

Метастатический рак анального канала: возможности химиотерапии и перспективы

Цитирование: Федянин М. Ю. Метастатический рак анального канала: возможности химиотерапии и перспективы // Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4, спецвыпуск 1. С. — 14–19.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-14-19

Резюме

У 80–95% больных плоскоклеточный рак анального канала диагностируется в виде ранней или местно-распространенной стадии. Метастатическая болезнь выявляется только у 5–15 больных на момент постановки диагноза и 10–20% метастазы разовьются после окончания первичного химиолучевого лечения. В связи с этим, а также редкостью патологии доказательной базы по выбору системной терапии при метастазах рака анального канала в литературе крайне мало. В данном обзоре литературы мы разберём современные стандарты лечения метастатического плоскоклеточного рака анального канала и результаты исследований последних лет по введению в схемы лечения препаратов нового класса — таргетной терапии и иммунотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак анального канала, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Федянин Михаил Юрьевич — к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России. г. Москва, e-mail: fedianinmu@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Только 12% больных на момент диагностирования болезни имеют отдаленные метастазы. В случае ранних стадий болезни метастазирование в дальнейшем разовьется еще у 10–20% пациентов [1,2]. Наиболее часто метастазами поражаются печень, реже — легкие, лимфатические узлы, брюшина и кости. Описаны метастазы рака анального канала в головной мозг [3]. Большинство лечебных опций при метастатической болезни в литературе представляют собой небольшие исследования или, вообще серии или единичные клинические наблюдения.

В ситуациях первичного диагностирования метастатического анального рака для определения тактики лечения рекомендуется проводить междисциплинарные консилиумы с участием лучевых терапевтов, хирургов, химиотерапевтов. Это необходимо в связи с определением лечебного воздействия не только на отдаленные метастазы, но и на первичную опухоль, которая зачастую в данных ситуациях носит симптомный характер.

Учитывая редкость патологии, обычно химиотерапевтические режимы эффективны при других плоскоклеточных раках (шейка матки, легкое), экстраполируют и на пациентов раком анального канала. Попытаемся разобраться какие режимы лечения можно применять у такой экзотической группы больных.

СТАНДАРТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В международных рекомендациях можно встретить ссылку на применение только комбинации цисплатина и фторпиримидинов при метастатическом раке анального канала [4]. Данный режим химиотерапии рассматривается при прогрессировании после лучевой терапии на фоне митомицина и фторурацила. Наиболее крупные исследования с данной

комбинацией включают 18–19 больных, показывая частоту достижения объективного эффекта со стороны проявлений болезни в 65% [5, 6]. Рекомендуемые дозы: цисплатин 100 мг/м² в/в капельно 2 день, 5-фторурацил 1000 мг/м² в сутки в виде непрерывной в/в инфузии 1–5 дни 1 раз в 4 недели. В среднем удается провести 4 курса терапии. В исследовании Ajani с соавторами у 2 из 3 пациентов, которым проводилась терапия фторпиримидинами и цисплатином, прогрессирование болезни не наблюдалось в течение более 17 месяцев [7]. При ретроспективном анализе опыта лечения больных метастатическим раком анального канала в госпитале MD Anderson, 53 пациентам назначалась химиотерапия с включением препаратов платины. Среднее число курсов лечения составило 3 цикла. При медиане наблюдения 18 месяцев медиана выживаемости без прогрессирования составила 19 недель, а продолжительности жизни — 38 месяцев [8]. Чаще всего среди токсических реакций на данном режиме химиотерапии встречаются: мукозиты, тошнота, рвота, диарея, нейтропения, периферическая полинейропатия и электролитные расстройства [9].

Учитывая, что в двух небольших исследованиях II фазы показана возможность замены инфузии 5-фторурацила в схеме Negro на капецитабин [10, 11]. То такой подход, думается, оправдан и при метастатической болезни. При назначении химиотерапии, следует помнить, что предшествующее облучение, а также, инфицирование ВИЧ, будет определять повышенный риск развития тяжелой степени гематологической токсичности [12]. Это требует от химиотерапевта уже с первого курса редуцировать дозы химиопрепаратов, и/или назначать препараты ряда Г-КСФ.

