

# Anuscarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Datum Goedkeuring: 13-11-2012

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke werkgroep  
Gastro-intestinale tumoren

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
Epidemiologie.....	2
<b>Screening en preventie</b> .....	<b>3</b>
Screening op premaligne afwijkingen.....	3
HPV Vaccinatie.....	4
Screening op HIV.....	5
<b>Diagnostiek</b> .....	<b>6</b>
Anamnese.....	6
Lichamelijk onderzoek.....	6
Laboratorium onderzoek.....	6
Tumormarkers.....	6
Beeldvormend onderzoek.....	7
MRI.....	7
Endoechografie.....	7
FDG-PET.....	8
SWK-procedure.....	9
<b>Behandeling AIN</b> .....	<b>11</b>
<b>Behandeling van het invasief plaveiselcelcarcinoom van de anus</b> .....	<b>12</b>
Chirurgie.....	12
Radiotherapie.....	12
Conventionele- vs. conformatie- vs intensity modulated radiotherapie.....	12
Treatment gap.....	13
Afkappunt radiotherapie/chemoradiotherapie.....	14
Doelvolumen, techniek en dosis.....	15
Brachytherapie.....	17
Systemische therapie.....	18
Chemotherapie voor gelocaliseerd anuscarcinoom.....	18
Chemotherapie voor gemetastaseerd anuscarcinoom.....	19
<b>Pathologie resectiepreparaat</b> .....	<b>20</b>
Classificatie anuscarcinoom.....	20
Beoordeling operatiepreparaat.....	20
<b>Zorg en nazorg</b> .....	<b>22</b>
Voorlichting en communicatie.....	22
Ondersteunende zorg.....	22
Nacontrole en nazorg.....	23
Psychosociale zorg.....	23
<b>Behandeling lokaal/regionaal recidief</b> .....	<b>25</b>
Therapie lokaal recidief.....	25
Lokaal recidief na lokale chirurgie.....	25
Lokaal recidief na (chemo)radiotherapie.....	25
Therapie regionaal recidief.....	26
<b>Organisatie van zorg</b> .....	<b>28</b>
<b>Palliatieve zorg</b> .....	<b>29</b>
<b>TNM classificatie</b> .....	<b>30</b>
<b>Samenvatting</b> .....	<b>31</b>

# Inhoudsopgave

<u>Referenties</u> .....	32
<u>Bijlagen</u> .....	43
<u>Disclaimer</u> .....	47

# Algemeen

## Literatuurbespreking:

### Aanleiding

In 2009 is in de Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren (LWGIT) vastgesteld dat de richtlijn anuscarcinoom uit 2003 gereviseerd diende te worden. Naar aanleiding hiervan is een landelijke richtlijnwerkgroep anuscarcinoom opgericht welke de consensus based revisie op zich heeft genomen.

### Doelstelling

De richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus. Het betreft een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering van zorgverleners die betrokken zijn bij patiënten met (een mogelijk) anuscarcinoom. De richtlijn geeft aanbevelingen over de screening en preventie, diagnostiek, behandeling, zorg en nazorg, organisatie van zorg en palliatieve zorg bij patiënten met (een mogelijk) anuscarcinoom. De richtlijn beoogt hiermee de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren, het klinisch handelen meer te baseren op bewijs dan op ervaringen en meningen, de transparantie te vergroten en de diversiteit van handelen door professionals te verminderen.

### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met anuscarcinoom, zoals internist-oncologen, chirurgen, radiotherapeuten, infectiologen, MDL-artsen, dermatologen, huisartsen, oncologieverpleegkundigen, consultants, pathologen, maatschappelijk werkers, psychologen, radiologen en nucleair-geneeskundigen.

### Werkwijze werkgroep

De richtlijn anuscarcinoom betreft een herziening van de eerste versie van de richtlijn die is gepubliceerd in 2003. Deze eerste versie van de richtlijn is door een afvaardiging uit de Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren voorbereid en vervolgens in de totale werkgroep besproken.

Om de herziening van de richtlijn mogelijk te maken is een landelijke richtlijnwerkgroep anuscarcinoom opgericht. Voor meer informatie over de samenstelling van de werkgroep (zie [bijlage 1](#)). De werkgroep heeft de richtlijn ontwikkeld volgens de methodiek van consensus-based richtlijnontwikkeling. Hierbij zijn alle stappen van de evidence-based methodiek doorlopen. Het enige verschil bestaat in het feit dat de literatuur door de experts in de werkgroep is gezocht en besproken, in plaats van dat deze systematisch is gezocht, beoordeeld, gewogen en samengevat door methodologische experts. Gezien de beperkt beschikbare onderzoeksliteratuur en de geringe incidentie van deze tumorsoort zou het toepassen van de kostbare evidence-based methodiek een beperkt rendement met zich meebrengen. De keuze voor de consensus-based methodiek is door het IKNL samen met de werkgroepleden gemaakt.

Voorafgaand aan de eerste bijeenkomst is aan de werkgroepleden gevraagd welke knelpunten zij ervaren bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met anuscarcinoom. Op basis van deze inventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze uitgangsvragen betreffen een beperkt aantal problemen in de dagelijkse praktijk rond het screening, diagnostisch, therapeutisch en follow-up beleid van patiënten met een (mogelijk) anuscarcinoom. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt niet een volledig leerboek te zijn. Voor meer informatie over de uitgangsvragen (zie [bijlage 5](#)).

De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer acht maanden gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. Elke uitgangs(deel)vraag werd toebedeeld aan een of meerdere werkgroepleden, waarbij één werkgroeplid eindverantwoordelijk was voor een deelvraag. De werkgroepleden raadpleegden en gebruikten de bij hen bekende literatuur. Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht door een methodologisch expert. Om kwaliteit te waarborgen is 'quick and dirty' naar artikelen over het onderwerp gezocht, gericht op meta-analyses, systematische reviews en RCT's in het Engels. De uitkomst van deze 'quick and dirty search' is aangeboden aan de werkgroepleden om de volledigheid van de geraadpleegde literatuur te optimaliseren.

De werkgroepleden hebben de wetenschappelijke conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen geformuleerd. Deze teksten zijn ter voorbereiding op plenaire vergaderingen opgesteld en aldaar besproken. Naar aanleiding van discussies in de werkgroep zijn de definitieve conceptteksten opgesteld waarna de volledige werkgroep expliciet is gevraagd om deze teksten te accorderen. Patiëntvertegenwoordigers hebben de conceptteksten beoordeeld ten einde het patiëntenperspectief in de

formulering van de aanbevelingen te optimaliseren. De voltallige werkgroep is vijf maal bijeen geweest om de conceptrichtlijn op te stellen. De afzonderlijk teksten zijn door een redactieteam, bestaande uit de voorzitter en medewerkers van het IKNL samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de concept richtlijn. Deze werd op 17 december 2011 ter commentaar aangeboden aan alle verenigingen waarvan leden in de werkgroep zijn gemandateerd, de regionale tumorwerkgroepen van het IKNL en de LWGIT. Het verzamelde commentaar werd in de werkgroep besproken. Alle commentatoren hebben individueel bericht gehad op welke wijze met het gegeven commentaar is omgegaan. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn door de voltallige werkgroep vastgesteld en 14 juni 2012 ter autorisatie naar de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO), de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH), de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR) en de Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL).

De geautoriseerde richtlijn wordt geïmplementeerd. De implementatie is gericht op de zorgverleners die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met anuscarcinoom. De verantwoordelijkheid voor de implementatie van de richtlijn ligt bij de zorgverleners. IKNL legt zich er op toe om hen te ondersteunen om aan die verantwoordelijkheid te kunnen voldoen. Dit wordt onder andere gedaan door een samenvattingskaartje te verspreiden en een implementatieplan te ontwikkelen. Een lokaal implementatieplan kan mede ontwikkeld worden met ondersteuning van een IKNL adviseur. Bij aanvang van het richtlijntraject is, in overleg met de werkgroep, vastgesteld dat de richtlijn niet met behulp van indicatoren geëvalueerd zal worden. Het moment waarop de richtlijn gereviseerd zal worden, wordt vanuit IKNL bewaakt (zie [bijlage 6](#)).

Meer informatie over:

Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 1](#))

Leden van de werkgroep (zie [bijlage 2](#))

Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 3](#))

Betrokken verenigingen (zie [bijlage 4](#))

Uitgangsvragen (zie [bijlage 5](#))

Actualisatie (zie [bijlage 6](#))

Houderschap richtlijn (zie [bijlage 7](#))

Juridische betekenis (zie [bijlage 8](#))

Verantwoording (zie [bijlage 9](#))

Lijst van afkortingen (zie [bijlage 10](#))

## Epidemiologie

### Literatuurbespreking:

Anuscarcinomen gaan uit van het anaal kanaal of de perianale huid. Het anale kanaal strekt zich uit van de anorectale overgang tot de junctie met de behaarde huid 2 cm buiten de anale ring. De perianale huid of anale marge is een ringvormige zone van 2 tot 5 cm buiten de anale ring. De meeste carcinomen in deze regio zijn plaveiselcelcarcinomen. Deze richtlijn heeft enkel betrekking op plaveiselcelcarcinomen en zijn histologische varianten (zie ook hoofdstuk [Classificatie anuscarcinoom](#)). De richtlijn is niet van toepassing voor het adenocarcinoom of het kleincellige ongedifferentieerde carcinoom en evenmin voor het zeldzame melanoom, omdat deze een andere behandeling behoeven.

Op basis van de gegevens afkomstig uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) kan worden vastgesteld dat er sprake is van een toename van het aantal patiënten met anuscarcinoom. Over de periode 2000-2010 is in Nederland de incidentie van anuscarcinoom toegenomen van 113 naar 171 patiënten per jaar. In de periode 2000-2010 is ten aanzien van de leeftijdsspecifieke incidentie bij mannen sprake van een piek in de categorie 60-64 jaar en bij vrouwen een piek in de categorie van 55-59 jaar. In de periode 2000-2010 is er sprake van een stijging van het aantal sterfgevallen van 26 naar 41 per jaar. Er is een verhoogd risico op het ontstaan van anuscarcinomen bij immunosuppressie en een humaan papilloma virus infectie.

# Screening en preventie

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Screening op premaligne afwijkingen

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat het op dit moment nog te vroeg is om HIV-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM), of andere risicogroepen, standaard screening op Anale Intraepitheliale Neoplasie (AIN) aan te bieden.

Voor de diagnose en gradering van AIN wordt een biopsie geadviseerd voor histologisch onderzoek. p16 Immunohistochemie of HPV testing wordt niet routinematig geadviseerd.

De werkgroep is van mening dat er geen indicatie is voor anale HPV analyse bij HIV-positieve MSM of andere risicogroepen.

### Literatuurbespreking:

#### Risicogroep

In de algehele bevolking ligt de incidentie voor anuscarcinoom tussen de 1 en de 2 per 100.000 persoonjaar. De incidentie stijgt met de leeftijd en bedraagt bij mensen boven de 80 ongeveer 4 per 100.000 persoonjaar <sup>119</sup>. HIV-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM) zijn de belangrijkste risicogroep voor anuscarcinoom, met een incidentie van 128-144 per 100.000 persoonjaar en een relatief risico (RR) oplopend tot 352 <sup>27 18 28</sup>. Ook HIV-negatieve MSM hebben een verhoogd risico. De incidentie onder MSM vóór de HIV epidemie bedroeg 33 per 100.000 persoonjaar <sup>20</sup>. Hoewel de data beperkt zijn, lijkt de incidentie van anuscarcinoom onder HIV-positieve vrouwen ook verhoogd, met een RR van 7 <sup>41</sup>. Bij niertransplantatiepatiënten bedraagt het RR 10 <sup>97</sup>. Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van vulva- of cervixcarcinoom is het RR respectievelijk 17 en 6 <sup>109</sup>.

#### Diagnostiek AIN

Anuscarcinoom wordt net als cervixcarcinoom voorafgegaan door een voorstadium, de zogenaamde Anale Intraepitheliale Neoplasie (AIN). Deze wordt gegradeerd als AIN 1, 2 en 3, respectievelijk mild, matige en ernstige dysplasie. Ook worden de termen laaggradige squameuze intraepitheliale laesie (LSIL), wat overeenkomt met AIN 1, en hooggradige squameuze intraepitheliale laesie (HSIL) gebruikt, wat overeenkomt met AIN 2/3. De meerderheid van HIV-positieve MSM heeft AIN, waarvan meer dan de helft AIN 2/3 <sup>70 111 93</sup>. Gegevens over progressie zijn beperkt. Volgens één studie is de progressie van laag- naar hooggradige dysplasie 50% binnen een periode van 4 jaar <sup>92</sup>. Een andere kleine studie laat met een mediane follow-up van 5 jaar een progressie van AIN 2/3 naar anuscarcinoom zien van 15% <sup>123</sup>. Algemeen wordt verondersteld dat screening op en behandeling van AIN het ontstaan van anuscarcinoom kan voorkomen. Anale cytologie (PAP smear) heeft een sensitiviteit van 69-93% en een specificiteit van 32-59% voor de detectie van AIN <sup>13</sup>. Een recente studie laat zien dat van HIV-positieve MSM met een klinische verdenking op AIN, maar een benigne cytologie, 29% alsnog AIN 2/3 blijkt te hebben <sup>115</sup>. De gouden standaard voor AIN diagnostiek is hoge resolutie anoscopie (HRA), een combinatie van proctoscopie en colposcopie, waarbij met 10-30 maal vergroting het distale rectum, de anorectale overgang, het anale kanaal en peri-anale regio kan worden geïnspecteerd. Verdachte afwijkingen dienen te worden gebiopteerd voor histologisch onderzoek. Er zijn aanwijzingen dat immunohistochemisch onderzoek op p16 expressie de reproduceerbaarheid van de diagnostiek verbetert <sup>101</sup>. Een routinematige toepassing van p16 immunohistochemie is evenwel niet vereist. Evenmin is routinematig onderzoek op het humaan papilloma virus (HPV) noodzakelijk voor het stellen van de diagnose <sup>76</sup>.

#### HPV onderzoek

De Gezondheidsraad heeft in 2011 het advies uitgebracht om in het bevolkingsonderzoek naar cervixcarcinoom het cervicale uitstrijkje te vervangen door screening op hoog risico HPV <sup>43</sup>. Met de huidige kennis is er echter geen reden om anale HPV analyse te doen bij HIV-positieve MSM. De overgrote meerderheid van hen heeft multipale oncogene HPV types in het anale kanaal <sup>110 93</sup>. Gezien de hoge AIN

prevalentie is het derhalve de vraag of anale HPV analyse als selectie voor hoge resolutie anoscopie geschikt is. Mogelijk dat HPV genotypering of viral load bepaling een rol zou kunnen spelen in een toekomstig screeningsprogramma [110](#) [25](#) of bij het beoordelen van een AIN behandelresultaat [69](#) [102](#). De data hierover zijn echter beperkt. Bij de andere risicogroepen zijn geen gegevens bekend over de rol van HPV analyse.

### Conclusies:

Het is aangetoond dat vooral HIV-positieve MSM een fors verhoogd risico hebben op anuscarcinoom. De meerderheid van deze patiënten heeft Anale Intraepitheliale Neoplasie (AIN), waarvan meer dan de helft AIN2/3. Er is echter te weinig bekend over de progressie van AIN 2/3 naar anuscarcinoom. Voor de andere risicogroepen (HIV negatieve mannen die seks hebben met mannen (MSM), HIV positieve vrouwen, transplantatiepatiënten, vrouwen met een voorgeschiedenis van vulva- of cervixcarcinoom) zijn nog minder data beschikbaar.

Diamond 2005 [27](#); Crum-Cianflone 2010 [18](#); d'Souza 2008 [28](#); Kreuter 2010 [70](#); Salit 2010 [111](#); Palefsky 2005 [93](#)

De diagnose wordt gesteld door middel van een biopsie voor histologisch onderzoek. Er zijn aanwijzingen dat routinematige immunofenotypering niet nodig is. Er is geen reden om anale HPV analyse te doen bij HIV-positieve MSM.

Piroq 2010 [101](#); Lu 2003 [76](#); Salit 2010 [111](#); Palefsky 2005 [93](#)

### Overwegingen:

Gezien de hoge prevalentie van AIN 2/3 onder HIV-positieve MSM is het waarschijnlijk doelmatiger en kosteneffectiever om cytologische screening over te slaan. De ervaring met de diagnostiek en behandeling van Anale Intraepitheliale Neoplasie (AIN) is in Nederland zeer beperkt. De toepassing van hoge resolutie anoscopie (HRA) is duur en het betreft een belastend onderzoek voor de patiënt. Zover bekend bij de werkgroep zijn er maar drie centra met ervaring in HRA. In al deze centra wordt het onderzoek vooralsnog alleen in studieverband toegepast.

## HPV Vaccinatie

### Aanbevelingen:

Er is een internationale discussie gaande over de zin van Humaan Papilloma Virus (HPV) vaccinatie van jongens. De werkgroep is van mening dat met de huidige kennis van zaken op dit moment geen aanbeveling kan worden gedaan over HPV vaccinatie van jongens.

