Onkologisk behandling af avanceret anal cancer

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
20.december 2024 (DACG)
Administrativ godkendelse
16. januar 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1.oktober 2026

INDEKSERING
DACG, Anal cancer, Avanceret sygdom, Palliativ behandling

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Litteratur- og evidensgennemgang	Fornyet litteratur gennemgang er foretaget, og nye publikationer tilføjet afsnittet. Der er primært tilført referencer til eksisterende afsnit, og ændret i tekst formuleringerne. Anbefaling 1 og 3 er uændrede. I anbefaling 2 er der tilføjet mDCF.
Referencer	Der er tilføjet 10 referencer.
Litteratursøgning	Den er beskrevet og opdateret. Ved retningslinje internat i november 2024 er der ved CK, ESH, BH, AR og LD foretaget fornyet litteratursøgning siden sidste søgning. ESH har foretaget relevante tilføjelser af 10 publikationer, og revideret teksten.
Litteraturgennemgang	Den er beskrevet og opdateret. ESH har læst nye publikationer og har foretaget relevante tilføjelser af 10 publikationer og revideret teksten.
Høring og godkendelse	Retningslinjen har derefter været i DACG høring forud for endelig godkendelse.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Onkologisk behandling af avanceret anal cancer 2
English summary 2
2. Introduktion 3
Onkologisk behandling af avanceret anal cancer 4
4. Referencer 8
5. Metode 11
6. Monitorering 14
7. Bilag 15
8. Om denne kliniske retningslinje 17

1. Anbefalinger (Quick guide)

Onkologisk behandling af avanceret anal cancer

1. **Patienter med avanceret anal cancer eller ikke-resektabelt recidiv kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med carboplatin og paclitaxel (B)**

2. **Ved resistens efter primær behandling er der ikke evidens for videre behandlingsvalg men behandling med check-point inhibitorer, cisplatin og fluoropyrimidin, mDCF, irinotecan og epidermal vækstfaktor inhibitorer har vist effekt (C)**

3. **Patienter med potentielt resektable metastaser bør vurderes på multidisciplinær team konference med henblik på lokalbehandling (C)**

English summary

1. **Combination therapy with carboplatin and paclitaxel is recommended as first-line therapy for advanced metastatic or inresectable recurrent anal cancer (B)**

2. **The optimal regimen following development of treatment resistance upon primary therapy has not been established, but therapy comprising check-point inhibitors, cisplatin and flouropyrimidin, mDCF, irinotecan and epidermal growth factor receptor inhibitors can be used (C)**

3. **Patients with potentially resectable metastases should be discussed at a multidisciplinary team conference with regard to potential local treatment (C)**

2. Introduktion

Anal cancer (AC) er en relativt sjælden sygdom med ca. 150-180 nye tilfælde årligt i Danmark. Hovedparten af tumorerne er planocellulære karcinomer og er associeret til HPV (Human papilloma virus) -infektion. Den primære behandling består af kemo-stråleterapi og ved manglende komplet remission eller lokoregionalt recidiv vurderes patienterne med henblik på salvagekirurgi. Ved avanceret sygdom forstås inoperabelt, lokalt recidiv eller metastatisk AC. Prognosen for avanceret AC er generelt set dårlig. En opgørelse fra den amerikanske SEER database (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), fra tidsperioden 2008-2014, viser at 13% af patienter, der får konstateret AC, har avanceret sygdom på diagnosetidspunkt. I nogle tilfælde vil kurativ kirurgi være muligt, men en stor andel af patienterne vil gennemgå et palliativt forløb med en 5-års overlevelse på ca. 30 % (https://seer.cancer.gov/statfacts/html - tilgået 4. januar 2019.
Den onkologiske behandling af AC varetages på tre centre i landet: Herlev, Vejle og Århus og kirurgien er centraliseret i Herlev og Århus. Alle patienter, der diagnosticeres med AC, diskuteres på MDT (multidisciplinær team konference).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark for behandling af avanceret anal cancer.

Patientgruppe

Denne retningslinje gælder for avanceret planocellulært karcinom udgået fra anal kanalen og/ eller den anale margin og indbefatter metastaserende sygdom eller in-resektabelt tumor/recidiv i bækkenet.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen, herunder hospitalslæger, hospitalsfysikere, privat praktiserende læger, sygeplejersker og terapeuter.

