

Analkarzinom (Plattenepithelkarzinom)

Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	Clemens Venhoda (OKL); Georg Spaun (OKL); Alexandra Bergmayr (OKL); Maria Reichenbach (PEK); Bernhard Doleschal (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Matthias Biebl (OKL); Georg Gruber (OKL); Michael Kopp (SK); Hans Geinitz (OKL); Lukas Kutics (KWG); Farid Moinfar (OKL); Gudrun Piringer (KUK), Günher Klimbacher (KUK)
Fachliche Freigabe:	Clemens Venhoda Revision v. 16.12.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
1.1	Anatomie	3
1.2	Histologie.....	3
2	Diagnostik und Scoring	4
2.1	Diagnostik.....	4
2.2	Staging	4
2.3	Risikofaktoren des Analkarzinoms	5
3	Behandlungsplan	6
3.1	Plattenepithelkarzinom des Analkanals	6
3.2	Plattenepithelkarzinom des Analrands	7
3.3	Rezidiv/metastasierte Erkrankung	8
4	Besondere klinische Situationen	9
	Histologisch „nur“ AIN G3 und klinische Zeichen eines invasiven Tumors.....	9
5	Responsebeurteilung und Nachsorge	10
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	12
7	Literatur/Quellenangaben.....	12
	Anhang: Chemotherapieprotokolle	14
	Anhang: Studienblatt (optional).....	14
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	14

1 Allgemeines

1.1 Anatomie

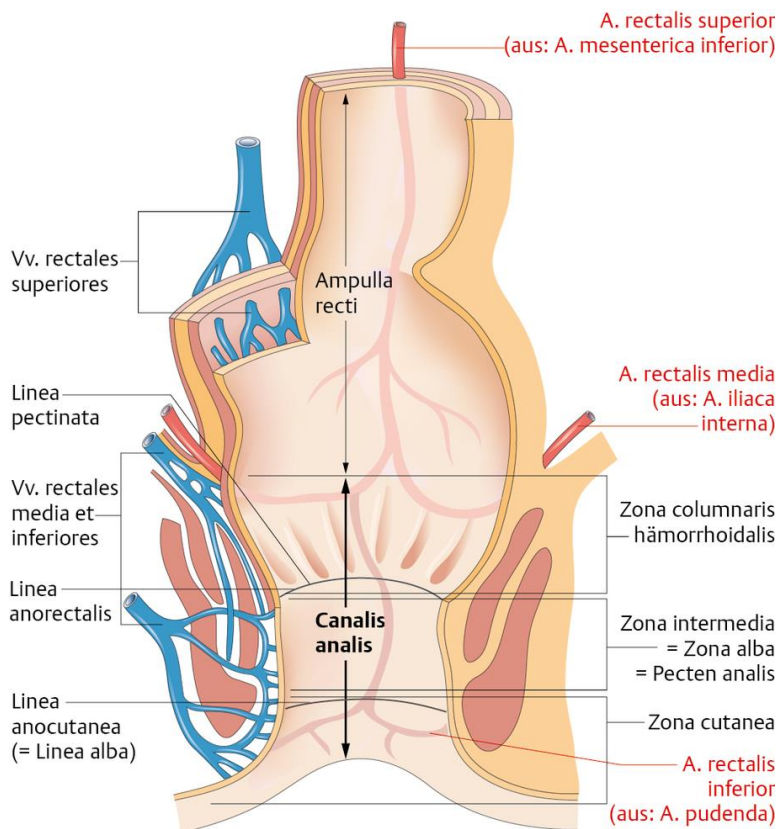
Die Analregion wird unterteilt in den Analkanal und den Analrand.

Der **Analkanal** reicht vom Oberrand des Musculus sphincter ani internus bis zur Linea anocutanea. Die Schleimhaut des Analkanals wird unterteilt in drei Abschnitte:

- Oberes Drittel: rectale Zone mit drüsigen Strukturen
- Mittleres Drittel: Transitionalzone mit Übergangsepithel
- Distales Drittel: Plattenepithel ohne Hautanhangsgebilde

Der **Analrand** umschließt eine 2 - 3 cm breite Zone distal der Linea anocutanea mit Plattenepithel und Hautanhangsgebilden.

Der Lymphabfluss erfolgt über die inguinalen, ilikal externen und internen sowie pararektalen Lymphknoten.