Еще один режим, эффективный при терапии больных плоскоклеточным раком легкого и раком шейки матки — комбинация паклитаксела и препаратов платины. Однако эффективность данной схемы при раке анального канала

остается не до конца изученной. В 2014 году были опубликованы результаты применения сочетания паклитаксела и карбоплатина у 14 больных метастатическим раком анального канала. Среднее число курсов терапии составило 4. Частота объективных эффектов — 62%, при этом полный эффект был зарегистрирован у 2 больных. У 3 пациентов развились явления периферической полнейропатии 3 степени, а инфекционные осложнения и гематологическая токсичность 3 степени отмечены 3 и 4 больных, соответственно, еще у 1 пациента отмечена диарея 3 степени выраженности. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,6 месяцев, медиана продолжительности жизни — 10,5 месяцев [13].

В монорежиме назначение паклитаксела при метастатическом раке анального канала в 1–2 линии терапии приводит к объективным эффектам у 57–60% больных, в серии пациентов из 5–7 больных [14, 15]. Эффективность другого представителя препаратов таксанового ряда — доцетаксела была изучена у 8 больных в комбинации с цисплатином и фторурацилом. Такой подход привел к полному эффекту у 50% больных, включенных в исследование, при одногодичной общей выживаемости в 62,5% [16].

Hainsworth с соавторами оценил эффективность и токсичность комбинации паклитаксела 200 мг/м² в/в капельно 1 и 22 день, карбоплатина AUC5–6 в 1 и 22 дни и 5-фторурацила 225 мг/м² в сутки в виде непрерывной в/в инфузии 1–36 дни (1 раз в 6 недель, до 4 курсов) у 60 пациентов с плоскоклеточным раком различных локализаций, включая 4 больных раком анального канала. Режим лечения оказался токсичным: ¾ степень гематологических осложнений развилась у 48%, диарея — у 17% и мукозиты — у 28% больных. Однако, частота объективных эффектов составила 90%, при этом полный эффект достигнут у четверти больных, двое из которых имели рак анального канала. Медиана длительности эффекта составила 26 месяцев [17]. Еще один ретроспективный анализ, результаты которого были опубликованы в 2016 году, включил данные по 13 больным. После выявления метастатической болезни двое пациентов не получали системного лечения, семи пациентам были проведены две линии терапии, а четверым только одна линия. В среднем пациенты получили 4,7 курсов. Объективный эффект зарегистрирован у 62% больных, при этом двое пациентов достигли полного эффекта. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,6 месяца, а продолжительности жизни — 10,5 месяцев. Авторы работы отметили, что наиболее эффективной в их практике оказалась комбинация именно карбоплатина и паклитаксела [18].

Добавление ифосфамида в схему паклитаксела и цисплатина реализовалось в достижение объективного эффекта у всех 3 больных, вошедших в анализ [19].

В случае если пациент ранее не получал митомицин, при развитии метастазов можно рассматривать возможность назначения комбинации митомицина с фторпиримидинами [20]. Однако данных по улучшению выживаемости на данном режиме недостаточно, в литературе представлено сообщение, что у 3 из 8 пациентов, назначение митомицина и фторурацила в первой линии терапии привело к уменьшению проявлений опухолевого процесса, уменьшению интенсивности болевого синдрома и улучшению соматического статуса [21].

В 80–90 годы изучалась активность блеомицина, винкалалоидов и доксорубицина при раке анального канала. Так Wikling с соавторами сообщил о достижении объективного ответа у 20% (3/15) больных метастатическим раком анального канала при применении комбинации высоких доз винкристина, блеомицина и метотрексата [22]. Комбинация же митомицина, цисплатина и доксорубицина показала более обнадеживающие результаты — объективный эффект заре-

гистрирован у 60% больных (12/20) в первой линии лечения. В качестве второй линии, двум, не ответившим больным на предыдущий режим химиотерапии, была назначена схема блеомицин с ломустинном. Медиана продолжительности жизни всех больных, включенных в исследование, составила 15 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования — 8 месяцев. Отмечена значительная гематологическая токсичность [23].

