



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

肛门癌

Version 1.2017 — November 23, 2016

NCCN.org

广西医科大学第四附属医院（柳州市工人医院）

肿瘤一病区（胃肠肿瘤组）

周建红翻译 黄海欣、陈海辉审校



* **Al B. Benson, III, MD/Chair †**
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

* **Alan P. Venook, MD/Vice-Chair † ‡**
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Lynette Cederquist, MD †
UC San Diego Moores Cancer Center

Emily Chan, MD, PhD †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Yi-Jen Chen, MD, PhD §
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Harry S. Cooper, MD ≠
Fox Chase Cancer Center

Dustin Deming, MD †
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Paul F. Engstrom, MD †
Fox Chase Cancer Center

Peter C. Enzinger, MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Alessandro Fichera, MD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Jean L. Grem, MD †
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Axel Grothey, MD †
Mayo Clinic Cancer Center

Howard S. Hochster, MD †
Yale Cancer Center/Smilow Cancer
Hospital

Sarah Hoffe, MD §
Moffitt Cancer Center

Steven Hunt, MD ¶
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Ahmed Kamel, MD ¶
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Natalie Kirilcuk, MD ¶
Stanford Cancer Institute

Smitha Krishnamurthi, MD † †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman
Cancer Center and Cleveland
Clinic Taussig Cancer Institute

Wells A. Messersmith, MD †
University of Colorado Cancer Center

Mary F. Mulcahy, MD ‡ †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

James D. Murphy, MD, MS §
UC San Diego Moores Cancer Center

Steven Nurkin, MD, MS ¶
Roswell Park Cancer Institute

* **Leonard Saltz, MD † † †**
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Sunil Sharma, MD †
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

David Shibata, MD ¶
The University of Tennessee
Health Science Center

John M. Skibber, MD ¶
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Constantinos T. Sofocleous, MD, PhD ¶
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Elena M. Stoffel, MD, MPH ≠
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Eden Stotsky-Himelfarb, BSN, RN ≠
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Christopher G. Willett, MD
§ Duke Cancer Institute

Christina S. Wu, MD
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital and
Solove Research Institute

[NCCN 肛门癌专家成员](#)[指南更新总结](#)[诊断和治疗 – 肛门癌 \(ANAL-1\)](#)[诊断和治疗 – 肛门周围病灶 \(ANAL-2\)](#)[随访治疗和监测 \(ANAL-3\)](#)[化疗原则\(ANAL-A\)](#)[放疗原则 \(ANAL-B\)](#)[分期 \(ST-1\)](#)

Clinical Trials: NCCN 相信
对任何癌症病人来讲，最好的
治疗是参加临床试验。临床试验
的参与者应特别受到鼓励。

To find clinical trials online at NCCN
Member Institutions, [click here:](#)
nccn.org/clinical_trials/physician.html.

所有的证据均为**2A**类，除非有特别
说明。

See [NCCN Categories of Evidence
and Consensus](#).

NCCN指南是一个证据的陈述，它与这些作者认为目前可接受的治疗方法是一致的。任何想应用或者参考NCCN指南的临床医师，应根据自己所处的临床医疗环境做出独立的医疗判断，以决定患者的护理和治疗。NCCN对于指南的内容、使用和应用不做任何形式的代表和担保，对于指南任何途径的使用和应用不承担任何责任。该指南版权为NCCN所有。没有NCCN的书面允许，指南和释义部分不能被任何形式的复制。

NCCN肛门癌指南2017年第一版对于2016年第二版的更新内容:

[ANAL-1](#)

- 局限性疾病: **5-FU/顺铂 + RT**的治疗选择增加为**2B**类证据.
- 转移性疾病: 顺铂为基础的化疗更新为**5-FU/顺铂**. (同样也适用于 **ANAL-2 and ANAL-3**)
- 转移性疾病: 临床试验增加为一个选择. (同样也适用于**ANAL-2, ANAL-3, and ANAL-4**)
- 脚注“d,”第二句删除: “为了分期和治疗计划而行常规**PET/CT**扫描还没有被证实.” (同样也适用于 **ANAL-2**)
- 脚注“h”删除: 顺铂/**5-FU** 推荐用于转移性疾病. 如果这个方案失败, 没有其他的方案显示更有疗效. 看化疗原则 **ANAL-A**. 使用 **RT**能够获得局部控制. (同样也适用于**ANAL-2, ANAL-3, and ANAL-4**)

[ANAL-2](#)

- 临床分期: **T1, N0**; 低分化的增加为与**T2-T4, N0 or Any T, N+**同一类

- 主要治疗:

临床分期 **T1, N0**; 高分化; 切缘不足:

◇◇“**5-FU or 卡培他滨**为基础的化疗”改为“**5-FU/丝裂霉素 or 卡培他滨/丝裂霉素**.”

◇◇**5-FU/顺铂 (2B类证据)** 增加为一个治疗选择.

T1, N0 低分化 or T2-T4, N0 or Any T, N+

◇◇ **5-FU/顺铂 + RT**增加为一个治疗选择, 证据**2B**.

[ANAL-3](#)

- 这页现在主要为“**complete remission**”的位置.
- 监测方面在局部复发后面增加了“**APR** 和腹股沟淋巴结复发后行腹股沟切除”。

[ANAL-4](#)

- 这页现在主要为“**progressive disease and persistent disease**”的位置.
- 疾病进展; 局部复发: 腹股沟切除增加到了 **APR** (后面), 如果腹股沟淋巴结阳性.
- 连续几次复查后缩小或者没有进展: 活检后面增加了“在6个月”.
- 监测: 影像改为胸/腹/盆腔增强 **CT**.

[ANAL-A](#)

- 局限性癌增加的方案:

持续静滴 **5-FU 1000 mg/m²/d days 1–4 和 29–32**; **Mitomycin 12 mg/m² on day 1** (最多 20 mg) 同期放疗.

增加了这个方案的参考文献

5-FU + 顺铂; 持续静滴 **5-FU 1000 mg/m²/d IV days 1–5**; 顺铂 **100 mg/m² IV day 2**. 每4周重复. 同期放疗 (See **ANAL-B**)

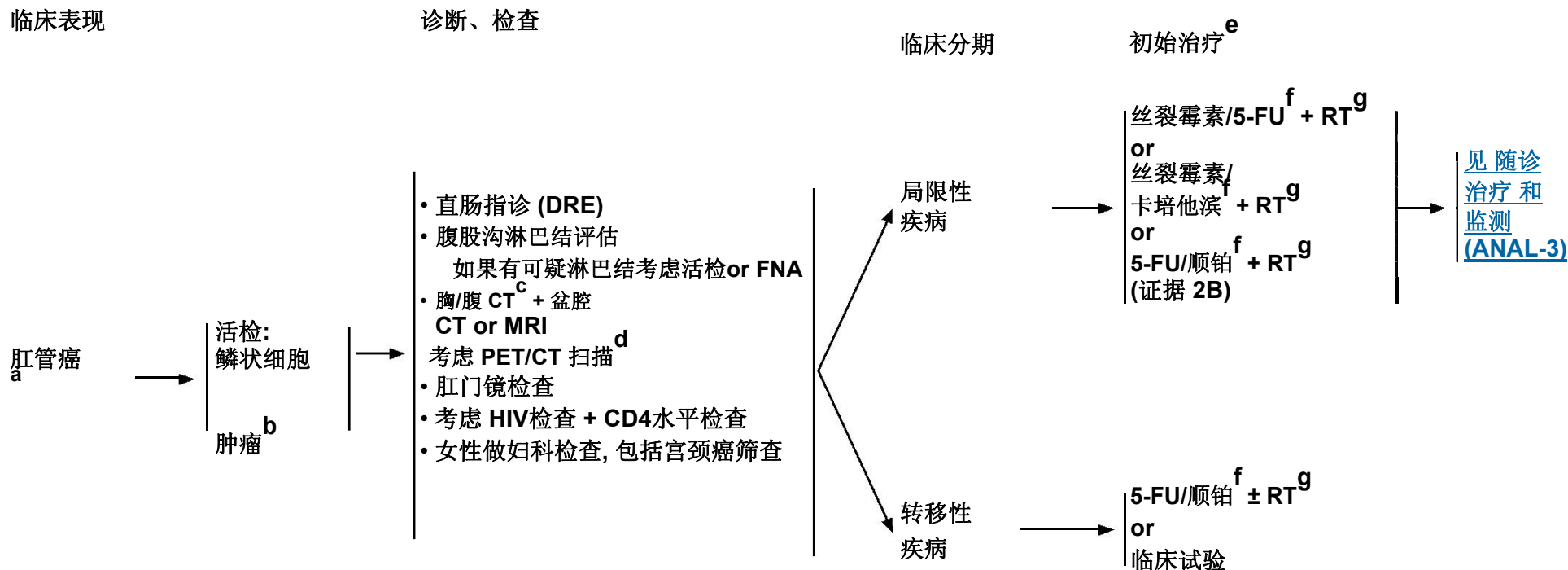
NCCN肛门癌指南2017年第一版对于2016年第二版的更新内容:

[ANAL-B 1 of 2](#)

- 第二条修改: “高能放疗 (光子能量 ≥ 6 mV)的IMRT 和 多野 3-D 适形放疗技术应该用于原发肿瘤的放疗, 最低剂量 45 Gy , 1.8 Gy/f (25 次 > 5 周). 指南对IMRT 靶区, 技术, 剂量和分割都列出了参考文献2-4.”
- 第4条第一句修改: “对于 3-D适形 RT的初始靶区, 应包括腹股沟淋巴结、盆腔淋巴结, 肛门, 会阴.”

[ANAL-B 2 of 2](#)

- 第一条增加: 对于未治疗有症状的局限或者转移疾病的患者, 以铂类为基础的方案是一个标准的治疗, 同时局部应考虑放疗控制。放疗的方案依赖于患者的PS评分和转移病灶的程度。如果患者的PS评分较好和转移病灶局限, 治疗相关野: 原发肿瘤和盆腔转移瘤: 45 Gy to 54 Gy, 协同使用 5-FU/顺铂化疗. 如果患者是肝脏单个小病灶转移瘤, 在系统治疗有效的基础上给予 适当的SBRT放疗也是恰当的。如果转移病灶广泛、预期寿命有限, 不同的治疗计划和放疗剂量也应该考虑, 协同使用 5-FU/顺铂化疗.
- 第二条增加: 常见的复发性疾病是盆腔放疗和化疗后原发部位和淋巴结的复发。在这种情况下, 如果有可能, 应手术切除, 如果不能手术, 应基于患者的症状、复发的范围及之前的治疗情况考虑姑息放疗和化疗。



a. 将功能性的肛管和直肠分开的上面边界, 已经定义为可触及的肛门括约肌上部边界和肛管直肠环的耻骨直肠肌 (肛提肌的一部分), 它大致长3-5cm, 下界开始于肛门边缘, 也是肛门括约肌最低点, 相当于肛门的入口。

