

Smernice za obravnavo bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom analnega kanala in kože perinealno (analnega roba)

Recommendations for the management of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal region

Anderluh Franc¹, Oblak Irena¹, Šečerov Ermenc Ajra¹, Jeromen Peressutti Ana¹, Breclj Erik¹, Reberšek Martina¹, Velenik Vaneja¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: mag. Anderluh Franc, dr. med.
E-mail: fanderluh@onko-i.si
Poslano / Received: 7.9.2022
Sprejeto / Accepted: 27.9.2022
doi:10.25670/oi2022-014on

UVOD

Rak analnega kanala in analnega roba se pojavlja redko. V Sloveniji vsako leto na novo zboli v povprečju 20 bolnikov, več žensk kot moških. V zadnjih letih incidenca raste predvsem pri mladih homoseksualnih moških, najverjetneje zaradi okužb s spolno prenosljivima humanim papiloma virusom (HPV) in virusom humane imunodeficiencie (HIV), ki sta znana povzročitelja te bolezni. Rak analnega kanala in analnega roba je prvenstveno področna bolezen, saj bolnike z oddaljenimi zasevki odkrijemo v manj kot 10%. Osrednjo vlogo pri zdravljenju karcinomov analnega kanala in analnega roba brez oddaljenih zasevkov ima radikalna radiokemoterapija, razen pri skrbno izbranih bolnikih s karcinomi analnega roba, kjer je dovoljena tudi lokalna ekscizija. Radikalna radiokemoterapija omogoča popolni odgovor kar v 80-90%, kar se odraža tudi v odličnem izidu zdravljenja s petletnim preživetjem v 80%. Bolniki v kliničnem stadiju cT1-2 imajo 6.5% verjetnost zasevkov v ingvinalnih bezgavkah, bolniki v stadiju cT3-4 pa kar 16% verjetnost. Operacija, in sicer abdominoperinealna ekscizija (APR), ima vlogo pri zdravljenju ostanka bolezni po radikalni radiokemoterapiji. V prihodnosti si veliko obetamo od cepiv proti HPV, ki bi morda lahko preprečila nastanek s tem virusom povzročene bolezni.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Rak analnega kanala in analnega roba povezujejo s spolno prenosljivimi okužbami s HPV, ki povzročajo tudi ano-genitalne bradavice ali kondilome. Poročajo, da so pri več kot 70% bolnikov z invazivnim karcinomom analnega kanala našli okužbo s HPV, in sicer z visoko rizičnima sevoma HPV tip 16 ali 18. Karcinom se pogosteje pojavlja tudi pri bolnicah, ki so že zbolele zaradi karcinoma vratu maternice, nožnice ali zunanjega spolovila, pri bolnikih z oslabiljenim imunskim sistemom (po transplantaciji organov, okužbi s HIV), različnimi avtoimunskimi boleznimi in pri kadilcih.

PREVENTIVA

Uporaba kondomov lahko prepreči spolno prenosljive bolezni, tudi okužbo s HPV in/ali HIV. Znano je, da sta visoko rizični intraepitelijski perianalna (PAIN) in analna neoplazija (AIN) predrakavi spremembi, ki lahko vodita v razvoj invazivnega karcinoma perianalne kože ali analnega kanala. Prepoznava in uspešno zdravljenje PAIN in AIN lahko prepreči nastanek karcinoma. Ugotovimo jo lahko s citološkim pregledom vzorcev, HPV testiranjem, digitorektalnim pregledom, anoskopijo in/

ali biopsijo. V prihodnosti si najverjetneje lahko veliko obetamo tudi od cepiv proti visoko rizičnim sevom HPV, ki bi morda lahko preprečila nastanek s temi sevi povzročene bolezni.