Rektum (Ampulla recti) und Canalis analis im Längsschnitt. (aus Bommas-Ebert, Teubner, Voß, Kurzlehrbuch Anatomie, 2011)

1.2 Histologie

Die Analkarzinome sind überwiegend Plattenepithelkarzinome. Adenokarzinome sind sehr selten, treten im kranialen Drittel des Analkanals auf und werden den Rektumkarzinomen zugeordnet und auch wie diese behandelt (NCCN). Am Analrand zeigen sich auch maligne Melanome und Basalzellkarzinome, die ebenfalls entsprechend ihrer Histologie behandelt werden. Vorstufen sind die analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) sowie ein Morbus Bowen.

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Diagnostik

Die Anamnese, die Inspektion der Analregion und die digitale rektale Untersuchung können die Diagnose vermuten lassen. Endoskopie mit Biopsie zur histologischen Sicherung sowie weitere Bildgebung zur Stadieneinteilung sind erforderlich.

- Inspektion
- Digitale rektale Untersuchung (DRE), Palpation der inguinalen Lymphknoten
- Proktoskopie / Rektoskopie starr mit Biopsie - bei fehlender technischer Durchführbarkeit flexible Untersuchung des Rektums
- MRT kleines Becken, FDG-PET/CT inkl. diagnostischem CT Thorax / Abdomen / Becken
- bei Frauen gynäkologische Untersuchung, insbesondere Screening betreffend Zervixkarzinom
- Komplette Coloskopie (bei Diagnosesicherung)
- Routinelabor
- Tumormarker SCC, CEA
- HIV Test (mündliches Einverständnis dafür notwendig)
- Foto der Afterregion für die weitere posttherapeutische Verlaufskontrolle und Nachsorge

2.2 Staging

Die Klassifikation erfolgt nach dem TNM System der UICC.

TNM Klassifikation (8. Auflage, 2017)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (HSIL) – zuvor bezeichnet als Carcinoma in situ, Morbus Bowen, anale intraepitheliale Neoplasie II – III, high grade AIN
T1	Tumor ≤ 2cm Durchmesser
T2	Tumor > 2cm ≤ 5 cm Durchmesser
T3	Tumor > 5cm Durchmesser
T4	Tumor infiltriert benachbarte Organe, z.B. Vagina, Urethra, Blase (nicht als T4 klassifiziert werden Tumore mit: Invasion der Rektumwand, der Sphinktermuskulatur, der perirektalen Haut, des Subkutangewebes)

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	kein Anhalt für Befall regionärer Lymphknoten
N1	Metastase(n) in regionären Lymphknoten
N1a	Metastase(n) in inguinalen, mesorektalen Lymphknoten und/oder Lymphknoten der A. iliaca interna
N1b	Metastase(n) in Lymphknoten der A. iliaca externa
N1c	Metastase(n) in Lymphknoten der A. iliaca externa sowie N1a Lymphknoten

* pN0: Regionäre perirektal und pelvine Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten und/oder inguinale Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten.

Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden und in Klammern die Zahl der untersuchten Lymphknoten hinzugefügt werden.

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

UICC Stadium

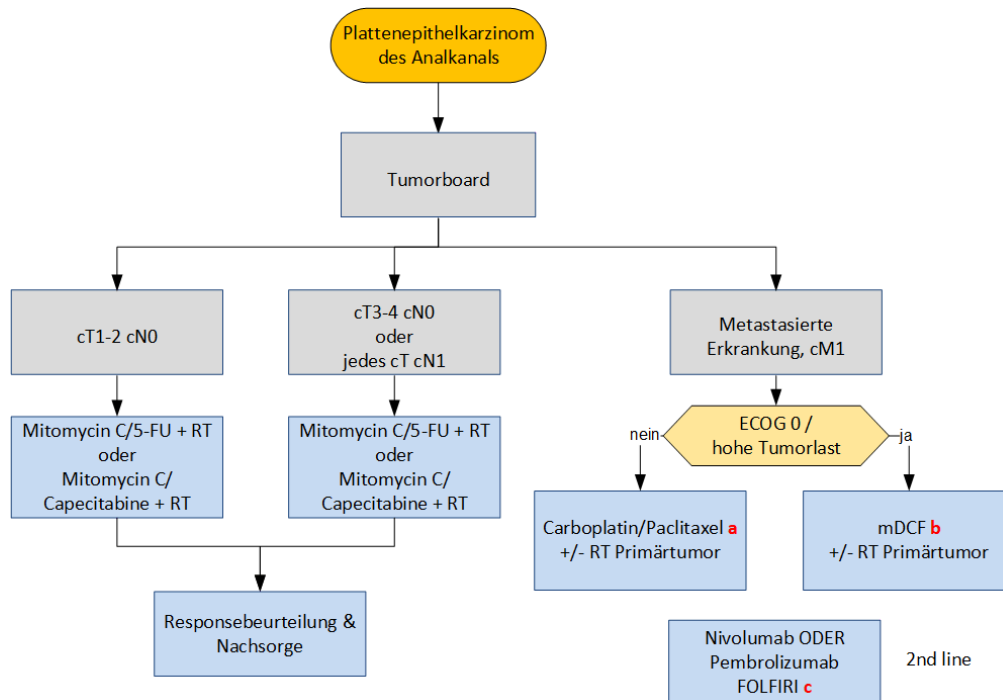
Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
III A	T1, T2	N1	M0
III B	T4	N0	M0
IIIC	T3, T4	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