b. 黑色素瘤, 参照 NCCN 黑色素瘤指南; 腺癌, 参照 NCCN 直肠癌指南。

c. CT 应静注和口服造影剂。盆腔 MRI 也应有造影剂。

d. PET/CT 不能代替诊断性 CT。

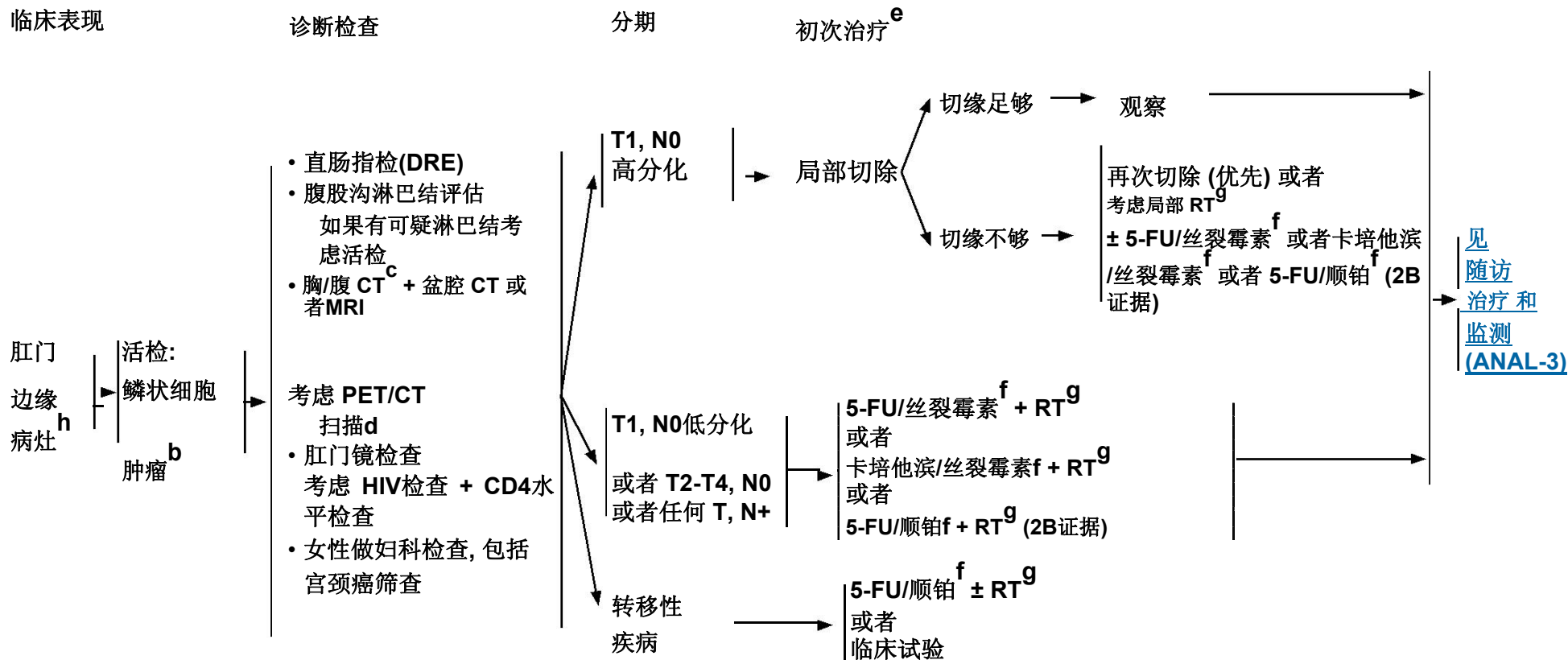
e. 肛门癌如果作为 HIV 患者的首表现, 治疗方案应与非 HIV 患者一样。有活动性 HIV/AIDS 并发症或者有并发症 (如: 恶性肿瘤, 机会性感染) 病史的病人, 可能不能耐受足剂量的治疗或者, 可能不能耐受丝裂霉素, 需要调整剂量或者不使用丝裂霉素治疗。

f. 见化疗原则 (ANAL-A)。

g. 见放射治疗原则 (ANAL-B)。

注意: 所有推荐都是 2A 证据, 除非有特殊说明。

临床试验: NCCN 相信对任何癌症病人来讲, 最好的治疗是参加临床试验。临床试验的参与者应特别受到鼓励。



b. 黑色素瘤, 参照 NCCN 黑色素瘤指南; 腺癌, 参照 NCCN 直肠癌指南.

c. CT 应静注和口服造影剂. 盆腔 MRI 也应有造影剂

d. PET/CT 不能代替诊断性 CT.

e. 肛门癌如果作为 HIV 患者的首表现, 治疗方案应与非 HIV 患者一样. 有活动性 HIV/AIDS 并发症或者有并发症 (如: 恶性肿瘤, 机会性感染) 历史的病人, 可能不能耐受足剂量的治疗或者, 可能不能耐受丝裂霉素, 需要调整剂量或者不使用丝裂霉素治疗.

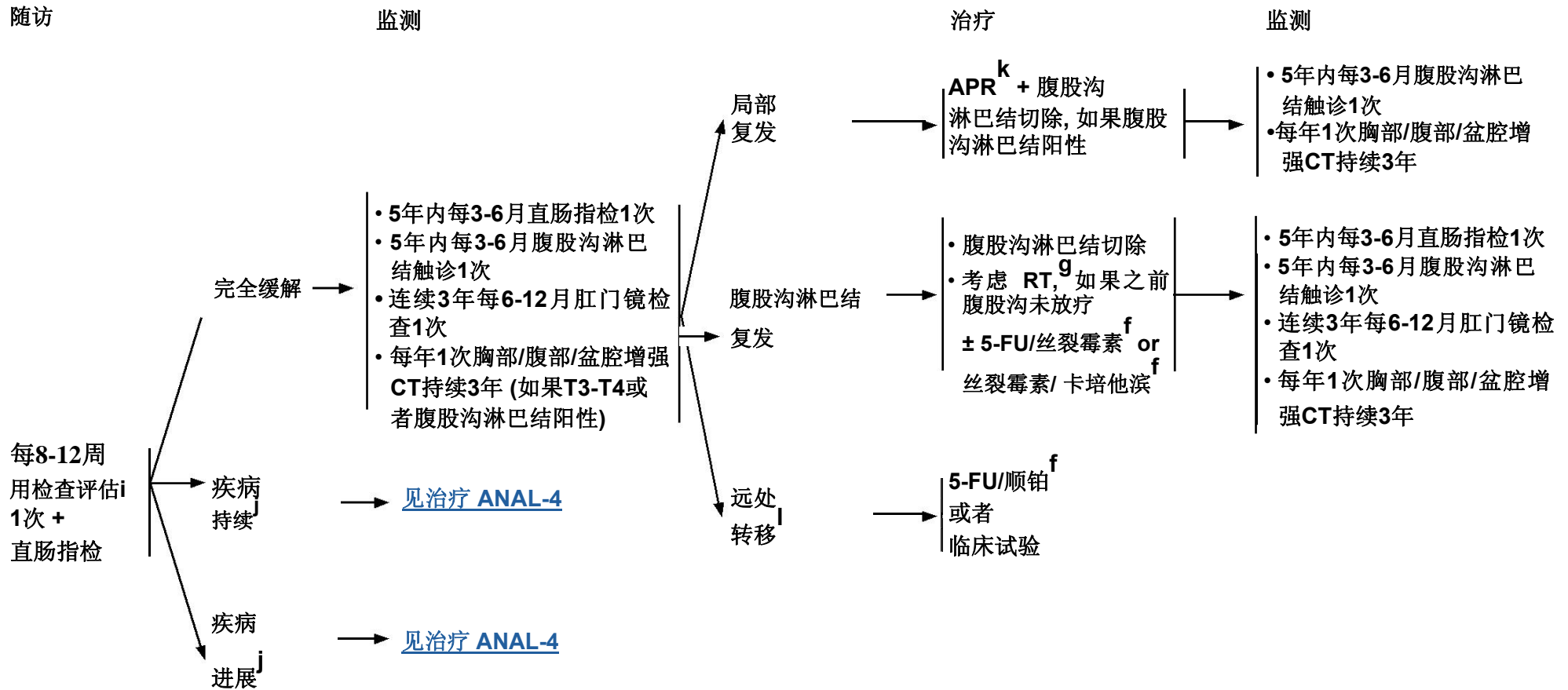
f. 见化疗原则(ANAL-A).

g. 见放射治疗原则 (ANAL-B).

h. 肛门边缘开始于 肛门边界和包括从鳞状皮肤粘膜交界处半径 5-6CM 范围的肛门周围皮肤。

注意: 所有推荐都是 2A 证据, 除非有特殊说明.

临床试验: NCCN 相信对任何癌症病人来讲, 最好的治疗是参加临床试验. 临床试验的参与者应特别受到鼓励.



f. 见化疗原则(ANAL-A).

g. 见放射治疗原则 (ANAL-B).

i. 如果一个最初控制的肿瘤患者在放疗后的可疑肿块持续增大 6 周, 应考虑活检.

j. 基于 ACT-II 试验的结论, 经过根治性放化疗没有获得完全临床缓解, 肛门癌持续超过 6 个月并且在此期间随访又无证据显示肿瘤进展的患者, 最适合继续随访. 持续性病灶甚至会在治疗后 26 周后继续缩小. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous cell carcinoma of the anus (Act II): a randomised, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. Lancet Oncol 2013;14:516-524.

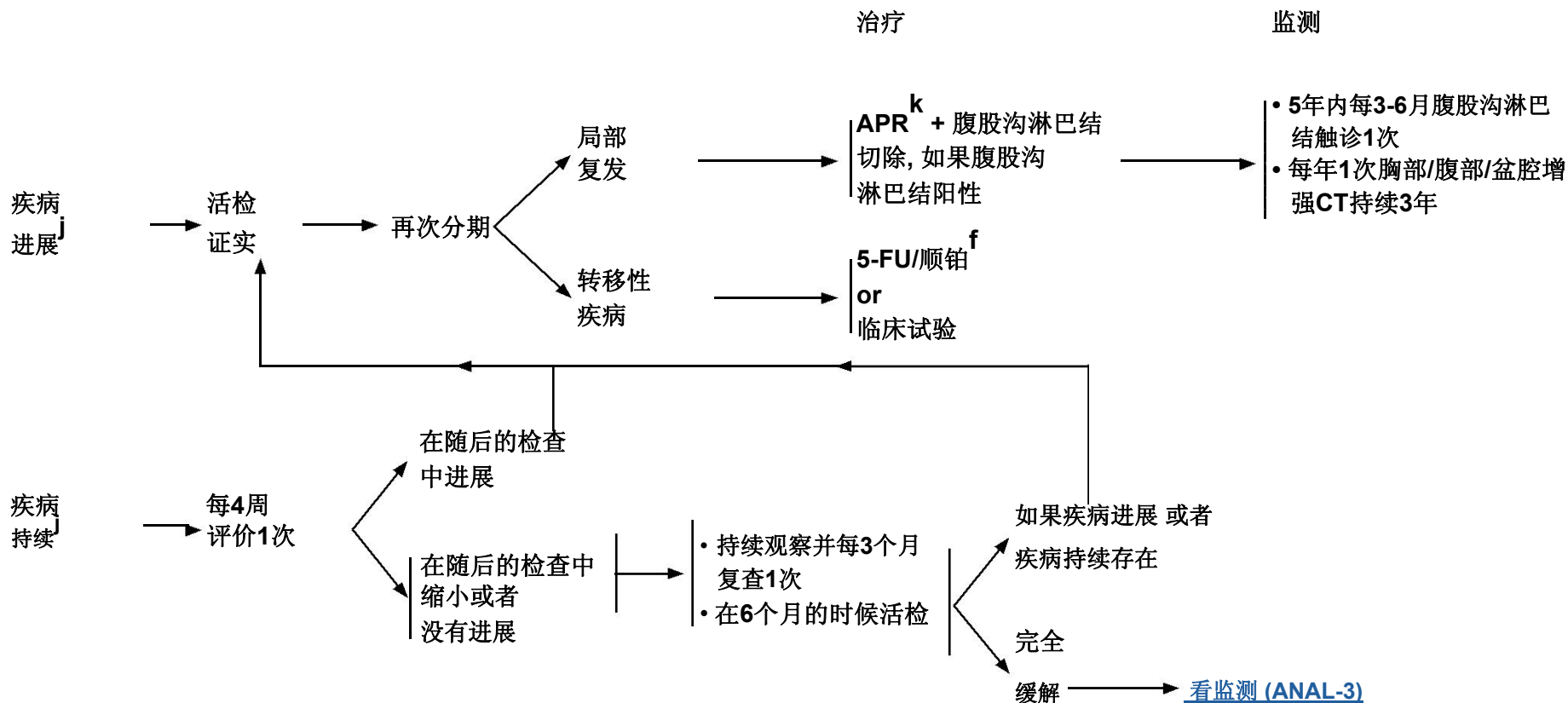
k. 考虑肌瓣重建.

l. 没有证据支持转移病灶的切除.

* APR: 腹会阴联合切除术。

注意: 所有推荐都是2A 证据, 除非有特殊说明.

临床试验: NCCN 相信对任何癌症病人来讲, 最好的治疗是参加临床试验. 临床试验的参与者应特别受到鼓励。



f. 见化疗原则(ANAL-A).