ANATOMIJA

Analna regija vključuje analni kanal in analni rob. Obstajajo različne definicije analnega kanala: kirurške, anatomske in histološke. V smernicah so uporabljene kirurške (funkcionalne) definicije, po katerih je analni kanal omejen s sfinkterskimi mišicami. Zgornja meja, ki **analni kanal** deli od rektuma, je tipni zgornji rob analnega sfinktra in puborektalne mišice, torej anorektalni prstan. Spodnja meja je analni vhod, tipna brazda med spodnjim robom notranjega sfinktra in subkutanelega dela zunanjega sfinktra. **Analni rob** se začne na analnem vhodu in vključuje perianalno kožo v polmeru 5-6 cm od ploščatoceličnega kožno- sluzničnega spoja.

HISTOLOGIJA

Analni kanal je, v nasprotju s sluznico rektuma ki je pokrita z žleznim epitelom, prekrit s ploščatoceličnim epitelom. Na meji med analnim kanalom in rektumom najdemo prehodni epitel, ki ima značilnosti žleznega epitela, ploščatoceličnega epitela in urotela. Analni rob je pokrit s kožo, torej s ploščatoceličnim epitelom, ki je pokrit z dlakami in bogat z apokrinimi žlezami. Prisotnost dlak ali apokrinih žlez v tumorjih analnega roba jih lahko ločuje od tumorjev analnega kanala. Vedno ni možno razločiti ali gre za tumor analnega roba ali za tumor analnega kanala, ker tumor lahko vrašča v obe področji.

Histološko ločimo intraepitelijske spremembe (PAIN in AIN) in invazivni ploščatocelični rak. **AIN in PAIN** sta predstopnji invazivnega ploščatoceličnega karcinoma analnega kanala in perianalne regije. Znanih podatkov o prevalenci AIN/PAIN v splošni populaciji ni, ocenjujejo, da jo je manj kot 1%. Veliko bolj pogostejša je pri imunokompromitiranih bolnikih.

Ločimo tri stopnje displazije analne in perianalne neoplazije:

- AIN/PAIN I: zmerne displazija v spodnji tretjini epidermisa;
- AIN/PAIN II: srednja displazija, ki zajema spodnjo in srednjo tretjino epidermisa;
- AIN/PAIN III: visoka displazija, ki zajema celoten epidermis.

Vse tri stopnje so pogosto povezane z okužbo s HPV: AIN/PAIN I in II s HPV tip 6 in 11, pri AIN/PAIN III pa gre najpogosteje za okužbo s HPV tip 16 in 18.

Stopnji I in II AIN/PAIN displazije lahko spontano degradirata ali napredujeta v stopnjo III, iz katere se lahko razvije invazivni karcinom. Ocenjujejo, da AIN III v ploščatocelični karcinom napreduje pri približno 10% bolnikih.

INVAZIVNI PLOŠČATOCELIČNI RAK ima različne podtipa: poroženevajoči in neporoženevajoči tip, bazaloidni ali kloakogeni tip, ki pa ga po novi klasifikaciji sedaj prištevamo k neporoženevajočemu tipu ploščatoceličnega karcinoma. Tumorji analnega roba so praviloma dobro diferencirani (G1), poroženevajočega velikoceličnega tipa.

TNM KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija raka analnega kanala in analnega roba uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (8. revizija, 2017), ki je za obe vrsti raka enaka.

T; primarni tumor:

T x	tumorja ne moremo oceniti
T 0	ni znakov tumorja
Tis	karcinom »in situ« (Bowanova bolezen, »high-grade« skvamozna intraepitelijska lezija (HSIL), AIN II-III)
T 1	tumor velikosti ≤ 2cm T 2 tumor velikosti 2-5 cm T 3 tumor velikosti > 5cm
T 4	tumor katerekoli velikosti, ki vrašča v sosednje organe, kot so nožnica, sečnica, mehur

* **Direktno vraščanje v steno danke, perirektalno kožo, podkožno tkivo ali mišice sfinktra se ne klasificira kot T4.**

N; področne bezgavke:

N x	področnih bezgavk ne moremo oceniti
N 0	ni zasevkov v področnih bezgavkah
N 1	zasevki v ingvinalnih, mezorektalnih, internih ali eksternih iliakalnih bezgavkah
N 1a:	zasevki v ingvinalnih, mezorektalnih ali internih iliakalnih bezgavkah
N 1b:	zasevki v eksternih iliakalnih bezgavkah
N 1c:	zasevki v eksternih iliakalnih bezgavkah in katerihkoli bezgavkah iz stadija N 1a