Onkologisk behandling af avanceret anal cancer

1. **Patienter med avanceret anal cancer eller ikke-resektabelt recidiv kan tilbydes 1. linje kombinationsbehandling med carboplatin og paclitaxel (B)**

2. **Ved resistens efter primær behandling er der ikke evidens for videre behandlingsvalg men behandling med check-point inhibitorer, cisplatin og fluoropyrimidin, mDCF, irinotecan og epidermal vækstfaktor inhibitorer har vist effekt (C)**

3. **Patienter med potentielt resektable metastaser bør vurderes på multidisciplinær team konference med henblik på lokalbehandling (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Den videnskabelige dokumentation for valg af behandling er begrænset til 6 fase II studier herunder et randomiseret, publiceret studie (NCT02051868 - InterAAct.), retrospektive opgørelser og kasuistiske rapporter. På ESMO 2018 præsenterede man den primære opgørelse af det første randomiserede fase II studie for patienter med avanceret AC - InterAAct-studiet, der er publiceret i 2020(1) [2b]. Studiet er et randomiseret internationalt, fase II studie, hvor man sammenlignede cisplatin (60 mg/m^2 D1) og 5-Fluorouracil (FU) (1000 mg/m^2 D1-4 q=21) med carboplatin (AUC5 D1) og paclitaxel (80 mg/m^2 D1,8 og 15 q28) som 1. linje behandling til patienter med avanceret AC (kun planocellulære karcinomer). Man inkluderede 91 patienter (46 i cisplatin/5-FU armen og 45 i carboplatin/paclitaxel armen). Der var ingen forskel i respons rate (RR) eller progressions-fri overlevelse (PFS). Man fandt dog en signifikant forskel i overall survival (OS) på 20 måneder i carboplatin/paclitaxel armen vs. 12.3 måneder i cisplatin/5-FU armen. Forekomsten af bivirkninger var lavest ved behandling med carboplatin/paclitaxel, hvor man registrerede serious adverse events (SAE) hos 36% af patienterne mod 62% ved behandling med cisplatin/5-FU.
Et retrospektivt studie fra 2014 har ligeledes vist effekt af carboplatin/paclitaxel. Atten patienter blev inkluderet, og man fandt en RR på 53%, 3 patienter med komplet respons (CR), og en median OS på 12.2 mdr. I artiklen diskuteres, at regimet synes at være mindre effektivt, når det anvendes som 2. og 3. linje behandling (2) [2c].
Et større retrospektivt studie på 77 patienter med metastatisk AC er publiceret fra en kohorte behandlet på M.D. Andersen. Toogfyrre patienter modtog cisplatin/5-FU, og 24 patienter modtog carboplatin/paclitaxel. Man så bedre RR i gruppen behandlet med cisplatin/5-FU (57% vs. 33%) (3) [2b].
I 2013 blev de første resultater af regimet DCF (docetaxel, cisplatin og 5-FU) til avanceret AC publiceret. Data var fra 8 patienter og man fandt høj CR (50%) samt langvarende respons. Patienterne indgik i Epitopes-HPV01, et prospectivt fransk cohorte forsøg (4)[2b].
I 2018 blev resultaterne af et fransk prospektivt, fase 2 studie Epitopes-HPV02 publiceret, med data fra 69 patienter med metastatisk AC. Patienterne modtog enten standard 6 serier DCF (75 mg/m^2 docetaxel og 75 mg/m^2 cisplatin dag 1 og 750 mg/m^2 per dag af fluorouracil i 5 dage, hver 3.uge) eller 8 serier modificeret DCF (40 mg/m^2 docetaxel og 40 mg/m^2 cisplatin på dag 1 og 1200 mg/m^2 per dag af fluorouracil i 2 dage, hver 2. uge), som første linje behandling ved avanceret AC. Standard og modificeret DCF (mDCF) havde RR på 83% vs 89% og en median PFS på 11 måneder i begge grupper. Man konkluderede, at det modificerede regime