* APR: 腹会阴联合切除术。

j. 基于 ACT-II 试验的结论,经过根治性放化疗没有获得完全临床缓解, 肛门癌持续超过 6 个月并且在此期间随访又无证据显示肿瘤进展的患者, 最适合继续随访。持续性病灶甚至会在治疗后 26 周后继续缩小. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous cell carcinoma of the anus (Act II): a randomised, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. Lancet Oncol 2013;14:516-524.

k. 考虑肌瓣重建.

注意: 所有推荐都是2A 证据, 除非有特殊说明.

临床试验: NCCN 相信对任何癌症病人来讲, 最好的治疗是参加临床试验. 临床试验的参与者应特别受到鼓励.

化疗原则

局限性癌**5-FU + 丝裂霉素 + RT^{1,2}**

- 持续静滴 5-FU 1000 mg/m²/d IV days 1–4 and 29–32

丝裂霉素 10 mg/m² 静推 days 1 and 29

同期 放疗 ([See ANAL-B](#))

or

- 持续静滴 5-FU 1000 mg/m²/d IV days 1–4 and 29–32

丝裂霉素 12 mg/m² on day 1 (最高20 mg)

同期 放疗 ([See ANAL-B](#))

卡培他滨 + 丝裂霉素 + RT^{3,4}

- 卡培他滨 825 mg/m² PO BID, 周一–周五, 放疗时每天都给, 直至放疗结束 (一般有28天)

丝裂霉素 10 mg/m² days 1 and 29 同期

放疗 ([See ANAL-B](#)) or

- 卡培他滨 825 mg/m² PO BID days 1–5 每周 x 6 周

丝裂霉素 12 mg/m² 静注 day 1

同期放疗 ([See ANAL-B](#))

5-FU + 顺铂⁵

持续 5-FU 1000 mg/m²/d IV days 1–5

顺铂 100 mg/m² IV day 2, 每4周重复 同期放疗 ([See](#)

[ANAL-B](#))

转移性癌**5-FU + 顺铂⁵**

持续静滴 5-FU 1000 mg/m²/d IV days 1–5

顺铂 100 mg/m² IV day 2

每4周重复

1. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:1914-1921.
2. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. Lancet Oncol 2013;14:516-524.
3. Goodman KA, Rothenstein D, Cambridge L, et al. Capecitabine plus mitomycin in patients undergoing definitive chemoradiation for anal squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014 (in press).
4. Thind G, Johal B, Follwell M, & Kennecke HF. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. Radiation Oncology 2014;9:124.
5. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, et al. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. Bull Cancer 1999;86:861-5.

注意: 所有推荐都是2A 证据, 除非有特殊说明。

临床试验: NCCN 相信对任何癌症病人来讲, 最好的治疗是参加临床试验. 临床试验的参与者应特别受到鼓励。

放疗原则¹ (1 of 2)

- 专家共识是在肛门肿瘤治疗中IMRT优于3-D适形放疗。² IMRT需要有经验的医师并且仔细的靶区设计来避免因所谓的“边缘缺失”而降低局部控制。³ 肛门癌的临床靶区已经在RTOG-0529试验中详细描述并使用。² RTOG-0529试验的结果已经报道过了。⁴ 也可以看 http://atc.wustl.edu/protocols/rtog-closed/0529/ANAL_Ca_CTVs_5-21-07_Final.pdf 更加详细的RTOG 轮廓勾画定义。
- 高能放疗 (光子能量 ≥ 6 mV)的IMRT 和多野 3-D 适形放疗技术应该用于原发肿瘤的放疗, 最低剂量 45 Gy , 1.8 Gy/f (25 次 > 5 周). 指南对IMRT 靶区, 技术, 剂量和分割都列出了参考文献2-4.
- PET/CT 可以考虑用于治疗计划.
- 对于 3-D适形 RT的初始靶区, 应包括腹股沟淋巴结、盆腔淋巴结, 肛门, 会阴. 上界应在 L5-S1, 下界包括肛门并且包绕肛门和肿瘤至少2.5cm边界. 外边缘应该包括外的腹股沟淋巴结 (从影像或者骨性标志来确定). 应该尽量降低股骨头的剂量.
- 放疗17次 (30.6Gy) 后, 再用上部的野给予14.4Gy (8次) 以减少髋关节的剂量. 对腹股沟淋巴结阴性的患者, 放疗36Gy后应减少附加野对腹股沟淋巴结的放疗. 治疗计划应为45Gy/25f > 5 周.
- 对于使用AP-PA技术而不是推荐的多野技术治疗的患者, 用前面的电子线匹配PA出口放疗外侧的腹股沟区域的剂量最少应该36Gy.
- 对T2病灶, T3/4病灶或者N1病灶, 对原发病灶或者转移的淋巴结追加9-14Gy (1.8-2.0Gy/f), 并且通常应外扩2-2.5cm边界. 追加计量后总共剂量为54-59Gy/30-32f $> 6-7.5$ 周. 对会阴的直接补量, 可以在病人截石位使用光子或者电子线或者多野光子照射 (AP-PA+成对外侧野, PA+外侧野, 或者其他).

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

2.Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, 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;74:824-830.

3.Pepek JM, Willett CG, Czito BG. Radiation therapy advances for treatment of anal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:123-129.

4.Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:27-33.

注意: 所有推荐都是2A 证据, 除非有特殊说明.

临床试验: NCCN 相信对任何癌症病人来讲, 最好的治疗是参加临床试验. 临床试验的参与者应特别受到鼓励.

放疗原则¹ (2 of 2)

- 对于未治疗有症状的局限或者转移疾病的患者，以铂类为基础的方案是一个标准的治疗，同时局部应考虑放疗控制。放疗的方案依赖于患者的PS评分和转移病灶的程度。如果患者的PS评分较好和转移病灶局限，治疗相关野：原发肿瘤和盆腔转移瘤：**45 Gy to 54 Gy**，协同使用**5-FU/顺铂**化疗。如果患者是肝脏单个小病灶转移瘤，在系统治疗有效的基础上给予适当的**SBRT**放疗也是恰当的。如果转移病灶广泛、预期寿命有限，不同的治疗计划和放疗剂量也应该考虑，协同使用**5-FU/顺铂**化疗。
- 常见的复发性疾病是盆腔放疗和化疗后原发部位和淋巴结的复发。在这种情况下，如果有可能，应手术切除，如果不能手术，应基于患者的症状、复发的范围及之前的治疗情况考虑姑息放疗和化疗。
- 副反应管理：
 - 女性患者应考虑使用阴道扩张器并且应教育她阴道狭窄的症状。
 - 男性患者应告诉他有可能有不育的风险，并告诉他精子库的信息。
 - 女性患者应告诉她有不育的风险，并且在治疗前告诉她关于卵子及卵子库的信息。

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

2.Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, 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;74:824-830.

3.Peppek JM, Willett CG, Czito BG. Radiation therapy advances for treatment of anal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:123-129.

4.Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:27-33.

注意: 所有推荐都是2A 证据，除非有特殊说明。

临床试验: NCCN 相信对任何癌症病人来讲，最好的治疗是参加临床试验.临床试验的参与者应特别受到鼓励。

Table 1. TNM的定义

原发肿瘤 (T)

- TX 原发肿瘤不能评估
- T0 没有原发肿瘤的证据
- Tis 原位癌(Bowen's 病, 高级别鳞状上皮内病变 (HSIL), 肛门上皮内肿瘤 II-III (AIN II-III))
- T1 肿瘤 ≤ 2 cm
- T2 肿瘤 > 2 cm , ≤ 5 cm 大小
- T3 肿瘤 > 5cm
- T4 不论肿瘤大小, 肿瘤侵犯临近器官(s), 如: 阴道, 尿道, 膀胱*

*注: 直接侵犯直肠壁, 直肠周围的皮肤, 皮下组织, 或者括约肌(s) 不能分为T4.

区域淋巴结 (N)

- NX 区域淋巴结不能评估
- N0 没有区域淋巴结转移
- N1 直肠周围淋巴结转移(s)
- N2 单侧的髂内 和/或者 腹股沟淋巴结(s)
- N3 直肠周围和 腹股沟淋巴结 和/或者 双侧髂内 和/或者 腹股沟淋巴结

远处转移 (M)

- M0 无远处转移
- M1 有远处转移

Table 2. 解剖学分期/预后分组

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N1	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

使用这个分期得到了美国伊利诺州芝加哥AJCC的允许。原始和主要的资源来源于2010年第七版AJCC癌症分期手册, 它是由Springer Science+Business Media, LLC (SBM)出版的. (支持这个分期的完整信息和资料, 请看 www.springer.com.) 对该分期的任何引用或者转述必须获得作为原始资源拥有者AJCC的授权。如果没有或者Springer SBM (AJCC的代表) 正式的书面授权, 在本指南的分期系统的信息不得用于它途及再次传播。

讨论

根据新的更新法则，讨论也做了更新。
最后更新日期 2016.04.27.

NCCN 证据和共识分类

1类: 基于高水平的证据, NCCN已经就该治疗是恰当的达成一致意见。

2A类: 基于稍低水平的证据, NCCN已经就该治疗是恰当的达成一致意见。

2B类: 基于稍低水平的证据, NCCN就该治疗是恰当的有统一共识。

3类: 基于任何水平的证据, NCCN对该治疗是否适合有较大分歧。

除非有特别说明, 所有证据均为**2A类**。

目录

文献检索标准和指南更新方法 MS-2
危险因素	MS-2
降低风险的方法	MS-3
HPV免疫接种	MS-4
解剖学/组织学	MS-4
病理	MS-5
分期	MS-6
预后因子	MS-7
肛门肿瘤的治疗	MS-7
临床预防/评估	MS-7
没有转移的肛门肿瘤的治疗	MS-8
化疗	MS-8
放疗	MS-11
有HIV/AIDS的肛门癌治疗	MS-12

肛门、肛管癌的主要治疗推荐	MS-13
肛门边缘癌的主要治疗推荐	MS-13
转移性肛门癌的治疗	MS-13
主要治疗后的随访和监测	MS-14
局部进展或者复发的肛门肿瘤的治疗	MS-14
术后的随访和监测	MS-15
总结	MS-15
参考文献	MS-17

概述

2016年美国估计有8080例新发肛门癌(男2920例,女5160例),包括肛门、肛管,或者直肠肛门癌,约占所有消化道系统肿瘤的2.6%。¹ 2016年美国估计有1080例患者死于肛门癌。¹ 尽管认为肛门癌是一个少见类型的肿瘤,但是在美国从1973-1979到1994-2000这个时期,侵袭性肛门肿瘤在男性中大约增长了1.9倍,女性大约增长了1.5倍,并且随着时间的增长,还在不停地增加(见 *风险因子*, 下面)。²⁻⁴ 根据 SEER 资料的分析,肛门鳞状肿瘤的发生率在1992年到2011年每年增长2.9%。⁵

这个NCCN临床实践总结的是肛门鳞状细胞肿瘤的概述,鳞状细胞肿瘤是这个疾病的主要病理类型。其他组织也发布了肛门鳞状细胞癌肿瘤的治疗指南。⁶ 肛门区域也有其他类型的肿瘤发生,如腺癌或者黑色素瘤,在其他的指南中有叙述;肛门腺癌和肛门黑色素瘤的治疗分别参考直肠癌和黑色素瘤。这些指南的推荐的证据级别为2A,除非特别说明,2A类证据意味着基于稍低水平的证据,NCCN已经就该治疗是恰当的达成一致意见。专家一致支持患者参加优于标准的或者可接受治疗的临床试验。

文献检索标准和指南更新方法

在更新这个版本的肛门癌NCCN指南之前,我们在PubMed资料库中电子检索了2014.7.23至2015.06.12肛门癌领域出版的关键文献,使用的检索词条:(肛门癌)或(肛门鳞状细胞癌)。PubMed 资料库之所以被选中时因为它仍然是目前最广泛使用的医学文献及索引资源,可能仅仅只有生物医学文献综述与它相同。⁷

检索的结果有点狭窄,因为只选择了用英语出版的用于人类的试验。结果也仅限于下面的题目类型: 临床试验, II期; 临床试验, III期; 临床试验, IV期; 临床指南; 随机对照试验; Meta-分析; 系统性综述; 和 验证性研究。