2.3 Risikofaktoren des Analkarzinoms

- Infektion mit Hochrisiko (HR) Humanen Papillomaviren
- Immunsuppression, z.B. nach Organtransplantation oder bei HIV Infektion
- Chronisch lokale Entzündung (lange bestehende Fisteln oder offene Wunden am After)
- Rezeptiver analer Geschlechtsverkehr
- Nikotinmissbrauch
- Analer und perianaler Morbus Crohn

3 Behandlungsplan

3.1 Plattenepithelkarzinom des Analkanals



a InterAACT, NCT 02051868

b Kim S et al., Exp Hem Oncol 2023

c Stouvenot M et al., EJC 2022

Eine lokale Exzision bei Tumoren des Analkanals wird auch bei kleinen Tumoren im Gegensatz zu Tumoren des Analrands generell nicht empfohlen (siehe 3.2 Plattenepithelkarzinom des Analrands).

NCCN führt allerdings bei SISCCA (superficially invasive squamous cell carcinoma) eine komplette Exzision bei einer Infiltration der Basalmembran von 3 Millimetern oder weniger und einer horizontalen Ausdehnung von maximal 7 Millimetern als „may be adequately“ an. Eine Empfehlung zum minimal erforderlichen freien Resektionsrand wird nicht abgegeben. In der S3-Leitlinie wird die operative Intervention bei Tumoren unter 2cm Größe lediglich als „kann“ Empfehlung bewertet.

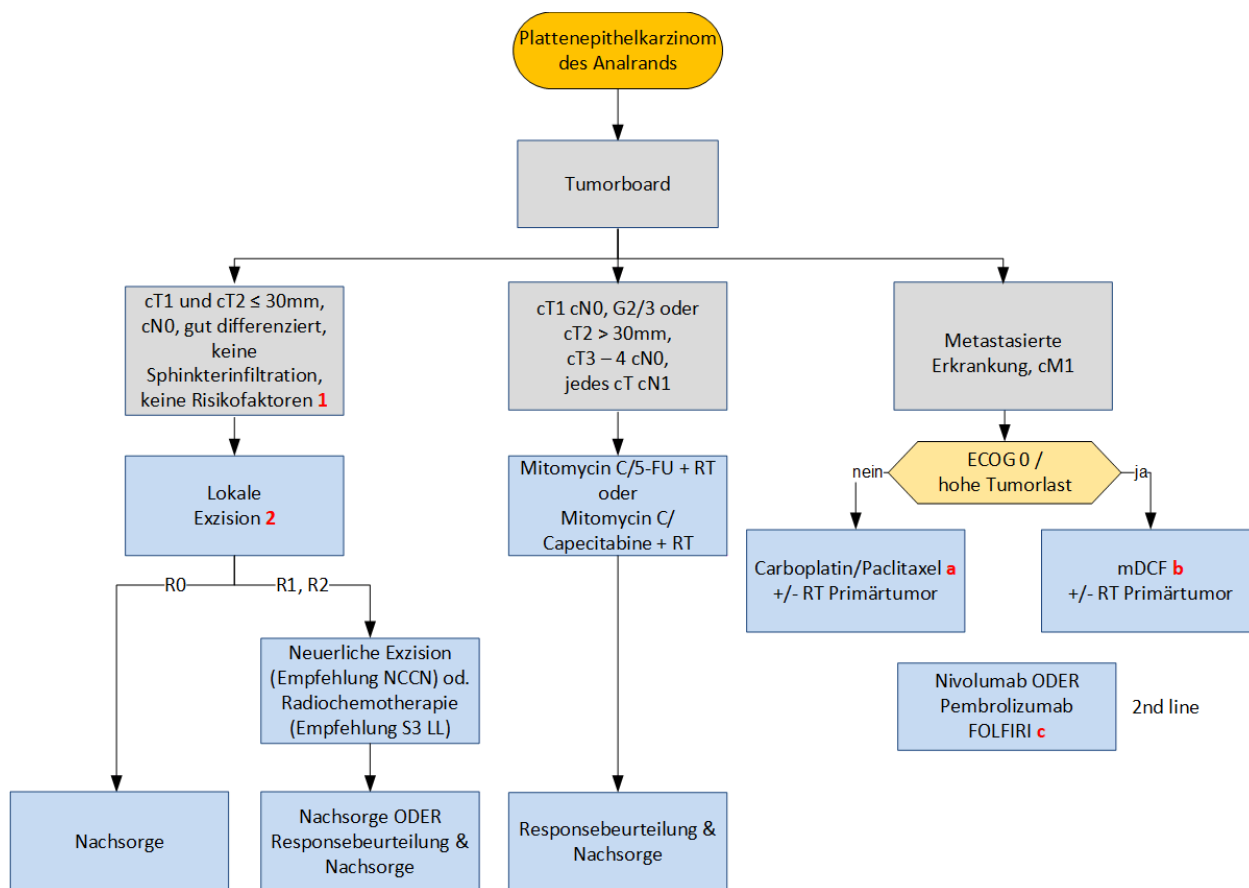
Bei HIV-positiven PatientInnen mit Analkarzinom sollen hinsichtlich prätherapeutischer und therapeutischer Maßnahmen die Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik, Therapie“ berücksichtigt werden.