var effektivt med langvarigt respons og havde en acceptabel bivirkningsprofil, hvorimod standardregimet var for toksisk (5) [2b].
I 2020 blev en poolet analyse af Epitopes-HPV01 og Epitopes-HPV02 publiceret, data for i alt 115 patienter. Man fandt en median PFS på 12.2 mdr for samtlige 115 patienter (11.0 mdr i -HPV02 og 14.6 mdr i -HPV01). Den mediane OS var 39.2 mdr i -HPV02 og 61.1 mdr i -HPV01. RR var poolet 87.7 % (90,9% i -HPV02 og 83.3 % i -HPV01) med CR poolet 40.3% (45.5% for -HPV02 og 33.3% for -HPV01). Der var ingen forskel i OS mellem standard DCF og mDCF, For hele populationen var der en 5-års PFS på 25.5% og 5 års OS på 44.4%. Ingen behandlingsrelaterede dødsfald. Konklusionen var at de opdaterede resultater for Epitopes-HPV01 og 02 samt den poolede analyse bekræftede mDCF som en standard behandling for patienter med avanceret AC (6)[2b].

Behandling med platinholdigt kemoterapeutikum, 5-FU, mitomycin eller paclitaxel er yderligere dokumenteret i flere retrospektive studier,(7–14) [4, 2c, 5, 2b] samt i mindre grad irinotecan, adriamycin og ifosfamid alene eller i kombination med platin (15–18) [4, 2b]. I en dansk retrospektiv opgørelse af triplet kemoterapi med Cisplatin, Ifosfamid og 5-FU givet til 48 patienter i perioden 2003-2019 var RR 39.6%, CR 6.3%, median PFS 7.2 måneder og median OS = 13.3 måneder (19)[4].
I 2022 blev data for 2. linje behandling af patienter i Epitopes-HPV01 og Epitopes-HPV02 protokollerne publiceret. Man fandt 2 linje behandling (immunterapi med anti-PD/L1 eller kemoterapi) var effektiv og i tilfælde af oligometastatisk progression var ablativ behandling en mulighed (20)[2b].
En lille andel af patienter med godt respons på kemoterapi eller med mulighed for metastasekirurgi kan blive langtidsoverlevere. I en opgørelse fra M.D. Andersen (3)[2b] kunne man dokumentere, at der var en stor overlevelsesgevinst for de patienter, der gennemgik multimodal behandling. Nyere studier bekræfter dette (21,22)[2b, 2c]. I en opgørelse fra USA (periode mellem 2008-2022) rapporteres outcome efter lever resektion af metastatisk AC. Der er en median overlevelse på 32.2 måneder, 5 års OS på 50%, median recidiv fri overlevelse på 7.7 mdr og 5 års recidiv fri overlevelse på 30% (23)[4]. En positiv gevinst af stråleterapi mod primær tumor i bækkenet i tilfælde med metastatisk spredning er foreslået ud fra retrospektive studie baseret på den Amerikanske nationale Cancer Database, NCDB, publiceret i 2019 (24,25)[2c]. Derfor bør patienter med begrænset tumorbyrde/oligometastatisk sygdom drøftes på MDT.

Targeteret behandling

Biologiske antistoffer

Mutationer i RAt Sarcoma virus (RAS) familien findes sjældent i planocellulære karcinomer i anal kanalen. Man ser dog ofte overekspression af epidermal growth factor receptor (EGFR) ved disse tumorer (80-100%) (26,27)[3b, 2c]. Flere studier har derfor undersøgt effekten af EGFR-antistoffer oftest i kombination med kemoterapi. Studierne har været små og effekten af EGFR-antistoffer er usikker. Patienterne er inkluderet i perioden 2006-2018. I et nyligt publiceret studie forligger data for mutations status på 16 patienter, herunder fund af PIK3CA mutations, men er ikke tilgængelige for de øvrige studier (16,28–30)[4, 2b]. I 2023 kom der fransk retrospektiv opgørelse af 33 patienter som havde fået behandling med FOLFIRI og Cetuximab og som havde progredieret på mindst en behandlingslinje. RR var 30 %, median PFS på 5.5 måneder og median OS på 13.7 måneder (31)[4].
I det italienske CARACAS studiet (fase 2 studie) blev 60 patienter randomiseret mellem arm A: avelumab (PD-L1 hæmmer) eller arm B: avelumab plus Cetuximab (EGFR hæmmer). Patienterne havde modtaget minimum

1 linje behandling inden inklusion. ORR var 10 % vs 17 %, median PFS var 2.0 måneder vs 3.9 måneder og OS var 13.9 måneder i arm A versus 7.8 måneder i arm B (32)[2b].