PubMed 检索得到了519 篇文章,并检查了这些文献的潜在关联性。在这个指南的讨论阶段,被认为与这个指南相关的来源于关键的PubMed文献及其他资源来源的文献都被专家讨论(如,印刷前的电子版,会议摘要)。基于这个指南小组关于稍低水平证据及专家意见的综述,这个指南对于高水平证据的推荐是缺乏的。

NCCN指南的发展和更新更详细的资料可以在NCCN网站 (www.NCCN.org)找到。

危险因素

肛门癌与下列因素相关: HPV感染(肛门-生殖器疣); 有肛门性交或性传播疾病史; 有宫颈、外阴、阴道癌病史, 器官移植或者HIV感染后免疫抑制;

血液系统肿瘤; 自身免疫性疾病; 和吸烟。⁸⁻¹⁴

肛门癌与持续性高危类型的HPV (如HPV-16、HPV-18) 感染尤其相关。^{9,15,16} 例如, 丹麦和瑞典的一个超过60个病理实验室的肿瘤样本的研究显示, 在肛门癌样本中84%可检测到高风险的HPV DNA, 73%可检测到HPV-16. 相反, 在分析的直肠癌样本中, 高风险HPV没有检测到。⁹ 另外, 包含了2007年7月之前发表的35个同行评价了的检测了HPV DNA的肛门癌研究的一个系统性综述的结果显示, 在侵袭性肛门癌的患者中, HPV-16/18的患病率接近72%。¹⁶ 近期的人口和登记研究也发现在肛门癌标本中HPV的患病率是相似的。^{17,18} 美国疾病与预防控制中心的2012年一个报道证实, 86%至97%的肛门部位的癌与HPV感染相关。¹⁹

因使用免疫抑制药物或者HIV感染引起免疫系统抑制好像更容易使肛门区HPV感染持续存在。^{20,21} 在HIV感染人群, 1992到1995年每10万人/年的标准化肛门肿瘤患病率估计为19.0, 在2000-2003年增加至78.2。²² 这个结果既反映了HAART (高活性的抗逆转录病毒治疗) 的生存获益, 也反映了HAART会促使肛门癌前病变发展的缺陷。最近报道, 在北美有男男性行为的HIV感染的男性中, 每10万人/年的肛门肿瘤患病率为131。²³ 法国医院关于HIV的资料库最近分析显示HIV阳性是肛门癌发病的高危因素, 包括哪些正在治疗和CD4细胞计数高的病人。²⁴ 这个资料也揭示HIV感染人群随着时间推移, 肛门癌的发病率会增高。

降低风险的方法

高分化的肛门上皮内瘤变 (AIN) 被认为是肛门癌的癌前病变,²⁵⁻²⁷ 治疗高分化的AIN可以阻止肛门癌的发展. AIN 诊断靠 细胞学, HPV 检测, 直肠指诊 (DRE), 高分辨率的肛门镜检查, 和/或活检。^{28,29} 然而, 最近的系统性综述和Meta分析研究认为, 男男性行为促进AIN向癌转化可能很少, 此外前瞻性的资料也有限。³⁰⁻³³ 另外, 高分化的 AIN的自然退化率也不知道。

对于有高危因素的AIN患者 (如HIV阳性或者有男男性行为) 做常规筛查是有争议的, 因为随机对照试验认为常规筛查能否降低肛门癌的发病率及死亡率还缺乏依据。³⁴⁻⁴⁰ 目前, 即使是有高危因素的个体, 大多数指南不推荐对肛门癌筛查, 也没有声明肛门细胞学检查有些益处。^{39,41} 少部分指南推荐对HIV阳性的个体用直肠指诊 (DRE) 做肛门癌筛查。⁴²

因为这些组织 (包括美国结直肠外科协会), AIN的治疗指南已经有所发展。^{39,41,43,44} 但是治疗的推荐差异很大, 因为在这个领域高水平的证据有限。⁴³ 有一个随机对照的包含有246个HIV阳性的有男男性行为的男性的临床试验发现, 在AIN的治疗上, 电烙术优于局部使用咪喹莫特和局部使用氟尿嘧啶。⁴⁵ 肛周AIN的亚组与肛管内AIN亚组相反,

肛周AIN对咪喹莫特反应更好. 关于治疗的方面, 复发率很高, 仔细的随访是必须的. 一个大型的正在进行的随机III期的临床试验, 对比局部治疗和烧灼治疗在有效监测的HIV阳性的合并高分化AIN的患者中的疗效. 主要的结果衡量是发展到肛门癌的时间, 这个试验大概在2022年结束 (clinicaltrials.gov NCT02135419).

HPV免疫接种

现在有四价的HPV疫苗, 它已经显示预防对那些有宫颈持续的HPV-6, -11, -16, or -18感染的妇女是有疗效的, 并且对相关病毒株引起的高分化的宫颈上皮内瘤变也有预防作用.⁴⁶⁻⁴⁸这个疫苗对预防年轻男性生殖器疾病相关的HPV-6, -11, -16, or -18感染也有效.⁴⁹最近一个大型的双盲研究的亚组分析评估了这个疫苗在预防有男男性行为相关的HPV-6, -11, -16, or -18感染引起的AIN和肛门癌的疗效.⁵⁰这个研究将602个健康的有男男性行为的、年龄在16-26岁的男性随机的分配为接受疫苗和安慰剂. 然而, 在所有的协议人群中, 3年的观察期内2组都没有受试者发展为肛门癌, 在与疫苗株中的一种相关的疫苗组中有5例2/3级的AIN, 这样的病例在安慰剂组有24例, 客观的有效率 77.5% (95% CI, 39.6–93.3). 由于大家都知道, 高级别的AIN都有能力发展为肛门癌,²⁵⁻²⁷ 这些结果建议用四价的HPV疫苗来减少在这些有男男性行为的男性人群中的肛门癌发生率.

二价的抗HPV-16、18的疫苗也是有用的.⁵¹在哥斯达黎加的妇女中进行的一个随机、双盲、对照的试验中, 这个疫苗对初始肛门HPV-16/18感染者有效率83.6%

(95% CI, 66.7–92.8).⁵²同时它也显示对预防年轻女性的高级别宫颈上皮内瘤变有效.⁵³对肛门病变的癌前病变的疗效没有报道.

现在也有抗HPV-6, -11, -16, -18, -31, -33, -45, -52的9价疫苗。⁵⁴靶向四价疫苗的另外一些病株的9价疫苗预计每年可以预防另外的464个肛门癌病例。⁵⁵在一项国际性的随机IIb-III的包含了超过14000名妇女的研究中, 对比了9价疫苗和四价疫苗。⁵⁶这个9价疫苗在抗HPV-6, -11, -16, and -18的反应方面不劣于4价疫苗, 并且可以预防感染及哪些与包含在这个疫苗在内的其他病毒株相关的疾病。这个9价疫苗在预防与这些病毒株相关的高级别的宫颈、外阴或者阴道疾病方面计算的有效率为96.7%。

免疫实践质询委员会推荐对11岁的男孩、12岁的女孩, 对之前没有使用疫苗的13-26的女性及13-21男性, 对之前没有接种疫苗的有男男性行为的超过26岁的男性常规使用这3个疫苗中的一种接种疫苗。^{54,57}美国儿科学会同意这种疫苗接种计划。⁵⁸

解剖学/组织学

肛门区域由肛管及肛周部位组成, 可以将肛门癌分成2类. 肛管是肛门区的近心端部分. 基于生理/解剖学边界或者组织学特征, 肛管有不同的定义存在 (如功能性的/外科的; 解剖的; 组织学的).

组织学上，肛管的粘膜层主要是鳞状上皮，而直肠的粘膜层为腺上皮。^{11,59}另一方面，肛门的边界覆盖着皮肤。⁶⁰从组织学上定义，肛管的大部分上界部分在肛门和直肠之间的1-2cm的区域，这部分区域有直肠的、尿道上皮的和鳞状的组织学特征。^{11,59}肛管的大部分下界部分，近似于肛门边界，这部分粘膜区域，覆盖着改变过的鳞状上皮，过渡到上皮覆盖的肛门边界。

解剖学上的肛管开始于肛门直肠环，止于肛门边界（如：连接于肛周皮肤的鳞状粘膜上皮）。^{60,61}

功能上，肛管由括约肌来确定。和直肠分界的功能性的肛管上界，定义为可触及的肛门括约肌和肛门直肠环的耻骨直肠肌上界。大约3-5cm长，肛管的下界开始于肛门边缘，即括约肌的最下界，相当于肛门的入口。^{11,59,62}肛管的功能定义主要用于根治性手术治疗肛门癌，并使用这些准则来区分治疗选择。

肛周开始于肛门边缘，包括了从鳞状上皮粘膜连接处开始的周围半径5-6cm范围皮肤。^{59,63}它是有上皮覆盖，而不是粘膜。¹¹肛门癌包括了肛管癌及肛周癌。

病理

大多数肛管癌的组织学是鳞状细胞。^{59,60}WHO分类系统第二版将肛管癌指定为泄殖腔原的肛管鳞状细胞肿瘤分为不同的类型，有角化大细胞型、非角化大细胞型或者基底细胞样型。⁶⁴据报道越接近肛管区域，鳞状细胞癌更多的为非角化型和低分化癌。¹¹然而，WHO分类系统第三版及第四版分类系统中将泄殖腔原的、过渡的、角化的、基底细胞样的词条均移除了，所有的亚型均包括在单一的通用标题：鳞状细胞癌。^{63,65}之所以更换有以下原因：泄殖腔原的（有时也可和基底细胞样的词条互换）和过渡的肿瘤现在被认为是非角化型肿瘤，目前已经报道角化型和非角化型肿瘤有相似的自然病程和预后⁶⁵；另外肛管鳞状细胞癌的组织学标本往往以混合型的细胞类型为特征。^{59,65,67}在这些指南中，鳞状的肛管肿瘤的细胞类型的基础是没有差异的。其他少见的肛管癌，包括直肠粘膜的腺癌、肛门腺癌、小细胞（间变细胞）癌、未分化癌和黑色素瘤等，在本指南中没有叙述。⁵⁹

肛周的鳞状细胞癌比肛管癌分化程度更好，为角化的大细胞类型，⁶⁸它们没有根据细胞类型的规则确定的特征。肛周肿瘤中皮肤附件（如毛囊、汗腺）的存在，可区别于肛管肿瘤。但是，由于肿瘤可能包含在这两个部位，故也不可能总是能将肛管和肛周的鳞癌区分开。

肛门癌的淋巴结引流依赖于肿瘤所处的肛门区域的位置^{59,63}。肿瘤位于肛周皮肤和齿状线远端的肛管区域淋巴结引流区域主要为双侧腹股沟浅表淋巴结。位于齿状线或者接近齿状线的肛门癌淋巴结直接引流至肛门直肠、直肠周围、骶前淋巴结和髂内淋巴结系统。更近端的癌症的淋巴结引流向直肠周围淋巴结和肠系膜下的淋巴系统。因此，目前远端的肛门癌腹股沟淋巴结转移发生率很高，而且，由于通过肛管的淋巴结引流系统相互之间也不是孤立的，腹股沟淋巴结转移也可发生于近端的肛门癌。⁵⁹

美国病理协会出版了肛门肿瘤的病理诊断和报告的方案。2012最近的更新是2012年6月。⁶⁰

分期

在本指南中由AJCC改进的关于肛门癌的TNM分期系统已经详细的描述了。⁶³由于目前肛管癌推荐的主要治疗不包括外科切除，所以大多数为临床分期，强调直接测量肿瘤的大小和内镜证实。⁶³肿瘤的组织活检是必须的。直肠超声检查来确定肿瘤侵犯的深度在肛门癌中还未使用(看下面的临床表现/评估)。