Комбинации цисплатина с блеомицином и винбластинном, а также цисплатина, винбластина, доксорубицина и метотрексата привели к развитию объективного эффекта у 5 из 17 и 2 из 7 пациентов соответственно [24].

На вопрос что лучше назначить — цисплатин с фторпиримидинами или паклитаксел с препаратами платины в отсутствие проспективно проведенных сравнительных исследований может ответить ретроспективный анализ, проведенный Eng с соавторами. Исследователи сравнили 3 группы больных метастатическим раком анального канала: 42 пациента получали цисплатин и фторурацил, 24 пациента — паклитаксел и карбоплатин, еще 11 пациентов — другие режимы химиотерапии. Медиана выживаемости без прогрессирования была статистически не значимо выше в группе пациентов, получавших цисплатин с фторурацилом: 8 месяцев против 4 месяцев в группе с паклитакселом. Объективный эффект также был выше в группе с цисплатином и фторурацилом: 57% против 33%. Авторы отметили, что, если тактика ведения пациентов обсуждалась на мультидисциплинарных консилиумах, таким больным чаще удаляли резидуальные метастатические очаги. Именно эти пациенты значимо выигрывали в выживаемости без прогрессирования: 16 месяцев против 5 месяцев, и продолжительности жизни: 53 месяца против 17 месяцев, если проводилась только химиотерапия [25]. В настоящее время проводится проспективное сравнение эффективности режимов цисплатина с фторурацилом и паклитаксела и карбоплатина в рамках рандомизированного исследования II фазы InterAACT (NCT02051868) [26].

При анализе ретроспективного материала за последние 15 лет, Boland с соавторами удалось найти данные по 31 больному метастатическим раком анального канала. Наиболее часто в лечении применялся режим химиотерапии цисплатин и фторурацил — у 24 пациентов, реже — паклитаксел — у 10 больных в монорежиме и у 6 пациентов в виде комбинации с цисплатином, 7 пациентам проводилась терапия с анти-EGFR моноклональными антителами. При этом среднее время терапии на комбинации цисплатина и фторурацила составило 4 месяца, при применении цисплатина с паклитакселом — также 4 месяца, на монотерапии паклитакселом — 2,43 месяца, добавление же анти-EGFR антител привело к среднему времени терапии в 3,4 месяца. При этом медиана продолжительности жизни для всей группы больных составила 44,1 месяцев [27].

Таким образом, если говорить о классической химиотерапии, в арсенале химиотерапевта при метастатическом раке анального канала находятся комбинации препаратов платины с фторпиримидинами или паклитакселом. У пациентов с низким соматическим статусом можно рассмотреть назначение паклитаксела в виде еженедельных введений. При длительно текущей болезни можно иметь в виду менее изученные режимы с доксорубицином, ифосфамидом или блеомицином.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

При изучении молекулярных особенностей образцов плоскоклеточного рака анального канала, зачастую удавалось выявить в клетках опухоли гиперэкспрессию гена EGFR [28, 29]. При этом мутации в генах KRAS или BRAF — события