Immunterapi
Idet der er en stærk sammenhæng mellem tidligere/latent HPV-infektion og udvikling af AC, er det nærliggende at antage at disse tumorer kan være immunogene og dermed følsomme for immunterapi.

Pembrolizumab:
KEYNOTE-028 var et fase Ib studie, hvor man inkluderede 43 patienter med avanceret AC og programmed death ligand (PD-L) ekspression >1%. Patienterne blev behandlet med pembrolizumab og man observerede en RR på 17 %. Ti (42%) patienter opnåede stabil sygdom (SD), og der var en samlet median OS på 9.3 mdr. Behandlingen var vel tolereret, men studiet var ikke statistisk designet til at vurdere effektiviteten (33)[2b].
I KEYNOTE-158, et globalt fase II studie, inkluderede man 112 patienter med avanceret AC som var progredieret eller ikke kunne tåle standard behandling. Patienterne fik Pembrolizumab og man fandt RR på 15 % for patienter med PD-L1-positive tumorer og 3 % for patienter med PD-L1-negative tumorer. 18 % af patienterne havde grad 3-4 bivirkninger, ingen behandlingsrelaterede dødsfald. Den mediane PFS var 2.1 måned og OS 11.9 måneder (34)[2b].

Nivolumab:
I et multicenter studie fra USA – NCI 9673, undersøgte man effekten af nivolumab monoterapi hos 37 patienter med metastatisk AC. Det primære endepunkt var RR. To patienter opnåede CR og man så en RR på 24 %, og den mediane OS var 11.5 mdr. (35)[2b].

Retifanlimab:
Retifanlimab (INCMGA00012), et PD-1 antistof blev undersøgt i et fase 2 studie POD1UM-202. Der blev inkluderet 94 patienter med avanceret AC. ORR var 13.8 %, median PFS var 2.3 måneder og OS var 10.1 måneder (36)[2b].

Atezolizumab:
SCARCE studiet undersøgte en PD-1 hæmmer atezolizumab i kombination med kemoterapi som 1.linje behandling ved avanceret AC. I dette randomiserede fase II studie, blev 97 patienter randomiseret 1:2 til mDCF eller mDCF plus atezolizumab. Der var ingen forskel i outcome. RR var 74.6 % vs 78.1 %, 12 måneder PFS var 44.2 % vs 43.2 % og 12 mdr OS var 77.7 % vs 80.8 % med mDCF vs mDCF og atezolizumab (37)[2b].

Patientværdier og – præferencer
Baseret på klinisk erfaring vurderes det at systemisk behandling ved avanceret AC i nogen grad er følsom for patientværdier og præferencer idet evidensen for gavnlig effekt er lav.

Rationale

På grund af sygdommens forholdsmæssige sjældne natur er der hidtil kun foretaget få evidens genererende studier, og dermed kun spinkelt grundlag for beslutninger vedrørende optimale behandlingsmuligheder for avanceret AC efter første linje kemoterapi.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen specielle tilføjelser.