### Literatuurbespreking:

Het bivalente vaccin beschermt tegen anale Humaan Papilloma Virus (HPV) 16 en 18 infectie bij jonge vrouwen [68](#). Het quadrivalente vaccin is effectief ter preventie van HPV dragerschap en Anale Intraepitheliale Neoplasie (AIN) bij gezonde MSM tot 26 jaar (<5 sekspartners) [94](#). Het quadrivalente HPV-vaccin lijkt sterk immunogeen te zijn bij HIV-positieve MSM [128](#). Echter, voor de meeste HIV-positieve MSM is vaccinatie geen oplossing. De profylactische HPV vaccins zijn niet effectief tegen reeds aanwezig cervicaal HPV en Cervicale Intraepitheliale Neoplasie [54](#). Het is niet waarschijnlijk dat dit bij anaal HPV of AIN wel het geval zal zijn. Vaccinatie dient daarom bij voorkeur plaats te vinden vóór de eerste seksuele contacten. Bij succesvolle implementatie van profylactische vaccinatie van meisjes is er wel groepsbescherming te verwachten voor heteroseksuele mannen, zoals te zien is in de afname in anogenitale wratten bij een hoge vaccinatie graad, maar niet voor MSM [33](#). Het is waarschijnlijk niet haalbaar jonge MSM voor het eerste seksuele contact te vaccineren omdat nog maar weinig jongens zich op dat moment als dusdanig identificeren ten opzichte van ouders of artsen [98](#). Profylactische vaccinatie van alle jongens voor het eerste seksuele contact is waarschijnlijk het meest effectief ter voorkoming van anuscarcinoom bij de belangrijkste risicogroepen, HIV-negatieve en HIV-positieve MSM. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of dit kosteneffectief is.

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat het Humaan Papilloma Virus (HPV) vaccin, indien vroeg gegeven, het risico op Anale Intraepitheliale Neoplasie reduceert bij mannen die seks hebben met mannen.

Palefsky 2011 [94](#)

**Overwegingen:**

Het is niet bekend of de toepassing van het Humaan Papilloma Virus (HPV) vaccin kosteneffectief is ter preventie van anuscarcinoom bij mannen die seks hebben met mannen.

## Screening op HIV

**Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat een HIV test overwogen dient te worden bij een patiënt met anuscarcinoom, omdat HIV de grootste risicofactor betreft voor het krijgen van anuscarcinoom en de incidentie van anuscarcinoom onder HIV-geïnfekteerden toeneemt.

**Literatuurbespreking:**

De afgelopen decennia is de incidentie van anuscarcinoom verdubbeld <sup>119</sup>. Bij mensen met HIV is deze toename vele malen groter, vooral HIV-positieve MSM hebben een sterk verhoogd risico <sup>27 18 28</sup>. Er zijn echter bij de werkgroep geen studies bekend die laten zien wat het aandeel is van HIV-geïnfekteerden in de groep patiënten met anuscarcinoom. Evenmin is het bekend of HIV (deels) verantwoordelijk is voor de toename van de incidentie van anuscarcinoom.

**Conclusies:**

Er is te weinig bekend over de incidentie van HIV infectie bij patiënten met anuscarcinoom.



# Diagnostiek

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Anamnese

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bij (sterke verdenking op) anuscarcinoom minimaal de volgende vragen gesteld dienen te worden:

- Heeft de patiënt klachten van anaal bloed- of slijmverlies, tenesme, anale pijn of jeuk?
- Hoe is de algemene conditie van de patiënt?
- Is er sprake van gewichtsverlies of verminderde eetlust?
- Heeft de patiënt ooit genitale wratten gehad en/of is de patiënt daarvoor behandeld?
- Heeft de patiënt ooit een seksueel overdraagbare aandoening gehad of klachten die daarbij passen?
- Is de patiënt bekend met een immuunstoornis of gebruikt de patiënt immunosuppressiva?

## Lichamelijk onderzoek

### Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd bij de diagnostiek een goed lichamelijk onderzoek, met eventueel aanvullend cytologisch onderzoek van de liesklieren middels dunne naald punctie te verrichten.

### Literatuurbespreking:

Een gedegen lichamelijk onderzoek met inspectie van de anus, rectaal (en eventueel vaginaal) onderzoek, als ook aandachtig onderzoek van de liezen is zeer belangrijk [1](#) [45](#). Bij verdenking op lieskliermetastasen bij lichamelijk onderzoek is een cytologisch onderzoek middels dunne naald punctie aan te bevelen [1](#).

### Conclusies:

Op grond van de beperkte literatuur is aangetoond dat een goed lichamelijk onderzoek met zo nodig aanvullend cytologisch onderzoek van de liesklieren middels dunne naald punctie zinvol is.

Abbas 2010 [1](#); Glynne-Jones 2010 [45](#)

## Laboratorium onderzoek

### Tumormarkers

#### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bij de diagnostiek van het anuscarcinoom routine bepaling van serologische tumormarkers niet is aan te bevelen.

#### Literatuurbespreking:

De meest bekende serum tumormarker, squamous cell carcinoma antigen (SCC), is vooral in de 90-er jaren van de vorige eeuw onderzocht. In een serie van 60 patiënten bleek dat de bepaling van SCC vooral nuttig kon zijn in het monitoren van het ziektebeloop na behandeling, veeleer dan in het diagnostisch traject [47](#). De sensitiviteit van de bepaling van dit antigeen middels radioimmunoassay is 59%, de specificiteit is 95% [100](#). In een kleine serie van 18 patiënten zijn carcinoembryonaal antigeen (CEA), tissue plasminogen activator (TPA), CA19-9 en CYFRA onderzocht [58](#). Deze bleken minder gevoelig en specifiek dan SCC en hebben dus geen aanvullende waarde in de diagnostiek van anuscarcinoom. Voor CEA is deze bevinding

bevestigd in een grotere Zweedse studie van 106 patiënten [116](#).

**Conclusies:**

Op grond van de weinig beschikbare literatuur zijn er geen aanwijzingen dat serologische tumormarkers van nut zijn bij de diagnostiek van het anuscarcinoom.

Goldman 1993 [47](#); Indinnimeo 1997 [58](#); Tanum 1992 [116](#)

## Beeldvormend onderzoek

**Literatuurbespreking:**

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### MRI

**Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met ten minste een T2 tumor, MRI een meerwaarde kan betekenen in de evaluatie van locale en regionale tumoruitbreiding (invasie in diepe pelviene structuren en lymfeklieren). Pelviene phased-array MRI techniek met acquisitie van T2-gewogen beelden zonder vetsuppressie heeft hierbij de voorkeur.

**Literatuurbespreking:**

De rol van MRI in de stadiëring van anuscarcinoom is slechts in beperkte mate onderzocht. In een retrospectieve studie van 27 patiënten met histologisch bewezen anuscarcinoom, waarvan 18 met een recidief na eerdere behandeling, konden de primaire tumor en pathologische lymfeklieren met MRI doorgaans goed gevisualiseerd worden [103](#). In vijf van de zeven gevallen die geopereerd werden, was de pathologische tumoruitbreiding in het resectiepreparaat in overeenstemming met de preoperatieve MRI bevindingen. In een retrospectieve studie van 15 patiënten werd een goede overeenkomst gevonden tussen MRI en het klinisch onderzoek voor tumorgrootte en T-stadium [66](#). Echter, bij vier van deze patiënten bleek het klinisch onderzoek onder te stadiëren ten opzichte van de MRI (2 T4 tumoren gestadieerd als T3 en 2 T2 tumoren gestadieerd als T1). In een prospectieve vergelijkende studie tussen MRI en endo-echografie werd bij 45 patiënten een goede onderlinge correlatie gevonden voor het T-stadium, maar was endo-echografie onvoldoende betrouwbaar voor de N-stadiëring, met name voor de N2-3 stadia [91](#). Er zijn geen studies bekend die inzicht geven in de te hanteren cut-off voor suspecte lymfeklieren bij anuscarcinoom. Gebaseerd op de weinige literatuur is een cutt-off van 10-15 mm korte as het meest voor de hand liggend [17](#) [87](#) [91](#) [130](#).

**Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat voor de stadiëring van het anuscarcinoom er een goede correlatie is tussen de bevindingen op MRI en de bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Bij uitgebreidere tumoren lijkt MRI een meerwaarde te hebben ten opzichte van het klinisch en endo-echografisch onderzoek, met name voor het opsporen van invasie in diepe pelviene structuren en lymfekliermetastasen Otto 2009 [91](#); Roach 2005 [103](#); Koh 2008 [66](#)

**Overwegingen:**

Studies die verschillende MRI technieken vergelijken bij patiënten met anuscarcinoom ontbreken. Gebaseerd op ervaring met rectumcarcinoom wordt de voorkeur aan pelviene phased-array techniek gegeven, met acquisitie van T2-gewogen opnamen zonder vetsuppressie [103](#) [121](#). Indien voor handen kan, omwille van zijn hogere resolutie, endoluminale MRI techniek overwogen worden ter beoordeling van oppervlakkige ingroei in het sfinctercomplex. De ervaring hiermee is echter beperkt en de techniek is niet erg patiëntvriendelijk.

### Endoechografie

**Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat endoanale ultrasonografie (EAUS) alleen een meerwaarde heeft in ervaren handen, met name om transmurale uitbreiding te beoordelen. Diepe tumoren, met uitbreiding naar de externe anale sfincter behoeven mogelijk een agressievere behandeling (zie subhoofdstuk [Afkappunt radiotherapie/chemoradiotherapie](#)). Voor de N-stadiëring en voor de uitbreiding naar diepe pelviene structuren en organen is EAUS vanwege het beperkte gezichtsveld evenwel ontoereikend.

#### **Literatuurbespreking:**

In een Deense studie is bij 30 patiënten de waarde van 2-dimensionale endoanale ultrasonografie (EAUS) vergeleken met 3-dimensionale EAUS <sup>14</sup>. 3D-EAUS scoorde significant beter dan 2D-acquisitie, met name voor de transmurale uitbreiding naar de externe sfincter en voor de klierstatus <sup>14</sup>. Ook bleek in een vervolgonderzoek bij zeven patiënten met recidief anuscarcinoom de interobserver variatie bij 3D-EAUS beduidend minder groot dan bij 2D-EAUS <sup>15</sup>. In de eerder genoemde vergelijkende studie van Otto et al. tussen EAUS en MRI (zie subhoofdstuk [MRI](#)) bleek de concordantie voor het T- en N-stadium hoog bij N0-1 (Kappa = 0,63, respectievelijk 0,77), maar waren N2-3 klieren niet te visualiseren met EAUS. Van de zes geopereerde patiënten was er bij vier gevallen overeenstemming tussen het pathologisch bepaalde T-stadium en het EAUS bepaalde stadium, terwijl dit met de MRI stadiëring bij drie van de zes het geval was <sup>91</sup>.

#### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat endoanale ultrasonografie (EAUS) additionele informatie kan geven in de stadiëring van anuscarcinoom, met name voor wat betreft de transmurale uitbreiding. 3D-EAUS heeft hierbij de voorkeur. Het lijkt bij oppervlakkige tumoren superieur aan MRI maar ontoereikend voor het bepalen van de N-status.

Christensen 2004 <sup>14</sup>; Christensen 2009 <sup>15</sup>; Otto 2009 <sup>91</sup>

#### **Overwegingen:**

Het aantal studies dat de waarde van endoanale ultrasonografie (EAUS) heeft bestudeerd is zeer beperkt. Slechts één studie heeft in een kleine groep patiënten een vergelijking met MRI gedaan. 3D-EAUS heeft de voorkeur boven 2D-EAUS. Diepe transmurale uitbreiding naar de externe anale sfincter kan in ervaren handen met EAUS redelijk onderscheiden worden en heeft mogelijk therapeutische consequenties (zie subhoofdstuk [Afkappunt radiotherapie/chemoradiotherapie](#)).

## **FDG-PET**

#### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat FDG-PET omwille van zijn hoge sensitiviteit nuttig kan zijn in de stadiëring van het anuscarcinoom en bij het uitwerken van een bestralingsplan. Het onderzoek is hiervoor echter onvoldoende gestandaardiseerd. Gezien de reële kans op fout-positieve uitslagen is cytologische of histopathologische bevestiging van suspecte afwijkingen, waar mogelijk, aan te bevelen. Er is geen plaats voor FDG-PET in het detecteren van micrometastasen.

#### **Literatuurbespreking:**

De waarde van <sup>18</sup>F-FDG-PET/(/CT) bij het anuscarcinoom is slechts in beperkte mate onderzocht en dan betreft het bovendien studies met geringe aantallen patiënten. Het is inmiddels geaccepteerd dat het toevoegen van CT, al dan niet met contrast, aan FDG-PET tot meer accurate uitslagen leidt, ook bij het anuscarcinoom <sup>5</sup>. Waar in deze richtlijn FDG-PET staat, wordt consequent gecombineerde <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT bedoeld.

#### Metabolisme van anuscarcinoom

Het anuscarcinoom is in vrijwel alle gevallen sterk metabool actief en dus goed visualiseerbaar met FDG <sup>87</sup>. Er is geen verschil in standardised uptake value (SUV) tussen de histologische subtypen plaveiselcelcarcinoom en basaloïd carcinoom <sup>65</sup>. Op basis hiervan kunnen tumorlocaties doorgaans goed worden gedetecteerd en wordt aan FDG-PET/CT een grote potentiële waarde toegeschreven <sup>60</sup>. Wel moet een onderscheid worden gemaakt tussen de evaluatie van een primaire tumor, lymfekliermetastasen en afstandsmetastasen. Evaluatie van respons na therapie valt buiten het bestek van deze richtlijn.

#### Primaire tumor

De specificiteit van FDG-PET in het anale kanaal voor anuscarcinoom is erg laag, omdat frequent fysiologische spieractiviteit in de anale sfincter zichtbaar is. In een studie met 546 patiënten zonder

bekende anorectale pathologie die FDG-PET ondergingen voor andere redenen, had 49,8% visueel focaal verhoogd metabolisme in het anale kanaal (gemiddelde  $SUV_{max}$  van 3,9) maar ontwikkelde geen enkele patiënt binnen 12 maanden een tumor <sup>53</sup>. Bij patiënten met een aangetoond anuscarcinoom heeft FDG-PET wel een hoge sensitiviteit, gerapporteerd van 93 tot 100% <sup>17 29 85 87 120</sup>. FDG-PET heeft wegens de beperkte resolutie geen waarde voor het bepalen van het T-stadium: tumoruitbreiding in de diverse weefsellagen kan niet worden onderscheiden, het bepalen van de afmeting is onbetrouwbaar en de  $SUV_{max}$  is niet gerelateerd aan het T-stadium <sup>65</sup>. Een hoge  $SUV_{max}$  is wel een prognostische factor voor ongunstige uitkomst na behandeling <sup>65</sup>.

### Lymfeklieren

De sensitiviteit van FDG-PET voor kliermetastasen is 89%, versus 62% voor CT en MRI <sup>17 130</sup>. Toevoegen van FDG-PET leidt tot een verandering in stadium bij gemiddeld 23% van de patiënten met anuscarcinoom. Als gevolg van het identificeren van onverwachte regionale kliermetastasen is een aanpassing van het bestralingsplan in 13 tot 27% van de gevallen noodzakelijk <sup>5 17 87 118 130</sup>. Er dient evenwel rekening gehouden te worden met mogelijke fout-positieve uitslagen <sup>57</sup>. In een serie van 27 patiënten bleken vier van de zeven FDG-PET positieve liesklieren bij histopathologisch onderzoek middels een schildwachtklierprocedure reactieve lymfeklieren te zijn <sup>83</sup>. Micrometastasen worden niet gedetecteerd met FDG-PET: in een serie van 11 patiënten met negatieve beeldvorming van de liezen (inclusief FDG-PET) werd middels een schildwachtklierprocedure alsnog in drie gevallen een microscopische lymfekliermetastase vastgesteld <sup>24</sup>. Een praktisch probleem is dat er nog geen eenduidig gestandaardiseerde criteria beschikbaar zijn voor het identificeren van kliermetastasen op FDG-PET, zoals een grenswaarde voor de  $SUV_{max}$ , waardoor de beoordeling op dit moment nog visueel en subjectief is.

### Afstandsmetastasen

Upstaging naar M1 door FDG-PET is sporadisch beschreven, bijvoorbeeld in lever of longen en heeft dan invloed op het beleid <sup>87 130</sup>. Gezien de lage incidentie is een berekening van sensitiviteit en specificiteit op dit moment niet mogelijk.

### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat FDG-PET nuttig is in de stadiëring en radiotherapie planning van het anuscarcinoom. Er dient evenwel rekening gehouden te worden met mogelijke fout-positieve uitslagen. Micrometastasen worden niet gedetecteerd met FDG-PET.