M; oddaljeni zasevki:

M 0	ni oddaljenih zasevkov
M 1	oddaljeni zasevki

Stadiji

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1	N0	M0
Stadij II A	T2	N0	M0
Stadij II B	T3	N0	M0
Stadij III A	T1-2	N0	M0
Stadij III B	T4	N0	M0
Stadij III C	T3-4	N1	M0
Stadij IV	Tx	Nx	M1

PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKIH Z NOVO ODKRITIM RAKOM ANALNEGA KANALA IN ANALNEGA ROBA

Poleg anamneze in kliničnega pregleda morajo imeti bolniki opravljene naslednje preiskave:

- digitorektalni pregled in klinični pregled ingvinalnega področja (v primeru suma prizadetosti ingvinalnih bezgavk, je potrebna tanko-igelnna punkcija oz. po potrebi UZ vodena citološka punkcija ali biopsija);
- anoskopijo z biopsijo sumljivih sprememb za histološko potrditev bolezni;
- nuklearno magnetno resonanco (NMR) medenice;
- računalniško tomografijo (CT) prsnega koša;
- CT trebuha;
- ginekološki pregled pri ženskah (za izključitev preraščanja v nožnico ali primarnega karcinoma vratu maternice);
- odvzem krvi za krvne in biokemične preiskave;
- HIV testiranje, če je postavljen sum na okužbo (po potrebi tudi določanje nivoja CD4);
- PET-CT (preiskava za zamejitev bolezni in pomoč pri načrtovanju obsevanja).

Glede na to, da gre za razmeroma redko bolezen, ki zahteva multidisciplinarno obravnavo, mora biti dokumentacija vseh bolnikov pred pričetkom zdravljenja obravnavana na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo specialisti onkološke kirurgije, specialisti radioterapije in onkologije ter specialisti internistične onkologije!

SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z ANALNO ALI PERIANALNO INTRAEPITELIJSKO NEOPLAZIJO (AIN ALI PAIN)

Odločitev o načinu zdravljenja je odvisna od stopnje displazije, mesta displazije in obsega površine displazije.

AIN/PAIN I in II

Zdravljenje je lahko kirurško ali konzervativno npr. z Aldaro (imikvimod) ali drugimi vrstami lokalnega nekirurškega zdravljenja kot so krioterapija, laserska terapija, elektrokoagulacija,...

AIN III

Zdravljenje je podobno kot pri AIN/PAIN I in II. Displazija pogosto zajema širše področje, zato so pri diagnostiki potrebne številne biopsije. O fokalni AIN govorimo, če ta zajema manj kot 30% oboda analne cirkumference. Takšne lezije je možno kirurško odstraniti brez kasnejših posledic. Obsežnejše lezije, ki zajemajo več kot 30% oboda ali so multifokalne, kirurško brez kasnejših zapletov, kot so npr. stenoze, ekscidiramo težje. Pri takih bolnikih priporočamo ekscizijo najbolj sumljivega področja.

PAIN III

PAIN III displazija lahko zajame kožne adnekske. Priporočeno je kirurško zdravljenje z robovi v zdravem. pogosto je potrebno kritje defekta z lokalnim režnjem. Lokalne nekirurške metode kot so npr. krioterapija, elektrokoagulacija, laserska terapija in podobno, imajo visok delež ponovitve.

Zdravljenje z obsevanjem z/brez kemoterapije se ne priporoča!

Pomembno je skrbno spremljanje bolnikov po kirurški odstranitvi AIN/PAIN s namenom čim prejšnjega odkritja ponovitve bolezni ali progressa v invazivno obliko. Pri bolnikih z AIN/PAIN I in II displazijo, ki niso imunokompromitirani, se priporočajo kontrole enkrat letno, pri bolnikih z AIN/PAIN III displazijo in pri imunokompromitiranih bolnikih pa pogosteje, na 4-6 mesecev. Pri ženskah z odkrito AIN/PAIN neoplazijo je potrebno opravljati tudi redne ginekološke preglede.

SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM ANALNEGA KANALA

Po histološki potrditvi bolezni je bolnika nujno potrebno predstaviti na multidisciplinarnem konziliju za odločitev o vrsti specifičnega onkološkega zdravljenja!

Osnovno zdravljenje raka analnega kanala je zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo, v primeru ostanka ali ponovitve bolezni pa radikalna ekscizija – »en-block« resekcija (APR). Pred pričetkom zdravljenja je potrebno bolnike seznaniti, da jim bo zdravljenje okvarilo fertilno sposobnost in jim, predvsem mlajšim, ki še želijo otroke, omogočiti kriokonzervacijo.

RADIKALNA RADIOKEMOTERAPIJA

Obsevanje s sočasno kemoterapijo je standardno zdravljenje bolnikov z rakom analnega kanala stadijev I – III. Pomembno je, da je celokupni čas zdravljenja z radiokemoterapijo čim krajši. Kakršnekoli prekinitve zdravljenja in s tem podaljševanje celokupnega časa zdravljenja lahko pomembno vplivajo na slabšo lokalno kontrolo bolezni in preživetje brez kolostome.

Obsevanje: uporabljamo VMAT ali IMRT tehniko obsevanja s simultano integriranim dodatkom doze. Dokazano je namreč, da tehniki VMAT ali IMRT, v primerjavi s 3-D konformalnim načinom obsevanja, omogočata manj toksičnih sopojavov med oziroma po obsevanju, najverjetneje pa tudi boljše učinkovitost zdravljenja v smislu boljše lokoregionalne kontrole bolezni in preživetja. Za natančnejše načrtovanje obsevanja bolniki pripravijo na obsevanje opravijo na PET-CT, po presoji radioterapevta pa lahko tudi na NMR simulatorju. Med pripravo in obsevanjem bolniki ležijo na hrbtu. Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku s fotonskim snopom energij ≥ 6 MV. V kolikor tumor izhaja iz analnega kanala oziroma zajema zunanji sfinkter, bolnik na to področje dobi bolus iz želatine. V tumorski tarčni volumen (»gross tumor volume« - GTV) so vključeni tumor in vse znane patološke bezgavke. V klinični tarčni obsevalni volumen (CTV) je vključen primarni tumor z 2.5 cm velikim varnostnim robom, patološke bezgavke z varnostnim robom 1-2 cm (ob upoštevanju anatomskih mej) ter področne bezgavke (perirektalne, presakalne, obojestranske zunanje in notranje iliakalne bezgavke ter obojestranske ingvinalne bezgavke). Pri vseh stadijih bolezni elektivno obsevamo vse področne regije, razen pri zgodnjem stadiju T1 N0, kjer lahko izpustimo obsevanje ingvinalnih in/ali visokih pelvičnih bezgavk.

Skupna doza na elektivni volumen je 45 Gy v 30 frakcijah (doza na frakcijo 1.5 Gy). Skupna doza na tumor je 54 Gy v 30 frakcijah (doza na frakcijo 1.8 Gy) za T1-2 tumorje in 57 Gy v 30 frakcijah (doza na frakcijo 1.9 Gy) za T3-4 tumorje. Patološke bezgavke manjše od 3 cm prejmejo 54 Gy v 30 frakcijah, tiste ≥ 3 cm pa 57 Gy v 30 frakcijah.

Sočasna kemoterapija:

Zdravljenje s sočasno kemoterapijo se prične na prvi dan

obsevanja. Shema vsebuje 96-urno aplikacijo 5-fluorouracila (5-FU) v odmerku 1000 mg/m²/dan, ki jo bolnik prejme 1. in 5. teden obsevanja ali kapecitabin v odmerku 825 mg/m² dvakrat dnevno, ki ga bolnik prejema le na obsevalne dni. Odmerek kapecitabina bolnik vzame eno uro pred obsevanjem in nato čez 12 ur. Prvi ali drugi dan obsevanja se v bolusu doda Mitomycin C v odmerku 10 mg/m² (maksimalni odmerek 20 mg), ki se ga nato ponovi 29. dan zdravljenja v istem odmerku. Za drugo aplikacijo Mitomycina C se odločamo pri stadijih T3-4 N0 oz. N+ boleznih.