4. Referencer

1. Rao S, Sclafani F, Eng C, Adams RA, Guren MG, Sebag-Montefiore D, et al. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAAct. J Clin Oncol. 2020 Aug 1;38(22):2510–8. **[2b]**
2. Kim R, Byer J, Fulp WJ, Mahipal A, Dinwoodie W, Shibata D. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. Oncology. 2014;87(2):125–32. **[2c]**
3. Eng C, Chang GJ, You YN, Das P, Rodriguez-Bigas M, Xing Y, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Oncotarget. 2014 Nov 30;5(22):11133–42. **[2b]**
4. Kim S, Jary M, Mansi L, Benzidane B, Cazorla A, Demarchi M, et al. DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. Ann Oncol. 2013 Dec;24(12):3045–50. **[2b]**
5. Kim S, François E, André T, Samalin E, Jary M, El Hajbi F, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018 Aug;19(8):1094–106. **[2b]**
6. Kim S, Meurisse A, Spehner L, Stouvenot M, François E, Buecher B, et al. Pooled analysis of 115 patients from updated data of Epitopes-HPV01 and Epitopes-HPV02 studies in first-line advanced anal squamous cell carcinoma. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920975356. **[2b]**
7. Abbas A, Nehme E, Fakih M. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. Anticancer Res. 2011 Dec;31(12):4637–40. **[4]**
8. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, et al. [5-fluorouracile and cisplatinum combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. Bull Cancer. 1999 Oct;86(10):861–5. **[2c]**
9. Tanum G. Treatment of Relapsing Anal Carcinoma. Acta Oncol (Madr). 1993 Jan 8;32(1):33–5. **[5]**
10. Greenall MJ, Magill GB, Quan SH, DeCosse JJ. Recurrent epidermoid cancer of the anus. Cancer. 1986 Apr 1;57(7):1437–41. **[2c]**
11. Hainsworth JD, Burris HA, Meluch AA, Baker MN, Morrissey LH, Greco FA. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas: results of a Phase II trial. Cancer. 2001 Aug 1;92(3):642–9. **[2b]**
12. Saint A, Evesque L, Falk AT, Cavaglione G, Montagne L, Benezery K, et al. Mitomycin and 5-fluorouracil for second-line treatment of metastatic squamous cell carcinomas of the anal canal. Cancer Med. 2019 Nov;8(16):6853–9. **[2c]**
13. Sclafani F, Morano F, Cunningham D, Baratelli C, Kalaitzaki E, Watkins D, et al. Platinum-Fluoropyrimidine and Paclitaxel-Based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Anal Cancer Patients. Oncologist. 2017 Apr;22(4):402–8. **[2c]**
14. Truelsen CG, Serup-Hansen E, Storm KS, Havelund BM, Kronborg CS, Spindler KLG. Nonplatinum-based therapy with Paclitaxel and Capecitabine for advanced squamous cell

carcinomas of the anal canal: A population-based Danish anal cancer group study. Cancer Med. 2021 May;10(10):3224–30. **[2]**
15. Golub D V, Civelek AC, Sharma VR. A regimen of taxol, Ifosfamide, and platinum for recurrent advanced squamous cell cancer of the anal canal. Chemother Res Pract. 2011;2011:163736. **[4]**
16. Grifaichi F, Padovani A, Romeo F, Trinca C, Moscetti L, Cortesi E. Response of metastatic epidermoid anal cancer to single agent irinotecan: a case report. Tumori. 2001;87(1):58–9. **[4]**
17. Jhawer M, Mani S, Lefkopoulou M, Hahn RG, Harris J, Catalano PJ, et al. Phase II study of mitomycin-C, adriamycin, cisplatin (MAP) and Bleomycin-CCNU in patients with advanced cancer of the anal canal: An eastern cooperative oncology group study E7282. Invest New Drugs. 2006 Sep;24(5):447–54. **[2b]**
18. Khawandanah M, Baxley A, Pant S. Recurrent metastatic anal cancer treated with modified paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin and third-line mitomycin/cetuximab. J Oncol Pharm Pract. 2015 Jun;21(3):232–7. **[4]**
19. Jakobsen A. Triplet Chemotherapy with Cisplatin, Ifosfamide and 5-Fluorouracil in Advanced Anal Cancer. A Population Based Retrospective Analysis from the Danish Anal Cancer Group. International Journal of Clinical Studies and Medical Case Reports. 2021 Jul 16;11(2). **[4]**
20. Stouvenot M, Meurisse A, Saint A, Buecher B, André T, Samalin E, et al. Second-line treatment after docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinomas of the anus. Pooled analysis of prospective Epitopes-HPV01 and Epitopes-HPV02 studies. Eur J Cancer. 2022 Feb;162:138–47. **[2b]**
21. Evesque L, Benezery K, Follana P, Tuan Falk A, Doyen J, Reure J, et al. Multimodal Therapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anus With Distant Metastasis: A Single-Institution Experience. Dis Colon Rectum. 2017 Aug;60(8):785–91. **[2b]**
22. Goldner M, Platoff R, Betances A, De Leo N, Gaughan J, Hageboutros A, et al. Role of metastasectomy for liver metastasis in stage IV anal cancer. Am J Surg. 2021 Apr;221(4):832–8. **[2c]**
23. Lo WM, Dogeas E, Etherington MS, Ferrone C, Nebbia M, Cleary S, et al. Long-term overall survival in patients undergoing liver resection for metastatic anal squamous cell carcinoma. J Surg Oncol. 2024 Mar;129(3):568–73. **[4]**
24. Abdelazim YA, Rushing CN, Palta M, Willett CG, Czito BG. Role of pelvic chemoradiation therapy in patients with initially metastatic anal canal cancer: A National Cancer Database review. Cancer. 2019 Jun 15;125(12):2115–22. **[2c]**
25. Wang Y, Yu X, Zhao N, Wang J, Lin C, Izaguirre EW, et al. Definitive Pelvic Radiotherapy and Survival of Patients With Newly Diagnosed Metastatic Anal Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Jan;17(1):29–37. **[2c]**
26. Lê LH, Chetty R, Moore MJ. Epidermal growth factor receptor expression in anal canal carcinoma. Am J Clin Pathol. 2005 Jul;124(1):20–3. **[3b]**
27. Serup-Hansen E, Linnemann D, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. KRAS and BRAF mutations in anal carcinoma. APMIS. 2015 Jan;123(1):53–9. **[2c]**
28. Barmettler H, Komminoth P, Schmid M, Duerr D. Efficacy of Cetuximab in Combination with FOLFIRI in a Patient with KRAS Wild-Type Metastatic Anal Cancer. Case Rep Oncol. 2012 May;5(2):428–33. **[4]**

