

**RETNINGSLINIER FOR VISITATION,
DIAGNOSTIK, BEHANDLING OG KONTROL
AF CANCER ANI**

2010

DANSK ANALCANCER GRUPPE (DACG)

DANSKE MULTIDISCIPLINÆRE CANCER GRUPPER

INDHOLDSFORTEGNELSE

1. INDLEDNING	3
1.1. DANSK ANALCANCER GRUPPE (DACG).....	4
1.2. BIDRAGSYDERE TIL GUIDELINES	5
2. GENERELT	6
2.1. EPIDEMIOLOGI OG RISIKOFAKTORER.....	6
2.2. KLINISK PRÆSENTATION OG NATURHISTORIE	7
2.3. ANATOMI.....	7
2.3.1. MAKROSKOPISK	7
2.3.2. MIKROSKOPISK.....	8
2.3.3. LYMFEDRÆNAGE OG SPREDNINGSMØNSTER	9
2.4. PATOLOGI - KLASSIFIKATION AF ANALE TUMORERS	12
2.4.1. PRÆKANCROSE LÆSIONER OG BENIGNE TUMORER	12
2.4.2. PLADEEPITHEL-DERIVEREDE MALIGN TUMORER	12
2.4.3. CYLINDEREPITHEL-DERIVEREDE TUMORER.....	14
2.4.4. ANDRE CELLETYPE-DERIVEREDE TUMORER	15
2.5. TNM-SYSTEMET	16
2.6. PROGNOTISKE FAKTORER	19
2.7. SCREENING	19
3. ORGANISATION AF ANALCANCERBEHANDLING I DANMARK	20
3.1. VISITATION	20
4. UDREDNING	21
4.1. PRIMÆR STADIEINDELING	21
4.1.1. BILLEDEDIAGNOSTIK	21
4.1.1.1. ULTRALYDSKANNING.....	21
4.1.1.2. CT OG PET-CT	22
4.1.1.3. MR	24
4.2.1. INGVINAL LYMFENEKNUDEBIOPSI	25
4.2. DIAGNOSTIK AF LOKALRECIDIV OG RESIDUALTUMOR	26
4.3. DIAGNOSTIK AF METAKRON OG RECIDIV - / RESIDUAL INGVINAL LYMFENEKNUDEMETASTASE	26
5. ONKOLOGISK BEHANDLING	27
5.1. RADIKAL KEMORADIOTERAPI.....	27
5.1.1. RANDOMISEREDE UNDERSØGELSER	27
5.1.1.1. KONKOMITANT KEMORADIOTERAPI OVERFOR RADIOTERAPI.....	27
5.1.1.2. 5-FU - MITOMYCIN-C OVERFOR 5-FU	27
5.1.1.3. NEOADJUVANT KEMOTERAPI ELLER VEDLIGEHOLDELSSEBEHANDLING OVERFOR KONKOMITANT KEMORADIOTERAPI.....	28
5.1.2. STRÅLEBEHANDLING	29

5.1.3. DOSIS OG BEHANDLINGSTID.....	30
5.1.4. ELEKTIV BESTRÅLING	30
5.1.4.1. INGVER.....	30
5.1.4.2. BÆKKEN.....	31
5.1.4.3. POSTOPERATIV RADIOTERAPI.....	31
5.1.5. BRACHYTERAPI ELLER EKSTERNT BOOST.....	31
5.1.6. KLINISKE RETNINGSLINIER.....	33
5.1.6.1 DEFINITION AF ELEKTIVT CTV FOR BÆKKENLYMFEKNUDER.....	33
5.1.6.2. TAGETDEFINITION	33
5.1.6.3. PLANLÆGNING	34
5.1.6.3. BEHANDLING AF SEN TOKSICITET.....	35
5.2. TARGETERET BEHANDLING	36
5.3. PALLIATIV ONKOLOGISK BEHANDLING	36
6. KIRURGISK BEHANDLING.....	37
6.1. PRIMÆR KIRURGI	37
6.1.1. LOKAL EXCISION.....	37
6.1.2. PRIMÆR ABDOMINOPERINEAL RESEKTION.....	37
6.1.3. SIGMOIDEOSTOMI.....	37
6.2. SALVAGE KIRURGI.....	38
6.2.1. SALVAGE ABDOMINOPERINEAL RESEKTION	38
6.2.2. RADIKAL EXAIRESE AF INGVINALE LYMFEKNUDEMETASTASER.....	38
6.2.3. PRIMÆR REKONSTRUKTION AF PERINUM.....	39
6.2.4. PROGNOSE EFTER SALVAGE KIRURGI.....	40
6.3. PALLIATIV KIRURGI	41
7. FOLLOW-UP OG REHABILITERING	42
7.1. KONTROL EFTER PRIMÆR ONKOLOGISK BEHANDLING	42
7.2. KONTROL EFTER SALVAGE KIRURGI.....	43
7.3. LIVSKVALITET, REHABILITERING	43
9. OVERSIGT OVER BILAG	45
APPENDIX I.....	46
FLOW CHART – PRIMÆR CANCER ANI.....	46
APPENDIX II	47
FLOW CHART – RESIDUAL / RECIDIV CANCER ANI	47
10. LITTERATUR.....	48