过去，这些指南用AJCC皮肤癌的TNM分期系统来给肛周癌分期，因为这2类癌症有相似的生物学行为。

然而，最近AJCC癌症分期手册对表皮的鳞状细胞癌的分期做了根本性的改变，使肛周癌和这些皮肤癌的分期相似性很少了。而且，很多肛周癌也涉及到了肛管，或者肛管有高分级、癌前病变。看到如肛管受累很重要，特别是如果正在考虑保守治疗(简单切除)。有些病人，特别是HIV阳性的病人，更加应该考虑这些治疗。因为这些原因，这些指南用肛管的分期系统使用于肛管和肛周的肿瘤。

肛门癌的预后与原发肿瘤的大小和淋巴结转移的情况有关。¹¹根据SEER数据库资料，在1999-2006年之间，50%的肛门癌初次诊断时为局限性，这些病人的5年生存期为。⁶⁹接近29%的肛门癌病人诊断时有区域淋巴结扩散，这些病人5年生存率60%。12%的有远处转移的病人5年生存率30.5%。⁶⁹在1980至1996之间的一个回顾性的研究，这个研究有270个放射治疗的肛管癌病人，T1或者T2的患者同时合并有腹股沟淋巴结转移的有6.4%，T3或者T4的为16%。⁷⁰有N2-3疾病的病人，相比淋巴结受累，T分期与生存率更加相关，T1-T2和T3-T4的5年生存率分别为72.7%和39.9%;但是，涉及到这个分析的病人数量较少。⁷⁰最近RTOG98-11试验的>600个没有转移的肛门癌病人的分析，也发现TN分期影响了如OS、DFS及结肠造瘘术的失败的临床结果，T4,N0 和 T3-4,N+的患者预后更差。⁷¹

肛管癌的淋巴结分期基于受侵淋巴结的位置。N1是指直肠周围1个或者多个淋巴结转移，N2表示表示单侧的髂内和/或者腹股沟淋巴结转移，N3是指直肠周围和腹股沟淋巴结转移，和/或者双侧髂内淋巴结转移，和/或者双侧的腹股沟淋巴结转移。⁶³但是，肛门癌的初始治疗并没有涉及到手术，因此，靠临床和影像学评估并不能真实准确的确定淋巴结状态。如果肿瘤转移到腹股沟淋巴结是可疑的，FNA活检可以考虑。对于那些经过腹会阴联合切除的肛门癌病人，需要指出的是盆腔转移的淋巴结转移常小于0.5cm，⁷²提示常规的CT和PET扫描的影像学检查评估来确定淋巴结是否受侵不一定可靠（在下面的临床表现/评估会有更详细的讨论）。

预后因子

来源于RTOG 98-11的多因素分析资料显示，男性和淋巴结阳性是经过5-FU+丝裂霉素/顺铂+放疗的肛门癌患者DFS的独立预后因子。⁷³ OS男性，淋巴结阳性，肿瘤直径大于5cm是OS的独立预后因素。这项试验的次要分析发现，肿瘤直径对结肠造口率和结肠造口时间也有影响。⁷⁴这些结果包含了EORTC 22861试验早期的分析，它发现男性，淋巴结受侵，和皮肤溃疡有更差的生存期和局部控制。⁷⁵同样，最近的ACT试验的多因素分析也显示，

淋巴结阳性和男性是哪些局部复发率高、肿瘤相关性死亡和低的OS的预后指标。⁷⁶

最近的资料显示HPV和/或者p16阳性是改善肛门癌OS的因子。^{77,78} 143个肿瘤标本的回顾性研究显示，p16阳性是OS的一个独立预后因子(HR, 0.07; 95% CI, 0.01–0.61; P = .016)。⁷⁸其他的一个95个病人的研究也发现类似的结果。⁷⁷

肛门癌治疗

临床表现/评估

接近45%的肛门癌病人表现为直肠出血，30%病人有疼痛或者直肠肿块的感觉。¹¹活检证实是鳞状细胞癌，NCCN肛门癌指南专家对肛管癌和肛周癌推荐的临床评估时非常相似的。

专家推荐的彻底的检查/评估，包括：仔细的直肠指检（DRE），肛门镜检查，腹股沟淋巴结触诊，如果临床或者影像发现淋巴结肿大应行FNA或者切除活检。推荐使用CT或者MRI对盆腔淋巴结进行评估。这些方法也可提供其他的腹/盆腔器官是否受累，然而，T分期的评估主要是通过临床检查。腹部CT扫描也被推荐用于评估腹部有无播散。由于肛门区域的静脉是循环系统静脉网中的一部分，⁵⁹胸部CT扫描也应用于评估肺部有无转移。HIV 检测和

CD4水平的监测也被推荐，因为肛门癌的病人报道的感染HIV的风险很高。¹³由于肛门癌和HPV相关，也推荐女性病人进行妇科检查，包括宫颈癌筛查。⁹

治疗之前可以考虑使用PET-CT证实分期。PET-CT已经被报道用于盆腔淋巴结的评估，即使CT影像扫描时正常大小淋巴结的肛管癌病人。⁷⁹⁻⁸⁴一个包含了7个回顾性和5个前瞻性研究的系统性综述和meta-分析计算了PET-CT检测淋巴结受侵的敏感性和特异性，分别为56%和90%。⁸⁰另外一个系统性综述和meta-分析发现PET-CT检查改变了28%病人的淋巴结状态，接近一半的一般提高分期、一般降低分期。⁸⁵专家不推荐PET-CT替代诊断性CT检查。而且，专家指出常规使用PET-CT做分期检查可能没用。

没有转移的肛门癌的主要治疗

过去，侵袭性的肛门癌患者的常规行腹会阴联合切除（APR）治疗，然而，局部复发率很高，5年的生存率仅仅为40-70%，经常考虑永久性的结肠造瘘。¹¹1974年，Nigro和他的同事观察到术前以5-FU为基础（包括丝裂霉素或者泊非霉素）的同步放化疗在一些肛门癌的患者中可以达到肿瘤完全退缩，提示肛门癌不经过手术和永久性的结肠造瘘有可能治愈。⁸⁶随后非随机的研究用相同的方案和不同的放化疗剂量对这个结论提供来了支持。^{87,88}联合放化疗的评估疗效和安全性的随机研究的结论支持使用联合治疗模式治疗肛门癌。¹⁴

涉及到肛门癌病人的临床试验总结已经发表^{89,90}，几个关键的试验在下面有讨论。

化疗

EORTC的一个III期研究比较了放化疗（5-FU+丝裂霉素）和单独放疗治疗肛门癌。这个试验的结果显示，放化疗组5年的局控率高出18%，不需要结肠造瘘的比率高出32%。⁷⁵英国癌症研究联合委员会(UKCCCR)随机的UK ACT I试验证实，5-FU和丝裂霉素的放化疗比单独放疗控制就疾病更有效（relative risk, 0.54; 95% CI, 0.42–0.69; $P < .0001$ ），尽管3年的OS没有显著差别。⁹¹最近出版的这些病人的随访研究证实了13年后，放化疗仍有明确的获益，包括OS。⁹²单独放疗组的中位OS为5.4年，放化疗组为7.6年。患肛门癌的死亡风险也降低了(HR, 0.67; 95% CI, 0.51–0.88, $P = .004$)。

一些研究也发表了联合放化疗方案中一些特殊化疗药物在治疗肛门癌的有效性和安全性。^{73,93,94}一个III的国际研究，接受5-FU+丝裂霉素同步放化疗的病人相比单用5-FU放化疗，结肠造瘘的比率低（9% vs. 22%; $P = .002$ ），4年的DFS更高（73% vs. 51%; $P = .0003$ ），这个试验指出，丝裂霉素是放化疗治疗肛门癌中的一个重要组成部分。⁹⁴然而，2组4年的OS是相同的，反应可以用附加的放化疗或者APR治疗复发的病人。

卡培他滨，一个口服的氟尿嘧啶前体药物，在治疗结直肠癌中是一个可接受的替代5-FU的药物。⁹⁵⁻⁹⁸卡培他滨因此作为一个替代治疗非转移性肛门癌放化疗方案中5-FU的药物来评价。⁹⁹⁻¹⁰²一个回顾性研究比较了58个用卡培他滨治疗和47个用5-FU治疗的病人，2组也都用了丝裂霉素和放疗。¹⁰¹2组病人之间，临床完全缓解率、3年局控率、3年OS或者无结肠造瘘生存都没有差异。另外一个回顾性研究，比较了27个使用卡培他滨治疗的和62个使用5-FU治疗的病人，和其他实验一样，2组都接受了丝裂霉素和放疗。¹⁰⁰肺肿瘤的结果报道显示，卡培他滨组3/4级血液学毒性明显较5-FU组低。一个II的研究显示，局限期的肛门癌，用卡培他滨+丝裂霉素的放化疗时安全的，6个月的局部区域空置率为86%。¹⁰³尽管这个资料的方案有限，专家组推荐在I至III的肛门癌中，丝裂霉素/卡培他滨+放疗是丝裂霉素/5-FU+放疗的一个替代方案。

在一个II期的试验中，顺铂替代5-FU也做了评估，结果认为，包含顺铂的和包含5-FU的放化疗在治疗局部进展的肛门癌上，疗效时差不多的。⁹³

用顺铂替代丝裂霉素的疗效也做了评估。英国ACT II的III期试验对比了顺铂和丝裂霉素，同时也观察了放化疗后附加维持化疗的疗效。ACT II，这个英国治疗肛门癌最大的试验，结果最近发表了。¹⁰⁴

这个试验，超过900个新诊断为肛门癌的病人随机设计接受5-FU/丝裂霉素+放疗和5-FU/顺铂+放疗。2组都给予50.4Gy的持续放疗（如，没有治疗间隔），每组病人也随机接受2周期的5-FU/DDP的维持化疗或者观察。中位随访5.1年，在放化疗对比研究的主要研究终点CR（完全反应率）无差异，在维持治疗研究的主要研究终点PFS也没有差异。另外，基于放化疗方案中化疗药物的组成方面研究的次要研究终点，结肠造瘘术，也显示无差异。这个试验的结果证实了在放化疗中用顺铂替代丝裂霉素没有影响CR率，也显示，在肛门癌患者的主要治疗放化疗后给予维持治疗没有降低疾病复发率。

在随机的III期国际多中心RTOG 98-11研究中，也评估了顺铂替代丝裂霉素治疗非转移肛门癌情况。在这个研究中，也评估了诱导化疗的作用，682个病人随机设计接受下列2个方案中的一个：1) 2个周期的5-FU/DDP诱导化疗后接着5-FU/DDP的同步放化疗；或者2) 5-FU/MMC同步放化疗。^{73,105}主要终点，5年的DFS有显著性的差异，丝裂霉素组更优(57.8% vs. 67.8%; $P = .006$)。¹⁰⁵丝裂霉素组5年的OS也显著性的由于顺铂组(70.7% vs. 78.3%; $P = .026$)。¹⁰⁵另外，在丝裂霉素组5年的无结肠造瘘生存率也显示出统计学显著性的趋势(65.0% vs. 71.9%; $P = .05$)。

由于RTOG 98-11试验中的2个治疗组即在使用顺铂或者丝裂霉素同步化疗不同，也同时在包含顺铂组使用诱导化疗方面不同，将差异归结为到底是顺铂替代了丝裂霉素还是使用了诱导化疗，这很困难。^{89,106}而且，由于ACT II研究证实了2个同步放化疗的方案疗效相等，因此，有些人认为，从RTOG 98-11试验的结论来看，诱导化疗可能是有害的。¹⁰⁷ ACCORD 03研究的结果也认为，在放化疗之前的化疗过程是无益的。¹⁰⁸在这个试验，局部进展期的肛门癌患者随机接受5-FU/DDP诱导化疗或者无诱导化疗接着同步放化疗（他们也随机接受瘤床额外补量或者没有）。2组间肿瘤CR、PR，3年的无结肠造瘘生存率、局部控制率，无事件生存率，或者3年的OS均没有差异。ACCORD 03试验最终的分析最近发表了。¹⁰⁹ 50个月的中位随访后，诱导化疗（或者瘤床的补量）认为是没有益处的，这与之前的结论一致。一个随机试验的系统性的综述也显示，诱导化疗这个过程没有益处。¹¹⁰

然而，最近的一个回顾性的分析认为，在放化疗之前的诱导化疗可能对T4这个亚组的肛门癌病人有好处。¹¹¹ T4期的病人，相比没有接受5-FU/DDP诱导化疗的患者，5年的无结肠造瘘生存率有显著性的获益 (100% vs. 38 ± 16.4%, P = .0006).