29. Rogers JE, Jácome AAA, Ohinata A, Wolff R, Morris VK, Johnson B, et al. Outcomes with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic and recurrent anal squamous cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2020 Oct;20(10):901–8. **[2b]**
30. Rogers JE, Ohinata A, Silva NN, Mehdizadeh A, Eng C. Epidermal growth factor receptor inhibition in metastatic anal cancer. Anticancer Drugs. 2016 Sep;27(8):804–8. **[4]**
31. Valery M, Cervantes B, Smolenschi C, Boilève A, Boige V, Malka D, et al. Efficacy and tolerance of cetuximab in combination with 5 FU plus irinotecan based chemotherapy in metastatic squamous cell anal carcinoma. Dig Liver Dis. 2023 Mar;55(3):407–11. **[4]**
32. Lonardi S, Prete AA, Morano F, Messina M, Formica V, Corsi DC, et al. Randomized phase II trial of avelumab alone or in combination with cetuximab for patients with previously treated, locally advanced, or metastatic squamous cell anal carcinoma: the CARACAS study. J Immunother Cancer. 2021 Nov;9(11). **[2b]**
33. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, Pishvaian MJ, van Brummelen EMJ, Cohen RB, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. Ann Oncol. 2017 May 1;28(5):1036–41. **[2b]**
34. Marabelle A, Cassier PA, Fakih M, Kao S, Nielsen D, Italiano A, et al. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: results from the non-randomised, multicohort, multicentre, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 May;7(5):446–54. **[2b]**
35. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017 Apr;18(4):446–53. **[2b]**
36. Rao S, Anandappa G, Capdevila J, Dahan L, Evesque L, Kim S, et al. A phase II study of retifanlimab (INCMGA00012) in patients with squamous carcinoma of the anal canal who have progressed following platinum-based chemotherapy (POD1UM-202). ESMO Open. 2022 Aug;7(4):100529. **[2b]**
37. Kim S, Ghiringhelli F, de la Fouchardière C, Evesque L, Smith D, Badet N, et al. Atezolizumab plus modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil as first-line treatment for advanced anal cancer (SCARCE C17-02 PRODIGE 60): a randomised, non-comparative, phase 2 study. Lancet Oncol. 2024 Apr;25(4):518–28. **[2b]**

5. Metode

Repræsentanter fra de 3 behandlende onkologiske afdelinger under DACG har udarbejdet retningslinjen, med afsæt i Retningslinjesekretariatets vejledninger og metoder. En overordnet litteraturgennemgang er foretaget i fællesskab blandt deltagende onkologer på retningslinjeinternatet oktober 2018 som nedenfor beskrevet. En repræsentant fra hver behandlende onkologiske afdeling har foretaget søgning med henblik på at identificere resultater for behandling af avanceret anal cancer, og referencelisten er gennemgået i fællesskab.

Retningslinjen er revideret i december 2021 og november/december 2024.

Litteratursøgning

Litteratursøgningen er gennemført ved anvendelse af PubMed.
Der er primært foretaget en bred søgning med: ”Anus neoplasms” [Mesh] and ”advanced”, tillagt filtre: ”English”, ”periode 1/1-1970 – 4/1-2019” og ”humans” hvilket producerede et søgeresultat på 274 publikationer.