Mistrangelo 2010 <sup>83</sup>; Bannas 2011 <sup>5</sup>; Cotter 2006 <sup>17</sup>; De Nardi 2011 <sup>24</sup>; Nguyen 2008 <sup>87</sup>; Trautmann 2005 <sup>118</sup>; Winton 2009 <sup>130</sup>

### **Overwegingen:**

De hoge sensitiviteit maar vrij lage specificiteit van FDG-PET maakt dat dit onderzoek enkel nuttig is voor het optimaliseren van de stadiëring en aanpassing van het bestralingsplan bij patiënten met histologisch bewezen anuscarcinoom. De procedure is evenwel nog onvoldoende gestandaardiseerd, waardoor verschillen in interpretatie kunnen ontstaan. Bij op CT of MRI moeilijk interpreteerbare beelden kan FDG-PET wel nuttig zijn in het bepalen en afgrenzen van tumorlokalisaties.

## **SWK-procedure**

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat de schildwachtklier (SWK) procedure bij patiënten met cN0 anuscarcinoom niet kan worden aanbevolen.

### **Literatuurbespreking:**

De schildwachtklier (SWK) procedure is in de laatste 10 jaar op beperkte schaal onderzocht bij patiënten met anuscarcinoom. Het doel was te onderzoeken of met behulp van de SWK procedure bij patiënten zonder macroscopische lymfekliermetastasen een subgroep kon worden geïdentificeerd zonder microscopische metastasen in de SWK en daarmee een electieve liesklierbestraling kon worden onthouden. De SWK bleek goed detecteerbaar (ongeveer 97%), vaak bilateraal en de incidentie van SWK metastasen bij cN0 patiënten was rond de 24% <sup>105</sup>. Patiënten met een tumorvrije SWK, bij wie de electieve liesklierbestraling achterwege werd gelaten, ontwikkelden in 0 tot 14% van de gevallen een liesklierrecidief in een follow-up periode van 1 tot 2 jaar <sup>9 49 23</sup>. De incidentie van postoperatieve wondcomplicaties was wisselend, variërend van 'zeldzaam' <sup>105</sup> tot 24% <sup>23</sup> en 57% <sup>83</sup>. Hierdoor diende de radiotherapie uitgesteld

te worden bij de door tumor aangedane SWK gevallen [23](#).

**Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat met de schildwachtklier (SWK) procedure bij cN0 patiënten microscopische lieskliermetastasen kunnen worden aangetoond. De ervaring is evenwel nog beperkt en de kans op het ontstaan van een liesklierrecidief na een tumorvrije SWK zonder electieve liesklierbestraling is niet verwaarloosbaar. De incidentie van postoperatieve wondcomplicaties is zeer wisselend.

Bobin 2003 [9](#); Gretschel 2008 [49](#); de Jong 2010 [23](#); Mistrangelo 2009 [83](#); Ross 2006 [105](#)

# Behandeling AIN

## Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bij een patiënt bekend met Anale Intraepitheliale Neoplasie (AIN) 1 een jaarlijkse controle wenselijk is. Patiënten met AIN 2/3 dienen behandeld te worden, bij voorkeur met electro- of infraroodcoagulatie. Voor peri-anale AIN 2/3 kan Imiquimod overwogen worden. Efudix is omwille van de toxiciteit geen aantrekkelijke optie.

De werkgroep is van mening dat voor zowel AIN 1 als AIN 2/3 blijvende follow-up aangewezen is. Het is op basis van de literatuur niet mogelijk een aanbeveling te doen over de duur van follow-up.

De werkgroep is van mening dat bij histologische evidentie van een (micro)invasief plaveiselcelcarcinoom, zo mogelijk, een radicale locale excisie is aangewezen. Indien dat niet mogelijk is zonder mutilatie van de anale sfinctercomplex, is (chemo)radiotherapie aangewezen (zie hoofdstuk [Behandeling van het invasief plaveiselcelcarcinoom van de anus](#)).

## Literatuurbespreking:

Voor de behandeling van Anale Intraepitheliale Neoplasie (AIN) dient onderscheid gemaakt te worden tussen AIN 1 enerzijds en AIN 2/3 anderzijds. Bij verdenking op (micro)invasieve groei is topicale behandeling niet geschikt. Afhankelijk van de grootte en localisatie van de tumor (intra- of peri-anaal) is dan radicale chirurgie ofwel (chemo)-radiotherapie geïndiceerd (zie [Behandeling van het invasief plaveiselcelcarcinoom van de anus](#)). Het onderstaande heeft vooral betrekking op behandeling van AIN 2/3, al is er in de literatuur niet altijd een goed onderscheid tussen AIN 1 en 2/3 gemaakt.

Behandelopties kunnen onderverdeeld worden in poliklinische behandeling (cauterisatie, resectie, cryotherapie, trichloorazijnzuur, laser ablatie) en thuisbehandeling (Imiquimod, Efudix, Cidofovir). Daarbij moet vermeld worden dat Cidofovir als topicaal middel (nog) niet in Nederland verkrijgbaar is. Over het algemeen wordt de voorkeur gegeven aan (electro/infrarood) cauterisatie. Dit is poliklinisch relatief eenvoudig uit te voeren, eventueel onder locale anesthesie. De laesies kunnen doelgericht behandeld worden. In retrospectieve studies worden complete response rates van ruim 60% gerapporteerd, vaak na meerdere behandelsessies. De kans op een recidief bedraagt echter 37,5% en 65% na respectievelijk 12 en 18 maanden [48](#) [114](#). Een prospectieve studie over chirurgische excisie laat bij 37 patiënten een respons rate van 81% zien (niet verder gespecificeerd). Bovendien had 79% van de 29 HIV-positieve deelnemers een persisterende AIN of een recidief binnen 12 maanden [12](#). In een retrospectieve studie werd met trichloorazijnzuur (in een concentratie van 85%) een complete response rate van 32% gerapporteerd [113](#). Wat betreft thuisbehandeling is Imiquimod voor peri-anale AIN 2/3 een goede optie. Dit laat een complete response rate van 61% zien [127](#). Voor intra-anale toepassing is Imiquimod minder succesvol. Na een behandelperiode van 4 maanden en een applicatie van drie keer per week, is slechts 14% vrij van AIN [40](#). Bij intra-anale applicatie van 5-fluorouracil crème (Efudix) gedurende 4 maanden en een applicatie van twee maal per week, heeft 39% geen AIN meer. Efudix heeft echter significante bijwerkingen en bij 50% wordt na 6 maanden een recidief gezien [102](#). Verder wordt gemeld dat 5-fluorouracil crème bij uitgebreide, circulaire AIN kan worden toegepast om de afwijkingen beter toegankelijk te maken voor cauterisatie [96](#).

## Conclusies:

De behandelingen van Anale Intraepitheliale Neoplasie (AIN) zijn uiteenlopend en suboptimaal. Het ontbreekt hierbij aan prospectieve vergelijkende studies. De voorkeur gaat uit naar electro- of infraroodcoagulatie. Hoewel er in de literatuur geen evidentie is, is het is aannemelijk dat blijvende follow-up voor zowel AIN 1 als AIN 2/3 aangewezen is.

Goldstone 2005 [48](#); Stier 2008 [114](#)

# Behandeling van het invasief plaveiselcelcarcinoom van de anus

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Chirurgie

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de plaats van curatieve chirurgie bij het anuscarcinoom zich beperkt tot een ruime locale excisie (1 cm marge) van perianale cT1N0 tumoren ( $= \leq 2$  cm). Tumoren in het anale kanaal komen alleen in aanmerking voor locale excisie indien het een gesteelde polipeuze tumor betreft van beperkte omvang en er verdenking is op hooguit micro-invasief plaveiselcelcarcinoom (zie subhoofdstuk [Beoordeling operatiepreparaat](#)). Bijkomende voorwaarden voor zowel de peri-anale als intra-anale tumoren zijn dat de patiënt niet tot de verhoogde risicogroepen behoort zoals beschreven in risicogroepen (zie subhoofdstuk [Risicogroepen](#)) en de resectie in opzet radicaal is, met behoud van een functioneel anaal sfinctercomplex. Bij micro- of macroscopische irradicaliteit is postoperatieve radiotherapie aangewezen.

### Literatuurbespreking:

Primaire curatieve chirurgie is wellicht geschikt voor beperkte perianale tumoren met gunstige kenmerken. Dat zijn goed gedifferentieerde oppervlakkige cT1-2N0 tumoren, waarvoor een ruime locale excisie met 1 cm marge mogelijk is met behoud van het anale sfinctercomplex <sup>73</sup>. Bij krappe of positieve marges is postoperatieve radiotherapie aangewezen. In een retrospectieve studie van 45 patiënten behandeld met (ruime) locale excisie en postoperatieve radiotherapie was de 5-jaars ziektevrije overleving 86% <sup>64</sup>. Vermeldenswaardig is dat in 22 van de 29 patiënten die een ruime locale excisie ondergingen, de marges bij histologisch onderzoek onvoldoende ruim waren en dat alle patiënten postoperatief bestraald werden.

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat primaire curatieve chirurgie geschikt is voor goed gedifferentieerde oppervlakkige cT1-2N0 tumoren van de anale marge, met postoperatieve radiotherapie bij krappe of positieve marges. Leonard 2001 <sup>73</sup>; Khanfir 2008 <sup>64</sup>

### Overwegingen:

De literatuur over primaire curatieve chirurgie bij perianale tumoren is zeer beperkt en enkel retrospectief. Gezien de hoge kans op krappe of positieve marges, waardoor postoperatieve radiotherapie aangewezen is, is het wellicht verstandig om de indicatie tot ruime locale excisie te beperken tot goed gedifferentieerde cT1N0 tumoren van de anale marge. De indicatie tot postoperatieve radiotherapie bij krappe marges is twijfelachtig en kan daarom niet aanbevolen worden. Voor tumoren van het anale kanaal is er over primaire curatieve chirurgie geen literatuur beschikbaar. Op basis van expert opinion is locale excisie enkel te overwegen bij kleine gesteelde poliepen met een verdenking van hooguit micro-invasief carcinoom.

## Radiotherapie

### Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Conventionele- vs. conformatie- vs intensity modulated radiotherapie

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat voor de behandeling van het anuscarcinoom intensity-modulated radiotherapie (IMRT) of conformatie radiotherapie (CF-RT) de voorkeur verdienen boven conventionele

bestraling (CV-RT).

### Literatuurbespreking:

Verscheidene studies suggereren verminderde toxiciteit met intensity-modulated radiotherapie (IMRT) in vergelijking met conventionele radiotherapie (CV-RT) voor anuscarcinoom [7](#) [62](#) [82](#) [99](#) [107](#) [108](#) [133](#). Enkele studies claimen ook een verbeterde (ziektvrije) overleving en locoregionale controle met deze techniek [7](#) [82](#) [99](#). Eén Canadese fase II studie rapporteert verminderde toxiciteit met conformatie radiotherapie (CF-RT) in vergelijking met de data van de EORTC, RTOG en UKCCCR trials die CV-RT voorschreven [122](#). De Stanford groep vergeleek 17 patiënten bestraald met CV-RT in de periode 1993-2002 met 29 gevallen behandeld met IMRT van 2003 tot 2009 [7](#). De bestralingsdosis op de iliaco-inguinale klieren was bij de CV-RT 30,6-39,6 Gy tegenover 45 Gy bij IMRT. De acute graad 3-4 gastro-intestinale toxiciteit bij CV-RT bedroeg 29% versus 7% bij IMRT en de huidtoxiciteit respectievelijk 41% en 21% [7](#). Het verschil in acute hematologische toxiciteit was veel minder opvallend, wat mogelijk het gevolg is van meer expositie van hematopoietisch beenmerg in het kleine bekken aan lage dosis bestraling bij IMRT dan bij CV-RT [79](#). De 3-jaarsoverleving was 52% bij de CV-RT groep en bij 88% bij de IMRT groep. De locoregionale controle bedroeg 57% bij CV-RT en 92% bij IMRT [7](#).

Een retrospectieve studie van 47 patiënten uit Duke University Medical Center toonde 9% acute graad 3 gastro-intestinale toxiciteit (CTCAVv3.0 scoring) met IMRT tegenover 24% acute graad 3-4 toxiciteit (CTCAVv2.0 scoring) in de RTOG 98-11 studie met CV-RT [99](#). Acute graad 3 toxiciteit in de huid werd in deze patiëntengroep niet gevonden, versus 48% in de RTOG 98-11. Deze vergelijking is relevant omdat in beide studies dezelfde doelgebieden tot dezelfde dosis werden bestraald, te weten 30.6 Gy op de hoogste iliacaal kliergebieden, 45 Gy op electieve kliergebieden in het kleine bekken en liezen en tenminste 54 Gy op macroscopische tumor [99](#). De hematologische toxiciteit in de Duke's serie was ook minder dan in de RTOG studie, maar dit was deels te verklaren doordat niet alle patiënten in deze groep chemotherapie kregen. Vergelijkbare resultaten werden ook in één prospectieve [62](#) en 2 retrospectieve studies gevonden [107](#) [108](#).

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van intensity-modulated radiotherapie (IMRT) en conformatie radiotherapie (CF-RT) bij het anuscarcinoom minder acute toxiciteit en mogelijk betere locoregionale tumor controle geeft dan conventionele radiotherapie (CV-RT).

Bazan 2011 [7](#); Kachnic 2010 [62](#); Milano 2005 [82](#); Pepek 2010 [99](#); Saarilahti 2008 [107](#); Salama 2007 [108](#); Vuong 2003 [122](#)

### Overwegingen:

Ondanks het ontbreken van prospectieve gerandomiseerde studies die de toxiciteit en effectiviteit van conventionele radiotherapie (CV-RT) vergelijken met die van conformatie radiotherapie (CF-RT) en intensity-modulated radiotherapie (IMRT), zijn er voldoende aanwijzingen dat IMRT en CF-RT minder toxiciteit geven en mogelijk ook verbeterde locoregionale controle in vergelijking met CV-RT. Langere follow-up met meer mature data is evenwel noodzakelijk om de meerwaarde van IMRT beter te kunnen beoordelen.

## Treatment gap

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat een kortere totale duur van de bestraling de locoregionale tumorcontrole en mogelijk ook de (colostomievrije) overleving verbetert. Indien omwille van acute toxiciteit een *treatment gap* nodig is, is het advies van de werkgroep deze zo kort mogelijk te houden, met een maximum van 3 weken.

### Literatuurbespreking:

Een geplande *treatment gap* bij conventionele bestraling van het anuscarcinoom is haast onvermijdelijk omwille van de forse acute huidreacties. Een geplande lange *treatment gap* van 5-6 weken, zoals toegepast in de genoemde prospectieve gerandomiseerde trials (EORTC 22861, UKCCCR-ACT I en RTOG/ECOG 87-04) [6](#) [39](#) [UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party 1996] is later beschouwd als potentieel gevaarlijk, wegens het risico op tumor repopulatie, met een verhoogde kans op locoregionale recidief. In de recentere EORTC fase II studie 22953 werd de haalbaarheid van een kortere *treatment gap* van 2 weken bestudeerd [10](#). Dit bleek gepaard te gaan met aanvaardbare acute toxiciteit en verbeterde



locale controle en (colostomie-vrije) overleving in vergelijking met de EORTC 22861 studie met een *treatment gap* van 6 weken [10](#). Uit een gepoolde data analyse van 291 patiënten uit de RTOG trials 87-04 en 98-11 blijkt bij multivariaat analyse een significante verhoogde kans op lokaal recidief (hazard ratio: 1.96) wanneer de totale duur van de bestraling langer is dan 53 dagen, waarbij een *treatment gap* in de behandeling is ingelast [8](#).

In een retrospectieve analyse van 305 patiënten uit Parijs blijkt eveneens bij multivariaat analyse een significant verhoogde kans op recidief (hazard ratio: 1.33) bij een geplande 'treatment gap' van meer dan 38 dagen [26](#). Vergelijkbare resultaten zijn gevonden in twee kleinere retrospectieve Zwitserse studies [89](#) [124](#). In twee andere studies echter, waarvan één prospectief, is er geen relatie gevonden tussen het lokaal recidiefpercentage en een (on)geplande onderbreking van de bestraling van slechts 6 tot 14 dagen [61](#) [67](#) [81](#).

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van een lange, al-dan-niet geplande *treatment gap* de kans op locoregionale controle vermindert.

Ben-Josef 2010 [8](#); Bosset 2003 [10](#); Deniaud-Alexandre 2003 [26](#); Janssen 2009 [61](#); Konski 2008 [67](#); Meijer 2006 [81](#); Oehler 2010 [89](#); Weber 2001 [124](#)

### Overwegingen:

Al zijn er geen prospectieve gerandomiseerde studies die het effect van een 'lange' *treatment gap* hebben bestudeerd, toch is het aannemelijk dat dit de kans op locoregionale tumorcontrole vermindert.

Verscheidene studies hebben niet zo zeer de duur van de *treatment gap* dan wel de totale behandelingsduur bestudeerd en rapporteren betere resultaten met een kortere totale behandelingsduur.

## Afkappunt radiotherapie/chemoradiotherapie

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat chemoradiotherapie de behandeling van keuze is voor de meeste patiënten met anuscarcinoom. Bij kleine ( $\leq 2$  cm) én oppervlakkige tumoren ( $\leq 1$  cm diepte-infiltratie) en bij patiënten in matige algemene conditie, of HIV+ patiënten met verminderde weerstand, is radiotherapie alleen een goed alternatief.