1. INDLEDNING

Arbejdet med de kliniske retningslinier er igangsat på initiativ fra DCCG og er senere fortsat i DMCG regi. Arbejdet er udsprunget af den danske analcancer gruppe (DACG) med repræsentanter for alle regioner med onkologiske centre i Danmark.

Det er forventningen, at vi med disse retningslinier og beskrivelse af patientforløb vil få et værktøj, der kan sikre ensartet behandling i Danmark med deraf følgende lettere adgang til at beskrive sygdommen og dens behandling i en klinisk database. Det vil med retningslinierne også blive lettere at sætte standarder for behandlingsforløb og opdage hvis kvaliteten ikke lever op til standarderne.

Analcancer er sjælden, rammer ca. 80-100 patienter årligt i Danmark, og behandlingen individualiseres ofte pga. patienternes høje alder eller komorbiditet, f.eks. HIV. Det er derfor indlysende, at retningslinier for samtlige begivenheder i et patientforløb er nødvendige.

Det skal anføres, at arbejdet vanskeliggøres af, at der er meget få større opgørelser af behandlingen af analcancer. For strålebehandlingens vedkommende har behandlingen i enkelte artikler ofte skiftet med tiden, både hvad angår teknik og dosering. Forfatterne har forsøgt at skildre disse usikkerheder.

Litteraturgennemgang er baseret på PubMed databasen. Kasuistikker og ikke-engelsksproget litteratur er undladt.

1.1. DANSK ANALCANCER GRUPPE (DACG)

Hanne Havsteen, Overlæge

Onkologisk afdeling R

H:S Herlev Hospital (Københavns Universitetshospital)

Tlf.: 44 53 30 77

E-mail: hahav@heh.regionh.dk

Steen Buntzen, Overlæge dr.med.

Kirurgisk afdeling P

Århus Sygehus THG (Århus Universitetshospital)

Tlf. 89 49 75 75; lokal: 9636

E-mail: steen.buntzen@dadlnet.dk

Jacob Lindegaard, Overlæge dr.med.

Onkologisk afdeling D

Århus Sygehus NBG (Århus Universitetshospital)

Tlf.: 89 49 25 77; lokal: 2577

E-mail: jaclin@dadlnet.dk

Bente Lund, Overlæge

Onkologisk Afdeling

Aalborg Sygehus (Århus Universitetshospital)

Tlf.: 99 32 28 84; lokal: 22884

E-mail: belu@rn.dk

Lars Bo Svendsen, Overlæge dr. med.

Kirurgisk afdeling C

H:S Rigshospitalet (Københavns Universitetshospital)

Tlf.: 35 45 81 98; Sekretær: 35 45 23 23

E-mail: larsbo.svendsen@rh.regionh.dk

John Pløen, Overlæge

Onkologisk Afdeling

Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus

Tlf.: 79 40 60 16

E-mail: John.Ploeen.Mortensen@slb.regionsyddanmark.dk

Per Gandrup, Ledende Overlæge

Kirurgisk afdeling A

Aalborg Sygehus (Århus Universitetshospital)

Tlf.: 99 32 25 20; lokal: 22520

E-mail: pg@rn.dk

Anni Ravnsbæk Jensen, Overlæge ph.d.

