urgentní operační intervence.
Zácpa	Příležitostné nebo přechodné příznaky, občasné použití změkčovaadel stolice, projímadel, dietní opatření nebo klystýr	Trvalé přítomné příznaky s pravidelným používáním projímadel nebo klystýrů; limitující instrumentální denní aktivity	Zácpa vyžadující manuální vybavení stolice; limitující základní denní aktivity	Život ohrožující následky. Indikována urgentní intervence.
Zvracení	Není nutná intervence	Ambulantní i.v. hydratace	Indikována sondová výživa či parenterální výživa; hospitalizace	Život ohrožující následky.

GU	1	2	3	4
Bolest při močení	Mírná bolest	Střední bolest, omezuje instrumentální denní aktivity	Silná bolest, omezuje základní denní aktivity	---
Neinfekční cystitida	Mikroskopická hematurie, mírné zvýšení frekvence, urgence, dysurie či nykturie nebo výskyt inkontinence	Makroskopická hematurie, střední zvýšení frekvence, urgence, dysurie či nykturie nebo inkontinence, indikováno zavedení močového katetru nebo irrigace močového měchýře; omezující instrumentální denní aktivity	Závažná hematurie, indikována transfúze, i.v. infúzní medikace, nebo hospitalizace; indikována elektivní invazivní intervence	Život ohrožující stav. Indikována urgentní intervence.
Dysurie	Přítomna	---	---	---
Frekvence močení	častější	limitující instrumentální denní aktivity; potřeba medikace	---	---
Hematurie	Asymptomatická; pozorována klinicky nebo diagnosticky; intervence není indikována	Přítomny příznaky, indikováno zavedení močového katetru nebo irrigace močového měchýře; omezující instrumentální denní aktivity	Silná hematurie; nutná transfúze, i.v. medikace či hospitalizace; indikována elektivní invazivní intervence, omezující základní denní aktivity	Život ohrožující stav. Indikována urgentní intervence.
Inkontinence moči	Příležitostně (při kašli, kýchání...); netřeba vložky	Samovolně, nutné vložky/pleny, omezující instrumentální denní aktivity	Intervence indikována (kolagenové injekce, svorky, operační řešení...), omezuje základní denní aktivity	---
Píštěl v močových cestách	---	Není indikována invazivní intervence	Invazivní intervence indikována (močový katetr, epicystostomie, nefrostomie...)	Život ohrožující následky; urgentní invazivní intervence indikována

Retence moči	Neúplné vyprázdnění m.m., není indikováno zavedení katetru	Nutný močový katetr nebo suprapubická epicystostomie; indikována medikace	Elektivní invazivní intervence indikována	Život ohrožující následky; urgentní operační intervence indikována
Spasmy močového měchýře	Není indikována intervence	Spasmolytika indikována	Hospitalizace indikována	---
Urgence (naléhavost) močení	Přítomna, ale neomezuje	Omezuje instrumentální denní aktivity, nutná medikace	---	---
Zánět močového měchýře neinfekční	Mikroskopická hematurie, minimální vzestup frekvence či urgence močení, dysurie, nykturie a inkontinence	Střední hematurie, střední vzestup frekvence či urgence močení, dysurie, nykturie a inkontinence; močový katetr, irrigace močového měchýře; limitující instrumentální denní aktivity	Závažná hematurie; indikována transfuze, i.v. medikace či hospitalizace, elektivní invazivní intervence indikována	Život ohrožující následky. Indikována urgentní invazivní intervence.

Reprodukční systém	1	2	3	4
Amenorea (min.3 cykly po sobě)	---	přítomna	---	---
Dyspareunie	Mírný dyskomfort nebo bolest spojená s vaginální penetrací; úleva při vaginální lubrikaci či terapii estrogény	Střední dyskomfort nebo bolest spojená s vaginální penetrací; pouze částečná úleva při vaginální lubrikaci či terapii estrogény	Těžký dyskomfort nebo bolest spojená s vaginální penetrací; vaginální lubrikace či terapie estrogény bez efektu	---
Erektivní dysfunkce	Snížená erektilní funkce, ale bez nutnosti léčby	Snížená erektilní funkce, potřebná léčba (léky, pumpa)	Snížená erekce, léčba léky a mechanickými pomůckami je neúčinná, indikováno zavedení permanentní penilní protézy	---
Menorhagie	Mírná, suplementace železem indikována	Střední příznaky, léčebná intervence indikována (hormonální th...)	Závažná, transfúze indikována; operační intervence indikována (hysterektomie...)	Život ohrožující následky. Indikována urgentní intervence.
Nepravidelná menstruace	Přechodná nepravidelná menstruace po 3 a méně po sobě jdoucích cyklů	Přechodná nepravidelná menstruace po 4 a více po sobě jdoucích cyklů	---	---
Otok genitálu	Mírný otok, změna anatomické stavby při pečlivém vyšetření	Zřetelně viditelné změny anatomie a tvaru genitálu, mizení kožních záhybů	Lymphorea, velké anatomické odchylky; omezující základní denní aktivity	---
Porucha ejakulace	Oslabená	Žádná nebo zpětná ejakulace	---	---
Předčasná menopauza	---	Přítomna (návaly horka, noční pocení, změny nálady, snížení sexuální touhy...; elevace LH a FSH)	---	---
Vaginální suchost	Mírná suchost neinterferující se sexuálním životem	Střední suchost interferující se sexuálním životem, nebo působící častý dyskomfort	Závažná suchost vyúsťující do dyspareunie nebo těžkého dyskomfortu	---

Stenóza, striktura vaginy	Bez příznaků, mírné zúžení či zkrácení pochvy	Zúžení a/nebo zkrácení pochvy neinterferující s fyzikálním vyšetřením	Zúžení a/nebo zkrácení pochvy interferující s použitím tampónů, sexuálním životem a s fyzikálním vyšetřením	---
----------------------------------	---	---	---	-----

Obecné symptomy	1	2	3	4
Únava	mírná	Střední nebo ovlivňující instrumentální denní aktivity	Vážná omezující běžné denní aktivity	Znemožněno cokoliv
Teplota (absence neutropenie!)	38-39°C	>39-40	>40°C ≤24h	>40°C >24h
Bolest	mírná	Střední bolest, omezuje instrumentální denní aktivity	Silná bolest, omezuje základní denní aktivity	---
Nespavost (ne pro bolest...)	Mírné potíže s usínáním, udržením spánku či časným probouzením	Středně špatné spaní (neovlivňující denní aktivity)	Závažné potíže se spaním (ovlivňující denní aktivity)	
Obezita	---	BMI 25-29,9 kg/m ²	BMI 30-39,9 kg/m ²	BMI ≥40kg/m ²
Váhový příbytek / úbytek	5-10% od původní váhy	10-20%	≥20%	---
Nechutenství	Ztráta chuti bez změny ve stravovacích návycích	Příjem p.o. snížen, bez úbytku na váze či malnutrice, nutriční suplementace vhodná	Významný úbytek váhy či malnutrice, i.v. či tube-feeding nutný	Ohrožující život, urgentní intervence indikována
Dehydratace	Suché sliznice, snížený turgor kožní, indikován p.o. přísun tekutin	i.v. rehydratace <24h	Hospitalizace indikována (rehydratace i.v. ≥24h)	Život ohrožující (např. hemodynamickým kolapsem...), urgentní intervence nutná

Příloha 9. Schéma prospektivního hodnocení akutní poradiační toxicity (G0-G5) v průběhu CHRT ASCC.

Jméno, RČ /štitěk:	Týden 1.	Týden 2.	Týden 3.	Týden 4.	Týden 5.	Týden 6.	Týden	Poznámka
Datum:								
Leukocyty								
Neutrofilly								
Lymfocyty								
Trombocyty								
Hemoglobin								
Únava								
Kožní reakce								
Nauzea								
Zvracení								
Průjem								
Známky infekce								
Bolest anu								
Urinární symptomy								
Jiné								

Příloha 10. Plán normofrakcionovaného režimu kurativní CHRT s mitomycinem a kapecitabinem u ASCC.

Radikální chemoradioterapie ASCC s MITOMYCNem a KAPECITABINem

	1. týden							2. týden							3. týden							4. týden							5. týden							6. týden													
	Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne	Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne	Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne	Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne	Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne	Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne							
Radioterapie	■							■							■							■							■							■													
CHT i. v. MITOMYCN C	■																																																
CHT KAPECITABIN p. o. 2xdenně	■							■							■							■							■							■													
Odběry								■							■							■							■							■							■						
Kontroly + hodnocení účinků léčby	■																																																

Zhodnocení odpovědi při ukončení a 3 a 6 měsíců po RT/CHRT

Při kompletní remisi dispenzarizace, při persistenci indikace k salvage chirurgickému výkonu

8 Zkratky

2D	dvourozměrný
3D	trojrozměrný
3D-CRT	trojrozměrná konformní radioterapie
5-FU	5-fluorouracil
5R	reparace, redistribuce, repopulace, redistribuce, radiosenzitivit
ACT	Anal Cancer Trial group
ACSS	anal cancer specific survival
AGITG	Australasian Gastrointestinal Trials Group
AIDS	Acquired imunodeficiency syndrom (Syndrom získaného selhání imuty)
AIN	anální intraepiteliální neoplázie
AP/PA	předozaďní a zadopřední směr
APR	aabdominoperineální amputace
ASCC	anální spinocelulární karcinom
ASCUS	atypické skvamózní buňky neznámého významu
ATM	protein ataxia teleangiectasia
AUC	area under the curve
α/β	měřítko senzitivity určité tkáňe na změnu frakcionace
BMI	body mass index
BNG	British National Guidelines
BRT	brachyterapie
CBCT	cone beam computed tomography
CBDCA	karboplatina
cDDP	cisplatina
CDKN2A	cyklin dependentní kináza 2A
CEA	onkomarker karcinoembryonální antigen
CI	interval spolehlivosti
CIN	cervikální intraepitelilální neoplázie
c.i.v.	kontinuální intravenózní infúze
CLF	ztráty buněk (cell loss factor)
c-myc	onkogen odvozený z viru MYeloCytomatózy, Cellular (v buňce)
CR	kompletní remise
CRT	konformní radioterapie
CT	výpočetní tomografie
CTC	cirkulující nádorové buňky
CTCAE	Common Toxicity Criteria Adverse Events
ctDNA	cirkulující nádorová DNA
CTV	clinical target volume - oblast subklinického postižení
CYLD	protein „Cylindromatosis deubiquityláza“
ČR	Česká republika
D	dávka (Gy)
DFS	přežití bez nemoci
D_{mean}	průměrná dávka

DNA	deoxyribonukleová kyselina
D _{prolif.}	zvýšení biologické dávky při urychlení režimu o jeden den
DSB	dvouvláknové zlomy DNA
DSS	specifické přežití vzhledem k nemoci
E6, E7	onkogeny asociované s virem HPV
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor pro epidermální růstový faktor
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQD ₂	dávka ekvivalentní normofrakcionovanému režimu
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiation Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FDG	fluorodeoxyglukóza
FNM	Fakultní nemocnice v Motole
FOLFCIS	CHT kombinující cisplatinu, leukovorin a 5-FU
FOLFOX	chemoterapie kombinující 5-FU, oxaliplatinu a leukovorin
fr	frakce
FUMIR	chemoterapie kombinující 5-FU, mitomycin C s radioterapií
FUR	chemoterapie kombinující 5-FU s radioterapií
G	grade
GF	růstová frakce
GIT	gastrointestinální trakt
GNV	gender neutral vaccination, očkování pro obě pohlaví
GOV	girls only vaccination, očkování pouze dívek
GTV	gross tumor volume - tumor patrný na zobrazovacích metodách
GTV N	gross tumor volume – uzlinové postižení
GTV T	gross tumor volume – primární tumor
Gy	Gray (jednotka absorbované dávky)
HAART	highly active antiretroviral therapy
HDR	high dose rate, vysoký dávkový příkon
HIV	Human imunodeficiency virus
HPV	Human Papilloma virus
HR	hazard ratio
HRR	homologní rekombinační reparace
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion
HT	helical therapy (tomoterapie)
HUS	hemolyticko-uremický syndrom
CHRT	chemoradioterapie
CHT	chemoterapie
ICHT	intracavitary hyperthermia
ICRU	International Commission of Radiation Units and Measurements
IGRT	image guided radiotherapy

IHC	imunohistochemické vyšetření
IM	internal margins - okraje při pohybu vnitřních orgánů
IMPT	protonová radioterapie s modulovanou intenzitou
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou
irAE	immunotherapy related adverse events
ISH	in situ hybridizace
IV	irradiated volume - ozářený objem
i.v.	intravenózní
IVF	in vitro fertilizace
JCV	John Cunningham virus
Ki67 (MIB1)	marker proliferace (název odvozen od města Kiel a čísla buněčné linie 67)
KD	Kostní dřev
KS	klinické stadium
LARS	syndrom nízké přední resekce (low anterior resection syndrom)
LC	lokální kontrola
LD	letální dávka
LDR	low dose rate, nízký dávkový příkon
LE	lokální excise
LET	linear energy transfer
LQ	lineárně kvadratický (model)
LSBM	lumbosakrální kostní dřev
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
LU	lymfatická uzlina
MAb	monoklonální protilátky
mDCF	modifikovaný režim 5-FU/cisplatina/docetaxel
MFT	mnohočetná familiární trichoepiteliomatóza
MMC	mitomycin C
MR	magnetická resonance
mRNA	messenger RNA
miRNA	mikro RNA
MTD	maximální tolerovaná dávka
MV	megaelektronvolt
N stadium	stadium dle regionálních uzlinových metastáz
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	National Cancer Database
NCI CTC	National Cancer Institute škála hodnocení toxicity
ND	not done (neprovedeno)
NHEJ	non-homologní end-joining
NS	nesignifikantní
OaR	organs at risk - rizikové orgány
Obr.	obrázek
OR	odds ratio
ORL	otorhinolaryngologie
OS	overall survival, celkové přežití

OTT	overall treatment time, celková doba od prvního po poslední den léčby RT
QLQ	Quality of Life
p	hladina pravděpodobnosti
p53	protein 53
PBM	Pánevní kostní dřev
PCR	polymerázová řetězová reakce
PD-L1	programmed death ligand 1
PDR	pulse dose rate
PET/CT	pozitronová emisní tomografie
PF	chemoterapie cisplatina + 5-fluorouracil
PFS	progression free survival, přežití bez nemoci
PIK3CA	phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit alpha
PR	částečná remise
PRO	patient reported outcome
PS	performance status
PTV	plánovací objem
R0	mikroskopicky radikální resekce
R1	mikroskopicky neradikální resekce
R2	makroskopicky neradikální resekce
RCR UK	Royal College of Radiologists United Kingdom
RFA	radiofrekvenční ablace
RR	risk ratio
RT	radioterapie
RTG	rentgen
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
s.c.	subkutánní
SCC	squamous cell carcinoma = dlaždicový karcinom
SCCA	onkomarker squamous cell carcinoma antigen
SD	stabilizace onemocnění
sDCF	standardní režim 5-FU/cisplatina/docetaxel
SeqB	sekvenční boost
SIB	simultánní integrovaný boost
SISCCA	superficially invasive squamous cell carcinoma of the anus
SLD	subletální poškození
SM	set-up margins - okraje při nastavení
SMA	skeletal muscle area
SMI	skeletal muscle index
SPSS	statistický software
SSB	jednovláknové zlomy DNA
T stadium	stadium dle primárního tumoru
T _{1/2}	poločas reparace ze subletálního poškození
Tab.	tabulka
T _c	délka buněčného cyklu