крайне редкие в клетках рака анального канала [30, 31]. Такая биологическая особенность опухоли заставила исследователей уделить внимание моноклональным антителам к EGFR, особенно в контексте эффективности цетуксимаба при плоскоклеточном раке головы и шеи. Правда, исследования добавления цетуксимаба к химиотерапии при раке анального канала в большинстве своем ограничены работами по химиолучевому воздействию при не метастатических стадиях. Первое исследование по сочетанию цетуксимаба с цисплатином, фторурацилом и лучевой терапией было остановлено досрочно в связи с выраженной токсичностью изучаемого режима (ТЭЛА, лучевые дерматиты, диарея), несмотря на высокую частоту объективных эффектов, наблюдаемую у 95% больных [32]. Аналогичное исследование ACCORD16 также было приостановлено в связи с непереносимой токсичностью [33]. Набор больных еще в одно исследование с цетуксимабом было остановлено в связи с неэффективностью лечения [34]. Несмотря на полученные результаты при изучении цетуксимаба, в 2011 году было инициировано исследование по комбинации панитумумаба, еще одного моноклонального антитела к EGFR, с химиолучевой терапией и консолидирующей химиотерапией при раке анального канала [35], которое в настоящий момент продолжается. Результаты другого исследования комбинации панитумумаба с митомидином и фторурацилом на фоне лучевой терапии были представлены в виде тезисов в 2014 году. В исследование было включено 58 больных, результаты были проанализированы на 36 пациентах: к 24 неделе наблюдения полный эффект зарегистрирован только у 55% больных, у 20% больных выявлено прогрессирование болезни. При этом режим оказался довольно токсичным — осложнения ¾ степени были зарегистрированы у 92% пациентов [36].

Интересные результаты были получены при комбинации цетуксимаба в монорежиме или в комбинации с иринотеканом у небольшой группы больных или в виде клинических случаев с метастатическим плоскоклеточным раком анального канала, в частности при отсутствии мутации в гене KRAS. Так комбинация иринотекана и цетуксимаба привела к развитию объективного эффекта у 3 из 7 больных, и медиане выживаемости без прогрессирования — 6 месяцев [37–40]. Также Barmettler с соавторами сообщил о выраженном эффекте у пациента с диким типом гена KRAS на режиме FOLFIRI+цетуксимаб [41]. Vamba с соавторами, применяя комбинацию панитумумаба на фоне чередования режимов FOLFOX (3 курса), FOLFIRI (3 курса), у пациента с поражением легких, и достиг полного исчезновения метастазов, уменьшения размеров первичной опухоли, что в дальнейшем позволило выполнить органосохранное лечение [42].

Если рассматривать активность антиангиогенной терапии при раке анального канала, особенно в контексте эффективности добавления бевацизумаба к химиотерапии у больных раком шейки матки, следует отметить результаты успешного лечения больного комбинацией FOLFOX с бевацизумабом, правда с гистологическим вариантом — аденокарцинома [43]. Других работ по изучению антиангиогенной терапии при плоскоклеточном раке анального канала в литературе не представлено. Небольшое число проспективных исследований и ограниченность стандартов лечения больных метастатическим раком анального канала, определяет необходимость обратиться к результатам I фаз исследования, где изучаемый препарат или комбинация показывала эффект у больных с данной редкой нозологией.

В клетках плоскоклеточного рака анального канала выявлено повышение содержания фосфорилированной формы AKT, а также высокая экспрессия MDM2 (негативного регулятора

p53). Считается, что активация PIK3CA-AKT-mTOR сигнального пути является важной составляющей канцерогенеза при анальном раке [44]. Активация mTOR реализуется в фосфорилирование субъединицы p70 рибосомальной S6 киназы и 4E-BP1 (eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1). Именно фосфорилирование 4E-BP1 отмечено в опухолевых клетках, инфицированных HPV [45]. Также мутация гена PIK3CA в опухоли встречается у 20% больных раком анального канала [46]. В связи с этим изучение ингибиторов PI3K/mTOR/AKT может быть оправдано при данной онкопатологии. К примеру, в исследовании I фазы препарата GSK2141795 (GSK795) — AKT ингибитор, — частичный эффект был отмечен именно у больного плоскоклеточным раком анального канала [47]. Сочетание PI3K ингибитора и FGFR ингибитора, также оказалось эффективным у 1 пациента [48] (таблица 1). Проводилось изучение эффективности воздействия на механизмы репарации ДНК при раке анального канала. Комбинация ингибитора RAD51 (MP-470) и режимов химиотерапии с включением карбоплатина позволило достигнуть у 1 пациента с заболеванием анального канала частичной регрессии [49]. Сочетание PARP ингибитора с Wee1 ингибитором также привело к развитию объективного эффекта у 1 больного [50]. Описан случай длительной (более 6 месяцев) стабилизации при применении нового деривата камптотецина — ингибитора топоизомеразы I с анти-HIF1 α активностью [51] (таблица 1). Препарат дасатиниб рассматривался, как средство преодоления резистентности к гемцитабину путем ингибирования тирозинкиназ рецепторов семейства SRC [52, 53]. Гемцитабин же является еще одним химиопрепаратом, эффективным при плоскоклеточных раках. При изучении в рамках I фазы токсичности режима дасатиниба и гемцитабина, из 47 человек у 5 наблюдалась длительная (более 6 месяцев) стабилизация заболевания. Из этих 5 пациентов 1 больной был с химиорефрактерным раком анального канала (отсутствие прогрессирования болезни — в течение 15 месяцев). При этом отмечено уменьшение контрольных очагов болезни на 28% [54].