在一个II试验中，也研究了联合5-FU、MMC和DDP，但是没有发现太多副反应。¹¹²另外，一个评估卡培他滨/奥沙利铂同步放疗治疗局限期肛门的试验已经完成了，但是最终的结果还未报道(clinicaltrials.gov NCT00093379)。这个试验的初步结果让人看到了希望。¹¹³

西妥昔单抗是一个表皮生长因子受体的抑制剂，它抗肿瘤的活性依赖于KRAS为野生型的表型。¹¹⁴由于在肛门癌中KRAS突变很少，^{115,116}用EGFR抑制剂如西妥昔单抗被认为是一个很有希望的研究途径。II期的ECOG 3205研究和AIDS Malignancy Consortium 045(AMC045)试验的结果在2012年发表了。¹¹⁷这些临床试验评估了西妥昔单抗联合5-FU/DDP+放疗在免疫功能正常的(E3205)和HIV阳性的(AMC045)肛门鳞状细胞癌病人中的安全性和疗效。尽管要评估3年的局部区域失败率这个主要研究终点还需要附加招募和随访，但是这些试验的初步结果令人鼓舞：毒副反应时可接受的，ECOG 3205研究和AMC045研究的2年PFS分别为92%和80%。¹¹⁷然而，II期的ACCORD 16试验，设计的是在西妥昔单抗+5-FU/DDP+放疗后反应率，但是因为特别高的SAE（严重不良反应）而提前终止。¹¹⁸在ACCORD 16试验中，有15个可评估疗效的病人在4年DFS率为53%，在5个完成治疗计划的病人中，有2个局部区域复发。¹¹⁹一个I期的西妥昔单抗联合5-FU/DDP和放疗研究也发现很高的毒副反应率。¹²⁰ E3205和AMC045研究的长期结果在2016年ASCO年会上也有呈现(ClinicalTrials.gov identifiers: NCT00316888 and NCT00324415)。

放射治疗

肛门癌放疗的最佳剂量及疗程安排还在不停地探索，在一些非随机的研究中也做了一些评估。在一个早期肛门癌（T1或者原位癌）病人的研究中，对原位病灶放疗40-50Gy，对T1病灶放疗50-60Gy，大多数病人有效。¹²¹另外一个研究，纳入的病人主要是分期为II/III的肛门癌，接受放疗剂量超过50Gy的比那些接受低剂量的患者局部控制疾病率更高(86.5% vs. 34%, $P = .012$)。¹²²第三个研究，纳入T3, T4,或者淋巴结阳性的肿瘤患者，给予限定治疗中段（少于60天）的放疗剂量 ≥ 54 Gy，局部控制率增加。¹²³ ACCORD 03试验的主要终点是3年的无结肠造瘘生存率，也作了增加放疗剂量的疗效评估。¹⁰⁸增加放疗剂量被认为没有益处。这些结论也被早期的RTOG 92-08试验支持，并且认为，对于肛门癌的病人，放疗剂量 >59 Gy不能提供额外的获益。¹²⁴

有证据显示，治疗计划中断，不管是计划的或者是治疗相关性毒性需要的中断，都会影响治疗的疗效。⁸³ II期的RTOG 92-08试验，一个计划的在给予肛门癌病人放化疗时2周中断治疗，相比那些只在出现严重皮肤毒性时才中断治疗的患者，局部失败率增加、无结肠造瘘生存率降低，¹²⁵尽管这个这个试验并没有设计这个特殊的比较。此外，在ACT II试验中，没有计划的中断治疗至少与观察到的高的无结肠造瘘生存率有关(74% at 3 years)¹⁰⁴。

尽管这些试验和其他研究都支持给予超短期的放化疗是有益的，但是由于放化疗相关的毒性反应是普遍的，有超过80%的病人放化疗时需要中断治疗。¹²⁸例如，据报道，有1/3的肛门癌病人在接受开始的放化疗30Gy/3w时会发生急性的肛门直肠炎、会阴部皮炎，在给予6-7周放疗剂量54Gy/-60Gy时会增加至一半至2/3。⁵⁹

报道的放化疗其他的迟发性副反应包括增加了排便的频率和紧急性，慢性的会阴部皮炎，性交困难和阳痿。^{129,130}有些病例，严重的迟发性放疗并发症，如肛门溃疡，狭窄、坏死，使手术包括结肠造瘘术成为必要。¹³⁰另外，从SEER登记的资料的回顾性队列研究的结果显示，肛门放疗后的老年妇女随后的骨盆骨折发生的风险较没有放疗的老年妇女患者高3倍。¹³¹

越来越多的文献表明，更先进的放疗技术会降低毒副反应。^{83,132-142}调强放射治疗(IMRT)利用了详细的光束适形特定体积的靶区并且限制了正常组织的暴露。¹⁴¹多个试验研究证实，用IMRT在维持局部控制的基础上降低了毒性反应。例如，一个53个肛门癌病人的多中心交叉对比研究，这些病人用5-FU/MMC同步IMRT，对比随机RTOG 98-11试验的5-FU/MMC治疗组，这些病人是用常规的3-D放疗，IMRT治疗的病人3/4级的皮肤反应的发生率为38%/0，常规3-D放疗的病人3/4级的皮肤反应的发生率为43%/5%。^{73,141}用IMRT放疗没有增加疗效和局部控制率，由于这个对比试验的样本量较小、随访时间较短而降低了这个结论的可信性。

一个回顾性的研究，对比IMRT和常规放疗，IMRT有更少的毒副反应和有更好的3年OS、局部控制率和PFS。¹⁴³另外一个大型的回顾性研究，那些接受IMRT治疗的病人，相比那些接受3-D等角放疗的病人，无局部复发生存、无远处转移生存、无结肠造瘘生存和2年的OS都没有显著差异，尽管IMRT组N分期的水平更高。¹⁴⁴

RTOG 0529，是唯一一个前瞻性的评估IMRT治疗肛门癌一个II的dose-painted IMRT研究。这个试验没有达到主要终点：相比RTOG 98-11研究的5-FU/MMC放化疗组（这个组是用的常规放疗）降低15%的合并急性泌尿生殖系统和胃肠道2级不良事件。¹⁴⁵ 77%在可评估的52个病人中，2级的合并急性不良事件为77%，RTOG 98-11试验的对照组的合并急性不良事件为发生率也为77%。但是，2级的血液学事件(73% vs. 85%; $P = .032$)、3级的胃肠道事件(21% vs. 36%; $P = .008$)、3级皮肤病事件(21% vs. 36%; $P = .008$)明显降低。这个临床结果将在不久后报道，因为低剂量风险（靶区边际漏掉）和高度适形RT有关，我们也对这个结果很感兴趣。¹⁴⁵

关于放疗剂量推荐遵循在RTOG 98-11试验中多野技术使用的剂量。⁷³应该在治疗计划予以考虑。¹⁴⁶所有病人的原发肿瘤应接受最低45Gy放疗剂量。推荐对盆腔、肛门、会阴和腹股沟淋巴结初始RT剂量为30.6Gy，应尽量降低股骨头的受量。推荐在给予30.6Gy后减少放疗野（上部射野的边界）和对腹股沟淋巴结阴性的在给予36Gy后停止放疗。

对使用AP-PA技术而不是多野技术治疗的病人，要使腹股沟外侧区域达到最低36Gy的剂量，应用正面的电子线辅助匹配PA出口野。Gy临床分期为淋巴结阳性或者T2-T4的病人应该接受附加9-14Gy的补量。专家一致认为，IMRT在治疗肛门癌方面优于3-D适形RT。¹⁴⁷IMRT要求专业的、仔细的靶区设计从而避免由于边际漏掉而降低局部控制率。⁸³在RTOG 0529试验中使用肛门癌的临床靶区已有详细的描述。¹⁴⁷也可以看http://atc.wustl.edu/protocols/rtoq-closed/0529/ANAL_Ca_CTVs_5-21-07_Final.pdf 和<http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/Anorectal.aspx>。RTOG给出了更详细的图谱说明。

HIV/AIDS肛门癌病人的治疗

就像上面所讨论的(见危险因素)，有HIV/AIDS的肛门癌病人已经报道有增加的风险。^{13,14,148,149}尽管大多数评估HIV/AIDS的病人同步放化疗治疗肛门癌疗效的研究是回顾性的，¹⁴但是这些证据表明，有HIV/AIDS第一个表现（尤其是那些CD4计数的 $\geq 200/\text{mm}^3$ ）的肛门癌患者可以和HIV阴性的患者的治疗方案一样。^{150,151}

有关 HIV阳性的肛门癌患者的大多数证据来源于回顾性的比较，这些证据中有些发现HIV阳性患者的结局更差。^{152,153}例如，最近的一个40个HIV阳性的和81个HIV阴性的肛门癌患者的队列比较发现，3年后HIV阳性肛门癌患者的局部复发率高于HIV阴性组4倍(62% vs. 13%)，并且，感染HIV的患者的皮肤严重急性毒性反应明显升高。¹⁵³

但是，CR率及5年的OS在这个试验的2组间均没有差异。而且，大多数研究发现HIV阳性的和HIV阴性的人群结果是相似的。¹⁵⁴⁻¹⁵⁶一个回顾性的队列研究，在1998-2004年诊断为肛门鳞状细胞癌的退伍军人（15%的妇女诊断为HIV阳性），感染了HIV的病人相比HIV阴性的病人，在接受治疗方面或者2年的生存率方面均没有差异。¹⁵⁴另外一个36个包括19个免疫功能正常的和17个免疫功能缺陷的连续的肛门癌病人的研究显示，同步放化疗后疗效和毒副作用都无差异。¹⁵⁵最近一个以接近2百万个癌症病人（这其中包含了6459个病人感染了HIV）人群为基础的研究发现，在HIV-阳性的肛门癌病人中，癌症特异性的死亡率没有增加。¹⁵⁷

对肛门癌病人，用HAART（高活性抗逆转录病毒疗法）接着放化疗增加治疗的依从性是否会有更好的预后，还不是很清楚。^{14,158,159}有活动性的HIV/AIDS相关的并发症或者有并发症病史（如：恶性肿瘤，机会性感染）可能不能耐受足剂量的治疗，需要调整剂量。

肛管癌的主要治疗推荐

目前，对非转移性的肛管癌，同步放化疗还是主要的治疗推荐。MMC+5-FU或者MMC+卡培他滨在放疗时同步给予。^{73,100-102}大多数研究是在放疗的第一周和第五周持续泵控5-FU96至120小时，习惯性的在泵控5-FU的第一天或者第二天静注MMC。⁵⁹卡培他滨在星期一至星期五口服给予，并且静注MMC和同步放疗共4-6周。^{100,102}

放疗有很多显著性的副反应。病人在治疗之前应告知有可能不育，并给予一些关于精子、卵子或者卵巢组织银行的信息。另外，女性病人应该考虑使用阴道扩张器，并且教育患者阴道狭窄的一些症状。

肛周癌的主要治疗推荐

肛周癌的治疗依赖于临床分期，可以局部切除或者放化疗。对于T1，N0，高分化的肛周癌病人，主要治疗是确保足够边界的局部切除。ASCRS定义的足够边界为1CM。⁴¹如果边界不够，再次切除是优先治疗选择。当外科边界不够时局部放疗同步或者不选择持续输注5-FU或者卡培他滨为基础的化疗也是一个可替代的治疗选择。对其他分期的肛周癌，治疗的选择同上述的肛管癌。¹⁶⁰

转移肛门癌的治疗

据报道，肛门癌最常见的盆腔外的转移部位是肝、肺、盆腔外淋巴结。¹⁶¹由于肛门肿瘤是比较少见的肿瘤，禁忌有10%-20%的肛门癌病人表现为盆腔外的转移性疾病，¹⁶¹对这些人群的病人可利用的资料有限。尽管事实是这样，但是还是有些证据表明，以5-FU为基础+顺铂的化疗方案对于转移性肛门癌还是有获益的。¹⁶⁰⁻¹⁶⁴没有证据支持切除转移病灶。