Pri uvedbi sistemske terapije je potrebno natančno preučiti sočasna obolenja in splošno klinično stanje bolnika. V primeru suma na prisotno ishemično bolezen srca je sočasna aplikacija kemoterapije s 5-FU kontraindicirana. Bolnika s HIV okužbo brez aktivne oblike boleznih, lahko praviloma zdravimo tako kot bolnike brez HIV okužbe. V primeru aktivne bolezni (predvsem v primeru oportunističnih okužb) pa je nujna prilagoditev zdravljenja s kemoterapijo (zmanjšanje doz ali izpustitev Mitomycina C).

SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM ANALNEGA ROBA

Po histološki potrditvi boleznih je bolnika nujno potrebno predstaviti na multidisciplinarnem konziliju za odločitev o vrsti specifičnega onkološkega zdravljenja!

Bolnikom z dobro do zmerno diferenciranim (G1-2) ploščatočeličnim karcinomom analnega roba v stadiju cT1 N0 M0, se lahko napravi lokalna ekscizija z varnostnimi robovi ≥ 1 cm. Lokalna ekscizija je dovoljena tudi pri skrbno izbranih T2 tumorjih:

- tumor, ki jasno vznikne iz perianalne kože in je jasno ločen od analnega sfinktra in analnega kanala;
- možna je radikalna ekscizija brez da bi prizadeli mišice zapiralke;
- ob odsotnosti patoloških regionalnih bezgavk.

V primeru nezadostnih robov je potrebna reekscizija. V kolikor reekscizija ni mogoča, se priporoča obsevanje z ali brez sočasne kemoterapije.

Vsi ostali bolniki v stadiju cT2-4 Nx M0 in tisti s slabo diferenciranimi (G3) T1 N0 tumorji potrebujejo zdravljenje z radikalno radiokemoterapijo, ki je podobna kot pri bolnikih s karcinomom analnega kanala (opisano zgoraj).

EVALVACIJA PO RADIKALNI RADIOKEMOTERAPIJI IN SLEDENJE BOLNIKOV

V 8-12 tednih po zaključku radikalne radiokemoterapije bolnika natančno klinično pregledamo, vključno z digitorektalnim pregledom in pregledom ingvinalnih bezgavk. V primeru kliničnega popolnega odgovora nadaljnji pregledi sledijo na 3-6 mesecev, do 5 let po zaključenem specifičnem onkološkem zdravljenju. Pregledi poleg že omenjenega vključujejo še anoskopijo in slikovne preiskave prsnega koša, trebuha in medenice, praviloma enkrat letno vsaj prve 3 leta po zaključenem zdravljenju.

SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVI TVIJO ALI OSTANKOM BOLEZNI PO RADIKALNI RADIOKEMOTERAPIJI RAKA ANALNEGA KANALA ALI ANALNEGA ROBA

V primeru, da 8-12 tednov po zaključenem zdravljenju ob kliničnem pregledu ugotovimo ostanek bolezni, ponavljamo evalvacijo na 4-6 tednov, do doseženega kliničnega popolnega

odgovora. Nadaljnje sledenje je podobno kot pri bolnikih, ki že po 8-12 tednih dosežejo popolni odgovor.