### Literatuurbespreking:

Het is niet goed bekend welke patiënten voordeel hebben bij de combinatie behandeling chemotherapie en bestraling. In twee oudere gerandomiseerde trials is het effect van chemoradiotherapie versus radiotherapie vergeleken [6](#); UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party 1996]. In de EORTC 22861 studie werden enkel patiënten met lokaal gevorderd stadium geïnccludeerd (T3-4N0 of T1-4N+) [6](#), terwijl in de UKCCCR ACT-I studie ook patiënten met T1-T2N0 tumoren werden gerandomiseerd [134](#). In beide studies was er een significant verbeterde locoregionale controle na chemoradiatie, zonder een toename in late toxiciteit [6](#); [134](#)]. Analyse van diverse subgroepen geeft evenwel geen uitsluitsel over welke patiënten wel of niet profiteren van de combinatiebehandeling. In een oudere prospectieve, niet-gerandomiseerde Canadese studie bij 119 patiënten was chemoradiatie met 5-Fluorouracil en Mitomycine C ten opzichte van alleen bestraling superieur bij alle tumoren behalve stadium T1 [19](#).

De TNM -classificatie is mogelijk ontoereikend om een correct onderscheid te kunnen maken tussen de groepen die wel of geen chemotherapie nodig hebben. Sommige retrospectieve studies suggereren bijvoorbeeld dat tumoren groter dan 2 tot 4 cm onvoldoende gecontroleerd worden met radiotherapie alleen [19](#) [26](#) [42](#). Diepe transmurale doorgroei ( $> 1$  cm), vastgesteld middels EAUS of MRI, wordt ook soms als een ongunstige prognostische factor beschouwd [26](#).

Gezien het ontbreken van goed gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van chemoradiotherapie voor verschillende risicogroepen is het afkappunt voor radiotherapie dan wel chemoradiotherapie niet goed te definiëren. Wellicht is radiotherapie alleen voldoende bij kleine ( $\leq 2$  cm) en oppervlakkige tumoren ( $\leq 1$  cm) [2](#) [45](#).

### Conclusies:

Het is niet mogelijk een afkappunt te bepalen voor radiotherapie dan wel chemoradiotherapie bij de behandeling van het anuscarcinoom. Er zijn wel aanwijzingen dat voor beperkte stadia en oppervlakkige tumoren goede resultaten worden behaald met radiotherapie alleen.

Abbas 2010 <sup>2</sup>; Bartelink 1997 <sup>6</sup>; Cummings 1991<sup>19</sup> Deniaud-Alexandre 2003 <sup>26</sup>; Gerard 2001 <sup>42</sup>; Glynne-Jones 2010 <sup>45</sup>; UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party 1996<sup>134</sup>.

### Overwegingen:

De meerwaarde van chemoradiotherapie voor het anuscarcinoom is duidelijk aangetoond in twee prospectieve gerandomiseerde studies. Welke patiëntengroepen hiervan het meest profiteren is niet geheel duidelijk. Chemoradiotherapie geeft meer acute hematologische toxiciteit dan bestraling alleen, en is niet zonder risico bij bepaalde patiëntengroepen. De voor- en nadelen van chemotherapie dienen gewogen te worden in functie van het tumor stadium en conditie van de patiënt (performance status, HIV-seropositiviteit en comorbiditeit).

## Doelvolumen, techniek en dosis

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat voor tumoren groter dan 1-2 cm dan wel voor tumoren met aangetoonde regionale kliermetastasen het doelgebied voor bestraling van het anuscarcinoom de primaire tumor en de regionale kliergebieden dient te zijn. Voor tumoren proximaal van de anocutane junctie (linea dentata) zijn dat de interne pudendus klieren, de interne en externe iliacale en presacrale klieren, als ook de klieren in het mesorectum. Voor tumoren distaal van de anocutane junctie zijn het behalve de bovengenoemde kliergebieden tevens de oppervlakkige en diepe liesklieren. Inclusie van de iliaca communis klieren is controversieel en kan derhalve niet worden geadviseerd.

De aanbevolen techniek is IMRT. De aanbevolen dosis op macroscopische tumor (primaire tumor en pathologisch vergrote lymfeklieren) is minimaal 50.4 Gy en op de electieve gebieden ten minste 30-36 Gy.

Gezien de lage incidentie van anuscarcinoom is verwijzing naar een centrum met ervaring in deze techniek aan te bevelen.

### Literatuurbespreking:

Het doelvolumen voor de bestraling van het anuscarcinoom is afhankelijk van de localisatie en het stadium van de tumor. Voor tumoren groter dan 1-2 cm is de kans op microscopische regionale lymfekliermetastaseren reëel aanwezig (al is dit slecht gedocumenteerd in de literatuur) en wordt electieve bestraling van de regionale kliergebieden geadviseerd <sup>45</sup>. Het doelgebied wordt mede bepaald door de lymfatische drainage van de plaats waar de primaire tumor is gelokaliseerd. De lymfatische drainage van de anale marge en het anale kanaal distaal van de anocutane junctie (linea dentata) gaat via de oppervlakkige perineale accessorische pelvische route naar de oppervlakkige liesklieren. De lymfatische drainage van het anale kanaal proximaal van de anocutane junctie verloopt via de middelste en posterieure pelvische route als ook via de interne pudendus accessorische pelvische route naar de interne iliacale en presacrale klieren en klieren in het mesorectale vet <sup>72</sup>. Dit onderscheid is echter relatief, het betreft namelijk geen volledig gescheiden drainage gebieden. In een retrospectieve analyse uit Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York werden bij 20 van de 180 patiënten regionale klierrecidieven gevonden in het bekken en/of liezen na conventionele bestraling <sup>131</sup>. Op basis van deze analyse adviseren deze onderzoekers bij IMRT altijd de inguinale en alle bekkenklieren in het doelgebied mee te nemen en voor T3 of N+ tumoren zelfs de klieren rond de a. iliaca communis <sup>131</sup>. In een retrospectieve analyse uit het MD Anderson Cancer Center (MDACC) in Houston werden bij 7% van de patiënten lymfeklierrecidieven hoog presacraal of iliacaal gevonden, indien dit gebied niet electief was mee bestraald <sup>21</sup>. In een prospectieve Australische TROG studie werd bij 40 patiënten met T1-2 N0 tumoren van het anale kanaal de liesklieren bewust niet mee bestraald, onder de hypothese dat de kans op microscopische lymfekliermetastasen bij aanvang van de behandeling minder dan 5% was <sup>77</sup>. Na een gemiddelde follow-up van 8 maanden ontwikkelden 9 patiënten (22,5%) een liesklier recidief, waarvan 6 (12,5%) geïsoleerd. De studie werd om deze reden voortijdig gestopt <sup>77</sup>. In een contouring atlas, ontwikkeld door de RTOG voor rectum- en anuscarcinoom, worden voor het anuscarcinoom de iliaca interna en externa lymfekliergebieden, als ook de perirectale, presacrale en inguinale kliergebieden in het doelgebied opgenomen <sup>84</sup>. In een recent gepubliceerde contouring atlas en consensus richtlijn voor anuscarcinoom van de Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) worden alle kliergebieden beiderzijds iliaco-inguinaal alsmede de obturatoriusklieren, perirectale en presacrale kliergebieden in het doelgebied opgenomen <sup>86</sup>.

Het doelvolumen voor anuscarcinoom lijkt dus de primaire tumor met marge en de regionale klieren. Voor

tumoren proximaal van de anocutane junctie (linea dentata) zijn dat de interne pudendus klieren, de interne en externe iliacale en presacrale klieren, als ook de klieren in het mesorectum. Voor tumoren distaal van de anocutane junctie zijn het behalve de bovengenoemde kliergebieden tevens de oppervlakkige en diepe liesklieren. Inclusie van de iliaca communis klieren is controversieel.

Het gebruik van IMRT biedt de mogelijkheid al de bovengenoemde kliergebieden homogeen te kunnen bestralen met maximale sparing van de omliggende gezonde structuren. De voorbereiding is wel arbeidsintensief en een nauwkeurige intekening van de doelgebieden is vereist. Dit vergt een gedetailleerde kennis van de anatomie van het kleine bekken, met name van de lymfatische routes, en van de tolerantie van de diverse gezonde organen voor bestraling en van de gebieden at risk voor microscopische tumoruitbreiding <sup>38</sup>. Dat dit niet eenvoudig is blijkt uit een fase II studie van de RTOG (05-29), waarin de implementatie van IMRT bij het anuscarcinoom wordt onderzocht, onder andere met real-time quality assurance. Bij een eerste evaluatie blijkt in 79% van de gevallen een aanpassing van de ingetekende doelgebieden noodzakelijk <sup>133</sup>. Ook is er een goede kwaliteitscontrole voor de set-up verificatie noodzakelijk.

De optimale dosis voor het anuscarcinoom is nog steeds niet goed bekend. In de oorspronkelijke (kleine) serie van Nigro en medewerkers werd een opvallend hoog percentage van pathologische complete remissies beschreven met chemoradiatie in de preoperatieve setting <sup>88</sup>. Dit resulteerde in de jaren 80 van de vorige eeuw in het toedienen van relatieve lage dosissen op de primaire tumor (45 tot 50.4 Gy) en electieve kliergebieden (30.6 tot 45 Gy). Deze keuze was mede ingegeven door de vrees voor acute toxiciteit, gezien de grote doelgebieden (van liesklieren tot en met iliaca communis klieren) en het gebruik van vaak een eenvoudige AP-PA techniek. Met de introductie van conformatie radiotherapie en later IMRT zijn de dosissen voor de primaire tumor en voor de lymfeklieren geleidelijk opgehoogd. Toch zijn er nog verschillen in de totale dosis tussen enerzijds de Europese en anderzijds de Amerikaanse en Australische centra. In de RTOG 87-04 studie is de totale dosis op de primaire tumor 45 Gy en op de hoogste iliacale klieren 30.6 Gy, terwijl die in de UKCCCR ACT-I en EORTC 22861 trials respectievelijk 60-65 Gy en 45 Gy bedragen <sup>6 39 134</sup>. De resultaten van deze studies tonen onderling geen opvallende verschillen in locoregionale controle. Slechts een beperkt aantal studies hebben een rechtstreekse vergelijking tussen verschillende dosissen gedaan. De ACCORD-3 studie vergelijkt in een 2-by-2 factorial design onder andere het effect van 60 versus 70 Gy op macroscopische tumor en vindt vooralsnog geen verschil in locoregionale controle <sup>16</sup>. In de fase II RTOG 92-08 studie wordt een iets betere lokale controle gerapporteerd na 59,4 Gy (90%, zonder *treatment gap*) in vergelijking met 50,4 Gy (84%, met *treatment gap*) uit de RTOG 87-04 trial. Het verschil is echter niet significant wegens het gering aantal patiënten <sup>67</sup>. In een Indiase retrospectieve studie bij 257 patiënten was de complete respons na chemoradiotherapie voor T1-2 tumoren significant hoger bij een dosis > 55 Gy dan <55Gy (respectievelijk 87,5% en 59,2%,  $p=0.001$ ), en voor T3-4 tumoren eveneens significant hoger bij > 60 Gy vergeleken met <60Gy (85,7% versus 53%,  $p=0.001$ ) <sup>32</sup>. In een Oostenrijkse retrospectieve analyse bij 129 patiënten werd alleen voor de T3-4 tumoren een verbeterde locoregionale controle beschreven bij een dosis  $\geq 54$  Gy vergeleken met <54Gy (86%,  $n=48$  versus 30%,  $n=8$ ,  $p=0.007$ ) <sup>126</sup>. Dergelijke conclusies werden ook gevonden in 2 kleinere retrospectieve studies <sup>37 56</sup>.

Meer nog dan voor de primaire tumor is de optimale dosis voor het controleren van micro- of macroscopische tumoruitbreiding in lymfeklieren niet goed bekend. De beste analyse komt van het MSKCC in New York <sup>131</sup>. Deze auteurs bestudeerden retrospectief onder andere de plaats van regionale recidieven na conventionele bestraling met de bestralingsgegevens. Twintig van de 180 patiënten ontwikkelden een regionaal recidief. Bij 8 hiervan was dat in de liesen, alle binnen het bestralingsveld. Bij 4 was dit na electieve liesbestraling tot 30.6 Gy en bij 4 na 'curatieve' bestraling op macroscopische klieren tot 45 Gy <sup>131</sup>. In de MDACC serie is slechts in één van de 43 patiënten met lieskliermetastasen een inguinale klierrecidief gevonden, na een 'curatieve' dosis van 55 Gy <sup>55</sup>. In de 124 overige patiënten, die electief tot een dosis van 30,6 Gy bestraald werden, zijn geen inguinale klierrecidieven vastgesteld. Elf patiënten van de MSKCC serie ontwikkelden regionale klierrecidieven in het bekken, waarvan 5 buiten of op de grens van het bestralingsveld <sup>131</sup>. Op basis hiervan suggereren deze auteurs het gebruik van IMRT om de kliergebieden nauwkeuriger in het doelgebied te omvatten, en voor macroscopische kliermetastasen een hogere dosis dan 45 Gy te geven.

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat het doelgebied voor bestraling van het anuscarcinoom voor tumoren groter dan 1-2 cm de primaire tumor met regionale lymfekliergebieden dient te zijn. Voor tumoren proximaal van de anocutane junctie (linea dentata) zijn dat de interne pudendus klieren, de interne en externe iliacale en

presacrale klieren, als ook de klieren in het mesorectum. Voor tumoren distaal van de anocutane junctie zijn het behalve de bovengenoemde kliergebieden tevens de oppervlakkige en diepe liesklieren. Inclusie van de iliaca communis klieren is controversieel. De aanbevolen techniek is IMRT. De aanbevolen dosis op macroscopische tumor (primaire tumor en pathologisch vergrote lymfeklieren) is minimaal 50.4 Gy, de dosis op de electieve gebieden dient ten minste 30-36 Gy te zijn.

Bosset 2008 ; Engineer 2010 [32](#); Ferrigno 2005 [37](#); Glynne-Jones 2010 [45](#); Glynne-Jones 2011 ; Huang 2007 [56](#); Konski 2008 [67](#); Matthews 2011 [77](#); Myerson 2009 [84](#); Ng 2012 [86](#); Wright 2010 [131](#); Zagar 2010 [133](#)

### Overwegingen:

Een nauwkeurige omschrijving van het doelgebied voor anuscarcinoom is moeilijk gezien de plaats van locoregionaal tumorrecidief na bestraling slechts sporadisch is onderzocht. IMRT voor anuscarcinoom is een complexe techniek, waarvoor klinische en technische ervaring vereist is.

## Brachytherapie

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat er in geselecteerde gevallen mogelijk een meerwaarde is voor brachytherapie. Gezien de lage incidentie van anuscarcinoom is verwijzing naar een centrum met ervaring in deze techniek aan te bevelen.

### Literatuurbespreking:

In veel retrospectieve single center studies maar ook in gerandomiseerde studies wordt bij geselecteerde patiënten gebruik gemaakt van brachytherapie in de behandeling van het anuscarcinoom [6](#) [55](#) [63](#) [104](#) [112](#) [107](#). De locale controle is doorgaans erg goed, maar er is soms ook een hoog complicatierisico. Vaak gehanteerde selectiecriteria voor brachytherapie zijn tumoruitbreiding minder dan drie kwart van de circumferentie en goede respons op de uitwendige radiotherapie. Doorgaans worden maximaal 6-8 naalden gebruikt met een maximale actieve lengte van 6-7cm. De dosis varieert van 10 tot 25 Gy, indien gegeven als boost in combinatie met uitwendige bestraling, al of niet met chemotherapie.

Twee recente publicaties over de waarde van brachytherapie bij anuscarcinoom zijn vermeldenswaardig. Eén betreft een Franse multicentrische studie, waarbij de resultaten van 76 patiënten, die enkel uitwendig zijn bestraald, vergeleken zijn met die van 86 gevallen die middels gecombineerde uit- en inwendige bestraling zijn behandeld (beide al of niet met chemotherapie) [52](#). Beide groepen hadden gelijkwaardige demografische kenmerken en de brachytherapie werd als boost gegeven op basis van beschikbaarheid van de technische faciliteit per deelnemend centrum en volgens welomschreven selectiecriteria [52](#). In een multivariaat analyse bleek de brachytherapie als boost de enige prognostische factor. Bij subgroep analyse bleek bij patiënten waarvan de totale behandelduur korter was dan 80 dagen, de 5-jaars locoregionale controle na brachytherapie significant hoger (91%) dan bij de bij de enkel uitwendig bestraalde patiënten (72%). Bij een totale behandelduur van 80 dagen of meer was dit verschil niet meer significant (81% voor brachytherapie versus 72% voor uitwendige bestraling) [52](#).

De tweede studie betreft een Finse retrospectieve toxiciteitsanalyse van 59 patiënten behandeld met chemoradiatie, 3D-CF-RT of IMRT, waarbij in 29 gevallen de boost met high-dose rate brachytherapie werd gegeven. De meest opvallende winst in acute toxiciteit werd gevonden bij IMRT groep, terwijl er een trend was voor minder bestralingsproctitis in de brachytherapie groep, met name indien de dosis op het deel van de anus dat gespaard kon worden minder dan 45 Gy (EQD2) bedroeg [107](#).