Supplerende søgning foretaget d. 3/12 2021 - søgning med Mesh termer ”Anus neoplasms and advanced” [Mesh] og Mesh termer ”Anus neoplasms and metastatic” [Mesh] tillagt Filtre: English, periode 1/1 2019 – 3/12 2021 hvilket producerede et søgeresultat på 79 og 54 publikationer.

Supplerende søgning foretaget d. 5/11 2024 - søgning med Mesh termer ”Anus neoplasms and advanced” [Mesh] og Mesh termer ”Anus neoplasms and metastatic” [Mesh] tillagt Filtre: Humans, English, periode 3/12 2021 – 5/11 2021 hvilket producerede et søgeresultat på samlet 303 hits. Alle hits er gennemset og herefter udvalgt 26 abstracts som efterfølgende er gennemlæst og slutteligt er der tilføjet 10 publikationer i retningslinjen.

Litteraturgennemgang

Efter frasortering på baggrund af overskrift og abstracts blev der herefter gennemgået 15 publikationer. Herudover er eksisterende guidelines gennemgået (NCCN, ESMO samt svenske og norske guidelines) samt seneste reviews.

I alt blev der identificeret 5 ikke-randomiserede, prospektive fase II studier og en række retrospektive opgørelser. Følgelig har flere af afsnittene karakter af narrative gennemgange baseret på retrospektive opgørelser, og konsensus beslutninger baseret på ekspertvurderinger i gruppens medlemmer.

Ved supplerende søgning d. 3/12 2021 gennemgås alle titler og på baggrund heraf gennemlæses 11 abstract. Af disse udvælges 8 publikationer til inkludering i retningslinjen.

Ved supplerende søgning d. 5/11 2024 gennemgås alle titler og på baggrund heraf gennemlæses 26 abstract. Af disse udvælges 10 publikationer til inkludering i retningslinjen.

Formulering af anbefalinger

Ved retningslinjeinternatet i oktober 2018, der blev afholdt med formål at gennemgå retningslinjer for onkologisk behandling af AC, blev der af medlemmerne (BH, MF, CK, ESH og KGS) gennemgået afsnittet om behandling af avanceret AC. Ved internatet blev anbefalingerne formuleret, og retningslinjer fra Danmark, Norge, Sverige og England blev dernæst gennemgået og diskuteret ved et multidisciplinært Nordisk Symposium for AC i november 2018. KGS har derefter gennemlæst og struktureret retningslinjen mhp. initial gennemgang ved retningslinjesekretariatet hos RKKP, og derefter høring i DACG forud for endelige generelle godkendelse.

Retningslinjen er overordnet blevet diskuteret på retningslinjeinternat 5/11 24. Anbefaling 1og 3 er uændret i formulering og der er tilføjet mDCF i anbefaling 2.

Interessentinvolvering

Denne første udgave af retningslinjer for behandling af AC er ikke gennemgået med interessegrupper, men diskuteret med internationale eksperter.

Høring

Medlemmerne af DACG fra de onkologiske afdelinger har stået for udformningen og review af retningslinjen version 1.0.

- Karen-Lise Garm Spindler, Professor, Overlæge, ph.d., Kræftafdelingen, AUH.
- Camilla Kronborg, Afdelingslæge, ph.d., Kræftafdelingen, AUH.
- Eva Serup-Hansen, Overlæge, ph.d., Onkologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Mette Felter, Afdelingslæge, Onkologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Birgitte Havelund, Afdelingslæge, ph.d., Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus.
- Henrik Jensen, Overlæge, Lektor, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus.
- John Ploeen, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus.

Har alle gennemgået, kommenteret og godkendt den primære retningslinje version 1.0.

- Karen-Lise Garm Spindler, Professor, Overlæge, ph.d., Kræftafdelingen, AUH.
- Camilla Kronborg, Overlæge, ph.d., Dansk Center for Partikelterapi, AUH.
- Eva Serup-Hansen, Overlæge, ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Birgitte Havelund, Overlæge, ph.d., Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus.

Har alle gennemgået den opdaterede retningslinje version 2.0 i december 2021.

Dernæst har retningslinjen været i høring hos DACGs ca. 20 medlemmer, og derefter endelig godkendt af RKKP.