Durchführung der Radiotherapie

Bei bestehendem Kinderwunsch: siehe SOP Kinderwunsch bei onkologischen PatientInnen (Fertilitätserhalt)

- Zielvolumina und Dosis der Bestrahlung, SIB (Simultan Integrierter Boost) kein Standard
 - cT1,2 cN0/cN1: Primärtumor 54Gy/1,8 Gy, LK elektiv iliakal/pararektal/inguinal 45Gy/1,8Gy, positive LK 54Gy/1,8 Gy
 - cT3,4 cN0/cN1: Primärtumor 59,4Gy/1,8Gy, LK elektiv iliakal/pararektal/inguinal 45Gy/1,8Gy, positive LK 54Gy/1,8Gy

3.2 Plattenepithelkarzinom des Analrands



1 L1, V1, Pn1

2 freier Resektionsrand $\geq 10\text{mm}$ (NCCN)

a InterAACT, NCT 02051868

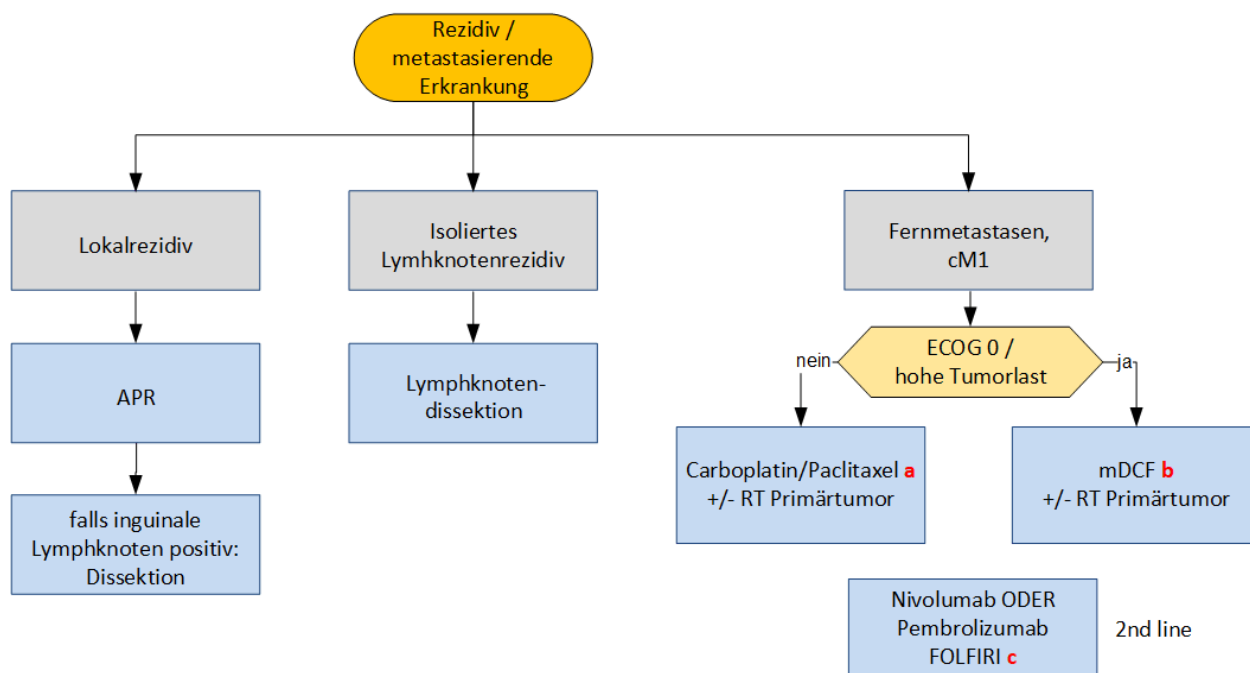
b Kim S et al., Exp Hem Oncol 2023

c Stouvenot M et al., EJC 2022

Definition der Zielvolumina und der Dosis/Fraktionierung ident zum Analkanalkarzinom.

Bei HIV-positiven PatientInnen mit Analkarzinom sollen hinsichtlich prätherapeutischer und therapeutischer Maßnahmen die Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik, Therapie“ berücksichtigt werden.

3.3 Rezidiv/metastasierte Erkrankung



a InterAACT, NCT 02051868

b Kim S et al., Exp Hem Oncol 2023

c Stouvenot M et al., EJC 2022

Erstlinientherapie bei fernmetastasierter Erkrankung:

Für junge fitte Patienten bzw. wenn aufgrund der Tumorlast ein Therapieansprechen gewünscht wird, ist eine Triple Therapie mit mDCF einer Doublette (Carboplatin/Paclitaxel) zu bevorzugen (siehe: S.Kim, Exp. Hem. Oncol.,2023). Hier zeigte sich in einer multicentre propensity score Analyse das mediane OS von 17.9 auf 61.1 Monate verbessert (HR: 0.46) bzw. PFS von 7.6 Monate auf 13.1 Monate gesteigert. ORR>80%.

mDCF: (Docetaxel 40mg/m² D1 + Cisplatin 40mg/m² D1 + 5-FU 1200mg/m² D1-2; alle 2 Wochen)