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat brachytherapie mogelijk een meerwaarde heeft bij geselecteerde patiënten met anuscarcinoom. Voorwaarde is voldoende klinische ervaring met deze techniek en geen uitgesproken verlenging van de totale behandelduur.

Hannoun-Levi 2011 [52](#); Saari-Lahti 2008 [107](#)

### Overwegingen:

De waarde van brachytherapie is nooit onderzocht in een prospectieve gerandomiseerde fase III studie. De techniek vereist klinische ervaring.

## Systemische therapie

### Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Chemotherapie voor gelocaliseerd anuscarcinoom

### Aanbevelingen:

Het MMC/5-FU schema wordt geadviseerd in de gecombineerde chemoradiotherapie voor het gelocaliseerde anuscarcinoom. De ervaring met capecitabine als vervanging voor 5-FU bij anuscarcinoom is nog te beperkt en kan dus nog niet geadviseerd worden. Er is vooralsnog geen indicatie voor (neo)adjuvante chemotherapie.

### Literatuurbespreking:

De basis voor de huidige combinatie chemoradiotherapie is gelegd in de oorspronkelijke Nigro studie, die mitomycine C (MMC) en 5-fluoro-uracil (5-FU) combineerde met een intermediaire dosis radiotherapie in een kleine patiëntengroep met lokaal beperkt anuscarcinoom in een preoperatieve setting [88](#). Hiermee werd een opvallend hoog percentage pathologische complete remissies gevonden. Dit vormde de aanleiding tot het gebruik van deze chemotherapie in combinatie met een 'curatieve' dosis radiotherapie [19](#). De meerwaarde van dit combinatie schema is duidelijk aangetoond in twee prospectieve gerandomiseerde studies [6](#); [134](#). In de gerandomiseerde RTOG 87-04 is bovendien aangetoond dat MMC een essentiële bijdrage levert aan de betere resultaten voor deze patiëntengroep [39](#). In de daarop volgende trials is cisplatinum (cisPt) getest als alternatief voor MMC, naar analogie met trials voor hoofd-hals, slokdarm, long en cervix tumoren. CisPt en 5-FU zijn zowel gelijktijdig met bestraling (RT) als in de neo-adjuvante [3](#) [16](#) en adjuvante setting onderzocht [60](#). In de UKCCCR-ACT II trial (2 x 2 factorial design, n = 940), waarin gelijktijdig RT + cisPt/5-FU (+ of - adjuvant) is vergeleken met gelijktijdig RT + 5-FU/MMC, is er geen verschil in (ziektevrije) overleving en incidentie van niet-geconverteerde colostomies tussen de cisPt/5-FU en de MMC/5-FU groep [60](#).

In de ACCORD-03 trial (2 x 2 factorial design, n = 307), waar cisPt/5-FU neo-adjuvant is gegeven, voorafgaand aan gelijktijdig cisPt/5-FU + RT (met lage of hoge boost), is er evenmin een verschil in (ziektevrije) overleving of lokale controle tussen de 2 groepen gevonden [16](#). In een recente update echter van de RTOG 98-11 trial (n = 649), die neo-adjuvant cisPt/5-FU gevolgd door cisPt/5-FU + RT vergelijkt met MMC/5-FU + RT, is de actuariële 5-jaars overleving in de MMC/5-FU groep significant hoger dan in de cisPt/5-FU groep (78,3%, *versus* 70,7%, p = 0.026); de overeenkomstige ziektevrije 5-jaars overleving is 67,8% en 57,8% (p = 0.006) [Gunderson 2011]. MMC/5-FU geeft echter significant meer acute ernstige hematologische toxiciteit dan cisPt/5-FU, al is er geen graad 5 toxiciteit gerapporteerd [3](#) [60](#). In een gerandomiseerde fase II EORTC studie (EORTC 22011-40014) is MMC/cisPt + RT vergeleken met MMC/5-FU + RT [78](#). MMC/cisPt + RT resulteerde in een hoger percentage responders vergeleken met MMC/5-FU + RT (92% versus 69%), maar ook in meer ernstige hematologische toxiciteit. Hierdoor diende in de MMC/cisPt groep bij nagenoeg 30% de behandeling voortijdig gestaakt te worden, tegenover slechts 5% in de MMC/5-FU arm [78](#).

MMC wordt doorgaans gegeven in een kortdurend infuus in een dosis van 10 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 en 29 van de bestraling [39](#) [3](#), of op dag 1 en 42 [80](#) dan wel enkel op dag 1 aan 10 mg/m<sup>2</sup> [10](#) [78](#) [77](#) [90](#), 12 mg/m<sup>2</sup> [134](#) [60](#) of 15 mg/m<sup>2</sup> [6](#) [90](#).

5-FU wordt meestal toegediend in een continu infuus aan 750 mg/m<sup>2</sup>.d op dag 1-5 en dag 29-33 [6](#) [90](#) of aan 1000 mg/m<sup>2</sup>.d op dag 1-4 en 29-32 [134](#) [39](#) [60](#) of 42-45 [80](#) dan wel aan 800 mg/m<sup>2</sup>.d op dag 1-4 en dag 29-32 [16](#) of ook op dag 1-4 van de eerste en tweede bestralingsserie [77](#). Soms is 5-FU toegediend in een continu infuus in een dosis van 200 mg/m<sup>2</sup> van dag 1-26 van de eerste bestralingsserie en dag 1-17 van de tweede, wat in vergelijking met de EORTC 22861 studie op zijn minst even goede resultaten gaf wat betreft overleving en tumorcontrole en een minder acute en late toxiciteit [6](#) [10](#) [78](#). In twee studies is 5-FU vervangen door capecitabine aan 825 mg/m<sup>2</sup> b.i.d. gedurende nagenoeg de hele duur van de bestraling [31](#) [44](#). Dit is een patiëntvriendelijk alternatief omdat het middel per os kan worden toegediend. Bij rectumcarcinoom is dit ten minste even effectief gebleken als 5-FU met acceptabele toxiciteit. CisPt is gegeven in een dosis van 60 mg/m<sup>2</sup> [60](#), 75 mg/m<sup>2</sup> [3](#) of 80 mg/m<sup>2</sup> [16](#) op dag 1 en 29, of 100 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 [80](#) dan wel wekelijks 25

mg/m<sup>2</sup>. [78](#). De keuze voor een bepaald schema is vaak empirisch, doch wel steeds gelijktijdig met bestraling, om het radiosensitizerend effect te optimaliseren [74](#). Er is geen voordeel aangetoond voor (neo)adjuvante chemotherapie.

Andere combinatie schema's zijn zelden getest, zoals bijvoorbeeld oxaliplatin en capecitabine in combinatie met bestraling [31](#). Sinds enkele jaren worden tyrosine kinase remmers en angiogenese remmers in combinatie met chemoradiotherapie, maar deze resultaten zijn nog te prematuur [74](#).

#### **Conclusies:**

Het is aangetoond dat bij het gelokaliseerd anuscarcinoom MMC/5-FU in combinatie met bestraling het schema van keuze is. Dit schema geeft weliswaar meer acute ernstige hematologische toxiciteit dan bijvoorbeeld cisPt/5-FU, maar lijkt op de langere termijn superieur qua (ziektevrije) overleving. De ervaring met capecitabine als vervanging voor 5-FU bij anuscarcinoom is nog te beperkt. Er is vooralsnog geen indicatie voor (neo)adjuvante chemotherapie.

Ajani 2008 [3](#); Gunderson 2011 [51](#); James 2009 [60](#); Eng 2009 [31](#); Glynne-Jones 2008 [44](#)

#### **Overwegingen:**

MMC, cisPt en 5-FU zijn in combinatie met bestraling in 4 prospectieve gerandomiseerde trials onderzocht, over een periode van 1998 tot 2008. In deze studies zijn verschillende combinatie schema's, eindpunten en toxiciteitsscores toegepast. Twee van de 4 trials zijn enkel nog als een meeting abstract gepubliceerd. Onderlinge vergelijking van de resultaten dient dus met de nodige voorzichtigheid te geschieden. Toch lijkt het erop dat de combinatie MMC/5-FU en bestraling de beste resultaten biedt. De optimale dosering en toedieningswijze is niet bekend, en de keuze lijkt voornamelijk ingegeven door de bezorgdheid over toxiciteit.

## **Chemotherapie voor gemetastaseerd anuscarcinoom**

#### **Aanbevelingen:**

Er wordt geadviseerd om bij het gemetastaseerd anuscarcinoom cisPt en 5-FU als eerste keus chemotherapie te overwegen.

#### **Literatuurbespreking:**

Volgens gegevens van het '[Surveillance, Epidemiology, and End Results \(SEER\)](#) Program' van the National Cancer Institute in de Verenigde Staten, heeft 12% van de patiënten met een anuscarcinoom primair gemetastaseerde ziekte. In de EORTC studie en de UKCCCR-ACT I trial ontwikkelden 10%, respectievelijk 17% van de patiënten afstandsmetastasen na primaire locale behandeling [6](#) [134](#). Er bestaan geen gerandomiseerde studies over de systemische behandeling van het gemetastaseerde anuscarcinoom. Hoewel in kleine series van meerdere middelen activiteit is gemeld, is verreweg de meeste ervaring opgedaan met de combinatie van cisPt en 5-FU via continu infuus [34](#) [59](#) [74](#). Mogelijk kan 5-FU vervangen worden door capecitabine, maar dit is nauwelijks onderzocht.

#### **Conclusies:**

Het is aangetoond dat bij het gemetastaseerd anuscarcinoom cisPt en 5-FU de eerste keus van behandeling is.

Faivre 1999 [34](#); Jaiyesimi 1993 [59](#)

# Pathologie resectiepreparaat

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Classificatie anuscarcinoom

### Aanbevelingen:

De werkgroep beveelt als diagnosesetterm plaveiselcelcarcinoom aan. Een aanduiding van de differentiatiegraad met een eventueel specifiek histotype kan in de microscopische beschrijving worden vermeld.

### Literatuurbespreking:

De meeste maligniteiten van de anus betreffen plaveiselcelcarcinomen. Hoewel in de tweede editie van de WHO classificatie een vrij gedetailleerde subclassificatie werd voorgesteld is dit in de derde en de vierde editie verlaten [125](#). Duidelijke plaveiselcellige differentiatie met verhoorning is aanwezig in 90% van de gevallen. Een basaloïde, weinig gedifferentieerde component is aanwezig in 65% van de gevallen, maar is zelden het enige patroon. De kleincellige ongedifferentieerde en de mucoepidermoïde componenten zijn zeldzaam. Termen als cloacogeen, basaloïde en transitieel beschrijven derhalve morfologische patronen die momenteel worden beschouwd als niet verhoornende varianten van het plaveiselcelcarcinoom, met name omdat er geen verschillen in gedrag of prognose zijn en de reproduceerbaarheid van de diagnostiek te wensen overlaat [129](#) [35](#) [75](#). Verder komen vaak verschillende histologische varianten in één tumor voor. Het adenocarcinoom komt voor in de anale regio, gaat uit van de anale klieren, doch is zeldzaam. Ditzelfde geldt voor het anale melanoom [125](#).

### Conclusies:

De werkgroep is van mening dat voor de histologische subtypes in de diagnose geen onderscheid gemaakt hoeft te worden. Zeldzame vormen van anale maligniteiten, zoals adenocarcinoom van het rectum, adenocarcinoom van de anale klieren, kleincellig carcinoom, ongedifferentieerd carcinoom en melanoom zijn buiten deze richtlijn gelaten.

Williams 1999 [129](#); Fenger 2000 [35](#); Longacre 2008 [75](#); Welton 2010 [125](#)

## Beoordeling operatiepreparaat

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de diagnostiek van het resectiepreparaat als volgt uitgevoerd wordt:

Het preparaat wordt bij voorkeur vers ingestuurd door de chirurg, adequaat topografisch gemerkt. Het preparaat wordt zodanig bemonsterd dat de resectieranden kunnen worden beoordeeld evenals de diepte van de infiltratie van de tumor in de wand of in omliggende organen. Geregistreerd wordt wat de minimale afstand is tot de resectierand of, indien de tumor tot in de resectierand reikt, waar en wat de afmetingen zijn van het positieve gebied.

Lymfeklieren worden adequaat bemonsterd voor histologisch onderzoek naar metastasen.

De werkgroep is van mening dat het pathologieverslag minimaal de volgende elementen bevat:

- type tumor, eventueel differentiatiegraad (volgens WHO 2010)
- localisatie, in geval van een abdomino-perineaal resectiepreparaat
- grootte
- diepte-ingroei in de wand of omliggende organen, afstand tot de resectieranden. Bij positieve resectieranden, waar deze positief zijn
- angio-invasieve groei
- eventuele geassocieerde laesies (AIN, condyloma accuminatum)
- lymfeklierstatus

- een TNM voorstel (volgens 7e editie)

### **Literatuurbespreking:**

Er is weinig literatuur over de bewerking van beperkte of uitgebreide (abdomino-perineale) resectiepreparaten. Hier volgen algemene regels die gelden bij het onderzoek van oncologische preparaten en georiënteerd op de specifieke topografische kenmerken van de anale localisatie.

De WHO 2010 is de aanbevolen classificatie. Verschillende differentiatiepatronen kunnen worden onderscheiden, vaak gecombineerd in één tumor, waardoor de biopsie niet altijd een compleet beeld geeft van de gehele tumor. Duidelijke plaveiselcellige differentiatie met verhoorning is aanwezig in 90% van de gevallen. Een basaloïde, weinig gedifferentieerde component is aanwezig in 65% van de gevallen, maar is zelden het enige patroon. De kleincellige ongedifferentieerde en de mucoepidermoïde componenten zijn zeldzaam. De histologische patronen hebben geen voorspellende waarde voor het biologische gedrag (prognose) of behandeling. Er zijn argumenten oppervlakkig infiltrerend (micro-invasief) plaveiselcelcarcinoom als aparte categorie te onderscheiden omdat daarvoor sparende behandeling mogelijk is (zie subhoofdstuk [Behandeling van het invasief plaveiselcelcarcinoom van de anus](#)). Oppervlakkig infiltrerend plaveiselcelcarcinoom (superficially invasive squamous cell carcinoma, SISCCA) wordt gedefinieerd door een infiltratiediepte van max. 3 mm (gemeten vanaf de basale membraan van het epitheel op de plaats van oorsprong) én een grootste dimensie aan het oppervlak van max. 7 mm. én het volledig verwijderd zijn.



# Zorg en nazorg

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Voorlichting en communicatie

### Literatuurbespreking:

Uitgaande van de [Wet Geneeskundige BehandelingsOvereenkomst](#) (WGBO) is de werkgroep van mening dat een patiënt met een anuscarcinoom uitgebreid geïnformeerd dient te worden over zijn/haar ziekte en over:

- de aard en het doel van de diagnostische onderzoeken;
- de mogelijke risico's en de mogelijkheden tot doorverwijzing naar andere centra;
- de aard, het doel, de voor- en nadelen van de verschillende behandelingsmogelijkheden op de korte én ook op langere termijn.

Daar schriftelijk voorlichtingsmateriaal specifiek voor patiënten met anuscarcinoom in ontwikkeling is, is een volledige mondelinge voorlichting van cruciaal belang. Schriftelijk voorlichtingsmateriaal voor algemeen diagnostische onderzoeken moet worden verstrekt.

Ten aanzien van het informeren van de patiënt worden in een ziekenhuis duidelijke afspraken gemaakt welke hulpverlener wanneer hiervoor verantwoordelijk is. Er wordt naar gestreefd om één contactpersoon (bijvoorbeeld een oncologieverpleegkundige) aan te wijzen voor de patiënt binnen de instelling. Oncologische zorg is bij uitstek multidisciplinaire zorg. Vanaf het begin van de diagnostische fase is het van belang dat de zorg multidisciplinair verleend wordt (bijvoorbeeld door middel van een multidisciplinaire spreekuur/overleg). De (oncologie)verpleegkundige heeft een belangrijke rol bij het bespreekbaar maken van de invloed van de ziekte en de behandeling op seksualiteit.

Voor verdere ondersteuning kunnen zorgverleners verwijzen naar bijvoorbeeld:

- De [Maag Lever Darm Stichting](#) (MLDS), geeft onder andere voorlichting aan mensen met maag-, darm- en leverziekten.
- [SPKS](#) (Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal), geeft informatie en verzorgt lotgenotencontact.
- De [Nederlandse Stomavereniging](#), een belangenorganisatie voor en door mensen met een stoma.
- [KWF kankerbestrijding](#), voor informatie over onder andere psychosociale zorg.

## Ondersteunende zorg

### Literatuurbespreking:

Bij het verlenen van ondersteunende zorg dient specifieke aandacht uit te gaan naar de specifieke zorgbehoeften en vragen die kunnen spelen bij homoseksuele mannen en patiënten welke HIV-positief zijn. De inzet van een HIV-consulent kan in deze situatie worden overwogen.

Voor het detecteren van gevolgen (fysiek, psychisch en sociaal) van ziekte en behandeling wordt het gebruik van de [Lastmeter](#) aanbevolen (zie richtlijn '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)').