Onkologisk afdeling D

Århus Sygehus NBG (Århus Universitetshospital)

Tlf.: 89 49 16 86 lokal: 1686

E-mail: anni@oncology.dk

1.2. BIDRAGSYDERE TIL GUIDELINES

Hanne Havsteen, Overlæge
Onkologisk afd. R, Herlev Hospital
hahav@heh.regionh.dk

Steen Buntzen, Overlæge dr. med
Kirurgisk afd. P, Århus Sygehus
steen.buntzen@dadlnet.dk

Lilli Lundbye, Overlæge ph.d.
Kirurgisk afd. P, Århus Sygehus
lilli@dadlnet.dk

Kåre Sunesen, Reservelæge ph.d.
Kirurgisk Gastroenterologisk. afd. A, Aalborg Sygehus
k.sunesen@rn.dk

Rikke Hagemann-Madsen, Overlæge
Patologisk Institut, Århus Sygehus
hagemann@dadlnet.dk

Troels Tei, Overlæge
Plastikkirurgisk afd. Z, Århus Sygehus
tei@dadlnet.dk

Jacob Lindegaard, Overlæge dr.med.
Onkologisk afd. D, Århus Sygehus
jaclin@dadlnet.dk

Anni Ravnsbæk Jensen, Overlæge ph.d.
Onkologisk afd. D, Århus Sygehus
anni@oncology.dk

Bente Lund, Overlæge
Onkologisk Afd. , Aalborg Sygehus
belu@rn.dk

Torben Lorentzen, Overlæge ph.d.
Kirurgisk gastroenterologisk afd. D, Herlev Hospital
torlor01@heh.regionh.dk

Helle Hjorth Johannesen, Overlæge
Radiologisk afd. X, Herlev Hospital
hellehjorth@dadlnet.dk

2. GENERELT

2.1. EPIDEMIOLOGI OG RISIKOFAKTORER

Analancer er sjældent med ca. 80-100 nye tilfælde årligt i Danmark [1], ca. 2/3 blandt kvinder. Den aldersjusterede incidens (world standardized) i Danmark var i perioden 1943-57 ret konstant og ens blandt mænd og kvinder (0,20-0,25 / 100.000 person-år). Incidensen hos mænd steg til 0,38 i perioden 1983-7 og hos kvinder var stigningen endnu mere markant til 0,74 [2]. Lignende incidensstigninger er set i andre vestlige lande og synes at være forsat i de seneste årtier [3-7]. Median-alderen ved diagnose af analancer var i Danmark 67 år blandt kvinder og 63 år blandt mænd i perioden 1983-7 [2].

Historisk set blev kronisk irritation ved benigne anale læsioner såsom hæmoroider og fissurer anset for prædisponerende for analancer. Et nyligt registerbaseret studie har vist en lille association [8], men andre studier har ikke fundet en association. Der foreligger således ikke evidens for en kausal sammenhæng [9;10].

Adskillige studier fra de sidste årtier har derimod godtgjort, at analancer er en overvejende seksuelt overført sygdom med onkogene typer af human papilloma virus (HPV) som ætiologisk agens. Analancer er associeret med stigende antal seksualpartnere, anoreceptivt samleje, mandlig homoseksualitet og en række veneriske sygdomme [11;12]. I et dansk-svensk case-kontrol studie fandt man i 386 analancere HPV i 90 % af invasive cancere hos kvinder og i 63 % af invasive cancere hos mænd [11]. I et tilsvarende amerikansk studie blev der i 262 analancere fundet HPV-DNA i 88 %, men proportionen af HPV positive tumorer var ens blandt mænd og kvinder i dette studie [12]. HPV type 16 er som ved cervixcancer den dominerende genotype [13].

Andre risikofaktorer inkluderer høj alder [14], tidligere in situ eller invasiv cervixcancer [15], tobaksrygning [12], samt en række tilstande associeret med immunosuppression inklusiv organ transplantation [16;17], brug af corticosteroider [12], HIV-infektion/AIDS [17;18] og forskellige autoimmune sygdomme [17].