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ ЧЕКПОИНТОВ ПРИ РАКЕ АНАЛЬНОГО КАНАЛА

В настоящее время активно развиваются иммунотерапевтические подходы в лечении онкологических больных. Особенно в контексте изучения эффективности, так называемых, ингибиторов иммунных чекпоинтов или, другими словами, модуляторов иммунного ответа. Так моноклональное антитело к PD1 рецептору лимфоцитов (пембролизумаб) показало свою эффективность и зарегистрировано зарубежом к применению во второй линии лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака головы и шеи [57]. Учитывая, что большинство случаев плоскоклеточного рака является следствием HPV инфекции, обоснованным считалось исследование эффективности и этого нового класса препаратов при данной нозологии.

В 2016 году на конференции ASCO были доложены результаты проспективного исследования II фазы по оценке эффективности ниволумаба (анти-PD1-моноклонального антитела) у химиорефрактерных больных метастатическим плоскоклеточным раком анального канала. В исследование было включено 37 пациентов. Медиана числа предшествующих линий терапии составила 2. Наиболее часто развивались такие осложнения как слабость, сыпь, и тошнота. Только у 16% больных отмечена токсичность 3 степени: слабость, пневмонит, сыпь, анемия и гипергликемия. Медиана числа курсов составила 6 циклов. У 21% больных зарегистрирован объективный эффект и еще у 58% — стабилизация процесса. Таким образом, контроль болезни

Таблица 1. Результаты исследований I фазы у больных химиорефрактерным плоскоклеточным раком анального канала

Исследование	Режим лечения	Число больных раком анального канала	Эффект лечения
H. A. Burris, с соавторами [47]	GSK2141795 (GSK795) – АКТ ингибитор	1	Частичный эффект
D. M. Hyman, с соавторами [48]	пан-FGFR (BGJ398) ингибитор + (BYL719) ингибитор α -PI3K	1	Частичный эффект
M. M. Mita, с соавторами [49]	MP-470 – супрессор Rad51 + карбоплатин	1	Частичный эффект
E. P. Hamilton, с соавторами [50]	AZD1775 ингибитор Wee1 + олапариб	1	Частичный эффект
C. C. Lin, соавторами [51]	TLC388 – ингибитор топоизомеразы I с анти-HIF1 α активностью	1	Стабилизация более 6 мес
D. J. Jonker, с соавторами [52]	BBI608 – ингибитор стволовых свойств клеток	1	Стабилизация в течение 32 недель
M. S. Clancy, с соавторами [53]	ALB109564(a) [ALB] – новый винкаалколоид	1	Стабилизация более 7 курсов
Hong D. S., с соавторами [54]	дасатиниб + гемцитабин	1	Отсутствие прогрессирования болезни в течении 15 месяцев, уменьшение контрольных очагов болезни на 28%