Indien het aanleggen van een stoma geïndiceerd is, is specifieke ondersteunende zorg noodzakelijk. Voorlichting dient gegeven te worden door een stomaverpleegkundige. Om continuïteit van deze zorg te waarborgen is de werkgroep van mening dat een stomapoli, dan wel stomaverpleegkundige aanwezig moet zijn in een ziekenhuis waar de behandeling uitgevoerd wordt.

Bij het verlenen van verpleegkundige zorg kunnen daarnaast de volgende richtlijnen worden gebruikt:

- [Veranderd seksueel functioneren](#)
- [Verstoord lichaamsbeeld](#)
- [Sociaal isolement](#)
- [Machteloosheid](#)
- [Ineffectieve coping](#)
- [Orale mucositis](#)
- [Gevaar bloeding](#)
- [Gevaar infectie](#)
- [Ineffectieve ademhaling](#)
- [Obstipatie](#)
- [Vochttekort](#)

Voor verdere ondersteuning kunnen zorgverleners verwijzen naar [SIB op maat](#). Dit is een website met patiënteninformatie over bijwerkingen van medicijnen die gebruikt worden ter behandeling van kanker.

## Nacontrole en nazorg

### Literatuurbespreking:

Nazorg is ook voorzorg. Fysieke en psychosociale gevolgen van kanker en de behandeling daarvan kunnen reeds direct na diagnose en tijdens behandeling optreden.

De richtlijnen [Herstel na Kanker](#) [IKNL 2011], [Detecteren behoefte psychosociale zorg](#) [IKNL 2010] en [Oncologische revalidatie](#) [IKNL 2011] kunnen worden gehanteerd bij verlenen van nazorg.

Een belangrijk aspect van nazorg betreft het geven van voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen.

De werkgroep is van mening dat in de voorlichting aan patiënten met anuscarcinoom het van belang is aandacht te hebben voor de specifieke gevolgen van de behandeling op korte én lange termijn, bijvoorbeeld; seksuele dysfunctie, huid- en slijmvliesreacties als gevolg van een bestraling en darmproblemen, incontinentie, pijn/neuropathie en chronische moeheid.

Daarnaast is aandacht van belang voor psychische klachten die voorkomen. In de [richtlijn Detecteren van behoefte aan psychosociale zorg](#) [IKNL 2010] wordt hiervoor een signaleringsinstrument ([de Lastmeter](#)) aanbevolen om gevolgen (fysiek, psychisch en sociaal) van ziekte en behandeling te signaleren.

Zorgverleners hebben daarnaast de belangrijke taak de patiënt te ondersteunen in zelfzorg. Naast het geven van informatie kan de zorgverlener hiertoe verwijzen naar instanties die informatie en lotgenotencontact bieden (zie hoofdstuk [Voorlichting en communicatie](#)).

Zorgverleners informeren de patiënt met anuscarcinoom over de mogelijkheden en beperkingen van vroege detectie van nieuwe manifestaties van de primair behandelde kanker of nieuwe daarmee geassocieerde maligniteiten.

Zorgverleners evalueren het medisch handelen bij voorkeur volgens een systematische aanpak en indien mogelijk in studieverband.

Nazorg wordt multidisciplinair verleend. Er lijkt geen eenduidig bewijs voor de beste taakverdeling en aanpak in de nazorg. Om te voorzien in de verschillende behoeften van patiënten is een individueel nazorgplan van belang.

## Psychosociale zorg

### Literatuurbespreking:

In de diagnostische, behandel- en nazorgfase van patiënten met anuscarcinoom dienen hulpverleners alert te zijn op het ontstaan van psychosociale problemen en deze tijdig te behandelen. In de richtlijn [Detecteren](#)

[van behoefte aan psychosociale zorg](#) [IKNL 2010] wordt een signaleringsinstrument ([de Lastmeter](#)) aanbevolen. Aanvullend kunnen signalerings- en diagnostische instrumenten worden ingezet voor specifieke klachten. Voor deze instrumenten wordt verwezen naar de richtlijn [Oncologische revalidatie](#) [IKNL 2011].

Bij het verlenen van psychosociale zorg dient specifieke aandacht uit te gaan naar de specifieke zorgbehoeften en vragen die kunnen spelen bij homoseksuele mannen en patiënten welke HIV-positief zijn.

# Behandeling lokaal/regionaal recidief

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Therapie lokaal recidief

### Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Locaal recidief na lokale chirurgie

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat indien er een lokaal recidief optreedt na eerdere excisie van een beperkt carcinoom van de anus, opnieuw beoordeeld moet worden of er plaats is voor een lokale chirurgische behandeling of dat de patiënt behandeld moet worden met (chemo)radiotherapie.

### Literatuurbespreking:

Er is weinig tot geen literatuur over de behandeling van recidief anuscarcinoom na eerdere (ruime) lokale resectie.

### Conclusies:

Er zijn geen aanwijzingen uit de literatuur dat lokale resectie na eerdere excisie aangewezen is. Derhalve is het niet mogelijk een conclusie te formuleren.

### Overwegingen:

In geselecteerde gevallen kan een lokale resectie opnieuw overwogen worden. De voorwaarden hiervoor zijn dezelfde als voor de primaire chirurgische behandeling van het beperkt anuscarcinoom van de anale marge (zie subhoofdstuk [Chirurgie](#)). In alle andere gevallen is (chemo)radiotherapie geïndiceerd.

## Locaal recidief na (chemo)radiotherapie

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een recidief of residu anuscarcinoom, zonder metastasen op afstand, een abdominoperineale rectumamputatie verricht dient te worden. Preoperatieve beeldvorming (CT, MRI, FDG-PET en mogelijk EAUS) is essentieel om patiënten te identificeren die radicaal geopereerd kunnen worden. Het recidief dient voldoende zeker gesteld te worden middels onderzoek onder narcose met gerichte bipten voor histologisch onderzoek. Vanwege de hoge kans op perineale wondproblematiek is een reconstructie van het perineum met bijvoorbeeld een Verticale Rectus Abdominus Muscle (VRAM) transpositie aanbevolen. Deze ingreep dient bij voorkeur in een centrum met voldoende ervaring te gebeuren.

### Literatuurbespreking:

Ondanks de uitstekende resultaten van chemoradiotherapie voor het anuscarcinoom reageren niet alle patiënten op deze behandeling. Vooral patiënten die persistent pijnklachten houden na chemoradiotherapie verdienen extra aandacht. De respons na chemoradiotherapie is meestal vrij snel zichtbaar, maar kan nog tot 6 à 8 weken na einde behandeling optreden. Indien echter na 8 à 10 weken bij lichamelijk onderzoek verdenking is op residuele ziekte dan dient er een onderzoek onder narcose met het nemen van gerichte bipten te gebeuren. Indien dit bij histologisch onderzoek aanwijzingen geeft voor vitale tumorcellen, is een restadiëring noodzakelijk (CT, MRI, PET en mogelijk EAUS). MRI na chemoradiotherapie kan behulpzaam zijn voor het vaststellen van residuele ziekte. In een studie van 35 patiënten bleek een goede correlatie te bestaan tussen de bevindingen van follow-up MRI na

chemoradiotherapie met het klinisch beloop <sup>45</sup>. FDG PET/CT na chemoradiatie lijkt een voorspellende waarde te hebben voor de ziektevrije en totale overleving. In een studie met 38 patiënten was de 2-jaars progressievrije overleving bij metabole complete response 95%, terwijl deze bij metabole partiële respons slechts 71% en bij progressie 0% was <sup>22</sup>. De waarde van EAUS in de follow-up is controversieel <sup>95</sup>. Het echografisch beeld kan tot 16-20 weken na chemoradiotherapie verstoord worden door oedeem en littekenvorming. Eén studie suggereert enige superioriteit van EAUS boven het lichamenlijk onderzoek in het vaststellen van een lokaal recidief <sup>117</sup>.

Residuele ziekte treedt bij ongeveer 10-15% van de patiënten op die met chemoradiotherapie zijn behandeld. Bij lokaal uitgebreid anuscarcinoom is dit percentage zelfs beduidend hoger <sup>106</sup>. Daarnaast zijn er ook patiënten die gedurende de follow-up een lokaal recidief krijgen, zonder tekenen van metastasen op afstand. Dit komt bij ongeveer 15-20% van de patiënten voor na (chemo)radiatie therapie. Zelden wordt er gekozen voor re-irradiatie in combinatie met chemotherapie. De ervaring hiermee is dus beperkt en slechts bij een minderheid van de patiënten succesvol <sup>39</sup>. De enige in opzet curatieve behandeling voor een lokaal recidief of residuele ziekte is een abdominoperineale resectie <sup>36</sup>. De mediane overleving na deze ingreep varieert van 20 tot 35 maanden en de 5-jaars overleving bedraagt 25-50%.

Een radicale resectie van het lokaal recidief/residu is uiterst belangrijk, omdat de kans op recidief na niet-radical resectie vrijwel 100% is. In geval van een niet-radical resectie is aanvullende behandeling zoals bijvoorbeeld intraoperatieve radiotherapie niet zinvol gebleken <sup>11</sup>. Preoperatieve beeldvorming is daarom essentieel om patiënten te identificeren die radicaal kunnen geopereerd worden.

Indien er wordt overgegaan tot een abdominoperineale resectie moet specifiek aandacht worden besteed aan de perineale wond. Door de eerdere hoge dosis radiotherapie ervaart een groot deel van de patiënten ernstige wondgenezingsstoornissen na deze ingreep. De ervaringen met een reconstructie van het perineum met behulp van een Verticale Rectus Abdominus Myocutane (VRAM) transpositie zijn veelbelovend en lijken beter dan met een gesteelde omentale flapreconstructie <sup>11 36 71</sup>.

### Conclusies:

Lokaal residuele ziekte en lokaal recidief kan bij 25-30% van de patiënten met een anuscarcinoom optreden. Een abdominoperineale resectie bij lokaal recidief of residuele ziekte na chemoradiotherapie kan curatie bieden in 25-50% van de patiënten. Preoperatieve beeldvorming is essentieel om patiënten te identificeren die radicaal geopereerd kunnen worden. Het recidief dient voldoende zeker gesteld te worden middels onderzoek onder narcose met gerichte bipten voor histologisch onderzoek.

Ryan 2000 <sup>106</sup>; Ferenschild 2005 <sup>36</sup>; Butler 2005 <sup>11</sup>; Goh 2010 <sup>46</sup>; Day 2011 <sup>22</sup>; Tarantino 2002 <sup>117</sup>

## Therapie regionaal recidief

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bij een geïsoleerd recidief in de lies een therapeutische lymfeklierdissectie dient te worden uitgevoerd. Hierbij is het gebruik van een sartoriusplastiek sterk aan te bevelen, gezien deze regio vaak eerder is bestraald of postoperatief bestraald dient te worden. Deze behandeling dient bij voorkeur in een centrum met voldoende ervaring te gebeuren.

### Literatuurbespreking:

De beschikbare literatuur is zeer beperkt en haast altijd retrospectief. De enige prospectieve studie is een fase II onderzoek van de Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) <sup>77</sup> (zie hoofdstuk [Doelvolumen, techniek en dosis](#)). In deze studie zijn 40 patiënten met T1-2 N0 tumoren van het anale kanaal enkel lokaal bestraald zonder de liesklieren. De werkhypothese was dat de kans op microscopische lymfekliermetastasen bij aanvang van de behandeling minder dan 5% zou zijn. Na een gemiddelde follow-up van 8 maanden ontwikkelden 9 patiënten (22,5%) een liesklier recidief, waarvan 6 (12,5%) geïsoleerd. Om deze reden werd de studie voortijdig gestopt. Vier van deze 6 patiënten overleden uiteindelijk door tumorprogressie, ondanks een salvage liesklierexcisie <sup>77</sup>. In 2001 is een retrospectieve serie van 19 patiënten beschreven met metachrone lymfekliermetastasen, zonder voorafgaande radiotherapie op de inguinale lymfeklierstations <sup>42</sup>. Bij 15 patiënten werd een inguinale lymfeklierdissectie (ILKD) verricht met aanvullende radiotherapie en bij 4 patiënten werd alleen radiotherapie gegeven. Lokale controle werd bij 68% bereikt. De 5-jaars overleving bedroeg 41%. Akbari et al. beschrijven een kleine serie van 5 patiënten met klierrecidieven na voorafgaande radiotherapie op de lymfeklierstations <sup>4</sup>. Na een ILKD zijn 3 van de 5 patiënten in leven en ziektevrij; 1 patiënt is in leven met een lokaal klierrecidief en 1 patiënt is overleden ten gevolge van gemetastaseerde ziekte. Eeson et al. beschrijven 6 patiënten met

metachrone lymfekliermetastasen, waarvan 4 na voorgaande radiotherapie op de lymfeklierstations <sup>30</sup>. Na een ILKD zijn slechts 2 patiënten in leven ten tijde van laatste follow-up, waarvan slechts 1 ziektevrij. Wright et al beschrijven patiënten met een locoregionaal recidief na eerdere radiotherapie op de regionale klieren <sup>132</sup>. Vier patiënten met een lokaal recidief en inguinale klieren werden niet behandeld en waren allen overleden.

Vier patiënten met een geïsoleerd inguinaal recidief werden geopereerd met een ILKD en waren allen in leven. Er waren 2 patiënten met een iliacaal recidief waarvan bij 1 patiënt een pelviene klierdissectie werd verricht. Deze patiënt was nog in leven en de andere patiënt die geen klierdissectie onderging was overleden.

#### **Conclusies:**

De prognose van patiënten met regionaal klierrecidief is ongunstig. Er zijn aanwijzingen dat een therapeutische lymfeklierdissectie zinvol is bij een geïsoleerd liesklierrecidief, eventueel gevolgd door postoperatieve radiotherapie op deze klierregio, indien niet eerder bestraald.

Matthews 2011 <sup>77</sup>; Gerard 2001 <sup>42</sup>; Akbari 2004 <sup>4</sup>; Eeson 2011 <sup>30</sup>; Wright 2011 <sup>132</sup>

#### **Overwegingen:**

Het aantal studies over regionaal recidief anuscarcinoom is zeer beperkt en de beschikbare studies zijn klein in omvang. De therapeutische opties dienen multidisciplinair besproken te worden en bij voorkeur in een centrum met voldoende ervaring.

# Organisatie van zorg

## **Literatuurbespreking:**

Er is door de beroeps- en wetenschappelijke verenigingen nog geen maximale doorstroomtijd vastgesteld voor het anuscarcinoom. De werkgroep is van mening dat voor het invasief anuscarcinoom de doorstroomtijd tussen het vaststellen van de diagnose en de start van de behandeling, zo kort mogelijk en maximaal 6 weken dient te zijn. Indien de beroeps- en wetenschappelijke verenigingen te zijner tijd met een ander advies in deze komen, zal de aanbeveling van de werkgroep worden aangepast bij de eerstvolgende update van de richtlijn.

# Palliatieve zorg

## Literatuurbespreking:

In de palliatieve fase kan het detecteren van behoefte aan psychosociale zorg en het zo nodig verlenen van psychosociale zorg de kwaliteit van leven (ook doen) verbeteren. In de richtlijn [Detecteren behoefte psychosociale zorg](#) [NVPO 2009] wordt een signaleringsinstrument (de Lastmeter) aanbevolen. Voor richtlijnen palliatieve zorg zie de website [www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl) waar multidisciplinaire richtlijnen te raadplegen zijn.



# TNM classificatie

## Literatuurbespreking:

The anal canal extends from the rectum to the perianal skin (to the junction with hair-bearing skin). It is lined by the mucous membrane overlying the internal sphincter, including the transitional epithelium and dentate line. Tumours of the anal margin are classified with skin tumours.

<b>T - Primary Tumour</b>	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ, Bowen disease, High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL), Anal Intraepithelial Neoplasia II-III (AIN II-III)
T1	Tumour 2cm or less in greatest dimension
T2	Tumour more than 2 cm but no more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 5 cm in greatest dimension
T4	Tumour of any size invades adjacent organ(s), e.g., vagina, urethra, bladder <sup>1)</sup>
<b>N - Regional Lymph Nodes</b>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in perirectal lymph node(s)
N2	Metastasis in unilateral internal iliac and/or unilateral inguinal lymph node(s)
N3	Metastasis in perirectal and inguinal lymph nodes and/or bilateral internal iliac and/or Bilateral inguinal lymph nodes
<b>M - Distant Metastasis</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

<sup>1)</sup> Direct invasion of the rectal wall, perianal skin subcutaneous tissue, of the sphincter muscle(s) alone is not classified as T4.

# Samenvatting

## **Literatuurbespreking:**

Hier komt een link naar het samenvattingskaartje van de richtlijn anuscarcinoom.