Forfattere til version 3.0

- Eva Serup-Hansen, Overlæge, ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Karen-Lise Garm Spindler, Professor, Overlæge, ph.d., Kræftafdelingen, AUH.
- Camilla Kronborg, Overlæge, ph.d., Dansk Center for Partikelterapi, AUH.
- Birgitte Havelund, Overlæge, ph.d., Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus.
- Anne Ramlov, Afdelingslæge, ph.d., Kræftafdelingen, AUH.
- Laura Diness, Afdelingslæge, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital.

Retningslinjen været i høring i DACG, og derefter endelig godkendt af RKKP.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er fagligt godkendt af DACG.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne forventes ikke at udløse en betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

På grund af sygdommens relativt sjældne natur er evidensgrundlaget for behandling af avanceret AC sparsomt, og der er behov for multidisciplinært og internationalt samarbejde for at generere data, der er statistisk solide for videre udvikling og forbedring af behandlingen. Der er ved gennemgang af litteraturen og ved det multidisciplinære symposium for behandling af AC, NOAC 2018, og efterfølgende internationale møder, IMACC 2021 og 2023 identificeret en række relevante områder med behov for støttet forskningsaktivitet. Disse indbefatter blandt andet valg af systemisk behandling ved avanceret sygdom, og vigtigheden af at deltage i internationale samarbejder og kliniske afprøvninger af behandlingsregimer.

Forfattere og habilitet

- Eva Serup-Hansen, onkologi, overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Karen-Lise Garm Spindler, onkologi, professor, overlæge, Kræftafdelingen, Århus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Camilla Kronborg, onkologi, overlæge, Dansk Center for Partikelterapi, Århus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Birgitte Mayland Havelund, onkologi, overlæge, Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus. Ingen interessekonflikter.

- Anne Ramlov, onkologi, afdelingslæge, Kræftafdelingen, Århus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Laura Diness, onkologi, afdelingslæge, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres i regi af DACG.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer, Plan for audit og feedback

Der foreligger endnu ikke en national database platform, og monitoreringsplan vil først blive iværksat når denne er oprettet.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 2.0

Revionsperioden er udskudt til april 2024, hvorfor revisionsdato, administrativ godkendelsesdato samt versionsnummer er opdateret.

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Litteratur- og evidensgennemgang	Fornyet litteratur gennemgang er foretaget, og nye publikationer tilføjet afsnittet. Der er primært tilført referencer til eksisterende afsnit, og ændret minimalt i tekst formuleringerne. Anbefalinger er vurderet gældende.
Referencer	Der er tilføjet 8 referencer.
Litteratursøgning	Den er beskrevet og opdateret. Ved retningslinje internat i december 2021 er der foretaget fornyet gennemgang af litteraturen siden sidste søgning ved KGS, ESH, CK og BH. KGS har foretaget relevante tilføjelser af 8 publikationer, og revideret teksten.
Litteraturgennemgang	Den er beskrevet og opdateret. Ved retningslinje internat i december 2021 er der foretaget fornyet gennemgang af litteraturen siden sidste søgning ved KGS, ESH, CK og BH. KGS har foretaget relevante tilføjelser af 8 publikationer, og revideret teksten.
Høring og godkendelse	Retningslinjen har derefter været i DACG høring forud for endelig godkendelse. KGS har oversat retningslinjen til Engelsk, og der er foretaget review ved International ekspert.

Bilag 2 - Søgestrategi

Litteratursøgningen er gennemført ved anvendelse af PubMed.
Der er primært foretaget en bred søgning med: ”Anus neoplasms” [Mesh] and ”advanced”, tillagt filtre: ”English”, ”periode 1/1-1970 – 4/1-2019” og ”humans” hvilket producerede et søgeresultat på 274 publikationer.

Efter frasortering på baggrund af overskrift og abstracts blev der herefter gennemgået 15 publikationer. Herudover er eksisterende guidelines gennemgået (NCCN, ESMO samt svenske og norske guidelines) samt seneste Reviews.

I alt blev der identificeret 5 ikke-randomiseret, prospektive fase II studie og en række retrospektive opgørelser. Følgelig har flere af afsnittene karakter af narrative gennemgange baseret på retrospektive opgørelser, og konsensus beslutninger baseret på ekspertvurderinger i gruppens medlemmer.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.