In der InterAACT-Studie (Phase 2 Studie) wurde eine Kombination aus Carboplatin (AUC 5) bzw. Paclitaxel (80mg/m² Tag 1, 8, 15) verabreicht. Diese war dem bisherigen Standard (Cisplatin und 5-FU) überlegen. Der primäre Studienendpunkt (Gesamtansprech-Rate: ORR) war im experimentellen Arm 59% vs. 57,1% im Standardarm. Nichtsdestotrotz konnte eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) (8,1 vs. 5,7 Monate) und des Gesamtüberlebens (OS) (20 vs. 12,3 Monate) erzielt werden. Die Nebenwirkungsrate war deutlich niedriger im Carboplatin/Paclitaxel-Arm (LBA21 – Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. InterAACT, ESMO 2018).

Evidenz für Chemotherapie in der 2nd line und beyond generiert sich vornehmlich aus retrospektiven Daten (siehe Stouvenot, EJC 2022). Aufgrund Kreuzresistenzen mit first line Regime erscheint der Einsatz von FOLFIRI am sinnvollsten.

Zweitlinientherapie bei fernmetastasierter Erkrankung:

In der Zweitlinien-Therapie hat die Immuntherapie bei der Behandlung des Analkarzinoms Einzug gefunden. In der NC19673-Studie (Phase 2 Studie) wurde Nivolumab (3mg/kg) bei Patienten mit metastasiertem und refraktärem Analkarzinom untersucht. Eingeschlossen wurden 37 Patienten, unabhängig vom PD-L1 Status. Der primäre Studienendpunkt war die Gesamtansprech-Rate. Nach einem

follow-up von rund 10 Monaten, zeigte sich eine Ansprechrate von 24% und eine Krankheitskontroll-Rate von 72%. Das PFS betrug 4,1 Monate und das OS war 11,5 Monate bei insgesamt guter Verträglichkeit. (Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):446-453. doi:10.1016/S1470-2045(17)30104-3).

In der KEYNOTE-028, einer Multi-Kohorten Studie, wurde die Wirksamkeit von Pembrolizumab (10mg/kg) bei fortgeschrittenen soliden Malignomen untersucht. Es wurden insgesamt 24 Patienten mit PD-L1 positivem Analkarzinom eingeschlossen. Die ORR lag bei 17%. Das mediane PFS betrug 3 Monate und das OS 9,3 Monate. (Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, Pishvaian MJ, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1036-1041).