TCD ₅₀	50% kontrola nádoru při určité dávce = tumor control dose
TCP	pravděpodobnost kontroly nádoru
TD	toleranční dávka
T _d	zdvojovací doba, doubling time
TDE	tumor derived exosomes (exozómy odvozené z nádoru)
TEP	tumor educated platelet (trombocyty ovlivněné nádorem)
TIL	tumor infiltruující lymfocyty
T _k	čas nástupu akcelerované proliferace
TKI	tyrosinkinázové inhibitory
TMB	tumor mutational burden, nádorová mutační nálož
TNM	tumor, node, metastases - klasifikace rozsahu nemoci
T _{pot}	potenciální zdvojovací doba
TROG	Transtasmánská radioterapeutická-onkologická skupina
TRT	teleterapie
TV	treated volume - léčený objem
UKCCCR	United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research
V	objem
VaIN	vaginální intraepiteliální neoplázie
VDT	volume doubling time
VIN	vulvální intraepiteliální neoplázie
VMAT	volumetric arc therapy = objemově modulovaná radioterapie kyvem
vs	versus
WES	whole exome sequencing
WHO	Mezinárodní zdravotnická organizace
XELOX	chemoterapie kombinující kapecitabin a oxaiplatinu

9 Literatura

1. Abdelazim YA, Rushing CN, Palta M, Willett CG, Czito BG. Role of pelvic chemoradiation therapy in patients with initially metastatic anal canal cancer: A National Cancer Database review. *Cancer*. 2019 Jun 15;125(12):2115-2122. doi: 10.1002/cncr.32017.
2. Ahmad TR, Susko M, Lindquist K, Anwar M. Socioeconomic disparities in timeliness of care and outcomes for anal cancer patients. *Cancer Med*. 2019 Dec;8(17):7186-7196. doi: 10.1002/cam4.2595.
3. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett C. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Apr 23;299(16):1914-21. doi: 10.1001/jama.299.16.1914.
4. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett CG. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer*. 2010 Sep 1;116(17):4007-13. doi: 10.1002/cncr.25188.
5. Albuquerque A, Pessegueiro Miranda H, Lopes J, Gandara J, Rodrigues S, Gaspar R, Morais R, Ramalho R, Rodrigues-Pinto E, Cardoso H, Barroca H, Dias CC, Carneiro F, Macedo G. Liver transplant recipients have a higher prevalence of anal squamous intraepithelial lesions. *Br J Cancer*. 2017 Dec 5;117(12):1761-1767. doi: 10.1038/bjc.2017.370.
6. Ambrosio MR, Vernillo R, De Carolis S, Carducci A, Mundo L, Ginori A, Rocca BJ, Nardone V, Lucenti Fei A, Carfagno T, Lazzi S, Cricca M, Tosi P. Putative Role of Circulating Human Papillomavirus DNA in the Development of Primary Squamous Cell Carcinoma of the Middle Rectum: A Case Report. *Front Oncol*. 2019;9:93. doi: 10.3389/fonc.2019.00093.
7. American Joint Committee on Cancer. Anus. In: *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017, p.275.
8. Alam NN, White DA, Narang SK, Daniels IR, Smart NJ. Systematic review of guidelines for the assessment and management of high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN II/III). *Colorectal Dis*. 2016 Feb;18(2):135-46. doi: 10.1111/codi.13215.
9. Allal A, Kurtz JM, Pipard G, Marti MC, Miralbell R, Popowski Y, Egeli R. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Sep 1;27(1):59-66. doi: 10.1016/0360-3016(93)90421-q.
10. Allal AS, Mermillod B, Roth AD, Marti MC, Kurtz JM. The impact of treatment factors on local control in T2-T3 anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer*. 1997 Jun 15;79(12):2329-35. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970615)79:12<2329::aid-cncr6>3.0.co;2-g.

11. Allal AS, Alonso-Pentzke L, Remadi S. Apparent lack of prognostic value of MIB-1 index in anal carcinomas treated by radiotherapy. *Br J Cancer*. 1998 Apr;77(8):1333-6. doi: 10.1038/bjc.1998.222.
12. Allal AS, Obradovic M, Laurencet F, Roth AD, Spada A, Marti MC, Kurtz JM. Treatment of anal carcinoma in the elderly: feasibility and outcome of radical radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. *Cancer*. 1999 Jan 1;85(1):26-31. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990101)85:1<26::aid-cnrc4>3.0.co;2-0.
13. Althaqfi S, Goel R, Chandni J, Biotech YXM, Grimard L. Results of brachytherapy in anal cancer from a cohort of 173 patients treated at the same institution over a 20 year period. *Eur J Cancer*. 2015;3):S126. [https://doi.org/Doi 10.1016/S0959-8049\(16\)30367-7](https://doi.org/Doi%2010.1016/S0959-8049(16)30367-7).
14. Anderson C, Koshy M, Staley C, Esiashvili N, Ghavidel S, Fowler Z, Fox T, Esteves F, Landry J, Godette K. PET-CT fusion in radiation management of patients with anorectal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Sep 1;69(1):155-62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.055.
15. Apinorasetkul O, Lenards N, Hunzeker A. Urethral dose sparing in squamous cell carcinoma of anal canal using proton therapy matching electrons with prior brachytherapy for prostate cancer: A case study. *Med Dosim*. 2016 Autumn;41(3):242-7. doi: 10.1016/j.meddos.2016.05.003.
16. Arana de la Torre M, Jiménez Escovar F, García González JM, Alvarez Abad I, Colina Alonso A. Anal squamous cell carcinoma in chronic severe perianal Crohn's disease. *Cir Esp*. 2016 Mar;94(3):198-200. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2014.12.010.
17. Arana R, Fléjou JF, Si-Mohamed A, Bauer P, Etienney I. Clinicopathological and virological characteristics of superficially invasive squamous-cell carcinoma of the anus. *Colorectal Dis*. 2015 Nov;17(11):965-72. doi: 10.1111/codi.12951.
18. Arcadipane F, Silvetti P, Olivero F, Gastino A, De Luca V, Mistrangelo M, Cassoni P, Racca P, Gallio E, Lesca A, Fiandra C, Ricardi U, Franco P. Bone Marrow-Sparing IMRT in Anal Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemo-Radiation: Results of the First Phase of a Prospective Phase II Trial. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 9;12(11):3306. doi: 10.3390/cancers12113306.
19. Arcelli A, Buwenge M, Macchia G, Cammelli S, Deodato F, Cilla S, et al. Long-term results of chemoradiation plus pulsed-dose-rate brachytherapy boost in anal canal carcinoma: A monoinstitutional retrospective analysis. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2019;11:21-7. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.5114/jcb.2019.82804>.
20. Arians N, Häfner M, Krisam J, Lang K, Wark A, Koerber SA, Hommertgen A, Debus J. Intrafractional vaginal dilation in anal cancer patients undergoing pelvic radiotherapy (DILANA) - a prospective, randomized, 2-armed phase-II-trial. *BMC Cancer*. 2020 Jan 21;20(1):52. doi: 10.1186/s12885-020-6547-7.
21. Bachtiry B, Obermair A, Dreier B, Birner P, Breitenacker G, Knocke TH, Selzer E, Pötter R. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving

- radical radiotherapy for cervical cancer. *Int J Cancer*. 2002 Nov 20;102(3):237-43. doi: 10.1002/ijc.10708.
22. Balermipas P, Martin D, Wieland U, Rave-Fränk M, Strebhardt K, Rödel C, Fokas E, Rödel F. Human papilloma virus load and PD-1/PD-L1, CD8⁺ and FOXP3 in anal cancer patients treated with chemoradiotherapy: Rationale for immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2017;6(3):e1288331. doi: 10.1080/2162402X.2017.1288331.
 23. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, Oliver AW, Bailey C, Summers J, Hampson L, Hampson I, Gilbert DC, Renehan AG. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer*. 2015 Apr;51(6):776-85. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.058.
 24. Barmettler H, Komminoth P, Schmid M, Duerr D. Efficacy of Cetuximab in Combination with FOLFIRI in a Patient with KRAS Wild-Type Metastatic Anal Cancer. *Case Rep Oncol*. 2012 May;5(2):428-33. doi: 10.1159/000341371.
 25. Barsky AR, Reddy VK, Plastaras JP, Ben-Josef E, Metz JM, Wojcieszynski AP. Proton beam re-irradiation for gastrointestinal malignancies: a systematic review. *J Gastrointest Oncol*. 2020 Feb;11(1):187-202. doi: 10.21037/jgo.2019.09.03.
 26. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van Glabbeke M, Pierart M. 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 May;15(5):2040-9. doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.2040.
 27. Bazan JG, Luxton G, Mok EC, Koong AC, Chang DT. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in patients treated with intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 1;84(3):700-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.072.
 28. Bean SM, Eltoun I, Horton DK, Whitlow L, Chhieng DC. Immunohistochemical expression of p16 and Ki-67 correlates with degree of anal intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2007 Apr;31(4):555-61. doi: 10.1097/PAS.0b013e31802ca3f4.
 29. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Freedman-Cass DA. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jul;16(7):852-871. doi: 10.6004/jncn.2018.0060. PMID: 30006428.
 30. Bertin E, Benezery K, Kee DLC, François E, Evesque L, Gautier M, Gerard JP, Hannoun-Levi JM, Falk AT. Efficacy and tolerance of high-dose-rate brachytherapy boost after external

- radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Contemp Brachytherapy*. 2018 Dec;10(6):522-531. doi: 10.5114/jcb.2018.81025.
31. Bingmer K, Kondray V, Ofshteyn A, Bliggenstorfer JT, Dietz DW, Charles R, Stein SL, Paspulati R, Steinhagen E. Sarcopenia is associated with worse overall survival in patients with anal squamous cell cancer. *J Surg Oncol*. 2020 Jun;121(7):1148-1153. doi: 10.1002/jso.25887.
 32. Blinde SE, Schasfoort R, Mens JW, Verhoef C, Olofsen M, Nuyttens JJ. Inguinal lymph node recurrence in the untreated groin of patients with anal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2014 May;57(5):578-84. doi: 10.1097/DCR.000000000000050.
 33. Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA, Budach V, Coucke P, Jager JJ, Van der Steen-Banasik E, Trivièrè N, Stüben G, Puyraveau M, Mercier M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Eur J Cancer*. 2003 Jan;39(1):45-51. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00377-5.
 34. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
 35. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis*. 2013 Sep;15(9):1130-9. doi: 10.1111/codi.12244.
 36. Brogden DRL, Walsh U, Pellino G, Kontovounisios C, Tekkis P, Mills SC. Evaluating the efficacy of treatment options for anal intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Feb;36(2):213-226. doi: 10.1007/s00384-020-03740-6.
 37. Brooks CJ, Lee YK, Aitken K, Hansen VN, Tait DM, Hawkins MA. Organ-sparing intensity-modulated radiotherapy for anal cancer using the ACTII schedule: a comparison of conventional and intensitymodulated radiotherapy plans. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; 25: 155–61. doi: 10.1016/j.clon.2012.08.008.
 38. Brooks C, Hansen VN, Riddell A, Harris VA, Tait DM. Proposed genitalia contouring guidelines in anal cancer intensity-modulated radiotherapy. *Br J Radiol*. 2015 Jul;88(1051):20150032. doi: 10.1259/bjr.20150032.
 39. Buckstein M, Arens Y, Wisnivesky J, Gaisa M, Goldstone S, Sigel K. 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 Jul;61(7):787-794. doi: 10.1097/DCR.0000000000001103.
 40. Cabel L, Bidard FC, Servois V, Cacheux W, Mariani P, Romano E, Minsat M, Bieche I, Farkhondeh F, Jeannot E, Buecher B. HPV circulating tumor DNA to monitor the efficacy of anti-

- PD-1 therapy in metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal: A case report. *Int J Cancer*. 2017 Oct 15;141(8):1667-1670. doi: 10.1002/ijc.30863.
41. Cabel L, Jeannot E, Bieche I, Vacher S, Callens C, Bazire L, Morel A, Bernard-Tessier A, Chemlali W, Schnitzler A, Lièvre A, Otz J, Minsat M, Vincent-Salomon A, Pierga JY, Buecher B, Mariani P, Proudhon C, Bidard FC, Cacheux W. Prognostic Impact of Residual HPV ctDNA Detection after Chemoradiotherapy for Anal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018 Nov 15;24(22):5767-5771. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0922.
 42. Cacheux W, Dangles-Marie V, Rouleau E, Lazartigues J, Girard E, Briaux A, Mariani P, Richon S, Vacher S, Buecher B, Richard-Molard M, Jeannot E, Servant N, Farkhondeh F, Mariani O, Rio-Frio T, Roman-Roman S, Mitry E, Bieche I, Lièvre A. Exome sequencing reveals aberrant signalling pathways as hallmark of treatment-naïve anal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Dec 8;9(1):464-476. doi: 10.18632/oncotarget.23066.
 43. Campitelli M, Jeannot E, Peter M, Lappartient E, Saada S, de la Rochefordière A, Fourchette V, Alran S, Petrow P, Cottu P, Pierga JY, Lantz O, Couturier J, Sastre-Garau X. Human papillomavirus mutational insertion: specific marker of circulating tumor DNA in cervical cancer patients. *PLoS One*. 2012;7(8):e43393. doi: 10.1371/journal.pone.0043393.
 44. Cappello C, Cuming T, Bowring J, Rosenthal AN, Chindawi N, Nathan M. High-Resolution Anoscopy Surveillance After Anal Squamous Cell Carcinoma: High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Detection and Treatment May Influence Local Recurrence. *Dis Colon Rectum*. 2020 Oct;63(10):1363-1371. doi: 10.1097/DCR.0000000000001750.
 45. Cardenas ML, Spencer CR, Markovina S, et al. Quantitative FDG-PET/CT predicts local recurrence and survival for squamous cell carcinoma of the anus. *Adv Radiat Oncol*. 2017;2(3):281-287. doi:10.1016/j.adro.2017.04.007.
 46. Casadiego-Peña C, Torres-Minacapilli M, Najera M, Ferrer P, Chajon E, Marsiglia H. Difference in toxicity between HIV-positive and HIV-negative patients with squamous-cell cancer of the anal canal treated with concomitant radio-chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2020 Feb;11(1):23-35. doi: 10.21037/jgo.2020.01.05.
 47. Cassidy J, Bissett D, Spence RAJ, Payne M, Morris-Stiff G.: *Oxford handbook of oncology*, Chapter 16 Anal Cancer, 4th edition, Exford University 2015
 48. Ciombor KK, Ernst RD, Brown G. Diagnosis and Diagnostic Imaging of Anal Canal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017 Jan;26(1):45-55. doi: 10.1016/j.soc.2016.07.002.
 49. Constantinou EC, Daly W, Fung CY, Willett CG, Kaufman DS, DeLaney TF. Time-dose considerations in the treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Oct 1;39(3):651-7. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00329-5.
 50. Cordtz R, Mellekjær L, Glintborg B, Hetland ML, Madsen OR, Jensen Hansen IM, Dreyer L. Risk of virus-associated cancer in female arthritis patients treated with biological DMARDs-a

- cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6):1017-22. doi: 10.1093/rheumatology/kew012.
51. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Malyapa RS, Fleshman JW, Birnbaum EH, Wang X, Abbey E, Tan B, Kodner IJ, Hunt SR, Lowney JK, Mutch MG, Dietz DW, Myerson RJ. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65(3):720-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.009.
 52. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341-6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
 53. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN. 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 Oct;21(5):1115-25. doi: 10.1016/0360-3016(91)90265-6.
 54. Čihák R, Grim M. *Anatomie, sv. 2. 3. vydání*. Praha: Grada Publishing, 2013. 497 s.; ISBN 978-80-247-4788-0, p. 123
 55. Dapper H, Schiller K, Münch S, Peeken JC, Borm K, Weber W, Combs SE. Have we achieved adequate recommendations for target volume definitions in anal cancer? A PET imaging based patterns of failure analysis in the context of established contouring guidelines. *BMC Cancer*. 2019 Jul 29;19(1):742. doi: 10.1186/s12885-019-5970-0.
 56. Das P, Cantor SB, Parker CL, Zampieri JB, Baschnagel A, Eng C, et al. Long-term quality of life after radiotherapy for the treatment of anal cancer. *Cancer* 2010; 116: 822–9. doi: 10.1002/cncr.24906.
 57. De Bari B, Jumeau R, Bouchaab H, Vallet V, Matzinger O, Troussier I, Mirimanoff RO, Wagner AD, Hanhloser D, Bourhis J, Ozsahin EM. Efficacy and safety of helical tomotherapy with daily image guidance in anal canal cancer patients. *Acta Oncol*. 2016 Jun;55(6):767-73. doi: 10.3109/0284186X.2015.1120886.
 58. Deenen MJ, Dewit L, Boot H, Beijnen JH, Schellens JH, Cats A. Simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy with concomitant capecitabine and mitomycin C for locally advanced anal carcinoma: a phase 1 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Apr 1;85(5):e201-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.008.
 59. Dell'Acqua V, Surgo A, Arculeo S, Zerella MA, Bagnardi V, Frassoni S, Zampino MG, Ravenda PS, Rotundo MS, Kraja F, Kobiela J, Spychalski P, Fodor C, Gerardi MA, Cattani F, Bazani A, Petz W, Glynne-Jones R, Orecchia R, Leonardi MC, Jereczek-Fossa BA. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of squamous cell anal canal cancer: acute and early-late toxicity, outcome, and efficacy. *Int J Colorectal Dis*. 2020 Apr;35(4):685-694. doi: 10.1007/s00384-020-03517-x.
 60. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, Sezeur A, Houry S, Gallot D, Parc R, Huang R, Qu SH, Huart J, Pène F, Schlienger M. Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid

- carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Aug 1;56(5):1259-73. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00417-6.
61. Devon KM, Brown CJ, Burnstein M, McLeod RS. Cancer of the anus complicating perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2009 Feb;52(2):211-6. doi: 10.1007/DCR.0b013e318197d0ad.
 62. Dewas CV, Maingon P, Dalban C, Petitfils A, Peignaux K, Truc G, Martin E, Khoury C, Dewas S, Créhange G. Does gap-free intensity modulated chemoradiation therapy provide a greater clinical benefit than 3D conformal chemoradiation in patients with anal cancer? *Radiat Oncol*. 2012 Nov 29;7:201. doi: 10.1186/1748-717X-7-201.
 63. DeWire MD, Beltran C, Boop FA, Helton KJ, Ellison DW, McKinnon PJ, et al. Radiation therapy and adjuvant chemotherapy in a patient with a malignant glioneuronal tumor and underlying ataxia telangiectasia: a case report and review of the literature. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:e12–4. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1430>.
 64. Doggett SW, Green JP, Cantril ST. Efficacy of radiation therapy alone for limited squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Nov;15(5):1069-72. doi: 10.1016/0360-3016(88)90186-1.
 65. Doležel M, Odrážka K, Vaňásek J, Štuk J, Hlávka A, Vítková M, Ulrych V, Kohlová T, Vlachová Z, Hafuda A, Hartmann I. Long-Term Clinical Results of IGRT in Prostate Cancer Treatment. *Klin Onkol*. 2020 Winter;33(1):49-54. English. doi: 10.14735/amko202049.
 66. Dušek Ladislav, Mužík Jan, Kubásek Miroslav, Koptíková Jana, Žaloudík Jan, Vyzula Rostislav. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2020-12-27]. Dostupný z WWW:<http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802-88861.
 67. Dutta SW, Alonso CE, Waddle MR, Khandelwal SR, Janowski EM, Trifiletti DM. Squamous cell carcinoma of the rectum: Practice trends and patient survival. *Cancer Med*. 2018 Dec;7(12):6093-6103. doi: 10.1002/cam4.1893.
 68. Elson JK, Kachnic LA, Kharofa JR. Intensity-modulated radiotherapy improves survival and reduces treatment time in squamous cell carcinoma of the anus: A National Cancer Data Base study. *Cancer*. 2018 Nov 15;124(22):4383-4392. doi: 10.1002/cncr.31721.
 69. Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg*. 2012;255(5):922-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824f1c21.
 70. Eng C, Chang GJ, You YN, Das P, Rodriguez-Bigas M, Xing Y, Vauthey JN, Rogers JE, Ohinata A, Pathak P, Sethi S, Phillips JK, Crane CH, Wolff RA. 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 Nov 30;5(22):11133-42. doi: 10.18632/oncotarget.2563.

71. Eng C, Jácome AA, Das P, Chang GJ, Rodriguez-Bigas M, Skibber JM, Wolff RA, Qiao W, Xing Y, Sethi S, Ohinata A, Crane CH. A Phase II Study of Capecitabine/Oxaliplatin With Concurrent Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Clin Colorectal Cancer*. 2019 Dec;18(4):301-306. doi: 10.1016/j.clcc.2019.06.003.
72. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996 Oct 19;348(9034):1049-54.
73. Evesque L, Benezery K, Follana P, Tuan Falk A, Doyen J, Reure J, Cavaglione G, François E. Multimodal Therapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anus With Distant Metastasis: A Single-Institution Experience. *Dis Colon Rectum*. 2017 Aug;60(8):785-791. doi: 10.1097/DCR.0000000000000827.
74. Eschwege F, Lasser P, Chavy A, Wibault P, Kac J, Rougier P, Bognel C. Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol*. 1985 Feb;3(2):145-50. doi: 10.1016/s0167-8140(85)80019-0.
75. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, Elias D, Eschwege F. Carcinome épidermoïde métastatique de l'anus: étude rétrospective de l'efficacité de l'association de 5-fluorouracile en perfusion continue et de cisplatine [5-fluorouracile and cisplatinum combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer*. 1999 Oct;86(10):861-5.
76. Faivre JC, Peiffert D, Vendrely V, Lemanski C, Hannoun-Levi JM, Mirabel X, Stanbury T, Salleron J, Guillemin F. Prognostic factors of colostomy free survival in patients presenting with locally advanced anal canal carcinoma: A pooled analysis of two prospective trials (KANAL 2 and ACCORD 03). *Radiother Oncol*. 2018 Dec;129(3):463-470. doi: 10.1016/j.radonc.2018.08.008.
77. Falk AT, Claren A, Benezery K, François E, Gautier M, Gerard JP, Hannoun-Levi JM. Interstitial high-dose rate brachytherapy as boost for anal canal cancer. *Radiat Oncol*. 2014 Nov 6;9:240. doi: 10.1186/s13014-014-0240-4.
78. www.fda.gov: [FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old | FDA](#)
79. Feliu J, Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Guasch I, Alonso-Orduna V, Lopez C, Garcia-Alfonso P, Castanon C, Sevilla I, Cerezo L, Conill C, Quintana-Angel B, Sanchez ME, Ghanem I, Martin-Richard M, Lopez-Gomez M, Leon A, Caro M, Fernandez T, Maurel J. VITAL phase 2 study: Upfront 5-fluorouracil, mitomycin-C, panitumumab and radiotherapy treatment in nonmetastatic squamous cell carcinomas of the anal canal (GEMCAD 09-02). *Cancer Med*. 2020 Feb;9(3):1008-1016. doi: 10.1002/cam4.2722.
80. Ferrigno R, Nakamura RA, Dos Santos Novaes PE, Pellizzon AC, Maia MA, Fogarolli RC, Salvajoli JV, Filho WJ, Lopes A. Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15;61(4):1136-42. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.687.

81. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K. 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 Sep;14(9):2527-39. doi: 10.1200/JCO.1996.14.9.2527.
82. Franklin A. Anal cancer treated by fast neutron radiation. *Br J Surg*. 1980 Jul;67(7):469-72. doi: 10.1002/bjs.1800670706.
83. Franco P, Fiandra C, Arcadipane F, Trino E, Giglioli FR, Ragona R, Ricardi U. Incorporating ¹⁸F-FDG-PET-defined pelvic active bone marrow in the automatic treatment planning process of anal cancer patients undergoing chemo-radiation. *BMC Cancer*. 2017 Nov 2;17(1):710. doi: 10.1186/s12885-017-3708-4.
84. Franco P, De Bari B, Arcadipane F, Lepinoy A, Ceccarelli M, Furfaro G, Mistrangelo M, Cassoni P, Valgiusti M, Passardi A, Casadei Gardini A, Trino E, Martini S, Iorio GC, Evangelista A, Ricardi U, Créhange G. Comparing simultaneous integrated boost vs sequential boost in anal cancer patients: results of a retrospective observational study. *Radiat Oncol*. 2018 Sep 10;13(1):172. doi: 10.1186/s13014-018-1124-9.
85. Gao X, Goffredo P, Kahl AR, Charlton ME, Weigel RJ, Hassan I. Chemoradiation versus local excision in treatment of stage I anal squamous cell carcinoma: A population-based analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Sep;46(9):1663-1667. doi: 10.1016/j.ejso.2020.03.003.
86. Garg MK, Zhao F, Sparano JA, Palefsky J, Whittington R, Mitchell EP, Mulcahy MF, Armstrong KI, Nabbout NH, Kalnicki S, El-Rayes BF, Onitilo AA, Moriarty DJ, Fitzgerald TJ, Benson AB 3rd. 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 Mar;35(7):718-726. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1667.
87. Gautier M, Brochard C, Lion A, Henno S, Mallet AL, Bodere A, Bouguen G, Lièvre A, Siproudhis L. High-grade anal intraepithelial neoplasia: Progression to invasive cancer is not a certainty. *Dig Liver Dis*. 2016 Jul;48(7):806-11. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.011.
88. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, Al-Lozi R, Rosenthal SA, Lawton C, Lee WR, Sandler H, Zietman A, Myerson R, Dawson LA, Willett C, Kachnic LA, Jhingran A, Portelance L, Ryu J, Small W Jr, Gaffney D, Viswanathan AN, Michalski JM. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83(3):e353-62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
89. Geh I, Gollins S, Renehan A, Scholefield J, Goh V, Prezzi D, Moran B, Bower M, Alfa-Wali M, Adams R. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the

- Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Anal Cancer. *Colorectal Dis.* 2017;19 Suppl 1:82-97. doi: 10.1111/codi.13709.
90. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, Morignat E, Isaac S, Paulin C, Romestaing P, Favrel V, Mornex F, Bobin JY. 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 Jul 1;92(1):77-84. doi: 10.1002/1097-0142(20010701)92:1<77:aid-cnrc1294>3.0.co;2-p.
 91. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, van Limbergen E: The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, ESTRO, Brussels 2002; ISBN 90-804532-6
 92. Gilbert DC, Williams A, Allan K, Stokoe J, Jackson T, Linsdall S, Bailey CM, Summers J. p16INK4A, p53, EGFR expression and KRAS mutation status in squamous cell cancers of the anus: correlation with outcomes following chemo-radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2013 Oct;109(1):146-51. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.002.
 93. Gilbert DC, Serup-Hansen E, Linnemann D, Høgdall E, Bailey C, Summers J, Havsteen H, Thomas GJ. Tumour-infiltrating lymphocyte scores effectively stratify outcomes over and above p16 post chemo-radiotherapy in anal cancer. *Br J Cancer.* 2016 Jan 19;114(2):134-7. doi: 10.1038/bjc.2015.448.
 94. Gilbert A, Drinkwater K, McParland L, Adams R, Glynne-Jones R, Harrison M, Hawkins MA, Sebag-Montefiore D, Gilbert DC, Muirhead R. UK national cohort of anal cancer treated with intensity-modulated radiotherapy: One-year oncological and patient-reported outcomes. *Eur J Cancer.* 2020 Mar;128:7-16. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.022.
 95. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, Gollins S, Leslie M, Levine E, McDonald AC, Myint S, Samuel L, Sebag-Montefiore D; National Cancer Research Institute Anal Sub Group and Colorectal Clinical Oncology Group. 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 Sep 1;72(1):119-26. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.012.
 96. Glynne-Jones R, Meadows HM, Lopes A, Muirhead R, Sebag-Montefiore D, Adams R; ACTII study group. Impact of compliance to chemoradiation on long-term outcomes in squamous cell carcinoma of the anus: results of a post hoc analysis from the randomised phase III ACT II trial. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1376-1385. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.012.
 97. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, McDonald A, Gollins S, James R, Northover JM, Meadows HM, Jitlal M; UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. "Mind the gap"--the impact of variations in the duration of the treatment gap and overall treatment time in the first UK Anal Cancer Trial (ACT I). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):1488-94. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1995.
 98. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, Gollins S, Harrison M, Meadows HM, Jitlal M; United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial Working Party. 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 Feb 15;119(4):748-55. doi: 10.1002/cncr.27825.
99. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D; ESMO; ESSO; ESTRO. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*. 2014;111(3):330-9. doi: 10.1016/j.radonc.2014.04.013.
 100. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii10-20. DOI: 10.1093/annonc/mdu159.
 101. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, Begum R, Adab F, Benstead K, Harte RJ, Stewart J, Beare S, Hackshaw A, Kadalayil L; ACT II study group. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):347-356. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30071-2.
 102. Goldner G, Tomicek B, Becker G, Geinitz H, Wachter S, Zimmermann F, Wachter-Gerstner N, Reibenwein J, Glocker S, Bamberg M, Feldmann H, Pötzi R, Molls M, Pötter R. Proctitis after external-beam radiotherapy for prostate cancer classified by Vienna Rectoscopy Score and correlated with EORTC/RTOG score for late rectal toxicity: results of a prospective multicenter study of 166 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jan 1;67(1):78-83. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.055.
 103. Goksu SY, Ozer M, Kazmi SMA, Aguilera TA, Ahn C, Hsiehchen D, Sanjeevaiah A, Maxwell MC, Beg MS, Sanford NN. Racial Disparities in Time to Treatment Initiation and Outcomes for Early Stage Anal Squamous Cell Carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2020 Nov;43(11):762-769. doi: 10.1097/COC.0000000000000744.
 104. Govindarajan R, Gujja S, Siegel ER, Batra A, Saeed A, Lai K, James JD, Fogel BJ, Williamson S. Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression in Anal Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018 Jul;41(7):638-642. doi: 10.1097/COC.0000000000000343.
 105. Goodman KA, Julie D, Cercek A, et al. Capecitabine With Mitomycin Reduces Acute Hematologic Toxicity and Treatment Delays in Patients Undergoing Definitive Chemoradiation Using Intensity Modulated Radiation Therapy for Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(5):1087-1095. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.03.022.
 106. Graf R, Wust P, Hildebrandt B, Gögler H, Ullrich R, Herrmann R, Riess H, Felix R. Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology*. 2003;65(1):14-22. doi: 10.1159/000071200.
 107. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
 108. Grün A, Kawgan-Kagan M, Kaul D, Badakhshi H, Stromberger C, Budach V, Böhmer D. Impact of bladder volume on acute genitourinary toxicity in intensity modulated radiotherapy for