достигнут у 79% больных. И, несмотря на то, что медиана выживаемости без прогрессирования составила всего 4,1 месяцев, у 7 больных продолжительность лечения превысила полгода [58]. Ott с соавторами в исследовании препарата пембролизумаб в рамках исследования II фазы KEYNOTE-028 сообщил о 20% объективных эффектов, контроль болезни достигнут у 64% больных с химиорефрактерным метастатическим раком анального канала. В отличие от предыдущего исследования, в исследовании с пембролизумабом включались пациенты только с экспрессией PD-L1 на не менее, чем 1% опухолевых клеток. И опять же, хотя медиана выживаемости без прогрессирования составила всего 3 месяца, медиана продолжительности эффекта не достигнута. По одному случаю токсичности 3 степени колита, диареи, повышения уровня ТСГ и ухудшению общего состояния зарегистрировано в данном исследовании [59]. В настоящее время проводится набор пациентов в исследование III фазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при лечении метастатического рака анального канала можно иметь в виду режимы комбинаций препаратов платины и фторпиримидинов, препаратов платины и таксанов, описаны случаи удачного клинического применения ингибиторов-EGFR, в том числе и в комбинации с иринотеканом. Возможно, в качестве 2 линии пациентам следует стремиться к получению анти-PD1/PD-L1 моноклональных антител, хотя бы в рамках клинических исследований. Нельзя забывать про возможности локального лечения (хирургия, стереотаксической лучевой терапии, радиочастотной абляции) при резидуальных олигометастазах. Все это в совокупности позволит обеспечить длительные сроки выживаемости пациентов с этой редкой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

- Horner M., Ries L., Krapcho M., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006.
- Arnott S., Cunningham J., Gallagher J., UK Co-ordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet*. 1996;348:1049–1054.
- Cummings B. J. Metastatic anal cancer: the search for cure. *Onkologie*. 2006;29(1–2):5–6.
- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#anal
- Eng C., Pathak P. Treatment options in metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Treat Options Oncol*. 2008; 9(4–6):400–407.
- James R., Wan S., Glynn-Jones R., et al. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2009;27(18 suppl). Abstract LBA4009.
- Ajani J. A., Carrasco C. H., Jackson D. E., Wallace S. Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *Am J Med*. 1989;87:221–224.
- Pathak P., King B., Ohinata A., et al. The treatment of metastatic squamous cell carcinoma (SCCA) of the anal canal: a single institution experience [abstract]. *J Clin Oncol*. 2008; 26(15 suppl). Abstract A352.
- Faivre C., Rougier P., Ducreux M., et al. 5-Fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic

- squamous-cell anal cancer [article in French]. *Bull Cancer*. 1999;86:861–865.
10. Bosset J. F., Roelofs F., Morgan D. A., et al. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Eur J Cancer*. 2003; 39:45–51.
 11. Eng C., Chang G., Das P., et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiation therapy (XELOXRT) for squamous cell carcinoma of the anal canal [abstract]. *J Clin Oncol*. 2009;27:15(suppl). Abstract 4116.
 12. Blazy A., Hennequin C., Gornet J. M., et al. Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1176–1181.
 13. Kim R., Byer J., Fulp W. J., et al. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology*. 2014;87: 125–132.
 14. Alcindor T. Activity of paclitaxel in metastatic squamous anal carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2008; 23:717.
 15. Abbas A., Nehme E., Fakhri M. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Anticancer Res*. 2011;31:4637–4640.
 16. Kim S., Jary M., Mansi L., et al. DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. *Ann Oncol*. 2013; 24:3045–3050.
 17. Hainsworth J. D., Burris H. A. 3rd, Meluch A. A., et al. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas. *Cancer*. 2001;92:642–649.
 18. Byer J., Mahipal A., Dinwoodie W. R., et al. Efficacy of carboplatin and paclitaxel therapy in patients with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the anal canal. *J Clin Oncol*. 2013; 31(suppl 4; abstr 539).
 19. Golub D. V., Civelek A. C., Sharma V. R. A regimen of taxol, ifosfamide, and platinum for recurrent advanced squamous cell cancer of the anal canal. *Chemother Res Pract*. 2011; 2011: ID163736.
 20. Cacheux W., Lievre A., De La Rochefordiere A., et al. Chemotherapy in the treatment of anal canal carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2012 Oct;44(10):803–11.
 21. Greenall M. J., Magill G. B., Quan S. H. Q. and DeCosse J. J. Recurrent epidermoid cancer of the anus. *Cancer*. 1986; vol.57, no.7:1437–1441.
 22. Wilking N., Petrelli N., Herrera L., et al. Phase II study of combination bleomycin, vincristine and high-dose methotrexate (BOM) with leucovorin rescue in advanced squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1985; 15:300–2.
 23. Jhawer M., Mani S., Lefkopoulou M., 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. *Investigational New Drugs* 2006;24:447–54.
 24. Magill G. B., Quan S. Salvage chemotherapy of anal epidermoid carcinoma with cisplatin based protocols. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1989; 8:117(abstr 456).
 25. Eng C., Chang G. J., You Y. N., 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; 5(22): 11133–11142.
 26. Clinicaltrials.gov. (2014). International Multicentre Study in Advanced Anal Cancer Comparing Cisplatin Plus 5 FU vs Carboplatin Plus Weekly Paclitaxel (InterAACT).
 27. Boland P. M. K., Wang K., Kohen A. Systemic therapy for advanced anorectal squamous cell carcinomas: A single institutional experience. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl 4S; abstr 728).
 28. Paliga A., Onerheim R., Gologan A., et al. EGFR expression in invasive anal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; vol.29, no.4: suppl., abstr. 412.
 29. Van Damme N., Deron P., Van Roy N., et al. Epidermal growth factor receptor and KRAS status in two cohorts of squamous cell carcinomas [serial online]. *BMC Cancer*. 2010;10:189.
 30. Gardini A. C., Capelli L., Ulivi P., et al. KRAS, BRAF and PIK3CA status in squamous cell anal carcinoma (SCAC). *PLoS One*. 2014;9: e92071.
 31. Bidinotto L. T., Véo C. A., Loaiza E. A., et al. Low mutation percentage of KRAS and BRAF genes in Brazilian anal tumors. *Mol Med Rep*. 2016 Aug 26. doi: 10.3892/mmr.2016.5684. [Epub ahead of print].
 32. Olivatto L. O., Vieira F. M., Pereira B. V., et al. Phase 1 study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy in patients with locally advanced anal canal carcinoma. *Cancer*. 2013;119:2973–2980.
 33. Deutsch E., Lemanski C., Paris E., et al. Cetuximab plus radiochemotherapy in locally advanced anal cancer: interim results of the French multicenter phase II trial ACCORD16 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2011;29(7 suppl). Abstract 4098.
 34. Bosset J. F., Roelofs F., Morgan D. A., et al. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Eur J Cancer*. 2003; 39:45–51.
 35. <http://www.ffcd.fr>
 36. Feliu J., Garcia-Carbonero R., Capdevila J., et al. Phase II trial of panitumumab (P) plus mitomycin C (M), 5-fluorouracil (5-FU), and radiation (RT) in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC): Safety and efficacy profile — VITAL study, GEMCAD09–02 clinical trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:5s(suppl; abstr 4034).