Rezente wurde eine gepoolte Analyse der KEYNOTE-028 und 158 vorgestellt. Dabei wurden über 130 Patienten mit Pembrolizumab therapiert. Es zeigte sich eine ORR von 14% für die PD-L1 positive Gruppe mit einem medianen PFS von 2,1 Monate und ein OS von 11,7 Monate. Die 12 Monate OS-Rate lag bei 47,4%. (Marabelle A, Cassier PA, Fakih M, et al. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: Pooled results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 4020-4020).

Das Ansprechen auf die Immuntherapie korreliert mit dem tumor mutational burden. In einer Subgruppen-Analyse der NCI9673-Studie zeigte sich, dass Patienten mit HPV oder PD-L1 positiven Tumoren von der Therapie profitieren. Bei Verfügbarkeit, z.B. Named Patient Program, sollte diese Therapie bei gutem AZ des Patienten (ECOG 0/1), Nachweis von PD-L1 auf dem Tumor und nicht zu rascher Tumorproliferation erwogen werden. Entsprechende Empfehlungen finden sich bereits in den NCCN Guidelines. (Phuong L, Rajdev L. Immunotherapy in Anal Cancer. *Current Oncology Reports* 2020; 22(94)).

4 Besondere klinische Situationen

Bei höhergradiger Stenose oder bei Vorliegen von Fisteln perianal oder vaginal sollte das Anlegen eines Enterostomas vor einer Radio/Chemotherapie im Tumorboard diskutiert werden.

Histologisch „nur“ AIN G3 und klinische Zeichen eines invasiven Tumors

Hintergrund:

Es gibt die Konstellation, dass sich bei einem klinisch klar invasiven Tumor des Analkanals bzw. des Analrands eine zu erwartende Invasion histologisch nicht nachweisen lässt. In der Endosonografie und in der MRT des Beckens imponiert der Tumor mit allen Zeichen eines klassischen Karzinoms, einerseits Durchmesser über mehrere Zentimeter, Infiltration in die Tiefe mit eventueller Beteiligung des Sphinkterapparats und zudem speichert der Tumor mit hohen SUV Werten in der FDG PET/CT.

Eine AIN3 ist grundsätzlich keine Indikation für eine Radiotherapie.

Management:

Ziel soll es nach einer ersten, die Invasion nicht beweisenden Histologie sein, diese nachzuweisen: Mit einer Hohlzylinderstanze wird Gewebe am Übergang des Tumors zum gesunden Gewebe entnommen, um

die Invasionsfront des Tumors zu erreichen. Eine mehrfache Biopsie aus zentralen Abschnitten des Tumors erscheint nicht zielführend.

Gelingt der histologische Beweis des invasiven Tumors nicht und sprechen alle weiteren Staginguntersuchungen für einen invasiven Tumor, ist dies im Tumorboard entsprechend zu diskutieren und zu dokumentieren. Neuerliche „tiefe“ und ev. die Schließmuskelfunktion gefährdende Biopsien sind zu vermeiden. Komplikationen dieser Manöver wie lokale Wundheilungsstörungen könnten eine kurative Radiochemotherapie verzögern oder unmöglich machen.

Der Therapievoranschlag ist in dieser Situation als individuelles Therapiekonzept eine klassische definitive Radiochemotherapie. Selbstverständlich ist eine exakte Aufklärung des Patienten über diesen klinischen Sonderfall. Eine weitere Therapiealternative wäre „nur“ die Rektumexstirpation, die es zu vermeiden gilt.

5 Responsebeurteilung und Nachsorge

5.1 Responsebeurteilung

Klinische Untersuchung mit DRE (digital-rektale Untersuchung), Rektoskopie und Labor (BB, Hst, Kreatinin, LFP, Elektrolyte, **kein** SCC) zu den Zeitpunkten 11, 18 und 26 Wochen **nach Beginn** der Radio-/Radiochemotherapie.

26 Wochen **nach Beginn** der Therapie und Vorliegen einer klinisch kompletten Remission (cCR) ist die Durchführung von folgenden Untersuchungen zusätzlich zur DRE, Rektoskopie und Labor angezeigt:

MRT des Beckens und CT Stamm

Untersuchung	Wochen nach Therapiebeginn		
	11	18	26
Klinische Untersuchung mit DRE	11	18	26
Rektoskopie	11	18	26
Labor (siehe oben)	11	18	26
MRT Becken, CT Stamm			26

Ausnahme: bei großen Lymphknotenmetastasen (Richtwert: ab 3 bis 5cm Durchmesser) und eventuell kleinem Primärtumor empfiehlt sich als individuelles Konzept eine Schnittbilduntersuchung des kleinen Beckens (CT) schon 18 Wochen nach Therapiebeginn, um die Größendynamik der Lymphknotenmetastasen besser abschätzen zu können.