- localized and locally advanced prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2019 Jun;195(6):517-525. English. doi: 10.1007/s00066-018-1398-8.
109. Guerra GR, Kong CH, Warriar SK, Lynch AC, Heriot AG, Ngan SY. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: An update and implications for treatment. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Mar 27;8(3):252-65. doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.252.
110. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett CG. 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 Dec 10;30(35):4344-51. doi: 10.1200/JCO.2012.43.8085.
111. Hannoun-Levi JM, Ortholan C, Resbeut M, Teissier E, Ronchin P, Cowen D, Zaccariotto A, Bénézery K, François E, Salem N, Ellis S, Azria D, Gerard JP. High-dose split-course radiation therapy for anal cancer: outcome analysis regarding the boost strategy (CORS-03 study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jul 1;80(3):712-20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.055.
112. Harrison R, Huh W. Occupational Exposure to Human Papillomavirus and Vaccination for Health Care Workers. *Obstet Gynecol.* 2020 Oct;136(4):663-665. doi: 10.1097/AOG.0000000000004021.
113. Hayman JA, Callahan JW, Herschtal A, et al. Distribution of proliferating bone marrow in adult cancer patients determined using FLT-PET imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(3):847-852. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.11.040.
114. Henkenberens C, Toklu H, Tamme C, Bruns F. Clinical Value of Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCAg) in Anal Cancer - A Single-Center Retrospective Analysis. *Anticancer Res.* 2016 Jun;36(6):3173-7. PMID: 27272844.
115. Holliday EB, Lester SC, Harmsen WS, Eng C, Haddock MG, Krishnan S, Das P, Hallemeier CL. Extended-Field Chemoradiation Therapy for Definitive Treatment of Anal Canal Squamous Cell Carcinoma Involving the Para-Aortic Lymph Nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Sep 1;102(1):102-108. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.076.
116. 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 Feb 14;13(6):895-900. doi: 10.3748/wjg.v13.i6.895.
117. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion Summary, Number 809. *Obstet Gynecol.* 2020 Aug;136(2):435-436. doi: 10.1097/AOG.0000000000004001.
118. Hürmüz P, Sebag-Montefiore D, Byrne P, Cooper R. Successful spontaneous pregnancy after pelvic chemoradiotherapy for anal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012 Aug;24(6):455-7. doi: 10.1016/j.clon.2012.03.006.

119. Chai CY, Tran Cao HS, Awad S, Massarweh NN. Management of Stage I Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *JAMA Surg.* 2018 Mar 1;153(3):209-215. doi: 10.1001/jamasurg.2017.3151.
120. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Aug 19;101(16):1120-30. doi: 10.1093/jnci/djp205.
121. Chen YJ, Liu A, Tsai PT, Vora NL, Pezner RD, Schultheiss TE, Wong JY. 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 Sep 1;63(1):274-81. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.052.
122. Choi YJ, Hur SY, Kim TJ, Hong SR, Lee JK, Cho CH, Park KS, Woo JW, Sung YC, Suh YS, Park JS. A Phase II, Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study of GX-188E, an HPV DNA Vaccine, in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia 3. *Clin Cancer Res.* 2020 Apr 1;26(7):1616-1623. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1513.
123. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol.* 2017;46(3):924-938. doi:10.1093/ije/dyw276.
124. Jacome AA, Eng C. Experimental and investigational drugs for the treatment of anal cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 Dec;27(12):941-950. doi: 10.1080/13543784.2018.1543659.
125. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, Maughan T, McDonald A, Essapen S, Leslie M, Falk S, Wilson C, Gollins S, Begum R, Ledermann J, Kadalayil L, Sebag-Montefiore D. 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 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):516-24. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70086-X.
126. Janssen S, Glanzmann C, Bauerfeind P, Stieb S, Studer G, Brown M, Riesterer O. Clinical experience of SIB-IMRT in anal cancer and selective literature review. *Radiat Oncol.* 2014 Sep 8;9:199. doi: 10.1186/1748-717X-9-199.
127. Jin JY, Gu A, Wang W, Oleinick NL, Machtay M, Spring Kong FM. Ultra-high dose rate effect on circulating immune cells: A potential mechanism for FLASH effect? *Radiother Oncol.* 2020 Aug;149:55-62. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.054.
128. John M, Pajak T, Flam M, Hoffman J, Markoe A, Wolkov H, Paris K. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am.* 1996 Jul-Aug;2(4):205-11. PMID: 9166533.
129. Johnsson A, Leon O, Gunnlaugsson A, Nilsson P, Höglund P. Determinants for local tumour control probability after radiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol.* 2018 Aug;128(2):380-386. doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.007.

130. Joiner MC, van der Kogel A: Basic Clinical Radiobiology, 5th Edition, 2019, CRC Press/Taylor&Francis Group, ISBN 9780429490606.
131. Jones CM, Goh V, Sebag-Montefiore D, Gilbert DC. Biomarkers in anal cancer: from biological understanding to stratified treatment. *Br J Cancer*. 2017 Jan 17;116(2):156-162. doi: 10.1038/bjc.2016.398.
132. Jones CM, Adams R, Downing A, Glynne-Jones R, Harrison M, Hawkins M, Sebag-Montefiore D, Gilbert DC, Muirhead R.: Toxicity, Tolerability, and Compliance of Concurrent Capecitabine or 5-Fluorouracil in Radical Management of Anal Cancer With Single-dose Mitomycin-C and Intensity Modulated Radiation Therapy: Evaluation of a National Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(5):1202-1211. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.04.033.
133. Joseph K, Vos LJ, Warkentin H, Paulson K, Polkosnik LA, Usmani N, Tankel K, Severin D, Nijjar T, Schiller D, Wong C, Ghosh S, Mulder K, Field C. Patient reported quality of life after helical IMRT based concurrent chemoradiation of locally advanced anal cancer. *Radiother Oncol*. 2016 Aug;120(2):228-33. doi: 10.1016/j.radonc.2016.06.020.
134. Josefsdottir KS, Baldrige MT, Kadmon CS, King KY. Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):729-739. doi: 10.1182/blood-2016-03-708594.
135. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044.
136. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, Blaszkowsky LS, Hartshorn K, Kwak EL, 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: 153–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.030.
137. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, Haddock MG, Rotman M, Parikh PJ, Safran H, Willett CG. 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 May 1;86(1):27-33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.023.
138. Kapp KS, Kapp DS, Stuecklschweiger G, Berger A, Geyer E. Interstitial hyperthermia and high dose rate brachytherapy in the treatment of anal cancer: a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jan 1;28(1):189-99. doi: 10.1016/0360-3016(94)90157-0.
139. Kaufman E, de Castro C, Williamson T, Lessard B, Munoz M, Mayrand MH, Burchell AN, Klein MB, Charest L, Auger M, Marcus V, Coutlée F, de Pokomandy A; EVVA Study Group.

- Acceptability of anal cancer screening tests for women living with HIV in the EVVA study. *Curr Oncol.* 2020 Feb;27(1):19-26. doi: 10.3747/co.27.5401.
140. Kazakov DV. Brooke-Spiegler Syndrome and Phenotypic Variants: An Update. *Head Neck Pathol.* 2016 Jun;10(2):125-30. doi: 10.1007/s12105-016-0705-x.
141. Kim S, Buecher B, André T, Jary M, Bidard FC, Ghiringhelli F, François É, Taieb J, Smith D, de la Fouchardière C, Desramé J, Samalin E, Parzy A, Baba-Hamed N, Bouché O, Tougeron D, Dahan L, El Hajbi F, Jacquin M, Rebucci-Peixoto M, Spehner L, Vendrely V, Vernerey D, Borg C. Atezolizumab plus modified docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil (mDCF) regimen versus mDCF in patients with metastatic or unresectable locally advanced recurrent anal squamous cell carcinoma: a randomized, non-comparative phase II SCARCE GERCOR trial. *BMC Cancer.* 2020 Apr 25;20(1):352. doi: 10.1186/s12885-020-06841-1.
142. Kim S, Meurisse A, Spehner L, Stouvenot M, François E, Buecher B, André T, Samalin E, Jary M, Nguyen T, El Hajbi F, Baba-Hamed N, Pernot S, Kaminsky MC, Bouché O, Desrame J, Zoubir M, Ghiringhelli F, Parzy A, de la Fouchardiere C, Boulbair F, Lakkis Z, Klajer E, Jacquin M, Taieb J, Vendrely V, Vernerey D, Borg C. Pooled analysis of 115 patients from updated data of Epitopes-HPV01 and Epitopes-HPV02 studies in first-line advanced anal squamous cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2020 Dec 4;12:1758835920975356. doi: 10.1177/1758835920975356.
143. Koerber SA, Schoneweg C, Slynko A, Krug D, Haefner MF, Herfarth K, Debus J, Sterzing F, von Knebel Doeberitz M, Prigge ES, Reuschenbach M. Influence of human papillomavirus and p16(INK4a) on treatment outcome of patients with anal cancer. *Radiother Oncol.* 2014 Dec;113(3):331-6. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.013.
144. Konski A, Garcia M Jr, John M, Krieg R, Pinover W, Myerson R, Willett C. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Sep 1;72(1):114-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.027.
145. Kouloulis V, Plataniotis G, Kouvaris J, Dardoufas C, Gennatas C, Uzunoglu N, et al. Chemoradiotherapy combined with intracavitary hyperthermia for anal cancer: feasibility and long-term results from a phase II randomized trial. *Am J Clin Oncol.* 2005;28:91-9. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000139939.60056.42>.
146. Kronborg C, Serup-Hansen E, Lefevre A, Wilken EE, Petersen JB, Hansen J, Schouboe A, Nyvang L, Spindler KG. Prospective evaluation of acute toxicity and patient reported outcomes in anal cancer and plan optimization. *Radiother Oncol.* 2018 Aug;128(2):375-379. doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.006.
147. Kronborg CJS, Christensen P, Pedersen BG, Spindler KG. Anorectal function and radiation dose to pelvic floor muscles after primary treatment for anal cancer. *Radiother Oncol.* 2021 Apr;157:141-146. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.027.

148. Ladbury C, A Goodman K, Schefter TE, Olsen JR. Anal Cancer in the Era of Dose Painted Intensity Modulated Radiation Therapy: Implications for Regional Nodal Therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2019;29(2):137-143. doi: 10.1016/j.semradonc.2018.11.004.
149. Lajer CB, Garnæs E, Friis-Hansen L, Norrild B, Therkildsen MH, Glud M, Rossing M, Lajer H, Svane D, Skotte L, Specht L, Buchwald C, Nielsen FC. The role of miRNAs in human papilloma virus (HPV)-associated cancers: bridging between HPV-related head and neck cancer and cervical cancer. *Br J Cancer.* 2017 Aug 22;117(5):e2. doi: 10.1038/bjc.2017.203.
150. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5307-14. doi: 10.1210/jc.2003-030352.
151. Lee G, Kim DW, Muralidhar V, Mitra D, Horick NK, Eyler CE, Hong TS, Drapek LC, Allen JN, Blaszkowsky LS, Giantonio B, Parikh AR, Ryan DP, Clark JW, Wo JY. Chemoradiation-Related Lymphopenia and Its Association with Survival in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Oncologist.* 2020 Dec;25(12):1015-1022. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0759.
152. Lee IH, Lee SJ, Kang BW, Chae YS, Baek D, Hwang S, Kim HJ, Park SY, Park JS, Choi GS, Kim JC, Kim JG. Pilot study of FMC (5-fluorouracil, mitomycin C, and cisplatin) with radiotherapy for patients with anal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Dec;78(6):1263-1267. doi: 10.1007/s00280-016-3185-5.
153. Lee JY, Cutts RJ, White I, Augustin Y, Garcia-Murillas I, Fenwick K, Matthews N, Turner NC, Harrington K, Gilbert DC, Bhide S. Next Generation Sequencing Assay for Detection of Circulating HPV DNA (cHPV-DNA) in Patients Undergoing Radical (Chemo)Radiotherapy in Anal Squamous Cell Carcinoma (ASCC). *Front Oncol.* 2020 Apr 17;10:505. doi: 10.3389/fonc.2020.00505.
154. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2169-81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.
155. Leon O, Guren MG, Radu C, Gunnlaugsson A, Johnsson A. Phase I study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, mitomycin C and radiotherapy in patients with locally advanced anal cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Dec;51(18):2740-6. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.029.
156. Leon O, Hagberg O, Johnsson A. Primary surgery with or without postoperative radiotherapy in early stage squamous cell carcinoma in the anal canal and anal margin. *Acta Oncol.* 2018 Sep;57(9):1209-1215. doi: 10.1080/0284186X.2018.1442931.