有远处转移的患者治疗推荐应个体化，但是转移性疾病通常是以顺铂为基础的化疗。¹⁶⁰其他方案的有效性也作了评估。^{165,166}招募进临床试验也是一个选择。例如，一个II期的国际多中心的AACT研究(clinicaltrials.gov NCT02051868)，它是对比顺铂+5-FU和卡铂+紫杉醇治疗不可切除的局部复发或者转移的肛门鳞状细胞癌的疗效。姑息放疗（最好给予以5-FU或者卡培他滨为主的+一种铂类的化疗）也可用于哪些有症状的巨块型原发灶的转移性疾病的患者的局部控制。¹⁴⁶如果以铂类为基础的化疗失败后，没有其他的方案显示仍有疗效。

初次治疗后的随访和监测

没有转移的肛门癌初次治疗后的监测和随访推荐，肛周癌和肛管癌是一样的。在完成放化疗后，每8-12周对病人进行一次肛门指检（DRE）评估。在再次评估治疗，根据他们是否完全缓解、疾病持续或者疾病进展将病人分类。哪些疾病持续但是没有证据显示进展的患者，可以更紧密的随访（4周一次）以观察是否有疾病进展发生。

国家癌症研究机构（NCI）的ACT II研究比较的放化疗方案的差异，发现在OS和PFS上均无差异。¹⁶⁷有趣的是，在这个试验中，29%的病人在第11周时没有CR，在26周时获得了CR。基于这个试验，专家组认为，在完成放化疗后超过6个月没有获得CR、在随访期间同时又没有证据显示疾病进展的持续的肛门癌病人，可能需要恰当的随访计划。

在治疗26周后持续存在的肿瘤甚至可能还会不断的退缩，有可能使一些病人因此避免APR（腹会阴联合切除术）。如果活检证实疾病进展了，应进行更强烈的治疗（见下面“局部进展或者复发的肛门癌治疗”）。

尽管临床评估疾病进展需要组织学证实，但病人也可被分类为CR，因为临床疾病证据缺失而没有进行活检证实。专家组认为，这些病人在5年内每3-6个月评估一次，包括DRE、肛门镜和腹股沟淋巴结检查。对于肿瘤退缩较慢或者初治时局部进展（如T3/4的肿瘤）、或者淋巴结阳性的患者，推荐3年内每年进行胸部、腹部和盆腔的影像学检查。

局部进展或者复发的肛门癌治疗

尽管肛门癌的主要治疗放化疗是有效的，但是报道的局部失败率有10%-30%。^{168,169}有些疾病的特征可能与放化疗后高复发率有关，包括高T分期、高N分期（也可看上面的“预后因子”章节）。¹⁷⁰

直肠指检（DRE）发现进展证据的应接着做活检，同时做CT或者PET再次分期。活检证实局部进展的病人适合行根治性APR（腹会阴联合切除术）和结肠造瘘术的外科手术。¹⁶⁹

最近一个多中心的回顾性的队列研究，调查1995年至2003年235个经放疗或者放化疗的肛门癌患者特异性相关的结肠造瘘术的比率。¹⁷¹ 5年累计的肿瘤相关和治疗相关的结肠造瘘术的发生率分别为26%和8%。肿瘤直径大(>6cm)是肿瘤相关结肠造瘘术的危险因子，但是在放疗之前行局部切除是治疗相关的危险因子。但是需要指出的是，这些病人是用比较老的化疗和放疗方案治疗的，这可能导致较高的结肠造瘘术。¹⁷²

一些最少包含了25个经历过APR手术的肛门癌病人的研究，观察到5年的生存率在39%-64%。^{168,169,173-175} 在这些研究中有些报道的并发症是比较高的。在APR术后更差的预后因子包括初治时淋巴结阳性和原发肿瘤的RT剂量<55 Gy。¹⁶⁹

目前已经证实，在RT之前行APR术，使用腹直肌肌皮瓣重建会阴部损伤会减轻会阴部损伤的并发症。¹⁷⁶ 对这个区域进行广泛照射之前的病人因此可考虑行腹直肌肌皮瓣重建术。

最近根据医疗记录的14个在APR术中接受术中放疗(IORT)病人的回顾性分析显示，IORT没有改善局部控制和带来生存获益。¹⁷⁷ 在复发肛门癌的病人术中不推荐行术中放疗(IORT)。

对腹股沟淋巴结这个部位复发行腹股沟淋巴结切除持保留意见，对复发只限于腹股沟淋巴结并且未行APR术的患者可考虑行腹股沟淋巴结切除。腹股沟淋巴结转移并且之前未行APR术的患者，如果之前腹股沟淋巴结未行放疗，可以考虑行腹股沟的放疗±化疗。

切除术后的随访和监测

APR术后，病人在5年内应每3-6个月在评估一次，包括临床淋巴结转移的评估(如：腹股沟淋巴结触诊)。另外，对这类病人，推荐3年内每年行胸部、腹部和盆腔的影像学检查1次。对105个在1996至2009年期间行APR术的病人的回顾性研究显示，APR术后总的复发率为43%。¹⁷⁸ 哪些T3/T4的或者累及切缘的患者更容易复发。APR术后5年的生存率报道的为60%-64%。^{178,179}

总结

NCCN肛门癌专家组认为在治疗肛门癌时，组建一个包括胃肠病的内科医师，肿瘤内科、肿瘤外科、肿瘤放射科医师和影像学医师的多学科团队是必须的。对肛周癌和肛管癌推荐的治疗时非常类似的，对大多数病人，推荐持续静注5-FU/MMC为基础的放疗或者卡培他滨/MMC为基础的放疗。除了一小部分分化好的肛周癌，可以单独行切缘阴性的局部切除。对肛门癌的所有病人都推荐行随访临床评估，因为复发后后续根治性治疗也是有可能的。

在初次治疗后活检病理证实局部进展的病人应该行APR术。CR后局部复发的病人，可行APR术，如果腹股沟淋巴结有转移的临床证据可行腹股沟淋巴结切除；局部腹股沟淋巴结复发的病人，可行腹股沟淋巴结切除，如果之前没有行腹股沟区域的放疗也可行放疗±化疗。如果病人有超过盆腔之外的转移，应以顺铂为基础的化疗或者加入临床试验。专家组认可这个概念，即病人接受临床试验给予的治疗优于标准或者可接受的治疗。

Discussion
update in
progress

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>.
2. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:175-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297039>.
3. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101:281-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241824>.
4. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, et al. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31:1569-1575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509304>.
5. Shiels MS, Kreimer AR, Coghill AE, et al. Anal cancer incidence in the United States, 1977-2011: distinct patterns by histology and behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1548-1556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26224796>.
6. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2014;111:330-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947004>.
7. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed April 26, 2016.
8. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241823>.
9. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1350-1358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9358129>.
10. Jimenez W, Paszat L, Kupets R, et al. Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed with anal cancer in the province of Ontario. *Gynecol Oncol* 2009;114:395-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501390>.
11. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792-800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717015>.
12. Sunesen KG, Norgaard M, Thorlacius-Ussing O, Laurberg S. Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. *Int J Cancer* 2010;127:675-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960431>.
13. 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;92:1500-1510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995805>.
14. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist* 2007;12:524-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522240>.
15. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:1626-1636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115209>.
16. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial

lesions. *Int J Cancer* 2009;124:2375-2383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189402>.

17. Ouhoumane N, Steben M, Coutlee F, et al. Squamous anal cancer: patient characteristics and HPV type distribution. *Cancer Epidemiol* 2013;37:807-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139594>.

18. Steinau M, Unger ER, Hernandez BY, et al. Human papillomavirus prevalence in invasive anal cancers in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:397-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609590>.

19. Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:258-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513527>.

20. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998;177:361-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9466522>.

21. Patel HS, Silver AR, Northover JM. Anal cancer in renal transplant patients. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16133005>.

22. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148:728-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490686>.

23. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012;54:1026-1034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291097>.

24. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012;30:4360-4366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091098>.

25. Berry JM, Jay N, Cranston RD, et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *Int J Cancer* 2014;134:1147-1155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934991>.

26. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005;92:1133-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044425>.

27. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, et al. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006;76:715-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916390>.

28. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, et al. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2009;52:239-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279418>.

29. Jay N. Elements of an anal dysplasia screening program. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2011;22:465-477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035526>.

30. Fuchs W, Wieland U, Skaletz-Rorowski A, et al. The male ScreenING Study: prevalence of HPV-related genital and anal lesions in an urban cohort of HIV-positive men in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26833895>.

31. Jin F, Grulich AE, Poynten IM, et al. The performance of anal cytology as a screening test for anal HSILs in homosexual men. *Cancer*

Cytopathol 2016. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26915346>.

32. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:487-500. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445259>.

33. Schofield AM, Sadler L, Nelson L, et al. A prospective study of anal cancer screening in HIV positive and negative men who have sex with men; results of Analogy. *AIDS* 2016. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26836788>.

34. Barroso LF. Anal cancer screening. *Lancet Oncol* 2012;13:e278-279; author reply e280. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748260>.

35. Goldstone SE, Johnstone AA, Moshier EL. Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. *Dis Colon Rectum* 2014;57:316-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509453>.

36. Palefsky J, Berry JM, Jay N. Anal cancer screening. *Lancet Oncol* 2012;13:e279-280; author reply e280. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748261>.

37. 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;12:126-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461117>.

38. Roark R. The need for anal dysplasia screening and treatment programs for HIV-infected men who have sex with men: a review of the literature. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2011;22:433-443. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035523>.

39. Scholefield JH, Harris D, Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. *Colorectal Dis* 2011;13 Suppl 1:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251167>.

40. Wentzensen N. Screening for anal cancer: endpoints needed. *Lancet Oncol* 2012;13:438-440. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445258>.

41. Steele SR, Varma MG, Melton GB, et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2012;55:735-749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706125>.

42. Ong JJ, Chen M, Grulich AE, Fairley CK. Regional and national guideline recommendations for digital ano-rectal examination as a means for anal cancer screening in HIV positive men who have sex with men: a systematic review. *BMC Cancer* 2014;14:557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081485>.

43. Alam NN, White DA, Narang SK, et al. Systematic review of guidelines for the assessment and management of high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN II/III). *Colorectal Dis* 2016;18:135-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559167>.

44. Hartschuh W, Breitkopf C, Lenhard B, et al. S1 guideline: anal intraepithelial neoplasia (AIN) and perianal intraepithelial neoplasia (PAIN). *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:256-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208377>.

45. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, et al. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:346-353. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499546>.

46. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-1927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>.

47. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647284>.
48. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-1943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494926>.
49. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288094>.
50. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-1585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029979>.
51. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:626-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508593>.
52. Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, 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;12:862-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865087>.
53. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2011;13:69-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075171>.
54. Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:300-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811679>.
55. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925419>.
56. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693011>.
57. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63:1-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167164>.
58. HPV vaccine recommendations. *Pediatrics* 2012;129:602-605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371460>.
59. Cummings BJ, Ajani JA, Swallow CJ. Cancer of the anal region. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al., eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Eighth Edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
60. Tang LH, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Anus. 2012. Available at: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Anus_12protocol_3200.pdf.
61. Pandey P. Anal anatomy and normal histology. *Sex Health* 2012;9:513-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380234>.

62. Nivatvongs S, Stern HS, Fryd DS. The length of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1981;24:600-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7318624>.
63. Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A., ed *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th Edition). New York: Springer; 2010.
64. Jass JR, Sobin LH. *Histological Typing of Intestinal Tumours*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1989.
65. Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. Tumours of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *WHO Classification of Tumours, Volume 2: Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press; 2000:145-155.
66. Welton ML, Lambert R, Bosman FT. Tumours of the Anal Canal. In: Bosman FT, Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N.D., ed. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010:183-193.
67. Fenger C. Prognostic factors in anal carcinoma. *Pathology* 2002;34:573-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12555997>.
68. Oliver GC, Labow SB. Neoplasms of the anus. *Surg Clin North Am* 1994;74:1475-1490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7985077>.
69. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007*. 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/.
70. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443612>.
71. Gunderson LL, Moughan J, Ajani JA, et al. Anal carcinoma: impact of TN category of disease on survival, disease relapse, and colostomy failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:638-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035327>.
72. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:238-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2672386>.
73. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1914-1921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18430910>.
74. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009;27:1116-1121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139424>.
75. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-2049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164216>.
76. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in anal cancer: generating hypotheses from the mature outcomes of the first United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial (ACT I). *Cancer* 2013;119:748-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011911>.