Die Evaluierung des endoskopischen Ansprechens des Primärtumors alleine (in der Rektoskopie nach 18 Wochen) ist in dieser Situation möglicherweise unzureichend.

Bei einer cCR soll keine Biopsie zur histologischen Bestätigung durchgeführt werden. Die Indikation zu einer weiterführenden Diagnostik mit Biopsie und/oder Schnittbildgebung soll frühestens 26 Wochen nach Beginn der Behandlung bei V.a. stable disease oder partieller Remission gestellt werden.

Konnte im Rahmen der abschliessenden Untersuchungen 26 Wochen nach Therapiebeginn keine cCR erreicht werden, ist eine Vorstellung im Tumorboard notwendig.

Bei Hinweis auf eine **progrediente Erkrankung** muss unabhängig vom Zeitpunkt eine sofortige umfassende Abklärung eingeleitet werden (MRT Becken, PET/CT, Biopsie).

Bei Bestätigung einer PD unter Radiotherapie oder Radiochemotherapie muss der Patient im Tumorboard vorgestellt werden, hier sind insbesondere bei lokalisierter Erkrankung chirurgische Salvage Massnahmen zu diskutieren.

5.2 Nachsorge des Analkarzinoms

Die Nachsorge des Analkarzinoms beginnt nach dem erfolgreichen Therapieabschluss, dieser ist wie folgt definiert:

- Feststellung einer cCR 26 Wochen nach Beginn der Radio-/Radiochemotherapie.
- R0 Resektion in kurativer Intention.

Die Zeitpunkte sowie die vorgesehenen Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle (aus S3 Leitlinie Analkarzinom Version 1.2 Seite 96) angeführt:

Untersuchung	Monate nach erfolgreichem Therapieabschluss													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
Klinische Untersuchung inkl. inguinaler Palpation und digital-rektaler Untersuchung	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
Proktoskopie und ggf. Rektoskopie	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
MRT-Becken		(X)		X				X		(X)		(X)		
CT-Thorax und -Abdomen mit Kontrastmittel ⁽¹⁾		X				(X)			(X)					
Optional PET/CT*		(X)				(X)			(X)					

Legende: Untersuchungen in Klammer sind für Patienten **mit erhöhtem Risiko** empfohlen. Dieses erhöhte Risiko ist wie folgt definiert:

- **Stadium IIb und höher** (d.h. ab Stadium T3 und/oder jedes T und N1)
- **HIV Infektion** und anderweitig **immunkompromitierte Patienten**

(1) CT Stamm mit Kontrastmittel: gilt ab Stadium IIa (d.h. ab Stadium T2), für **Analkanalkarzinome** unabhängig von der primären Therapie.

PET/CT wird bei Patienten mit erhöhtem Risiko (siehe oben) als optionale Untersuchung angesehen.

Allgemeine Anmerkung zur Biopsie:

Aufgrund von möglichen Komplikationen einer Biopsie nach Radiotherapie (Ulzera, Perforation,...) muss eine klare Indikation dafür vorliegen. Eine Absprache zwischen Endoskopie und Strahlentherapie ist im Vorfeld unbedingt notwendig.

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37

Qualitätsparameter: OS, DFS und PFS, lokale Kontrolle (Zielwert 100% der Patienten) sowie Vorstellung im Tumorboard (Zielwert: 100% der Patienten)

7 Literatur/Quellenangaben

Wissenschaftliche Grundlage der aktuellen Leitlinie sind:

S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen), Langversion 1.2 – Dezember 2020, AWMF-Registernummer: 081/004OL

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Anal Carcinoma, Version 2.2023 – May6, 2020, DOI <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0030>.

NATIONAL GUIDANCE FOR IMRT IN ANAL CANCER, R Muirhead, Version 4. 07/12/2016

Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) Contouring Atlas and Planning Guidelines for Intensity-Modulated Radiotherapy in Anal Cancer, Michael Ng, 2011

Sheela Rao, 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 38:2510-2518

Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. R. Glynne-Jones et al. Annals of Oncology 25 (Supplement 3), iii 10 – iii 20, 2014

UpToDate 01/ 2017 Clinical features, staging, and treatment of anal cancer

Jones M, Hruby G, Solomon M, et al. The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg Oncol 2015; 22:3574.

Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997; 15: 2040-2049.

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 Co-ordinating Committee on Cancer Research. Lancet 1996; 348: 1049-1054.

Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996; 14: 2527-2539.

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 1914-1921.

Peiffert D, Tournier-Rangear L, Gérard JP et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. J Clin Oncol 2012; 30: 1941-1948.