157. L epinoy A, Lescut N, Puyraveau M, Caubet M, Boustani J, Lakkis Z, Fantoli M, Buffet-Miny J, Kim S, Bednarek C, Maingon P, Cr ehange G, Bosset JF. Evaluation of a 36 Gy elective node irradiation dose in anal cancer. *Radiother Oncol.* 2015 Aug;116(2):197-201. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.050.
158. Lerch S, Berthold S, Ziemann F, Dreffke K, Subtil FSB, Senger Y, Jensen A, Engenhardt-Cabillic R, Dikomey E, Wittig A, Eberle F, Sch otz U. HPV-positive HNSCC cell lines show strongly enhanced radiosensitivity after photon but not after carbon ion irradiation. *Radiother Oncol.* 2020 Oct;151:134-140. doi: 10.1016/j.radonc.2020.07.032.
159. Lerman J, Hennequin C, Etienney I, Abramowitz L, Goujon G, Gornet JM, Guillerme S, Aparicio T, Valverde A, Cattan P, Qu ero L. Impact of tobacco smoking on the patient's outcome after (chemo)radiotherapy for anal cancer. *Eur J Cancer.* 2020 Dec;141:143-151. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.039.
160. Lestrade L, De Bari B, Pommier P, Montbarbon X, Lavergne E, Ardiet JM, Carrie C. Role of brachytherapy in the treatment of cancers of the anal canal. Long-term follow-up and multivariate analysis of a large monocentric retrospective series. *Strahlenther Onkol.* 2014 Jun;190(6):546-54. doi: 10.1007/s00066-014-0628-y.
161. Lin A, Ben-Josef E. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of anal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007; 6: 716–19. doi: 10.3816/CCC.2007.n.041
162. Lin ACH, Hakim A, Kellish AS, Singh P, Wozniak M, Kwiatt M, Gaughan J, Hong YK. Inguinal Lymph Node Dissection Does Not Improve Overall Survival in Anal Cancer Nodal Disease. *J Surg Res.* 2020 Nov;255:13-22. doi: 10.1016/j.jss.2020.05.034.
163. Lohynska R, Mazana E, Novakova-Jiresova A, Jirkovska M, Nydlova A, Veselsky T, Malinova B, Buchler T, Stankusova H. Improved survival in patients with FDG-PET/CT-based radiotherapy treatment planning for squamous cell anal cancer. *Neoplasma.* 2020 Sep;67(5):1157-1163. doi: 10.4149/neo_2020_191229N1350.
164. Lohynsk a R, N ydlov a A, Drbohlavov a T, Mazan a E, Jirkovsk a M, Veselsk y T, Malinov a B, Stankuřov a H. Haematotoxicity in IMRT/VMAT curatively treated anal cancer. *Klin Onkol.* 2020 Summer;33(4):288-294. English. doi: 10.14735/amko2020286.
165. Lohynska R, Jirkovska M, Novakova-Jiresova A, Mazana E, Vambersky K, Veselsky T, Kindlova A, Stankusova H, Malinova B. Radiotherapy dose limit for uterus fertility sparing in curative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021 Mar;165(1):99-101. doi: 10.5507/bp.2020.039.
166. Lukan N, Str obel P, Willer A, Kripp M, Dinter D, Mai S, Hochhaus A, Hofheinz RD. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology.* 2009;77(5):293-9. doi: 10.1159/000259615.

167. Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer*. 1976 Feb;37(2 Suppl):1111-25. doi: 10.1002/1097-0142(197602)37:2+<1111::aid-cnrcr2820370821>3.0.co;2-e.
168. Ma J, Setton J, Morris L, Carrillo Alborno PB, Barker C, Lok BH, et al. Genomic analysis of exceptional responders to radiotherapy reveals somatic mutations in ATM. *Oncotarget* 2016;8:10312–23. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14400>.
169. Maas M, Tielbeek JAW, Stoker J. Staging of Anal Cancer: Role of MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2020 Feb;28(1):127-140. doi: 10.1016/j.mric.2019.09.005.
170. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2013 Dec;13(12):3202-9. doi: 10.1111/ajt.12472.
171. Mahajan N: Fertility preservation in female cancer patients: An overview. *J Hum Reprod Sci*. 2015 Jan-Mar; 8(1): 3–13. doi: 10.4103/0974-1208.153119.
172. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2017 Dec;90(1080):20170370. doi: 10.1259/bjr.20170370.
173. Maisano D, Mimmi S, Russo R, Fioravanti A, Fiume G, Vecchio E, Nisticò N, Quinto I, Iaccino E. Uncovering the Exosomes Diversity: A Window of Opportunity for Tumor Progression Monitoring. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Aug 4;13(8):180. doi: 10.3390/ph13080180.
174. Majed L, Bresse X, El Mouaddin N, Schmidt A, Daniels VJ, Pavelyev A, Levy-Bachelot L, Elbasha E. Public health impact and cost-effectiveness of a nine-valent gender-neutral HPV vaccination program in France. *Vaccine*. 2021 Jan 8;39(2):438-446. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.10.089.
175. Małusecka E, Chmielik E, Suwiński R, Giglok M, Lange D, Rutkowski T, Mazurek AM. Significance of HPV16 Viral Load Testing in Anal Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2020 Oct;26(4):2191-2199. doi: 10.1007/s12253-020-00801-7.
176. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, Chung HC, Kindler HL, Lopez-Martin JA, Miller WH Jr, Italiano A, Kao S, Piha-Paul SA, Delord JP, McWilliams RR, Fabrizio DA, Aurora-Garg D, Xu L, Jin F, Norwood K, Bang YJ. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1353-1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
177. Marini A, Dobran M, Aiudi D, Pesaresi A, di Somma LGM, Iacoangeli M. Pre-operative hematological markers as predictive factors for overall survival and progression free survival in glioblastomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Oct;197:106162. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106162.

178. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754.
179. Martenson JA Jr, Gunderson LL. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer*. 1993 Mar 1;71(5):1736-40. doi: 10.1002/1097-0142(19930301)71:5<1736::aid-cnrcr2820710506>3.0.co;2-f.
180. Martin D, Balermipas P, Gollrad J, Weiß C, Valentini C, Stuschke M, Schäfer H, Henckenberens C, Debus J, Krug D, Kuhnt T, Brunner T, Bostel T, Engenhardt-Cabillic R, Nestle U, Combs S, Belka C, Hautmann M, Hildebrandt G, Gani C, Polat B, Rödel C, Fokas E. RADIANCE - Radiochemotherapy with or without Durvalumab in the treatment of anal squamous cell carcinoma: A randomized multicenter phase II trial. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020 May 1;23:43-49. doi: 10.1016/j.ctro.2020.04.010.
181. Martin D, Rödel F, von der Grün J, Rödel C, Fokas E. Acute organ toxicity correlates with better clinical outcome after chemoradiotherapy in patients with anal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2020 Aug;149:168-173. doi: 10.1016/j.radonc.2020.05.016.
182. Martin D, von der Grün J, Rödel C, Fokas E. Sarcopenia Is Associated With Hematologic Toxicity During Chemoradiotherapy in Patients With Anal Carcinoma. *Front Oncol*. 2020 Aug 12;10:1576. doi: 10.3389/fonc.2020.01576.
183. Martini G, Arrichiello G, Borrelli C, Poliero L, Martinelli E. How I treat anal squamous cell carcinoma. *ESMO Open*. 2020 Sep;4(Suppl 2):e000711. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000711.
184. Masab M, Saif MW. Anal Squamous Cell Carcinoma in a Patient with Myasthenia Gravis: Is Immunosuppression the Main Underlying Etiology? *Cureus*. 2017 Nov 15;9(11):e1845. doi: 10.7759/cureus.1845.
185. Mashiana SS, Navale P, Khandakar B, Sobotka S, Posner MR, Miles BA, Zhang W, Gitman M, Bakst RL, Genden EM, Westra WH. Human papillomavirus genotype distribution in head and neck cancer: Informing developing strategies for cancer prevention, diagnosis, treatment and surveillance. *Oral Oncol*. 2021 Feb;113:105109. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105109.
186. Matsunaga M, Miwa K, Oka Y, Nagasu S, Sakaue T, Fukahori M, Ushijima T, Akagi Y. Successful Treatment of Metastatic Anal Canal Adenocarcinoma with mFOLFOX6 + Bevacizumab. *Case Rep Oncol*. 2016 Apr 26;9(1):249-54. doi: 10.1159/000446107.
187. McCloskey JC, Kast WM, Flexman JP, McCallum D, French MA, Phillips M. Syndemic synergy of HPV and other sexually transmitted pathogens in the development of high-grade anal squamous intraepithelial lesions. *Papillomavirus Res*. 2017 Dec;4:90-98. doi: 10.1016/j.pvr.2017.10.004.
188. Meier T, Mascia A, Wolf E, Kharofa J. Dosimetric Comparison of Intensity-Modulated Proton Therapy and Volumetric-Modulated Arc Therapy in Anal Cancer Patients and the Ability to Spare Bone Marrow. *Int J Part Ther*. 2017 Fall;4(2):11-17. doi: 10.14338/IJPT-17-00017.

189. Mell LK et al.: Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1431-7.
190. Menkarios C, Azria D, Laliberte B, Moscardo CL, Gourgou S, Lemanski C, et al. Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiat Oncol* 2007; 2: 41. doi: 10.1186/1748-717X-2-41.
191. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, van Tinteren H, Beijnen JH, Schellens JH, Cats A. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer.* 2014 Oct 28;111(9):1726-33. doi: 10.1038/bjc.2014.467.
192. Meropol NJ, Niedzwiecki D, Shank B, Colacchio TA, Ellerton J, Valone F, Budinger S, Day JM, Hopkins J, Tepper J, Goldberg RM, Mayer RJ. Induction therapy for poor-prognosis anal canal carcinoma: a phase II study of the cancer and Leukemia Group B (CALGB 9281). *J Clin Oncol.* 2008 Jul 1;26(19):3229-34. doi: 10.1200/JCO.2008.16.2339.
193. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, Rash C, Heimann R, Chmura SJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Oct 1;63(2):354-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.030.
194. Miller E, Nalin A, Diaz Pardo D, Arnett A, Abushahin L, Husain S, Jin N, Williams T, Bazan J. Stage I Squamous Cell Carcinoma of the Anus: Is Radiation Therapy Alone Sufficient Treatment? *Cancers (Basel).* 2020 Nov 4;12(11):3248. doi: 10.3390/cancers12113248.
195. Mitchell MP, Abboud M, Eng C, Beddar AS, Krishnan S, Delclos ME, Crane CH, Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for anal cancer: outcomes and toxicity. *Am J Clin Oncol.* 2014 Oct;37(5):461-6. doi: 10.1097/COC.0b013e31827e52a3.
196. Mondaca S, Chatila WK, Bates D, Hechtman JF, Cercek A, Segal NH, Stadler ZK, Varghese AM, Kundra R, Capanu M, Shia J, Schultz N, Saltz L, Yaeger R. FOLFCIS Treatment and Genomic Correlates of Response in Advanced Anal Squamous Cell Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2019 Mar;18(1):e39-e52. doi: 10.1016/j.clcc.2018.09.005.
197. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, Polite B, Deming D, Chan E, Wade JL, Xiao L, Bekaii-Saab T, Vence L, Blando J, Mahvash A, Foo WC, Ohaji C, Pasia M, Bland G, Ohinata A, Rogers J, Mehdizadeh A, Banks K, Lanman R, Wolff RA, Streicher H, Allison J, Sharma P, Eng C. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Apr;18(4):446-453. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30104-3.
198. Moureau-Zabotto L, Viret F, Giovaninni M, Lelong B, Bories E, Delpero JR, Pesenti C, Caillol F, de Chaisemartin C, Minsat M, Monges G, Sarran A, Resbeut M. Is neoadjuvant chemotherapy prior to radio-chemotherapy beneficial in T4 anal carcinoma? *J Surg Oncol.* 2011 Jul 1;104(1):66-71. doi: 10.1002/jso.21866.

199. Moureau-Zabotto L, Venderely V, Abromwitz L et al. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). *Dig Liver Dis* 2017;49(8):831-40. DOI: 10.1016/j.dld.2017.05.011
200. Muirhead R, Adams RA, Gilbert DC, Glynne-Jones R, Harrison M, Sebag-Montefiore D, Hawkins MA. Anal cancer: developing an intensity-modulated radiotherapy solution for ACT2 fractionation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014 Nov;26(11):720-1. doi: 10.1016/j.clon.2014.08.001.
201. Muirhead R, Partridge M, Hawkins MA. A tumor control probability model for anal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 2015 Aug;116(2):192-6. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.014.
202. Muirhead R, Adams RA, Gilbert DC, Harrison M, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Hawkins MA. NATIONAL GUIDANCE FOR IMRT IN ANAL NATIONAL GUIDANCE FOR IMRT IN ANAL CANCER: the CRUK/MRC oxford institute for radiation oncology, Oxford; School of Medicine, Cardiff University, Cardiff; Sussex Cancer Centre, Royal Sussex County Hospital, Brighton; Mount Vernon Hospital, Northwood; University of Leeds, St James Institute of Oncology, Leeds; 2016. <http://analimrtguidance.co.uk/nationalanal-imrt-guidance-v4.pdf>. Accessed 17 Jan 2021 - National-Guidance-IMRT-Anal-Cancer-V4-Jan17.pdf (analimrtguidance.co.uk)
203. Munzenrider JE, Austin-Seymour M, Blitzer PJ, et al: Proton therapy at Harvard. *Strahlentherapie* 161:756–763, 1985.
204. Murchison SC, DeVries KJ, Atrchian S. Patient Outcomes With Dose Escalation Using Modern Radiotherapy Techniques: A Retrospective Review of Anal Cancer Treated at a Large Academic Institution Between 2010 and 2016. *Cureus*. 2020 Oct 16;12(10):e10989. doi: 10.7759/cureus.10989.
205. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, Das P, Gunderson LL, Hong TS, Kim JJ, Willett CG, Kachnic LA. 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 Jul 1;74(3):824-30. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.070.
206. Ng M, Leong T, Chander S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(5):1455-1462. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.058.
207. Nguyen BT, Joon DL, Khoo V, et al. Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. *Radiother Oncol*. 2008;87(3):376-382. doi:10.1016/j.radonc.2008.04.003.
208. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974 May-Jun;17(3):354-6. doi: 10.1007/BF02586980.