# Referenties

## 1 - Abbas A

Abbas A, Yang G, Fakih M. Management of Anal Cancer in 2010 Part 1: Overview, screening and diagnosis. [Oncology \(Williston Park\). 2010 Apr 15;24\(4\):364-9.](#)

## 2 - Abbas A

Abbas A, Yang G, Fakih, M. Management of anal cancer in 2010 Part 2: current treatment standards and future directions. [Oncology \(Williston Park\). 2010 Apr 30;24\(5\):417-24.](#)

## 3 - Ajani JA

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, Thomas CR, et al. 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.](#)

## 4 - Akbari RP

Akbari RP, Paty PB, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, Minsky BD, et al. Oncologic outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus initially managed with combined modality therapy. [Dis Colon Rectum 2004; 47: 1136-44.](#)

## 5 - Bannas P

Bannas P, Weber C, Adam G, Frenzel T, Derlin T, Mester J, Klutmann S. Contrast-enhanced [(18)F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and radiotherapy planning in patients with anal cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Oct 1;81\(2\):445-51. Epub 2010 Sep 9](#)

## 6 - Bartelink H

Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez D, 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 Organisation for Research and treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. [J Clin Oncol. 1997 May;15\(5\):2040-9.](#)

## 7 - Bazan JG

Bazan JG, Hara W, Hsu A, Kunz PA, Ford J, Fisher GA, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. [Cancer. 2011;117: 3342-51.](#)

## 8 - Ben-Josef E

Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, Flam M, Gunderson L, Pollock J, et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of radiation therapy oncology group trials 87-04 and 98-11. [J Clin Oncol. 2010 Dec 1;28\(34\):5061-6. Epub 2010 Oct 18.](#)

## 9 - Bobin JY

Bobin JY, Gérard JP, Chapet O, Romestaing P, Isaac S. Le marquage lymphatique et la biopsie du ganglion sentinelle inguinal dans les cancers du canal anal pour éviter l'irradiation inguinale prophylactique. Lymphatic mapping inguinal and sentinel lymph node biopsy in anal canal cancers to avoid prophylactic inguinal irradiation. [Cancer/Radiothérapie 2003.7\(S1\). 85s-90s.](#)

## 10 - Bosset JF

Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DAL, Budach V, Coucke P, Jager JJ. et al. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinoma. Results of a phase II study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. [Eur J Cancer. 2003; 39: 45-51.](#)

## 11 - Butler CE

Butler CE, Rodriguez-Bigas MA. Plevic reconstruction after abdominoperineal resection: is it worthwhile? [Ann Surg Oncol 2005 ; 12 :91-4.](#)

## 12 - Chang GJ

Chang GJ, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. [Dis Colon Rectum. 2002;45: 453-8.](#)

**13 - Chiao EY**

Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. [Clin Infect Dis. 2006 Jul 15;43\(2\):223-33.](#)

**14 - Christensen AF**

Christensen AF, Nielsen MB, Engelholm SA, Roed H, Scendsen LB, Christensen H. Three-dimensional anal endosonography may improve staging of anal cancer compared with two-dimensional endosonography. [Dis Colon Rectum 2004;47 : 341-5.](#)

**15 - Christensen AF**

Christensen AF, Nyhuus B, Nielsen MB. Interobserver and intraobserver variation of two-dimensional and three-dimensional anal endosonography in the evaluation of recurrent anal cancer. [Dis Colon Rectum. 2009; 52:484-8.](#)

**16 - Conroy T**

Conroy T, Ducreux M, Lemanski C, Francois E, Giovanni M, Cvitcovic F, et al. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): definitive analysis of the intergroup ACCORD 03 trial (meeting abstract). *J Clin Oncol.* 2009, 27, no. 15S, 176s (abstr. no. 4033).

**17 - Cotter SE**

Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Malyapa RS, Fleshman JW, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. [Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006, 65, 720-5.](#)

**18 - Crum-Cianflone NF**

Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, Ganesan A, Weintrob A, Barthel RV, et al. Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. [AIDS. 2010 Feb 20;24\(4\):535-43.](#)

**19 - Cummings BJ**

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;21:1115-25.](#)

**20 - Daling JR**

Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL, Cochran LE, Chow WH, Daifuku R. Correlates of homosexual behaviour and the incidence of anal cancer. [JAMA. 1982 Apr.9;247\(14\):1988-90.](#)

**21 - Das P**

Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JN, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007, 68, 794-800.](#)

**22 - Day FL**

Day FL, Link E, Ngan S, Leong T, Moodie K, Lynch C, Michael M, de Winton E, Hogg A, Hicks RJ, Heriot A. FDG-PET metabolic response predicts outcomes in anal cancer managed with chemotherapy. [Brit J Cancer 2011;105, 498-504.](#)

**23 - De Jong JS**

De Jong JS, Beukema JC, Van Dam GM, Slart R, Lemstra C, Wiggers T. Limited value of staging squamous cell carcinoma of the anal margin and canal using the sentinel lymph node procedure; a prospective study with long-term follow-up. [Ann Surg Oncol. 2010 Oct;17\(10\):2656-62.](#)

**24 - De Nardi P**

De Nardi P, Carvello M, Canevari C, Passoni P, Staudacher C. Sentinel node biopsy in squamous-cell carcinoma of the anal canal. [Ann Surg Oncol. 2011 Feb;18\(2\):365-70. Epub 2010 Aug 28.](#)

**25 - De Pokomandy A**

De Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vézina S, Coté P, et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. [Clin](#)

[Infect Dis. 2011 May;52\(9\):1174-81.](#)

26 - [Deniaud-Alexandre E](#)

Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, Sezeur A, Houry S, Gallot D, et al. Result of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56:1259-73.](#)

27 - [Diamond C](#)

Diamond C, Taylor TH, Aboumradi T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. [Sex Transm Dis. 2005 May;32\(5\):314-20.](#)

28 - [D'Souza G](#)

D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, Jacobson LP. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. [J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Aug 1;48\(4\):491-9.](#)

29 - [Engledow AH](#)

Engledow AH, Skipworth JR, Blackman G, Groves A, Bomanji J, Warren SJ, et al. The role of 18-fluoro-deoxy glucose combined position emission and computed tomography in the clinical management of anal squamous cell carcinoma. [Colorectal Dis. 2011 May;13\(5\):532-7. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02193.x.](#)

30 - [Eeson G](#)

Eeson G, Foo M, Harrow S, McGregor G, Hay J. Outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus following failed combined modality treatment. [Am J Surg 2011;201: 628-33.](#)

31 - [Eng C](#)

Eng C, Chang GJ, Das P, Rodriguex-Bidas M, Skibber JM, Qiao W, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiation therapy (XELOX-RT) for squamous cell carcinoma of the anal canal (meeting abstract). J Clin Oncol 2009, 27, no 15S, abstr. no. 4116.

32 - [Engineer R](#)

Engineer R, Mallik S, Mahantshetty U, Shrivastava S. Impact of radiation dose on locoregional control and survival on squamous cell carcinoma of anal canal. [Radiother Oncol. 2010; 95, 283-7.](#)

33 - [Fairley CK](#)

Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. [Sex Transm Infect. 2009 Dec;85\(7\):499-502. Epub 2009 Oct 16.](#)

34 - [Faivre C](#)

Faivre C, Rougier P, Ducreux M et al. [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal] [Bull Cancer 1999; 86: 861-5.](#)

35 - [Fenger C](#)

Fenger C, Frisch M, Jass JJ, Williams GT, Hilden J. Anal cancer subtype reproducibility study. [Virchows Arch. 2000;436:229-33.](#)

36 - [Ferenschild FTJ](#)

Ferenschild FTJ, Vermaas M, Hofer SO, Verhoef C, Eggermont AMM, de Wilt JHW. Salvage abdominoperineal resection and perineal wound healing in local recurrent or persistent anal cancer. [World J Surg 2005; 29: 1452-7](#)

37 - [Ferrigno R](#)

Ferrigno R, Nakamura RA, Ribeiro dos Santos Novaes PE, Pellizzon ACA, Maia MAC, Fogarolli RC, et al. Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:1136-42.](#)

38 - [Fiorino C](#)

Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external

radiotherapy: pelvis. [Radiother Oncol. 2009; 93:153-67.](#)

#### 39 - [Flam M](#)

Flam M, Madhu J, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, 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;14:2527-39.](#)

#### 40 - [Fox PA](#)

Fox PA, Nathan M, Francis N, Singh N, Weir J, Dixon G, et L. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. [AIDS. 2010 Sep 24;24\(15\):2331-5.](#)

#### 41 - [Frisch M](#)

Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. [J Natl Cancer Inst. 2000 Sep 20;92\(18\):1500-10.](#)

#### 42 - [Gerard JP](#)

Gerard JP, Chapet O, Samiei F, Morignat E, Isaac S, Paulin C, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. [Cancer 2001; 92: 77-84.](#)

#### 43 - [Gezondheidsraad](#)

Gezondheidsraad. [Screening op baarmoederhalskanker](#). Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publica-tienr. 2011/07. ISBN 978-90-5549-841-3

#### 44 - [Glynne-Jones R](#)

Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, Gollins S, Leslie M, Levine E, et al. EXTRA – a multicenter Phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72:119-26.](#)

#### 45 - [Glynne-Jones R](#)

Glynne-Jones R, Northover JMA, Cervantes A. Anal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [Ann Oncology 2010, 21, 87-92.](#)

#### 46 - [Goh V](#)

Goh V, Gollub FK, Liaw J, Wellsted D, Przybytniak I, Padhani AR, et al. Magnetic resonance imaging assessment of squamous cell carcinoma of the anal canal before and after chemoradiation: can MRI predict for eventual clinical outcome? [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Nov 1;78\(3\):715-21. Epub 2010 Feb 18.](#)

#### 47 - [Goldman S](#)

Goldman S, Svensson C, Brönnergård M, Glimelius B, Wallin G. Prognostic significance of serum concentration of squamous cell carcinoma antigen in anal epidermoid carcinoma. [Int J Colorectal Dis. 1993 Jul;8\(2\):98-102.](#)

#### 48 - [Goldstone SE](#)

Goldstone SE, Hundert JS, Huyett JW. Infrared coagulator: a useful tool for treating anal squamous intraepithelial lesions. [Dis Colon Rectum. 2005;48:1042-54.](#)

#### 49 - [Gretschel S](#)

Gretschel S, Warnick, P, Bembenek A, dresel S, Koswig S, Schlag PM. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the anal canal. [Eur J Surg Oncol 2008; 34: 890-4.](#)

#### 50 - [Grigsby PW](#)

Grigsby PW. FDG-PET/CT: new horizons in anal cancer. [Gastroenterol Clin Biol. 2009 May;33\(5\):456-8. Epub 2009 Apr 24.](#)

**51 - Gunderson LL**

Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Benson AB, Thomas CR, et al. Long-term update of US Intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: concurrent chemoradiation with 5-FU-mitomycin yields better disease-free and overall survival than 5-FU-cisplatin (meeting abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011, 81, S5, abstract 9.

**52 - Hannoun-Levi JM**

Hannoun-Levi JM, Ortholan C, Resbeut M, Teissier E, Ronchin P, Cowen D, et al. High-dose spit-course radiation therapy for anal cancer: outcome analysis regarding the boost strategy (CORS-03 study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80: 712-20.

**53 - Heusner TA**

Heusner TA, Hahn S, Hamami ME, Kim UH, Baumeister R, Forsting M, et al. Gastrointestinal 18F-FDG accumulation on PET without a corresponding CT abnormality is not an early indicator of cancer development. *Eur Radiol.* 2009 Sep;19(9):2171-9. Epub 2009 May 5.

**54 - Hildesheim A**

Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC. Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection: A Randomized Trial. *JAMA.* 2007;298(7):743-53.

**55 - Hwang JM**

Hwang JM, Rao A, Shieh E, Yao J, Tome M. Treatment of HIV positive anal cancer patients with chemoradiation (Meeting abstr). *J Clin Oncol* 2006, 24S, 4154.

**56 - Huang K**

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.

**57 - Iagaru A**

Iagaru A, Kundu R, Jadvar H, Nagle D. Evaluation by 18F-FDG-PET of patients with anal squamous cell carcinoma. *Hell J Nucl Med.* 2009 12,26-9.

**58 - Indinnimeo M**

Indinnimeo M, Reale MG, Cicchini C, Stazi A, Fiori E, Izzo P. CEA, TPA, CA19-9, SCC and CYFRA at diagnosis and in the follow-up of anal canal tumors. *Int Surg.* 1997 Jul-Sep;82(3):275-9.

**59 - Jaiyesimi IA**

Jaiyesimi IA, Pazdur RA. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol.* 1993 Dec;16(6):536-40.

**60 - James R**

James R, Wan S, Glynn-Jones R, Sebag-Montefiore D, Kadalayil L, Northover J, et al and National Cancer Research Institute (NCRI) ACT II Trial Management group. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II) (meeting abstract). *J Clin Oncol.* 2009;27:, no. 18S, 797s (LBA 4009).

**61 - Janssen S**

Janssen S, Meier zu Eissen J, Kolbert G, Bremer M, Karstens JH, Meyer A. Anal cancer treated with radio-chemotherapy; correlation between length of treatment interruption and outcome. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24: 1421-8.

**62 - Kachnik L**

Kachnik L, Winter K, Myerson R, Goodyear M, Willins J, Esthappan J, et al. Early efficacy results of RTOG 0529: a phase II evaluation of dose-painted IMRT in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal (Meeting abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010, 78, S55.

**63 - Kapp KS**

Kapp KS, Geyer E, Gebhart FH, Oechs AC, Berger A, Hebenstreit J, et al. Experience with split-course external beam irradiation +/- chemotherapy and integrated Ir-192 high-dose-rate brachytherapy in the treatment of primary carcinomas of the anal canal. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Mar 15;49\(4\):997-1005.](#)

64 - [Khanfir K](#)

Khanfir K, Ozsahin M, Bieri S, Cavuto C, Mirimanoff R, Zouhair A. Paterns of failure and outcome in patients with carcinoma of the anal margin. [Ann Surg Oncol 2008, 15: 1092-8.](#)

65 - [Kidd EA](#)

Kidd EA, Dehdashti F, Siegel BA, Grigsby PW. Anal cancer maximum F-18 fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography is correlated with prognosis. [Radiother Oncol. 2010 Jun;95\(3\):288-91. Epub 2010 Mar 16.](#)

66 - [Koh DM](#)

Koh DM, Dzik-Jurasz A, O'neill B, Tait D, Husband JE, Brown G. Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation. [Br J Radiol. 2008 Feb;81\(962\):91-8.](#)

67 - [Konski A](#)

Konski A, Garcia M, Madhu J, Krieg R, Pinover W, Myerson R, et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Sep 1;72\(1\):114-8.](#)

68 - [Kreimer AR](#)

Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. [Lancet Oncol. 2011 Sep;12\(9\):862-70.](#)

69 - [Kreuter A](#)

Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Stücker M, Altmeyer P, et al; German Competence Network HIV/AIDS. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. [J Invest Dermatol. 2008, 128:2078-83.](#)

70 - [Kreuter A](#)

Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Swoboda J, Stücker M, et al; German Competence Network HIV/AIDS. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. [Br J Dermatol. 2010,162:1269-77.](#)

71 - [Lefevre JH](#)

Lefevre JH, Parc Y, Kernéis S, Shields C, Touboul E, Chaouat M, Tiret E. Abdomino-perineal resection for anal carcinoma: impact of a vertical rectus abdominis myocutaneous flap on survival, recurrence, morbidity, and wound healing. [Ann Surg. 2009, 250: 707-711.](#)

72 - [Lengelé B](#)

Lengelé B, Scalliet P. Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Part III: pelvis and lower limbs. [Radiother Oncol 2009, 92: 22-33.](#)

73 - [Leonard D](#)

Leonard D, Beddy D, Dozois E. Neoplasms of anal canal and perianal skin. [Clin Colon Rectal Surg 2011, 24: 54-63.](#)

74 - [Lim F](#)

Lim F, Glynn-Jones R. Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: A systematic review. [Cancer Treat Rev. 2011 37\(7\):520-32.](#)

75 - [Longacre TA](#)

Longacre TA, Kong CS, Welton ML. Diagnostic problems in anal pathology. [Adv. Anat. Pathol. 2008;15:263-78](#)

76 - [Lu DW](#)



Lu DW, El-Mofty SK, Wang HL. Expression of p16, Rb, and p53 proteins in squamous cell carcinomas of the anorectal region harboring human papillomavirus DNA. [Mod Pathol. 2003;16:692-9.](#)

77 - [Matthews JHL](#)

Matthews JHL, Burmeister BH, Borg M, Capp AL, Joseph D, Thompson KM, et al. T1-2 anal carcinoma requires elective inguinal radiation treatment – the results of trans tasman radiation oncology group study TROG 99.02. [Radiother Oncol. 2011, 98, 93-8.](#)

78 - [Matzinger O](#)

Matzinger O, Roelofsen F, Mineur L, Koswig S, Van der Steen-Banasik EM, Van Houtte P, et al. Mitomycin C with continuous fluorouracil or with cisplatin in combination with radiotherapy for locally advanced anal cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II study 22011 – 40014). [Eur J Cancer. 2009; 45: 2782–91.](#)

79 - [Mell LK](#)

Mell LK, Schomas DA, Salama JK, Devisetty K, Aydogan B, Miller RC, 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 Apr 1;70\(5\):1431-7.](#)

80 - [Meropol NJ](#)

Meropol NJ, Niedzwiecki D, Shank B, Colacchio TA, Ellerton J, Valone F, et al. Induction therapy for poor-prognosis anal canal carcinoma: a phase II study of the cancer and leukemia group B (CALCB 9281) *J Clin Oncol.* 2008, 26, 3229-34.