37. Saif M. W., Kontny E., Syrigos K. N., et al. The role of EGFR inhibitors in the treatment of metastatic anal canal carcinoma: a case series. *Journal of Oncology. J Oncol.* 2011;2011: 125467.
38. Lukan N., Ströbel P., Willer A., et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology.* 2009; 77:293–9.
39. Phan L. K., Hoff P. M. Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case. *Diseases of the Colon and Rectum.* 2007;50:395–8.
40. De Dosso S., Martin V., Zanellato E., et al. Molecular characterization and response to cetuximab in a patient with refractory squamous cell anal carcinoma. *Tumori.* 2010; vol.96, no.4:627–628.
41. 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; 5:428–433.
42. Bamba T., Suda T., Nakano M., et al. Pathologically complete response for unresectable stage IV rectal cancer using systemic chemotherapy with panitumumab—a case report. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2012; 39:311–315.
43. Matsunaga M., Miwa K., Oka Y. Successful Treatment of Metastatic Anal Canal Adenocarcinoma with mFOLFOX6 + Bevacizumab. *Case Rep Oncol.* 2016 Apr 26;9(1):249–54.
44. Patel H., Polanco-Echeverry G., Segditsas S., et al. Signaling. Activation of AKT and nuclear accumulation of wild type TP53 and MDM2 in anal squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 2007; 121(12):2668–73.
45. Oh K. J., Kalinina A., Park N. H., Bagchi S. Dereglulation of eIF4E; 4E-BP1 in differentiated human papillomavirus-containing cells leads to high levels of expression of the E7 oncoprotein. *J Vitol* 2006; 80(14):7079–88.
46. Cacheux W., Rouleau E., Tsantoulis P., et al. PI3KCA mutation as an independent pronostic factor in anal squamous cell carcinoma treated by abdomino-perineal resection: Evidence from a retrospective cohort of 148 patients. *J Clin Oncol.* 2016; 34(suppl; abstr e15060).
47. Burris H. A., Siu L. L., Infante J. R., et al. Safety, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and clinical activity of the oral AKT inhibitor GSK2141795 (GSK795) in a phase I first-in-human study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(suppl; abstr 3003).
48. Hyman D. M., Tran B., Jaime J. C., et al. Phase Ib study of BGJ398 in combination with BYL719 in patients (pts) with select advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2016; 34(suppl; abstr 2500).
49. Mita M. M., Tolcher A., Gordon M. S., et al. A phase Ib dose-escalation study of orally administered MP-470, a multi-kinase inhibitor and supressor of Rad51, in combination with carboplatin doublet containing regimens shows activity in highly refractory solid tumor patients. *J Clin Oncol.* 2009; 27(suppl; abstr e13511).
50. Hamilton E. P., Wang S. Z. J., Falchook G., et al. A phase Ib study of AZD1775 and olaparib combination in patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol.* 2016; 34(suppl; abstr 5562).
51. Lin C., Ghamande S. A., Dezube B. J., et al. TLC388, a novel topoisomerase-1 inhibitor with antihypoxia inducible factor-1 alpha activity: A phase I and pharmacokinetic study in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl; abstr e13020).
52. Jonker D. J., Stephenson J., Edenfield W. J., et al. A phase I extension study of BBI608, a first-in-class cancer stem cell (CSC) inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2014;32:5s (suppl; abstr 2546).
53. Clancy M. S., Cleary J. M., Mani S., et al. Novel tubulin inhibitor ALB109564(a) in patients with solid tumors: A phase I trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(suppl; abstr e13119).
54. Duxbury M. S., Ito H., Zinner M. J., et al. Inhibition of SRC tyrosine kinase impairs inherent and acquired gemcitabine resistance in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2307–2318.
55. Park S. I., Zhang J., Phillips K. A., et al. Targeting Src family kinases inhibits growth and lymph node metastases of prostate cancer in an orthotopic nude mouse model. *Cancer Res.* 2008; 68:3323–3333.
56. Hong D. S., Choe J. H., Naing A., et al. A phase 1 study of gemcitabine combined with dasatinib in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs.* 2013 August;31(4): 918–926.
57. fda.gov
58. Morris vav K., Ciombor K. K., Salem M. E., et al. NCI9673: a multi-institutional eETCTN phase II study on nivolumab in refractory metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCA). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 3503).
59. Ott P. A., Piha-Paul S. A., Munster P., et al. Pembrolizumab (MK-3475) for PD-L1-positive squamous cell carcinoma (SCC) of the anal canal: Preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028. *European Journal of Cancer*, 2015; Vol.51, Suppl.3: S102.