209. Nilsson MP, Nilsson ED, Johnsson A, Leon O, Gunnlaugsson A, Scherman J. Patterns of recurrence in anal cancer: a detailed analysis. *Radiat Oncol*. 2020 May 27;15(1):125. doi: 10.1186/s13014-020-01567-7.
210. Noorani A, Rabey N, Durrani A, Walsh SR, Davies RJ. Systematic review of sentinel lymph node biopsy in anal squamous cell carcinoma. *Int J Surg*. 2013;11(9):762-6. doi: 10.1016/j.ijso.2013.07.005.
211. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, Jitlal M, Ledermann J. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010 Mar 30;102(7):1123-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6605605.
212. Oehler-Jänne C, Seifert B, Lütolf UM, Studer G, Glanzmann C, Ciernik IF. Clinical outcome after treatment with a brachytherapy boost versus external beam boost for anal carcinoma. *Brachytherapy*. 2007 Jul-Sep;6(3):218-26. doi: 10.1016/j.brachy.2007.02.152.
213. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Rogers K, Sharp F, Smith JH, Polaczar SV. C-myc oncogene expression in anal squamous neoplasia. *J Clin Pathol*. 1993 Jan;46(1):23-7. doi: 10.1136/jcp.46.1.23.
214. Ojerholm E, Kirk ML, Thompson RF, Zhai H, Metz JM, Both S, Ben-Josef E, Plastaras JP. Pencil-beam scanning proton therapy for anal cancer: a dosimetric comparison with intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol*. 2015;54(8):1209-17. doi: 10.3109/0284186X.2014.1002570.
215. Oliveira SC, Moniz CM, Riechelmann R, Alex AK, Braghirolli MI, Bariani G, Nahas C, Hoff PM. 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 Mar;47(1):75-81. doi: 10.1007/s12029-015-9790-4.
216. Olsen JR, Moughan J, Myerson R, Abitbol A, Doncals DE, Johnson D, Schefter TE, Chen Y, Fisher B, Michalski J, Narayan S, Chang A, Crane CH, Kachnic L. Predictors of Radiation Therapy-Related Gastrointestinal Toxicity From Anal Cancer Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy: Secondary Analysis of NRG Oncology RTOG 0529. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jun 1;98(2):400-408. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.005.
217. Ostendorf BN, Terwey TH, Hemmati PG, Böhmer D, Pleyer U, Arnold R. Severe radiotoxicity in an allogeneic transplant recipient with a heterozygous ATM mutation. *Eur J Haematol* 2015;95:90–2. <https://doi.org/10.1111/ejh.12400>.
218. Otmezguine Y, Grimard L, Calitchi E, Despretz J, Mazon JJ, Le Bourgeois JP, Pierquin B, Julien M. A new combined approach in the conservative management of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Sep;17(3):539-45. doi: 10.1016/0360-3016(89)90104-1.
219. Ortholan C, Ramaioli A, Peiffert D, Lusinchi A, Romestaing P, Chauveinc L, Touboul E, Peignaux K, Bruna A, de La Roche G, Lagrange JL, Alzieu C, Gerard JP. Anal canal carcinoma: early-stage tumors ≤ 10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local

- failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jun 1;62(2):479-85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.09.060.
220. Ortholan C, Resbeut M, Hannoun-Levi JM, Teissier E, Gerard JP, Ronchin P, Zaccariotto A, Minsat M, Benezery K, François E, Salem N, Ellis S, Azria D, Champetier C, Gross E, Cowen D. Anal canal cancer: management of inguinal nodes and benefit of prophylactic inguinal irradiation (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):1988-95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.010.
221. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, Pishvaian MJ, van Brummelen EMJ, Cohen RB, Gomez-Roca C, Ejadi S, Stein M, Chan E, Simonelli M, Morosky A, Saraf S, Emancipator K, Koshiji M, Bennouna J. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol*. 2017 May 1;28(5):1036-1041. doi: 10.1093/annonc/mdx029.
222. Ott OJ, Schmidt M, Semrau S, Strnad V, Matzel KE, Schneider I, Raptis D, Uter W, Grützmann R, Fietkau R. Chemoradiotherapy with and without deep regional hyperthermia for squamous cell carcinoma of the anus. *Strahlenther Onkol*. 2019 Jul;195(7):607-614. English. doi: 10.1007/s00066-018-1396-x.
223. Palefsky JM, Berry JM, Jay N, Krogstad M, Da Costa M, Darragh TM, Lee JY. A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *AIDS*. 2006 May 12;20(8):1151-5. doi: 10.1097/01.aids.0000226955.02719.26.
224. 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 Dec;31(12):e1-e13. doi: 10.1016/j.clon.2019.06.013.
225. Pedicini P, Caivano R, Fiorentino A, Strigari L. Clinical radiobiology of head and neck cancer: the hypothesis of stem cell activation. *Clin Transl Oncol*. 2015 Jun;17(6):469-76. doi: 10.1007/s12094-014-1261-z.
226. Peiffert D, Giovannini M, Ducreux M, Michel P, François E, Lemanski C, Mirabel X, Cvitkovic F, Luporsi E, Conroy T, Gérard JP; Digestive Tumours Group of the French 'Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer'. High-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced squamous-cell anal canal cancer: final results of a phase II study. *Ann Oncol*. 2001 Mar;12(3):397-404. doi: 10.1023/a:1011107105538.
227. Peiffert D, Tournier-Rangard L, Gerard J-P, 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(16):1941-1948. doi:10.1200/JCO.2011.35.4837.

228. Peixoto RD, Wan DD, Schellenberg D, Lim HJ. A comparison between 5-fluorouracil/mitomycin and capecitabine/mitomycin in combination with radiation for anal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Aug;7(4):665-72. doi: 10.21037/jgo.2016.06.04.
229. Pereira AA, Araujo RL, Oliveira SC, Hoff PM, Riechelmann RP. Replacing 5-fluorouracil by capecitabine in localised squamous cell carcinoma of the anal canal: systematic review and meta-analysis. *Ecancermedalscience*. 2016 Dec 1;10:699. doi: 10.3332/ecancer.2016.699.
230. Petca A, Borislavski A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Dec;20(6):186. doi: 10.3892/etm.2020.9316.
231. Phuong L, Rajdev L. Immunotherapy in Anal Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2020 Jul 11;22(9):94. doi: 10.1007/s11912-020-00946-3.
232. Pozo G, Pérez-Escutia MA, Ruíz A, Ferrando A, Milanés A, Cabello E, Díaz R, Prado A, Pérez-Regadera JF. Management of interruptions in radiotherapy treatments: Adaptive implementation in high workload sites. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2019 Mar-Apr;24(2):239-244. doi: 10.1016/j.rpor.2019.02.003.
233. Pumpalova Y, Kozak MM, von Eyben R, Kunz P, Fisher G, Chang DT, Haraldsdottir S. Comparison of definitive chemoradiation with 5-fluorouracil versus capecitabine in anal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Aug;10(4):605-615. doi: 10.21037/jgo.2019.02.17.
234. Raab GT, O'Neil DS, Kiran RP, Feingold DL, Lee-Kong SA, Horowitz DP, Neugut AI. Elevation of Serum CEA in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Anus. *Cancer Invest*. 2019;37(7):288-292. doi: 10.1080/07357907.2019.1636388.
235. Ramamoorthy S, Luo L, Luo E, Carethers JM. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamous cell cancer of the anus. *Cancer Detect Prev*. 2008;32(2):116-20. doi: 10.1016/j.cdp.2008.04.004.
236. Ramamoorthy S, Devaraj B, Miyai K, Luo L, Liu YT, Boland CR, Goel A, Carethers JM. John Cunningham virus T-antigen expression in anal carcinoma. *Cancer*. 2011 Jun 1;117(11):2379-85. doi: 10.1002/cncr.25793.
237. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renahan AG, Steigen SE, Deutsch E, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2021 Sep;32(9):1087-1100. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.015.
238. Rao S et al.: InterAACT: A multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin © plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naive disease – An international Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. *Ann Oncol* 2018,29:abstract LBA21, Nr.5222, ESMO Congress 2018

239. Rao S, Sclafani F, Eng C, Adams RA, Guren MG, Sebag-Montefiore D, Benson A, Bryant A, Peckitt C, Segelov E, Roy A, Seymour MT, Welch J, Saunders MP, Muirhead R, O'Dwyer P, Bridgewater J, Bhide S, Glynne-Jones R, Arnold D, Cunningham D. 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 Aug 1;38(22):2510-2518. doi: 10.1200/JCO.19.03266.
240. Raphael MJ, Ko G, Booth CM, Brogly SB, Li W, Kalyvas M, Hanna TP, Patel SV. Factors Associated With Chemoradiation Therapy Interruption and Noncompletion Among Patients With Squamous Cell Anal Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2020 Jun 1;6(6):881-887. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0809.
241. Reinholdt K, Thomsen LT, Munk C, Dehlendorff C, Aalborg GL, Carstensen B, Jørgensen ME, Kjaer SK. Incidence of human papillomavirus-related anogenital precancer and cancer in women with diabetes: A nationwide registry-based cohort study. *Int J Cancer*. 2021 May 1;148(9):2090-2101. doi: 10.1002/ijc.33365.
242. Repka MC, Aghdam N, Karlin AW, Unger KR. Social determinants of stage IV anal cancer and the impact of pelvic radiotherapy in the metastatic setting. *Cancer Med*. 2017 Nov;6(11):2497-2506. doi: 10.1002/cam4.1203.
243. Rivin Del Campo E, Matzinger O, Haustermans K, Peiffert D, Glynne-Jones R, Winter KA, Kanski AA, Ajani JA, Bosset JF, Hannoun-Levi JM, Puyraveau M, Chakravarthy AB, Meadows H, Northover J, Collette L, Christiaens M, Maingon P. Pooled Analysis of external-beam RADiotherapy parameters in phase II and phase III trials in radiochemotherapy in Anal Cancer (PARADAC). *Eur J Cancer*. 2019 Nov;121:130-143. doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.022.
244. Robinson M, Muirhead R, Jacobs C, Cooke R, Chu KY, Van den Heuvel F, Ng S, Virdee P, Strauss V, Hawkins M. Response of FDG avid pelvic bone marrow to concurrent chemoradiation for anal cancer. *Radiother Oncol*. 2020 Feb;143:19-23. doi: 10.1016/j.radonc.2019.08.016.
245. Rodriguez-Wallberg KA, Karlström PO, Rezapour M, Castellanos E, Hreinsson J, Rasmussen C, Sheikhi M, Ouvrier B, Bozóky B, Olofsson JI, Lundqvist M, Hovatta O: Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Mar;94(3):324-8. doi: 10.1111/aogs.12568.
246. Rödel F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Fränk M, Wolff HA, Weiss C, Wirtz R, Balermipas P, Fokas E, Rödel C. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2015 Jan 15;136(2):278-88. doi: 10.1002/ijc.28979.
247. Rogers JE, Ohinata A, Silva NN, Mehdizadeh A, Eng C. Epidermal growth factor receptor inhibition in metastatic anal cancer. *Anticancer Drugs*. 2016 Sep;27(8):804-8. doi: 10.1097/CAD.0000000000000383.

248. Rogers JE, Jácome AAA, Ohinata A, Wolff R, Morris VK, Johnson B, Mehdizadeh A, Rothschild ND, Ahmed SU, Guerra JL, Eng C. Outcomes with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic and recurrent anal squamous cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Oct;20(10):901-908. doi: 10.1080/14737140.2020.1810573.
249. Roman LD, Wilczynski S, Muderspach LI, Burnett AF, O'Meara A, Brinkman JA, Kast WM, Facio G, Felix JC, Aldana M, Weber JS. A phase II study of Hsp-7 (SGN-00101) in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2007 Sep;106(3):558-66. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.05.038.
250. Rotundo MS, Zampino MG, Ravenda PS, Bagnardi V, Peveri G, Dell'Acqua V, Surgo A, Trovato C, Bottiglieri L, Bertani E, Petz WL, Fumagalli Romario U, Fazio N. Cisplatin plus capecitabine concomitant with intensity-modulated radiation therapy in non-metastatic anal squamous cell carcinoma: the experience of a single research cancer center. *Ther Adv Med Oncol.* 2020 Jul 15;12:1758835920940945. doi: 10.1177/1758835920940945.
251. Ruanpeng D, Chariyalertsak S, Kaewpoowat Q, Supindham T, Settakorn J, Sukpan K, Utaipat U, Miura T, Kosashunhanan N, Saokhieo P, Songsupa R, Wongthanee A. Cytological Anal Squamous Intraepithelial Lesions Associated with Anal High-Risk Human Papillomavirus Infections among Men Who Have Sex with Men in Northern Thailand. *PLoS One.* 2016 May 26;11(5):e0156280. doi: 10.1371/journal.pone.0156280.
252. Royal College of Radiologist: The timely delivery of radical radiotherapy guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions, 4th edition, 2019 (www.rcr.ac.uk)
253. Rutkowski TW, Mazurek AM, Śnietura M, Hejduk B, Jędrzejewska M, Bobek-Billewicz B, d'Amico A, Pięłowski W, Wygoda A, Składowski K, Kołosza Z, Widłak P. Circulating HPV16 DNA may complement imaging assessment of early treatment efficacy in patients with HPV-positive oropharyngeal cancer. *J Transl Med.* 2020;18(1):167. doi: 10.1186/s12967-020-02330-y.
254. Ryndock EJ, Meyers C. A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Oct;12(10):1165-70. doi: 10.1586/14787210.2014.959497.
255. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Mar;43(3):429-435. doi: 10.1111/jog.13248.
256. Safran H, Leonard KL, Perez K, Vrees M, Klipfel A, Schechter S, Oldenburg N, Roth L, Shah N, Rosati K, Rajdev L, Mantripragada K, Sheng IY, Barth P, DiPetrillo TA. Tolerability of ADXS11-001 Lm-LLO Listeria-Based Immunotherapy With Mitomycin, Fluorouracil, and Radiation for Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Apr 1;100(5):1175-1178. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.004.
257. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, Miller RC, Devisetty K, Jani AB, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4581–6. doi: 10.1200/JCO.2007.12.0170.

258. Sauter M, Vavricka SR, Keilholz G, et al. Surveillance of anal carcinoma after radiochemotherapy : A retrospective analysis of 80 patients. *Strahlentherapie und Onkol Organ der Dtsch Rontgengesellschaft* . [et al]. 2017;193(8):639-647. doi:10.1007/s00066-017-1159-0.
259. Sauter M, Lombriser N, Bütikofer S, Keilholz G, Kranzbühler H, Heinrich H, Rogler G, Vavricka SR, Misselwitz B. Improved treatment outcome and lower skin toxicity with intensity-modulated radiotherapy vs. 3D conventional radiotherapy in anal cancer. *Strahlenther Onkol*. 2020 Apr;196(4):356-367. English. doi: 10.1007/s00066-019-01534-6.
260. Sclafani F, Morano F, Cunningham D, Baratelli C, Kalaitzaki E, Watkins D, Starling N, Chau I, Rao S. Platinum-Fluoropyrimidine and Paclitaxel-Based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Anal Cancer Patients. *Oncologist*. 2017 Apr;22(4):402-408. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0241.
261. Sclafani F, Hesselberg G, Thompson SR, Truskett P, Haghghi K, Rao S, Goldstein D. Multimodality treatment of oligometastatic anal squamous cell carcinoma: A case series and literature review. *J Surg Oncol*. 2019 Mar;119(4):489-496. doi: 10.1002/jso.25320.
262. Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, Plowman PN, Hurman DC, Davidson N, Grieve R, Levine E, Glynne-Jones R. 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 Aug;104(2):155-60. doi: 10.1016/j.radonc.2012.06.006.
263. Sebag-Montefiore D: The treatment of Anal Cancer; ESTRO kongres, Vídeň, 2020
264. Sekhar H, Zwahlen M, Trelle S, Malcomson L, Kochhar R, Saunders MP, Sperrin M, van Herk M, Sebag-Montefiore D, Egger M, Renehan AG. Nodal stage migration and prognosis in anal cancer: a systematic review, meta-regression, and simulation study. *Lancet Oncol*. 2017 Oct;18(10):1348-1359. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30456-4.
265. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. 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 Jun 10;32(17):1812-7. doi: 10.1200/JCO.2013.52.3464.
266. Shakir R, Adams R, Cooper R, Downing A, Geh I, Gilbert D, Jacobs C, Jones C, Lorimer C, Namelo WC, Sebag-Montefiore D, Shaw P, Muirhead R. Patterns and Predictors of Relapse Following Radical Chemoradiation Therapy Delivered Using Intensity Modulated Radiation Therapy With a Simultaneous Integrated Boost in Anal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Feb 1;106(2):329-339. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.016.
267. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):e498-509. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00007-8.