81 - [Meyer A](#)

Meyer A, Meier Zu Eissen J, Karstens JH, Bremer M. Chemoradiotherapy in patients with anal cancer: Impact of length of unplanned treatment interruption on outcome. [Acta Oncologica 2006, 45, 728-35.](#)

82 - [Milano M](#)

Milano M, 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;63:354-61.](#)

83 - [Mistrangelo M](#)

Mistrangelo M, Pelosi E, Bello M, Castellano I, Cassoni P, Ricardi U, et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of inguinal node metastases in patients with anal cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:73-8.](#)

84 - [Myerson RJ](#)

Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer; a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel contouring atlas. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Jul 1;74\(3\):824-30](#)

85 - [Nagle D](#)

Nagle D, Henry D, Iagaru A, Mastoris J, Chmielewski I, Rosenstock J. The utility of PET scanning in the management of squamous cell carcinoma of the anus (Meeting abstr.). *J Clin Oncol.* 2006;24:4152.

86 - [Ng M.](#)

Ng M., Leong T, Chander S, Chu J, Kneebone A, Carroll S, Wiltshire K, Ngan S, achnik L. Australasian Gastrointestinal Trials Group contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; Aug 1;83\(5\):1455-62. Epub 2012 Mar 6.](#)

87 - [Nguyen BT](#)

Nguyen BT, Joon DL, Khoo V, Quong G, Chao M, Wada M, et al. Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. [Radiother Oncol. 2008. 87, 376-82.](#)

88 - [Nigro ND](#)

Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. [Dis Colon Rectum 1974, 17, 345-56.](#)

89 - Oehler C

Oehler C, Provencher S, Donath D, Bahary JP, Lutolf UM, Ciernik IF. Chemo-radiation with or without mandatory split in anal carcinoma; experiences of two institutions and review of the literature. [Radiat Oncol. 2010 May 13;5:36.](#)

90 - Olivatto LO

Olivatto LO, Cabral V, Rosa A, Bezerra M, Santarem E, Fassizoli A, et al. Mitomycin-C-or cisplatin-based chemoradiotherapy for anal canal carcinoma: long-term results. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Feb 1;79\(2\):490-5](#)

91 - Otto SD

Otto SD, Lee L, Buhr HJ, Frericks B, Hocht S, Kroesen AJ. Staging anal cancer: prospective comparison of transanal endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging. [J Gastrointest Surg. 2009 Jul;13\(7\):1292-8.](#)

92 - Palefsky JM

Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al.: High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. [AIDS. 1998;12:495-503.](#)

93 - Palefsky JM

Palefsky JM, Holly EA, Efirde JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. [AIDS. 2005 Sep 2; 19\(13\): 1407-14.](#)

94 - Palefsky JM

Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. [N Engl J Med. 2011 Oct 27;365\(17\):1576-85.](#)

95 - Parikh J

Parikh J, Shaw A, Grant LA, Schizas AM, Datta V, Williams AB, et al. Anal carcinomas: the role of endoanal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging, response evaluation and follow-up. [Eur Radiol. 2011; 21: 776-85.](#)

96 - Park IU

Park IU, Palefsky JM. Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. [Curr Infect Dis Rep \(2010\) 12:126-33.](#)

97 - Patel HS

Patel HS, Silver AR, Northover JM. Anal cancer in renal transplant patients. [Int J Colorectal Dis. 2007 Jan;22\(1\):1-5.](#)

98 - Pathela P

Pathela P, Hajat A, Schillinger J, Blank S, Sell R, Mostashari F. Discordance between sexual behavior and self-reported sexual identity: a population-based survey of New York City men. *Ann Intern Med.* 2006 Sep 19;145(6):416-25. Erratum in: [Ann Intern Med. 2006 Dec 19;145\(12\):936.](#)

99 - Pepek JM

Pepek JM, Willett CG, Wu J, Yoo S, Clough RW, Czito BG. Intensity-modulated radiation therapy for anal malignancies; a preliminary toxicity and disease outcomes analysis. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Dec 1;78\(5\):1413-9.](#)

100 - Petrelli NJ

Petrelli NJ, Shaw N, Bhargava A, Daufeldt J, Herrera L, Stulc JP, et al. Squamous cell carcinoma antigen as a marker for squamous cell carcinoma of the anal canal. [J Clin Oncol. 1988; 6:782-5.](#)

101 - Pirog EC

Pirog EC, Quint KD, Yantiss RK. P16/CDKN2A and Ki-67 enhance the detection of anal intraepithelial neoplasia and condyloma and correlate with human papillomavirus detection by polymerase chain reaction. [Am J Surg Pathol. 2010;34:1449-55.](#)

**102 - Richel O**

Richel O, Wieland U, de Vries HJ, Brockmeyer NH, van Noesel C, Potthoff A, Prins JM, Kreuter A. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. [Br J Dermatol. 2010 Dec;163\(6\):1301-7.](#)

**103 - Roach SC**

Roach SC, Hulse PA, Moulding FJ, Wilson R, Carrington BM. Magnetic resonance imaging of anal cancer. [Clin Radiol. 2005, 60:1111-9.](#)

**104 - Roed H**

Roed H, Engelholm SA, Svendsen LB, Rosendal F, Olsen KJ. Pulsed dose rate (PDR) brachytherapy of anal carcinoma. [Radiother Oncol 1996 Nov;41\(2\):131-4.](#)

**105 - Ross AS**

Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. [Dermat Surg. 2006; 32:1309-21.](#)

**106 - Ryan DP**

Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of anal canal. [New Engl J Med. 2000. 342. 792-800.](#)

**107 - Saarilahti K**

Saarilahti K, Arponen P, Vaalavirta L, Tenhunen M. The effect of intensity-modulated radiotherapy and high dose rate brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following chemoradiotherapy of anal cancer. [Radiother Oncol. 2008 Jun;87\(3\):383-90.](#)

**108 - Salama JK**

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 Oct 10;25\(29\):4581-6.](#)

**109 - Saleem AM**

Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP, Baxter NN, Roberts PL, Ricciardi R. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar;117(3):643-9.

**110 - Salit IE**

Salit IE, Tinmouth J, Chong S, Raboud J, Diong C, Su D, et al. Screening for HIV-associated anal cancer: correlation of HPV genotypes, p16, and E6 transcripts with anal pathology. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Jul;18\(7\):1986-92.](#)

**111 - Salit IE**

Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, Chapman W, Mahony JB, Tinmouth J. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. [AIDS. 2010 Jun 1;24\(9\):1307-13.](#)

**112 - Sandhu AP**

Sandhu AP, Symonds RP, Robertson AG, Reed NS, McNee SG, Paul J. Interstitial iridium-192 implantation combined with external radiotherapy in anal cancer: ten years experience. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Feb 1;40\(3\):575-81.](#)

**113 - Singh JC**

Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. [J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;52:474-9.](#)

**114 - Stier EA**

Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: An AIDS malignancy consortium pilot study. [J Acquir Immune Defic Syndr. 2008; 47: 56-61.](#)

**115 - Swedish KA**

Swedish KA, Lee EQ, Goldstone SE. The changing picture of high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men: the effects of 10 years of experience performing high-resolution anoscopy. [Dis Colon Rectum. 2011 Aug;54\(8\):1003-7.](#)

**116 - Tanum G**

Tanum G, Stenwig AE, Børmer OP, Tveit KM. Carcinoembryonic antigen in anal carcinoma. [Acta Oncol. 1992;31\(3\):333-5.](#)

**117 - Tarantino D**

Tarantino D, Bernstein MA. Endoanal ultrasound in the staging and management of squamous-cell carcinoma of the anal canal: potential implications of a new ultrasound staging system. [Dis. Colon Rectum. 2002. 45. 16-22.](#)

**118 - Trautmann TG**

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.](#)

**119 - Van Lieshout A**

Van Lieshout A, Pronk A. Steeds meer anuscarcinomen in Nederland. [Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1163.](#)

**120 - Vercellino L**

Vercellino L, Montravers F, de Parades V, Huchet V, Kerrou K, Bauer P, et al. Impact of FDG PET/CT in the staging and the follow-up of anal carcinoma. [Int J Colorectal Dis. 2011 Feb;26\(2\):201-10.](#)

**121 - Vliegen RF**

Vliegen RF, Beets GL, von Meyenfeldt MF, Kessels AG, Lemaire EE, van Engelshoven JM, Beets-Tan RG. Rectal cancer: MR imaging in local staging – is gadolinium-based contrast material helpful? [Radiology 2005. 234. 179-88.](#)

**122 - Vuong T**

Vuong T, Devic S, Belliveau P, Muanza T, Hegyi G. Contribution of conformal therapy in the treatment of anal canal carcinoma with combined chemotherapy and radiotherapy; results of a phase II study. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jul 1;56\(3\):823-31.](#)

**123 - Watson AJ**

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.](#)

**124 - Weber DC**

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.](#)

**125 - Welton ML**

Welton ML, Lambert R, Bosman FT. Tumours of the anal canal. In: WHO classification of tumours of the digestive system (4th Ed) Bosman FT, Carneiro F, Rhaban R, Theise N Eds. IARC, Lyon, 2010; 184-193

**126 - Widder J**

Widder J, Kastenberger R, Fercher E, Schmid R, Langendijk JA, Dobrowsky W et al. Radiation dose associated with local control in advanced anal cancer; retrospective analysis of 129 patients. *Radiother. Oncol.* 2008, 87, 367-375.

**127 - Wieland U**

Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, et al. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol.* 2006;142:1438-44.

**128 - Wilkin T**

Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and immunogenicity of the

quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis.* 2010 Oct 15;202(8):1246-53.

129 - Williams GT

Williams GT, Talbot IC Anal carcinoma a histological review. *Histopathology* 1999;25:507-16.

130 - Winton E

Winton E, Heriot AG, Hicks RJ, Hogg A, Leong T, Fay M, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer.* 2009;100:693-700.

131 - Wright JL

Wright JL, Patil SM, Temple LKF, Minsky BD, Slatz LB, Goodman KA. Squamous cell carcinoma of the anal canal: patterns and predictors of failure and implications for intensity-modulated radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:1064-72.

132 - Wright JL

Wright JL, Gollub MJ, Weiser MR, Saltz LB, Wong WD, Paty PB, et al: Surgery and high-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent squamous-cell carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 2011; 54:1090-7.

133 - Zagar TM

Zagar TM, Willett CG, Czito BG. Intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: toxicity versus outcomes. [Oncology, 2010, 24 \(9\), 815-23, 828.](#)

134 - Anal Cancer Trial Working Party

UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party 1996

# Bijlagen

## 1. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines. De patiëntenvereniging is eveneens vertegenwoordigd.

## 2. Leden van de werkgroep

<b>Leden werkgroep richtlijn anuscarcinoom 2011/2012</b>		
Mw. drs. J.C. Beukema	radiotherapeut	UMCG Groningen
Prof. dr. F.T. Bosman	patholoog,	Erasmus MC Rotterdam
Dr. L.G.H. Dewit voorzitter werkgroep	radiotherapeut	NKI-AVL Amsterdam.
Dr. P.G. Doornebosch	chirurg	IJssellandziekenhuis Capelle a/d IJssel
Dr. R.L.H. Jansen	internist-oncoloog	MUMC Maastricht
Mw. A. Ormeling	vertegenwoordiger NFK.	
Mw. J. Pon	vertegenwoordiger NFK	
Prof. dr. J.M. Prins	internist-infectioloog	AMC Amsterdam
Drs. O. Richel	basisarts	AMC Amsterdam
Dr. E.M. van der Snoek	dermato-venereoloog	Erasmus MC Rotterdam
Dr. F.P. Vleggaar	MDL arts	UMCU Utrecht
Dr. R.F.A. Vliegen	radioloog	Atrium MC Heerlen
Dr. W. Vogel	nucleair geneeskundige	NKI-AVL Amsterdam
Prof. dr. J.H.W. de Wilt	chirurg	UMCN Nijmegen

## 3. Onafhankelijkheid werkgroepleden

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. De werkgroepleden hebben dit verklaard door bij aanvang en ten tijde van het autoriseren van de richtlijn een belangenverklaring in te vullen. Deze belangenverklaringen zijn opvraagbaar bij IKNL.

## 4. Betrokken verenigingen

Initiatief: Landelijke werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren

Organisatie: Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Betrokken verenigingen: Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Autoriserende verenigingen:

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)

Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) is gevraagd in te stemmen met de inhoud.

De richtlijn is tot stand gekomen met behulp van financiering door IKNL.

### 5. Uitgangsvragen

<b>Uitgangsvragen</b>
1. Wat zijn de doelgroepen voor een eventueel screeningsprogramma?
2. Screeningsmethoden
2a. Diagnostiek van Anale Intraepitheliale Neoplasie
2b. De waarde van HPV onderzoek
3. Behandeling van Anale Intraepitheliale Neoplasie
4. Advies met betrekking tot AIN screening
5. Moeten patiënten met anuscarcinoom standaard getest worden op HIV?
2. Welke specifieke vragen dienen bij de anamnese minimaal gesteld te worden?
3. Welk stadiërend onderzoek is nodig voor de primaire tumor, de lies en de metastasen op afstand (o.a. cytologie)? (bestaande uit de volgende subvragen:)
a. Wat is de rol van tumormarkers?
b. Wat is de rol van MRI?
c. Wat is de rol van endoechografisch onderzoek?
d. Wat is de rol van FDG-PET?
e. Wat is de rol van schildwachtklieprocedure?
4. Wat is de plaats van curatieve chirurgie in de primaire behandeling van het anuscarcinoom?
5. Welke mogelijkheden biedt radiotherapie in de behandeling van patiënten met anuscarcinoom?
a. Wat is de plaats van stationaire bestraling versus conformatie RT/ IMRT?
b. Wat is de plaats van al dan niet een 'gap' in de radiotherapie?
c. Waar ligt het afkappunt voor radiotherapie dan wel chemoradiotherapie?
d. Welke dosis, techniek en doelvolumen wordt aanbevolen ten aanzien van radiotherapie bij anuscarcinoom?
e. Wat is de plaats van brachytherapie?
4. 5. Welke systemische therapie dient te worden gegeven bij patiënten met gemetastaseerd anuscarcinoom?
5. 6 a. Welke modificaties zijn er in de classificatie van anuscarcinoom?
6 b. Welke minimale eisen worden er gesteld aan het pathologieverslag en welke specifiek voor premaligne en maligne laesies?
7. 7. Wat zijn de therapeutische mogelijkheden bij een lokaal recidief?
8. 8. Wat zijn de therapeutische mogelijkheden bij een regionaal recidief?
6. 9. Wat zijn de therapeutische mogelijkheden bij metastasen op afstand?
7. 10. Wat is de maximale doorlooptijd tussen het tijdstip van diagnose en start behandeling?

### 6. Actualisatie

De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op vijf jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt vanuit IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren toetst daarom jaarlijks de actualiteit van de richtlijn. Het bestuur van deze landelijke werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om de behoefte voor herziening van de huidige richtlijn bij de beroepsgroepen te peilen. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2017 zal een nieuwe multidisciplinaire werkgroep worden geïnstalleerd voor een revisie van de richtlijn.

### 7. Houderchap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

### 8. Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

### 9. Verantwoording

Integraal Kankercentrum Nederland bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod.

Het Integraal Kankercentrum Nederland is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Het Integraal Kankercentrum Nederland werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert het Integraal Kankercentrum Nederland ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- **Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- **Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- **Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- **Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- **Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- **Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

### 10. Lijst van afkortingen

CV-RT	Conventionele radiotherapie
CF-RT	Conformatie radiotherapie
MMC	Mitomycine C
5-FU	5-fluoro-uracil
cisPt	cisplatinum
SISCCA	Superficially invasive squamous cell carcinoma
WGB0	Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst
VRAM	Verticale Rectus Abdominus Muscle
ILKD	Inguinale lymfeklierdissectie
LWGIT	Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
MSM	Mannen die Seks hebben met Mannen
RR	Relatief risico
AIN	Anale Intraepitheliale Neoplasië
LSIL	Laaggradige squameuze intraepitheliale laesie
HSIL	Hooggradige squameuze intraepitheliale laesie (HSIL)
HRA	hoge resolutie anoscopie



HPV	Humaan Papilloma Virus
HIV	Human immunodeficiency virus
NVMDL	Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen
NVRO	Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
NVvH	Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
NVVP	Nederlandse Vereniging voor Pathologie
NVVR	Nederlandse Vereniging voor Radiologie
SCC	Squamous cell carcinoma antigen
CEA	Carcinoembryonaal antigeen
TPA	Tissue plasminogen activator
MRI	Magnetic resonance imaging
EAUS	Endoanale ultrasonografie
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose positron emission tomography
SUV	Standardised uptake value
SWK	Schildwachtklier
IMRT	Intensity-modulated radiotherapie

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: [oncoline@iknl.nl](mailto:oncoline@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Externe links

De website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.