V primeru stagnacije bolezni tudi še 6. mesec po zaključni radiokemoterapiji je potrebna ponovna biopsija, bolnik pa mora ponovno opraviti tudi preiskave za zamejitev bolezni. V primeru lokoregionalnega ostanka bolezni v medenici bolniku svetujemo APE, v primeru ostanka ali ponovitve bolezni v ingvinalnih bezgavkah pa disekcijo ingvinalnih bezgavk ali obsevanje tega področja, če le to ni bilo obsevano že v sklopu primarnega zdravljenja. V kolikor pri bolniku ugotovimo razsoj v druge organe, mu svetujemo sistemske kemoterapije, v kolikor bolnikovo stanje to dopušča. Po presoji multidisciplinarnega konzilija lahko v primeru stagnacije dokončno odločitev o operaciji odložimo do maksimalno 12 mesecev od zaključka radiokemoterapije.

V primeru ugotovljenega lokalnega in/ali regionalnega progressa bolezni kadarkoli med oziroma po zaključni radiokemoterapiji, so indicirane ponovne zamejitvene preiskave in v primeru, da ne gre za metastatsko bolezen, reševalna operacija. Pri lokalni ponovitvi pride v prvi vrsti v poštev APR po principih totalne mezorektalne ekscizije. Ker je pri recidivu analnega kanala pogosto potrebno narediti široko perianalno ekscizijo s posledično večjim defektom in zaradi obsevanja slabšim celjenjem, je smiselno kritje defekt z vezanim mišično-kožnim režnjem. V primeru metastaz v ingvinalne bezgavke se opravi ingvinalna disekcija z ali brez APR (glede na lokalno ponovitev).

V primeru lokalne in/ali regionalne ponovitve bolezni kadarkoli po zaključni radikalni radiokemoterapiji, po kateri je sprva prišlo do kliničnega popolnega odgovora, se po opravljenih zamejitvenih preiskavah v primeru nemetastatske bolezni prav tako priporoča poskus reševalne operacije.

BOLNIKI Z ODDALJENIMI ZASEVKI ŽE OB POSTAVITVI DIAGNOZE

Sistemske razsoje bolezni ugotovimo pri 10-20% bolnikov. Najpogosteje ugotovimo razsoj v jetra, manj pogosto v pljuča in bezgavke izven medenice. Za način zdravljenja se odločamo individualno, saj je le to mnogokrat odvisno od velikosti, števila in lokalizacije oddaljenih zasevkov, stanja zmogljivosti bolnika, pridruženih bolezni, kakor tudi delovanja jeter in ledvic ter bolnikovih težav. V kolikor gre samo za zasevke v jetrih, prihaja v poštev tudi kirurški poseg ali drugo lokalno ablativno zdravljenje (stereotaktično obsevanje, radiofrekvenčna ablacija,...), za kar pa se odločamo na multidisciplinarnem konziliju za vsakega bolnika posebej. Če gre pri bolniku za izolirano metastatsko bolezen v paraaortnih bezgavkah se lahko odločamo za obsevanje s sočasno kemoterapijo. V poštev prihajajo tudi paliativni kirurški posegi ali obsevanje oddaljenih zasevkov, če ti povzročajo bolniku težave ter ustrezno paliativno in podporno zdravljenje.

Sheme sistemske terapije pri generaliziranem karcinomu analnega kanala:

- karboplatin + paklitaksel kot terapija izbora v prvem redu;
- 5-FU + cisplatin;
- FOLFCIS;
- mFOLFOX6;
- modificiran DCF;
- imunoterapija z anti-PD-1 zaviralci imunskih kontrolnih točk: nivolumab, pembrolizumab v drugem in nadaljnjih redih sistemskega zdravljenja.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register Republike Slovenije, 2019.
2. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Anal Carcinoma – Version 2.2020.
3. Glynne-Jones R, Nillson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D. Anal Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25(suppl 3): iii10-iii20.
4. Oblak I, Petrič P, Anderluh, Velenik V, Fras AP. Long term outcome after combined modality treatment for anal cancer. *Radiol Oncol* 2012; 46(2): 145-152.
5. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ, Levien DH, Hyman NH, Buie WD. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jan;51(1):2-9.
6. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: A phase-2 evaluation of dose-painted Intensity Modulated Radiation Therapy in combination with 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiation Biol Phys*. 2013; 86: 27- 33.
7. 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; 124: 4383-4392.
8. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):516-24..

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>