268. Shin MK, Payne S, Bilger A, Matkowskyj KA, Carchman E, Meyer DS, Bentires-Alj M, Deming DA, Lambert PF. Activating Mutations in *Pik3ca* Contribute to Anal Carcinogenesis in the Presence or Absence of HPV-16 Oncogenes. *Clin Cancer Res*. 2019 Mar 15;25(6):1889-1900. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2843.
269. Schaake W, van der Schaaf A, van Dijk LV, Bongaerts AH, van den Bergh AC, Langendijk JA. Normal tissue complication probability (NTCP) models for late rectal bleeding, stool frequency and fecal incontinence after radiotherapy in prostate cancer patients. *Radiother Oncol*. 2016 Jun;119(3):381-7. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.005.
270. Schernberg A, Servagi-Vernat S, Loganadane G, Touboul E, Bosset JF, Huguet F. Prise en charge du carcinome épidermoïde du rectum: expérience de deux centres universitaires français, revue de la littérature et recommandations [Rectal squamous cell carcinoma treatment: Retrospective experience in two French university hospitals, review and proposals]. *Cancer Radiother*. 2016 Dec;20(8):824-829. French. doi: 10.1016/j.canrad.2016.08.128.
271. Schofield AM, Sadler L, Nelson L, Gittins M, Desai M, Sargent A, McMahon RF, Hill J, Crosbie EJ, Patnick J, Kitchener HC. A prospective study of anal cancer screening in HIV-positive and negative MSM. *AIDS*. 2016 Jun 1;30(9):1375-83. doi: 10.1097/QAD.0000000000001045.
272. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Myerson RJ, Fleshman JW, Grigsby PW. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(1):180-186. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.005.
273. Schlienger M, Krzisch C, Pene F, Marin JL, Gindrey-Vie B, Mauban S, Barthelemy N, Habrand JL, Socie G, Parc R, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Dec;17(6):1141-51. doi: 10.1016/0360-3016(89)90519-1.
274. Siokos AG, Siokou-Siova O, Tzafetas I. Correlation between cervical carcinogenesis and tobacco use by sexual partners. *Hell J Nucl Med*. 2019 Sep-Dec;22 Suppl 2:184-190. PMID: 31802062.
275. Smalley Rumfield C, Roller N, Pellom ST, Schlom J, Jochems C. Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Malignancies. *Immunotargets Ther*. 2020 Oct 7;9:167-200. doi: 10.2147/ITT.S273327.
276. Smeenk RJ, Hoffmann AL, Hopman WP, van Lin EN, Kaanders JH. Dose-effect relationships for individual pelvic floor muscles and anorectal complaints after prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1;83(2):636-44. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.007.
277. Souza KT, Pereira AA, Araujo RL, Oliveira SC, Hoff PM, Riechelmann RP. Replacing 5-fluorouracil by capecitabine in localised squamous cell carcinoma of the anal canal: systematic review and meta-analysis. *Ecancermedicalscience*. 2016 Dec 1;10:699. doi: 10.3332/ecancer.2016.699.

278. Sparano JA, Lee JY, Palefsky J, Henry DH, Wachsman W, Rajdev L, Aboulafia D, Ratner L, Fitzgerald TJ, Kachnic L, Mitsuyasu R. Cetuximab Plus Chemoradiotherapy for HIV-Associated Anal Carcinoma: A Phase II AIDS Malignancy Consortium Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Mar;35(7):727-733. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1642.
279. Stroom JC, de Boer HC, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Mar 1;43(4):905-19. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00468-4.
280. Summerer I, Unger K, Braselmann H, Schuettrumpf L, Maihoefer C, Baumeister P, Kirchner T, Niyazi M, Sage E, Specht HM, Multhoff G, Moertl S, Belka C, Zitzelsberger H. Circulating microRNAs as prognostic therapy biomarkers in head and neck cancer patients. *Br J Cancer*. 2015 Jun 30;113(1):76-82. doi: 10.1038/bjc.2015.111.
281. Suwalska A, Smolarczyk K, Kosieradzki M, Fiedor P. Correlation of Cancer Development and Human Papilloma Virus Infection in Patients After Organ Transplantation. *Transplant Proc*. 2020 Sep;52(7):1982-1984. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.03.032.
282. Tarnawski R, Fowler J, Skladowski K, Swierniak A, Suwiński R, Maciejewski B, Wygoda A. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Sep 1;54(1):229-36. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02936-x.
283. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M: The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int*. 2014;2014:482968. doi: 10.1155/2014/482968.
284. Tehranian S, Treglia G, Krag DN, Dabbagh Kakhki VR, Zakavi SR, Sadeghi R, Keshtgar M. Sentinel node mapping in anal canal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013 Sep;22(3):321-8.
285. 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 May 29;9:124. doi: 10.1186/1748-717X-9-124.
286. Tinmouth J, Peeva V, Amare H, Blitz S, Raboud J, Sano M, Steele L, Salit IE. Progression From Perianal High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia to Anal Cancer in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. *Dis Colon Rectum*. 2016 Sep;59(9):836-42. doi: 10.1097/DCR.0000000000000644.
287. Trautmann TG, Zuger JH. Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol*. 2005 Jul-Aug;7(4):309-13. doi: 10.1007/s11307-005-0003-6.
288. Union for International Cancer Control (UICC), TNM Klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání 2017, česká verze 2018. John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK. PDF ISBN 978-80-7472-185-4.
289. Valentini V, Mantello G, Luzi S, Genovesi D, Smaniotta D, Mantini G, Coco C, Ratto C, Sofo L, Cellini N. Canale anale: due cicli di radiochemioterapia concomitante e sovradosaggio con

- brachiterapia [The anal canal: 2 cycles of radiochemotherapy and boost brachytherapy]. *Radiol Med.* 1997 Apr;93(4):451-6. Italian. PMID: 9244925.
290. Valvo F, Ciurlia E, Avuzzi B, Doci R, Ducreux M, Roelofsen F, Roth A, Trama A, Wittekind C, Bosset JF. Cancer of the anal region. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Mar;135:115-127. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.007.
291. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul 1;47(4):1121-35. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00518-6.
292. Van der Sande ME, Hupkens BJP, Berbée M, van Kuijk SMJ, Maas M, Melenhorst J, Beets GL, Breukink SO. Impact of radiotherapy on anorectal function in patients with rectal cancer following a watch and wait programme. *Radiother Oncol.* 2019 Mar;132:79-84. doi: 10.1016/j.radonc.2018.11.017.
293. Vendrely V, Lemanski C, Gnep K, Barbier E, Hajbi FE, Lledo G, Dahan L, Terrebonne E, Manfredi S, Mirabel X, Mammar V, Cowen D, Lepage C, Aparicio T; for FFCD investigators/Collaborators. Anti-epidermal growth factor receptor therapy in combination with chemoradiotherapy for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: Results of a phase I dose-escalation study with panitumumab (FFCD 0904). *Radiother Oncol.* 2019 Nov;140:84-89. doi: 10.1016/j.radonc.2019.05.018.
294. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:738-44.
295. Walts AE, Lechago J, Bose S. P16 and Ki67 immunostaining is a useful adjunct in the assessment of biopsies for HPV-associated anal intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(7):795-801. doi: 10.1097/01.pas.0000208283.14044.a9.
296. Wang Y, Yu X, Zhao N, Wang J, Lin C, Izaguirre EW, Farmer M, Tian G, Somer B, Dubal N, Schwartz DL, Ballo MT, VanderWalde NA. Definitive Pelvic Radiotherapy and Survival of Patients With Newly Diagnosed Metastatic Anal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Jan;17(1):29-37. doi: 10.6004/jnccn.2018.7085.
297. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg.* 2006 Aug;76(8):715-7. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03837.x.
298. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jul 1;50(3):675-80. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01510-3.
299. Wessely A, Heppt MV, Kammerbauer C, Steeb T, Kirchner T, Flaig MJ, French LE, Berking C, Schmoeckel E, Reinholz M. Evaluation of PD-L1 Expression and HPV Genotyping in Anal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020 Sep 4;12(9):2516. doi: 10.3390/cancers12092516.

300. Widder J, Kastenberger R, Fercher E, Schmid R, Langendijk JA, Dobrowsky W, Pötter R. Radiation dose associated with local control in advanced anal cancer: retrospective analysis of 129 patients. *Radiother Oncol.* 2008 Jun;87(3):367-75. doi: 10.1016/j.radonc.2008.05.001.
301. White EC, Goldman K, Aleshin A, Lien WW, Rao AR. Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin-C. *Radiother Oncol.* 2015 Nov;117(2):240-5. doi: 10.1016/j.radonc.2015.08.015.
302. Wielgos AA, Pietrzak B. Human papilloma virus-related premalignant and malignant lesions of the cervix and anogenital tract in immunocompromised women. *Ginekol Pol.* 2020;91(1):32-37. doi: 10.5603/GP.2020.0008.
303. Williams EA, Montesion M, Sharaf R, Corines J, Patel PJ, Gillespie BJ, Pavlick DC, Sokol ES, Alexander BM, Williams KJ, Elvin JA, Ross JS, Ramkissoon SH, Hemmerich AC, Tse JY, Mochel MC. CYLD-mutant cylindroma-like basaloid carcinoma of the anus: a genetically and morphologically distinct class of HPV-related anal carcinoma. *Mod Pathol.* 2020;33(12):2614-2625. doi: 10.1038/s41379-020-0584-2.
304. Williams M, Swampillai A, Osborne M, Mawdsley S, Hughes R, Harrison M, Harvey R, Glynne-Jones R; Mount Vernon Colorectal Cancer Network. Squamous cell carcinoma antigen: a potentially useful prognostic marker in squamous cell carcinoma of the anal canal and margin. *Cancer.* 2013 Jul 1;119(13):2391-8. doi: 10.1002/ncr.28055.
305. Winton E de, Heriot AG, Ng M, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer.* 2009;100(5):693-700. doi:10.1038/sj.bjc.6604897.
306. Wo JY, Plastaras JP, Metz JM, Jiang W, Yeap BY, Drapek LC, Adams J, Baglini C, Ryan DP, Murphy JE, Parikh AR, Allen JN, Clark JW, Blaszkowsky LS, DeLaney TF, Ben-Josef E, Hong TS. Pencil Beam Scanning Proton Beam Chemoradiation Therapy With 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for Definitive Treatment of Carcinoma of the Anal Canal: A Multi-institutional Pilot Feasibility Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(1):90-95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.04.040.
307. Wust P, Rau B, Gellerman J, Pegios W, Löffel J, Riess H, Felix R, Schlag PM. Radiochemotherapy and hyperthermia in the treatment of rectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1998;146:175-91. doi: 10.1007/978-3-642-71967-7_16.
308. www.fda.gov: FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old | FDA
309. Xu J, Zhou H. Screening for Anal Cancer in HIV Positive Patients: Should We Make It A Standard-of-care? *J Invest Surg.* 2019 Jan;32(1):93-94. doi: 10.1080/08941939.2017.1369608.
310. Yamaura M, Yamada T, Watanabe R, Kawai H, Hirose S, Tajima H, Sato M, Uchida Y, Suganuma D, Yamamoto Y, Moriwaki T, Hyodo I. Anal canal adenocarcinoma with neuroendocrine features accompanying secondary extramammary Paget disease, successfully

- treated with modified FOLFOX6: a case report. *BMC Cancer*. 2018 Nov 20;18(1):1142. doi: 10.1186/s12885-018-5084-0.
311. Yang FE, Vaida F, Ignacio L, Houghton A, Nautiyal J, Halpern H, Sutton H, Vijayakumar S. Analysis of weekly complete blood counts in patients receiving standard fractionated partial body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Oct 15;33(3):617-17. PMID: 7558950.
312. Yeung R, McConnell Y, Roxin G, Banerjee R, Roldan Ugoiti GB, MacLean AR, et al. One compared with two cycles of mitomycin C in chemoradiotherapy for anal cancer: Analysis of outcomes and toxicity. *Current Oncology*. 2014;21:449-56. <https://doi.org/10.3747/co.21.1903>.
313. Yhim HY, Lee NR, Song EK, Kwak JY, Lee ST, Kim JH, Kim JS, Park HS, Chung IJ, Shim HJ, Hwang JE, Kim HR, Nam TK, Park MR, Shim H, Park HS, Kim HS, Yim CY. The prognostic significance of tumor human papillomavirus status for patients with anal squamous cell carcinoma treated with combined chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2011 Oct 1;129(7):1752-60. doi: 10.1002/ijc.25825.
314. Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Yamada M, Uchida E. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Feb;23(2):646-54. doi: 10.1245/s10434-015-4869-5.
315. Youn JW, Hur SY, Woo JW, Kim YM, Lim MC, Park SY, Seo SS, No JH, Kim BG, Lee JK, Shin SJ, Kim K, Chaney MF, Choi YJ, Suh YS, Park JS, Sung YC. Pembrolizumab plus GX-188E therapeutic DNA vaccine in patients with HPV-16-positive or HPV-18-positive advanced cervical cancer: interim results of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1653-1660. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30486-1.
316. Youssef I, Osborn V, Lee A, Katsoulakis E, Kavi A, Choi K, Safdieh J, Schreiber D. Survival benefits and predictors of use of chemoradiation compared with radiation alone for early stage (T1-T2N0) anal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Aug;10(4):616-622. doi: 10.21037/jgo.2019.02.06.
317. Zaccarini DJ, Khurana KK. Histopathologic and Cytologic Follow-Up in High Risk Male Patients with Unsatisfactory Anal Cytology. *Patholog Res Int*. 2017;2017:9780213. doi: 10.1155/2017/9780213.
318. Zhao YJ, Sun WP, Peng JH, Deng YX, Fang YJ, Huang J, Zhang HZ, Wan DS, Lin JZ, Pan ZZ. Programmed death-ligand 1 expression correlates with diminished CD8+ T cell infiltration and predicts poor prognosis in anal squamous cell carcinoma patients. *Cancer Manag Res*. 2017 Dec 18;10:1-11. doi: 10.2147/CMAR.S153965.
319. Zilli T, Schick U, Ozsahin M, Gervaz P, Roth AD, Allal AS. Node-negative T1-T2 anal cancer: radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiother Oncol*. 2012 Jan;102(1):62-7. doi: 10.1016/j.radonc.2011.09.015.