James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. Lancet Oncol 2013; 14: 516-524.

Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 354-356.

Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1115-1125.

Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4344-4351.

Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014; 111:1726.

Glynne-Jones R, James R, Meadows H et al. Optimum time assess complete clinical response (CR) following chemoradiation (CRT) using mitomycin (MMC) or cisplatin (CisP), with or without maintenance Cisp/5FU in squamous cell carcinoma of the anus: results of ACT II. 2012 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl): abstr 4004.

You YN, Larson DW, Dozois EJ (2009) Multimodality salvage therapy for anal cancer failing standard chemoradiation. ASCO Meeting 2009.

Phan LK, Hoff PM (2007) Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case. *Dis Colon Rectum* 50: 395-398.

Saif MW, Kontny E, Syrigos KN, Shahroki A (2011) The role of EGFR inhibitors in the treatment of metastatic anal canal carcinoma: a case series. *J Oncol Article ID 125467*, 5 pages.

Sparano JA, Lee JY, Palefsky J, et al. Cetuximab Plus Chemoradiotherapy for HIV-Associated Anal Carcinoma: A Phase II AIDS Malignancy Consortium Trial. *J Clin Oncol* 2016; :JCO2016691642.

Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, Elias D, Eschwege F. [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. [Article in French] *Bull Cancer*. 1999 Oct;86(10):861-5.

InterAACT: An international multicenter open label randomized phase II advanced anal cancer trial comparing cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) versus carboplatin (CBDCA) plus weekly paclitaxel (PTX) in patients with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic disease. *J Clin Oncol* 33, 2015; suppl 3; abstr TPS792.

Ott PA et al. (2017) Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017 mdx029. doi: 10.1093/annonc/mdx029.

Wittekind et al. (2017); TNM Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage.

Kim, S, Vendrely, V, Saint, A et al. DCF versus doublet chemotherapy as first-line treatment of advanced squamous anal cell carcinoma: a multicenter propensity score-matching study. *Exp Hematol Oncol* 12, 63 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00413-2>.

LBA21 – Rao S, Scalfani F, Eng C, et al. InterAACT: A multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease - An International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. ESMO 2018.

Stouvenot, M et al., Second-line treatment after docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinomas of the anus. Pooled analysis of prospective EpiTopes-HPV01 and EpiTopes-HPV02 studies. *European Journal of Cancer*, Volume 162, 138 – 147.

Anhang: Chemotherapieprotokolle
Chemotherapieschemata simultan zu Radiotherapie:

Mitomycin	10mg/m ²	Tag 1	WH d29
Capecitabine	825mg/m ² p.o. BID, an den Bestrahlungstagen (2 Stunden vor RT)		
Radiatio	1,8 - 2 Gy/d	5d/W, Start Tag 1	über 5 Wochen

Mitomycin	10mg/m ²	Tag 1	WH d29
5-FU	1000mg/m ²	Tag 1-4	WH d29
Radiatio	1,8 - 2Gy/d	5d/W, Start Tag 1	über 5 Wochen

Studien zur Radiochemotherapie: UKCCCR und EORTC konnten die signifikante Überlegenheit der Chemotherapie mit Mitomycin C und 5- FU im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie im Hinblick auf die lokale Kontrolle und im follow up auch des OS (UKCCCR) zeigen, medianes OS 5.4 vs. 7.6 Jahre. Empfehlungen der RCT mit 5 FU und MMC basieren auf Phase II und Phase III Studien (EORTC 22861, UKCCCR ACT1, RTOG 87-04, RTOG 98-11) . Cisplatin anstatt Mitomycin C verbessert nicht die lokale Kontrolle, lediglich geringere Myelotoxizität. Eine neoadjuvante Chemotherapie vor Radiochemotherapie zeigen schlechtere Ergebnisse, eine Erhaltungstherapie hatte keinen positiven Effekt auf das Überleben und die lokale Kontrolle.

Chemotherapieschemata bei Metastasierung:
1. Wahl:

Carboplatin	AUC 5	Tag 1	WH d29
Paclitaxel	80 mg/m ²	Tag 1, 8, 15	WH d29

2. Wahl (bei Taxan-Unverträglichkeit):

Cisplatin/5-FU Schema (1)

Cisplatin	75mg/m ²	Tag 1	WH d29
5-FU	1000mg/m ²	Tag 1-4	WH d29

Cisplatin/5-FU Schema (2)

Cisplatin	100mg/m ²	Tag 2	WH d29
5-FU	1000mg/m ²	Tag 1-5	WH d29

Anhang: Studienblatt (optional)

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