77. Rodel F, Wieland U, Fraunholz I, et al. Human papillomavirus DNA load and p16 expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24839133>.
78. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, et al. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 2014;32:1812-1817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821878>.
79. Bhuvu NJ, Glynne-Jones R, Sonoda L, et al. To PET or not to PET? That is the question. Staging in anal cancer. *Ann Oncol* 2012;23:2078-2082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294527>.
80. Caldarella C, Annunziata S, Treglia G, et al. Diagnostic performance of positron emission tomography/computed tomography using fluorine-18 fluorodeoxyglucose in detecting locoregional nodal involvement in patients with anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal* 2014:196068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672298>.
81. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:720-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626889>.
82. Mistrangelo M, Pelosi E, Bello M, et al. Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:66-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592047>.
83. Pepek JM, Willett CG, Czito BG. Radiation therapy advances for treatment of anal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:123-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064294>.
84. Trautmann TG, Zuger JH. Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol* 2005;7:309-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16028002>.
85. Jones M, Hruby G, Solomon M, et al. The role of FDG-PET in the initial staging and response assessment of anal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3574-3581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25652048>.
86. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4830803>.
87. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1115-1125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1938508>.
88. Papillon J, Chassard JL. Respective roles of radiotherapy and surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. Series of 57 patients. *Dis Colon Rectum* 1992;35:422-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568392>.
89. Czito BG, Willett CG. Current management of anal canal cancer. *Curr Oncol Rep* 2009;11:186-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336010>.
90. Glynne-Jones R, Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1290-1301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414513>.
91. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348:1049-1054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874455>.

92. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer* 2010;102:1123-1128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354531>.
93. Crehange G, Bosset M, Lorchel F, et al. Combining cisplatin and mitomycin with radiotherapy in anal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2007;50:43-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089083>.
94. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527-2539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823332>.
95. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503032>.
96. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927-1934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799484>.
97. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012;23:1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896539>.
98. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918>.
99. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, 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;72:119-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472366>.
100. Goodman K, Rothenstein D, Lajhem C, et al. Capecitabine plus mitomycin in patients undergoing definitive chemoradiation for anal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:S32– S33. Available at: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(14\)00792-5/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(14)00792-5/fulltext).
101. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014;111:1726-1733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167226>.
102. Thind G, Johal B, Follwell M, Kennecke HF. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014;9:124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885554>.
103. Oliveira SC, Moniz CM, Riechelmann R, et al. Phase II study of capecitabine in substitution of 5-FU in the chemoradiotherapy regimen for patients with localized squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Cancer* 2016;47:75-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691173>.
104. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14:516-524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578724>.

105. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI Intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30:4344-4351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150707>.
106. Eng C, Crane CH, Rodriguez-Bigas MA. Should cisplatin be avoided in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the anal canal? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:16-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047998>.
107. Abbas A, Yang G, Fakhri M. Management of anal cancer in 2010. Part 2: current treatment standards and future directions. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:417-424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20480740>.
108. Conroy T, Ducreux M, Lemanski C, 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 [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (suppl 15s):4033. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/34304-65>.
109. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gerard JP, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:1941-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529257>.
110. Spithoff K, Cummings B, Jonker D, et al. Chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the anal canal: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:473-487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721444>.
111. Moureau-Zabotto L, Viret F, Giovaninni M, et al. Is neoadjuvant chemotherapy prior to radio-chemotherapy beneficial in T4 anal carcinoma? *J Surg Oncol* 2011;104:66-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21240983>.
112. Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, et al. Three cytotoxic drugs combined with pelvic radiation and as maintenance chemotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the anus (SCCA): long-term follow-up of a phase II pilot study using 5-fluorouracil, mitomycin C and cisplatin. *Radiother Oncol* 2012;104:155-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857859>.
113. Eng C, Chang GJ, Das P, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiation therapy (XELOX-XRT) for squamous cell carcinoma of the anal canal. *ASCO Meeting Abstracts* 2009;27:4116. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/35105-65>.
114. Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125084s262lbl.pdf. Accessed April 26, 2016.
115. Van Damme N, Deron P, Van Roy N, et al. Epidermal growth factor receptor and K-RAS status in two cohorts of squamous cell carcinomas. *BMC Cancer* 2010;10:189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20459770>.
116. Zampino MG, Magni E, Sonzogni A, Renne G. K-ras status in squamous cell anal carcinoma (SCC): it's time for target-oriented treatment? *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;65:197-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19727729>.
117. Garg M, Lee JY, Kachnic LA, et al. Phase II trials of cetuximab (CX) plus cisplatin (CDDP), 5-fluorouracil (5-FU) and radiation (RT) in immunocompetent (ECOG 3205) and HIV-positive (AMC045) patients with squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC): Safety and preliminary efficacy results [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:4030. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/95820-114>.

118. Deutsch E, Lemanski C, Pignon JP, et al. Unexpected toxicity of cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Ann Oncol* 2013;24:2834-2838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24026540>.
119. Levy A, Azria D, Pignon JP, et al. Low response rate after cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: long-term results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Radiother Oncol* 2015;114:415-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769380>.
120. Olivatto LO, Vieira FM, Pereira BV, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674135>.
121. Ortholan C, Ramaioli A, Peiffert D, et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or =10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:479-485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890590>.
122. Ferrigno R, Nakamura RA, Dos Santos Novaes PER, 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;61:1136-1142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752894>.
123. 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;13:895-900. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352019>.
124. John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996;2:205-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166533>.
125. Konski A, Garcia M, Jr., John M, 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;72:114-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472363>.
126. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, 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 87-4 and 98-11. *J Clin Oncol* 2010;28:5061-5066. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956625>.
127. Graf R, Wust P, Hildebrandt B, et al. Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology* 2003;65:14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837978>.
128. Roohipour R, Patil S, Goodman KA, et al. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome. *Dis Colon Rectum* 2008;51:147-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180997>.
129. Allal AS, Sprangers MA, Laurencet F, et al. Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Br J Cancer* 1999;80:1588-1594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408404>.
130. de Bree E, van Ruth S, Dewit LGH, Zoetmulder FAN. High risk of colostomy with primary radiotherapy for anal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:100-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066231>.
131. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005;294:2587-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304072>.

132. Call JA, Prendergast BM, Jensen LG, et al. Intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: results from a multi-institutional retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401669>.
133. Chen YJ, Liu A, Tsai PT, et al. Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:274-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16111597>.
134. Chuong MD, Freilich JM, Hoffe SE, et al. Intensity-modulated radiation therapy vs. 3D conformal radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Gastrointest Cancer Res* 2013;6:39-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23745158>.
135. DeFoe SG, Beriwal S, Jones H, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal carcinoma—clinical outcomes in a large National Cancer Institute-designated integrated cancer centre network. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:424-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075444>.
136. Franco P, Mistrangelo M, Arcadipane F, et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost combined with concurrent chemotherapy for the treatment of anal cancer patients: 4-year results of a consecutive case series. *Cancer Invest* 2015;33:259-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25950188>.
137. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:153-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095071>.
138. Lin A, Ben-Josef E. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of anal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:716-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039425>.
139. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:354-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168830>.
140. Mitchell MP, Abboud M, Eng C, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for anal cancer: outcomes and toxicity. *Am J Clin Oncol* 2014;37:461-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466576>.
141. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007;25:4581-4586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925552>.
142. Yates A, Carroll S, Kneebone A, et al. Implementing intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for anal cancer: 3 year outcomes at two Sydney institutions. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27:700-707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26382849>.
143. Bazan JG, Hara W, Hsu A, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 2011;117:3342-3351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287530>.
144. Rothenstein DA, Dasgupta T, Chou JF, et al. Comparison of outcomes of intensity-modulated radiotherapy and 3-D conformal radiotherapy for anal squamous cell carcinoma using a propensity score analysis [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):3555. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/78333-102>.
145. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:27-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154075>.

146. Benson AB, 3rd, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:449-454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22491045>.

147. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, 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;74:824-830. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117696>.

148. Cunin L, Alfa-Wali M, Turner J, et al. Salvage surgery for residual primary and locally recurrent anal squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy in HIV-positive individuals. *Ann Surg Oncol* 2014;21:527-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24242676>.

149. Fraunholz IB, Haberl A, Klauke S, et al. Long-term effects of chemoradiotherapy for anal cancer in patients with HIV infection: oncological outcomes, immunological status, and the clinical course of the HIV disease. *Dis Colon Rectum* 2014;57:423-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608297>.

150. Fraunholz I, Weiss C, Eberlein K, et al. Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for invasive anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1425-1432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744801>.

151. Hoffman R, Welton ML, Klencke B, et al. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:127-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219805>.

152. Grew D, Bitterman D, Leichman CG, et al. HIV infection is associated with poor outcomes for patients with anal cancer in the

highly active antiretroviral therapy era. *Dis Colon Rectum* 2015;58:1130-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26544809>.

153. Oehler-Janne C, Huguet F, Provencher S, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2550-2557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427149>.

154. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2008;26:474-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202423>.

155. Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL, et al. Outcomes of chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203845>.

156. White EC, Khodayari B, Erickson KT, et al. Comparison of toxicity and treatment outcomes in HIV-positive versus HIV-negative patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25513996>.

157. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. *J Clin Oncol* 2015;33:2376-2383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077242>.

158. Duncan KC, Chan KJ, Chiu CG, et al. HAART slows progression to anal cancer in HIV-infected MSM. *AIDS* 2015;29:305-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686679>.

159. Klencke BJ, Palefsky JM. Anal cancer: an HIV-associated cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:859-872. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12852659>.
160. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, et al. [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer* 1999;86:861-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10572237>.
161. Cummings BJ. Metastatic anal cancer: the search for cure. *Onkologie* 2006;29:5-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514247>.
162. Ajani JA, Carrasco CH, Jackson DE, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2527006>.
163. Eng C, Chang GJ, You YN, 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;5:11133-11142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373735>.
164. Jaiyesimi IA, Pazdur R. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol* 1993;16:536-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256774>.
165. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114858>.
166. Kim R, Byer J, Fulp WJ, et al. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology* 2014;87:125-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012155>.
167. Glynne-Jones R, James R, Meadows H, et al. Optimum time to assess complete clinical response (CR) following chemoradiation (CRT) using mitomycin (MMC) or cisplatin (CisP), with or without maintenance CisP/5FU in squamous cell carcinoma of the anus: Results of ACT II [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:4004. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/98280-114>.
168. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2780-2789. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638059>.
169. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, et al. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007;14:478-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103253>.
170. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:794-800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379452>.
171. Sunesen KG, Norgaard M, Lundby L, et al. Cause-specific colostomy rates after radiotherapy for anal cancer: a danish multicentre cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29:3535-3540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825256>.
172. Ozsahin M, Santa Cruz O, Bouchaab H, et al. Definitive organ-sparing treatment of anal canal cancer: can we afford to question it? *J Clin Oncol* 2012;30:673-674; author reply 674-675. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278906>.
173. Allal AS, Laurecet FM, Reymond MA, et al. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer* 1999;86:405-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430247>.

174. Ellenhorn JD, Enker WE, Quan SH. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol* 1994;1:105-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7834434>.

175. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 2002;89:1425-1429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390386>.

176. Chessin DB, Hartley J, Cohen AM, et al. Rectus flap reconstruction decreases perineal wound complications after pelvic chemoradiation and surgery: a cohort study. *Ann Surg Oncol* 2005;12:104-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15827789>.

177. Wright JL, Gollub MJ, Weiser MR, et al. Surgery and high-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent squamous-cell carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1090-1097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825888>.

178. Lefevre JH, Corte H, Tiret E, et al. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4186-4192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825769>.

179. Harris DA, Williamson J, Davies M, et al. Outcome of salvage surgery for anal squamous cell carcinoma. *Colorectal Dis* 2013;15:968-973. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23522325>.

Discussion
Update in
progress