MUDr. Lohynská Radka, Ph.D.: SEZNAM PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

1. **Lohynska R**, Jirkovska M, Malinova B, Novakova-Jiresova A, Pechacova Z: The role of tumour volume and radiotherapy prolongation in locally advanced head and neck cancer patients treated with radical IMRT. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2021; doi: 10.5507/bp.2021.047. Epub ahead of print. Impact factor 1,245 (2020); Q4 (Medicine, Research&Experimental)
2. **Lohynska R**, Jirkovska M, Novakova-Jiresova A, Kratka Z, Malinova B. Determining priority risk groups for compensation of treatment breaks in radical radiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. J BUON. 2021 May-Jun;26(3):792-801. PMID: 34268938. Impact factor 2,533 (2020); Q4 (Oncology) - *sdílený první autor*.
3. **Lohynska R**, Jirkovska M, Novakova-Jiresova A, Mazana E, Vambersky K, Veselsky T, Kindlova A, Stankusova H, Malinova B. Radiotherapy dose limit for uterus fertility sparing in curative chemoradiotherapy for rectal cancer. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2021 Mar;165(1):99-101. doi: 10.5507/bp.2020.039. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32975243. Impact factor 1,245 (2020); Q4 (Medicine, Research&Experimental).
4. **Lohynska R**, Mazana E, Novakova-Jiresova A, Jirkovska M, Nydlova A, Veselsky T, Malinova B, Buchler T, Stankusova H. Improved survival in patients with FDG-PET/CT-based radiotherapy treatment planning for squamous cell anal cancer. Neoplasma 2020; 67(5):1157–1163. doi:10.4149/neo_2020_191229N1350. Impact factor: 2,575 (2020); Q4 (Oncology).
5. Jirkovska M, Novak T, Malinova B, **Lohynská R**. Three-dimensional conformal radiotherapy versus intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in the treatment of locally advanced head and neck carcinoma. Neoplasma. 2019;66(5):830-838. doi:10.4149/neo_2018_181209N941. Impact factor: 2,337 (2019); Q4 (Oncology) – *korespondující autor*
6. Bahannan AA, Slavíček A, Černý L, Vokřal J, Valenta Z, Lohynska R, Chovanec M, Betka J. Effectiveness of transoral laser microsurgery for precancerous lesions and early glottic cancer guided by analysis of voice quality. Head Neck 2014;36(6):763-7. doi:10.1002/hed.23368. Impact factor: 2.442 (2014); Q2 (Otorhinolaryngology), Q2 (Surgery).

7. Rades D, Dziggel L, Nagy V, Segedin B, Lohynska R, Veninga T, Khoa MT, Trang NT, Schild SE. A new survival score for patients with brain metastases who received whole-brain radiotherapy (WBRT) alone. *Radiother Oncol*. 2013;108(1):123-7. doi:10.1016/j.radonc.2013.06.009. Impact factor: 5.252 (2013); Q1 (Oncology).
8. Rades D, Panzner A, Dziggel L, Haatanen T, Lohynska R, Schild SE. Dose-escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastasis in patients with a favorable survival prognosis. *Cancer*. 2012;118(15):3852-9. doi:10.1002/cncr.26680. Impact factor: 6,102 (2012); Q1 (Oncology).
9. Rades D, Evers JN, Veninga T, Stalpers LJA, Lohynska R, Schild SE. Shorter-course whole-brain radiotherapy for brain metastases in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4): e469-73. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.058. Impact factor: 6,203 (2011); Q1 (Oncology).
10. Rades D, Dziggel L, Haatanen T, Veninga T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE. Scoring systems to estimate intracerebral control and survival rates of patients irradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):1122-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.031. Impact factor: 6,203 (2011); Q1 (Oncology).
11. Bohlen G, Meyners T, Kieckebusch S, Lohynska R Veninga T, Stalpers LJA, Schild SE, Rades D. Short-course whole-brain radiotherapy (WBRT) for brain metastases due to small-cell lung cancer (SCLC). *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(3):183-7. doi:10.1016/j.clineuro.2009.11.004. Impact factor: 1,672 (2010); Q3 (Surgery), Q4 (Clinical Neurology).
12. Mai PL, Friedlander M, Tucker K, Phillips KA, Hogg D, Jewett MAS, Lohynska R, Daugaard G, Richard S, Bonaiti-Pellié C, Easton DF, Dudakia D, Huddart R, Stratton MR, Einhorn L, Korde L, Nathanson KL, Bishop DT, Rapley EA, Greene MH. The international testicular cancer linkage consortium: A clinicopathologic descriptive analysis of 461 familial malignant testicular germ cell tumor kindred. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2010;28(5):492-9. doi:10.1016/j.urolonc.2008.10.004. Impact factor: 2,863 (2010); Q2 (Urology& Nephrology), Q3 (Oncology).
13. Linger R, Dudakia D, Huddart R, Tucker K, Friedlander M, Phillips KA, Hogg D, Jewett MAS, Lohynska R, Daugaard G, Einhorn L, McMaster M, Korde L, Greene MH, Nathanson KL, Cortesis V, Easton DF, Bishop T, Stratton MR, Rapley EA. Analysis of the DND1 gene in men with sporadic and familial testicular germ cell tumors. *Genes*

- Chromosom Cancer. 2008;47(3):247-52. doi:10.1002/gcc.20526. Impact factor: 2,94 (2008); Q1 (Genetics&Heredity), Q2 (Oncology).
14. Rades D, Bohlen G, Dunst J, Lohynska R, Veninga R, Stalpers L, Schild SE, Dahm-Daphi J. Comparison of short-course versus long-course whole-brain radiotherapy in the treatment of brain metastases. *Strahlentherapie und Onkol.* 2008;184(1):30-35. doi:10.1007/s00066-008-1795-5. Impact factor: 2,717 (2008); Q2 (Radiology, Nuclear Medicine&Medical Imaging), Q3 (Oncology).
15. Rades D, Kieckebusch S, Haatanen T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE. Surgical Resection Followed by Whole Brain Radiotherapy Versus Whole Brain Radiotherapy Alone for Single Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1319-24. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.009. Impact factor: 6,203; Q1 (Oncology).
16. Rades D, Kieckebusch S, Lohynska R, et al. Reduction of Overall Treatment Time in Patients Irradiated for More Than Three Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(5):1509-13. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.05.014. Impact factor: 6,203; Q1 (Oncology).
17. Rades D, Lohynska R, Veninga T, Stalpers LJA, Schild SE. Evaluation of 2 whole-brain radiotherapy schedules and prognostic factors for brain metastases in breast cancer patients. *Cancer.* 2007;110(11):2587-92. doi:10.1002/cncr.23082. Impact factor: 6,102; Q1 (Oncology).
18. Bahannan AA, Zabrodsky M, Cerny L, Chovanec M, **Lohynska R**. Quality of life following endoscopic resection or radio-therapy for early glottic cancer. *Saudi Med J.* 2007;28(4):598-602. Impact factor: 1,055 (2007); Q3 (Medicine, General&Internal) – *seniorní autor*.
19. Rades D, Schild SE, Lohynska R, Veninga T, Stalpers LJA, Dunst J. Two radiation regimens and prognostic factors for brain metastases in nonsmall cell lung cancer patients. *Cancer.* 2007;110(5):1077-82. doi:10.1002/cncr.22877. Impact factor: 6,102; Q1 (Oncology).
20. Rades D, Bohlen G, Lohynska R, et al. Whole-brain radiotherapy with 20 Gy in 5 fractions for brain metastases in patients with cancer of unknown primary (CUP). *Strahlentherapie und Onkol.* 2007;183(11):631-6. doi:10.1007/s00066-007-1763-5. Impact factor: 2,717 (2007); Q2 (Radiology, Nuclear Medicine&Medical Imaging), Q3 (Oncology).

21. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Trskova K, Sedlackova E, Lipska L, Stahalova V. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(7):779-84. doi:10.1007/s00259-006-0072-z. Impact factor: 7,182 (2006); Q1 (Radiology, Nuclear Medicine&Medical Imaging).
22. Crockford GP, Linger R, Hockley S, Dudakia D, Johnson L Huddart R, Tucker K, Friendlander, Phillips KA, Hogg D, Jewett MAS, Lohynska R, Daugaard G, Richard S, Chompret A, Bonaïti-Pellié C, Heidenreich A, Albers P, Olah E, Geczi L, Bodrogi I, Ormiston WJ, Daly PA, Guilford P, Fosså SD, Heimdal K, Tjulandin SA Liubchenko L, Stoll H, Weber W, Forman D, Oliver T, Einhorn L McMaster M, Kramer J, Greene MH, Weber BL, Nathanson KL, Cortessis V, Easton DF, Bishop DT, Stratton MR, Rapley EA. Genome-wide linkage screen for testicular germ cell tumour susceptibility loci. *Hum Mol Genet*. 2006;15(3):443-51. doi:10.1093/hmg/ddi459. Impact Factor: 4,544; Q1 (Biochemistry&Molecular Biology), Q1 (Genetics&Heredity).
23. Prausova J, Lohynska R, Kubackova K, Linke Z, Malinová B, Kubala E, Novotný J Jr. Preoperative radiotherapy for locally advanced rectal cancer and prognostic factors influencing outcome. *Neoplasma*. 2006;53(3):263-268. Impact factor: 1,73 (2006), Q4 (Oncology).
24. **Lohynska R**, Slavicek A, Bahanan A, Novakova P. Predictors of local failure in early laryngeal cancer. *Neoplasma*. 2005;52(6):483-8. Impact factor: 1,73 (2006), Q4 (Oncology).
25. Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, Vaughn DJ Letrero R, Tucker K, Friedlander M, Phillips KA, Hogg D, Jewet MAS, Lohynska R, McMaster Mary, Greene MH, Pike M, Cortesis V, Chen C, Schwartz SM, Bishop DT, Easton DF, Stratton MR, Rapley EA. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet*. 2005;77(6):1034-43. doi:10.1086/498455. Impact Factor: 9,924 (2005); Q1 (Genetics&Heredity).
26. Rapley EA, Hockley S, Warren W, Johnson L, Huddart R Crockford G, Forman D, Leahy MH Oliver DT, Tucker K, Lohynska R, Liubchenko L, Stoll H, Weber W, Einhorn L, Weber BL, McMaster M, Greene MH, Bishop DT, Easton D, Stratton MR. Somatic mutations of KIT in familial testicular germ cell tumours. *Br J Cancer*. 2004;90(12):2397-401. doi:10.1038/sj.bjc.6601880. Impact Factor: 5,416 (2004); Q1 (Oncology).

27. Pohlreich P, Stribrna J, Kleibl Z, Zikán M, Kalbácová R, Petruzelka L, Konopásek B. Mutations of the BRCA1 gene in hereditary breast and ovarian cancer in the Czech Republic. *Med Princ Pract.* 2003;12(1):23-29. doi:10.1159/000068163. Impact Factor: 1,103 (2003); Q3 (Medicine, General&Internal).
28. Moravcová J, Muchová S, Kalbácová R, Haskovec C. Single-tube quantitative RT-PCR for monitoring of the response to IFN treatment in CML patients. *Leukemia.* 1998;12(8):1326-1327. doi:10.1038/sj.leu.2401107. Impact Factor: 9,944 (1998); Q1 (Hematology), Q1 (Oncology).

Kapitoly v monografiích:

- a. Büchler T, Lohynská R. Nádory hlavy a krku. In: Büchler T (eds): Speciální onkologie. Maxdorf, Praha 2020 (2.vydání). 290 s. ISBN 978-80-7345-651-1. pp:22-27.
- b. Lohynská R, Büchler T. Anální karcinom. In: Büchler T (eds): Speciální onkologie. Maxdorf, Praha 2020 (2.vydání). 290 s. ISBN 978-80-7345-651-1. pp:59-62.
- c. Lohynská R. Radioterapie. In: Büchler T (eds): Obecná onkologie. Maxdorf, Praha 2019. 371 s. ISBN 978-80-7345-617-7. pp:176-186.
- d. Vokurka S, Lohynská R. Nádorová transformace, onkogeneze, kancerogeneze. In: Vokurka S., Tesařová P. a kol.: Onkologie v kostce. Current Media, Praha 2018. 271 s. ISBN: 978-80-88129-37-0. pp:19-20.
- e. Lohynská R. Obecný průběh onkologického onemocnění a metastazování. In: Vokurka S., Tesařová P. a kol.: Onkologie v kostce. Current Media, Praha 2018. 271 s. ISBN: 978-80-88129-37-0. pp:20-21.
- f. Lohynská R, Vokurka S. Karcinomy oblasti hlavy a krku. In: Vokurka S., Tesařová P. a kol.: Onkologie v kostce. Current Media, s.r.o., Praha 2018. 271 s. ISBN: 978-80-88129-37-0. pp:134-139.
- g. Lohynská R. Pozdní následky onkologické léčby. In: Vokurka S., Tesařová P. a kol.: Onkologie v kostce. Current Media, s.r.o., Praha 2018. 271 s. ISBN: 978-80-88129-37-0. pp:116-118.

- h. Lohynská R, Vokurka S. Postižení žaludku, střeva, konečníku a anu po radioterapii. In: Vokurka S.: Postižení dutiny ústní. Current Media, Praha 2016. 225 s. ISBN: 978-80-88129-13-4. pp:179-184.
- i. Lohynská R, Mrzena L. Vzácné nádory ORL oblasti. In: Kubáčková K.: Vzácné nádory v onkologii. Mladá Fronta, Praha 2015. 335 s. ISBN: 978-80-204-3658-0. pp:94-132.

Práce v recenzovaných časopisech

- a. Lohynská R, Pechačová Z, Mazaná E, Čejková J, Nováková A, Hornová J, Langová M: Radioterapie a radiosenzitivní syndromy u mutací genů reparace DNA. Klinická onkologie. 2021; přijato k tisku.
- b. Lohynská R, Pechačová Z: Kapecitabin v léčbě análního spinocelulárního karcinomu. Klinická onkologie. 2021; přijato k tisku.
- c. Pechačová Z, Lohynská R: Klinická aplikace principů časového faktoru v radioterapii při kompenzaci přerušeni ozařovací série. Klinická onkologie 2021. 34(6), ahead of print.
- d. Pechačová Z, Lohynská R, Pála M, Třebický F.: Postavení radioterapie v léčbě bolesti u onkologických pacientů. Bolest. 2021;24(1):9-15.
- e. Krátká Z, Paska J, Šíbllová V, Lohynská R, Čoček A: Use of PET/CT in diagnostics of metastasis and secondary malignancies in head and neck oncology. Otorinolaryngologie a Foniatrie. 2021;70(1):6-11.
- f. Lohynská R, Nýdlová A, Drbohlavová T, Mazaná E, Jirkovská M, Veselský T, Malinova B, Stankusova H: Hematologická toxicita u IMRT/VMAT v kurativní léčbě análního karcinomu. Klinická onkologie. 2020;33(4):288-294. Doi: 10.14735/amko2020288.
- g. Pazdírek F, Minárik M, Benešová L, Lohynská R, Hoch J: Current possibilities of predicting the therapeutic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: Gastroenterologie a Hepatologie. 2020;74(5):393–403.
- h. Pechačová Z, Končecová J, Lohynská R, Pála M, Třebický F, Weitochová Z: Paliativní radioterapie v managementu symptomů pokročilého onkologického onemocnění. Onkologie Solen. 2020;14(6):271-277.

Práce v recenzovaných sbornících:

- a. Lohynská R, Pazdírek F. Kompletní remise adenokarcinomu rekta po neoadjuvantní chemoradioterapii – co dál? In: Hoch J., Antoš F. (eds): Koloproktologie - vybrané kapitoly II. Mladá fronta, Praha 2018. 234 s. ISBN 978-80-204-4625-1. pp:107-110.
- b. Pazdírek F, Lohynská R. Watch and wait při karcinomu rekta. In: Hoch J, Antoš F (eds): Koloproktologie - vybrané kapitoly IV. Mladá fronta, Praha 2020. 272 s. ISBN 978-80-204-5750-9.

Přehledy a souborné referáty

- a. Lohynská R, Jirkovská M, Krátká Z: Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. Postgraduální medicína 2020; 22(2): 131-136. ISSN 1212- 4184.