Mens sammenhæng mellem seksual praksis, inklusiv analt samleje og mandlig homoseksualitet, og analcancer er velkendt, har sammenhængen med HIV-infektion været sværere at adskille fra mulige confoundere, såsom persisterende HPV-infektion og prækankrøse forandringer [19-21]. Et amerikansk kohortestudie, der inkluderede 54.780 HIV inficerede personer, fandt standardiserede incidensrater af analcancer (per 100.000 person-år) på 19,0 i 1992-5, 48,3 i 1996-9 og 78,2 i 2000-3, hvilket i forhold til baggrundsbefolkningen gav standardiserede rate ratioer på hhv. 31, 48 og 59 i de tre perioder [18]. Både den absolutte og relative incidens af analcancer hos HIV-inficerede er således forsat steget efter indførelse af den antiretrovirale behandling (HAART – *highly active antiretroviral therapy*) i midten af 1990erne. Dette er også set i andre større kohortestudier [22;23]. HAART-behandling synes således ikke at beskytte mod analcancer, men derimod at øge risikoen som følge af længere forventet levetid og dermed længere tid til progression af prækankrøse HPV-inducerede læsioner til invasiv cancer. Det er dog muligt at HAART-behandlingen har en mere beskyttende effekt mod analcancer hos patienter, der er diagnosticeret med HIV i de seneste år, hvor HAART har kunnet tilbydes inden udviklingen af svær immunosuppression [17].

2.2. KLINSIK PRÆSENTATION OG NATURHISTORIE

Blødning og analgener ses hos ca. 50 % af patienterne. Mindre hyppigt ses udfyldning ved anus, kløe og sekretion. Ændret afføringsmønster, øget analsphinctertonus og smertefulde spasmer kan forekomme. Inkontinens ses hos under 5 %. Ofte er symptomerne blot uspecifikke hæmorideklager [24].

2.3. ANATOMI

2.3.1. MAKROSKOPISK

Der har været anvendt forskellige definitioner af analkanals anatomiske strukturer [25]. I dag anvendes oftest den af UICC og AJCC foreslåede [26]: Den proksimale grænse af analkanalen defineres som den palpable øverste del af musculus puborectalis. Distale grænse er, hvor den behårede hud begynder, fig. 1.

Den perianale margin defineres som den behårede hud, der begynder ved anal verge (fig. 1) og som omgiver anus med en radius af max 5 cm [27]. Den mest iøjnefaldende makroskopiske struktur i analkanalens er linea dentata (linea pectinata). Det er en savtakket linje, som er opstået som følge af de 6-10 længdeforløbende folder, som indeholder talrige veneplekser; columnae anales (Morgagni), som også kan ses med det blotte øje.

2.3.2. MIKROSKOPISK

Histologisk inddeles analkanalens mucosa i tre zoner, som ikke er lige store.

Zone I: I den proksimale zone består mucosa af colorectaltype med cylinderepithel (som i den øvrige del af rectum), fig. 1.

Zone II: Kaldes den anale transitionszone (ATZ), som er den del som strækker sig fra linea dentata og oralt ca. 0,5 til 1,0 cm, fig 1. Epithellet er et specialiseret overgangsepithel med varierende udseende [28;29]. ATZ er det område, som oftest bliver afficeret af HPV, og hvor mange af tumorerne opstår.

Zone III: Den nederste del af analkanalens fra linea dentata til anus (anal verge), fig. 1, som tidligere benævntes pecten, er beklædt med pladeepithel, som kan være keratiniseret f.eks. i tilfælde af mucosaprolaps.

Den perianale margin (analmargin) er defineret som ovenfor anført (fig. 1). Umiddelbart omkring anus findes en hudzone, zona cutanea, der mangler svedkirtler. Lidt længere væk fra anus findes der imidlertid en ringformet zone som indeholder apokrine svedkirtler, benævnt de circum-anale kirtler. Efterhånden optræder der hår, talgkirtler og ekkrine svedkirtler med overgang i normal hud [30]. Der er ingen generelt accepteret definition af, hvor den ydre grænse af den perianale hud er [26;31;32].

Begrebet anus, henviser til den ydre åbning af gastrointestinalkanalens. Tumorer i den perianale hud (anal margintumorer) klassificeres efter WHO's histologiske typning af hudtumorer [33].

2.3.3. LYMFEDRÆNAGE OG SPREDNINGSMØNSTER

Lymfedrænage

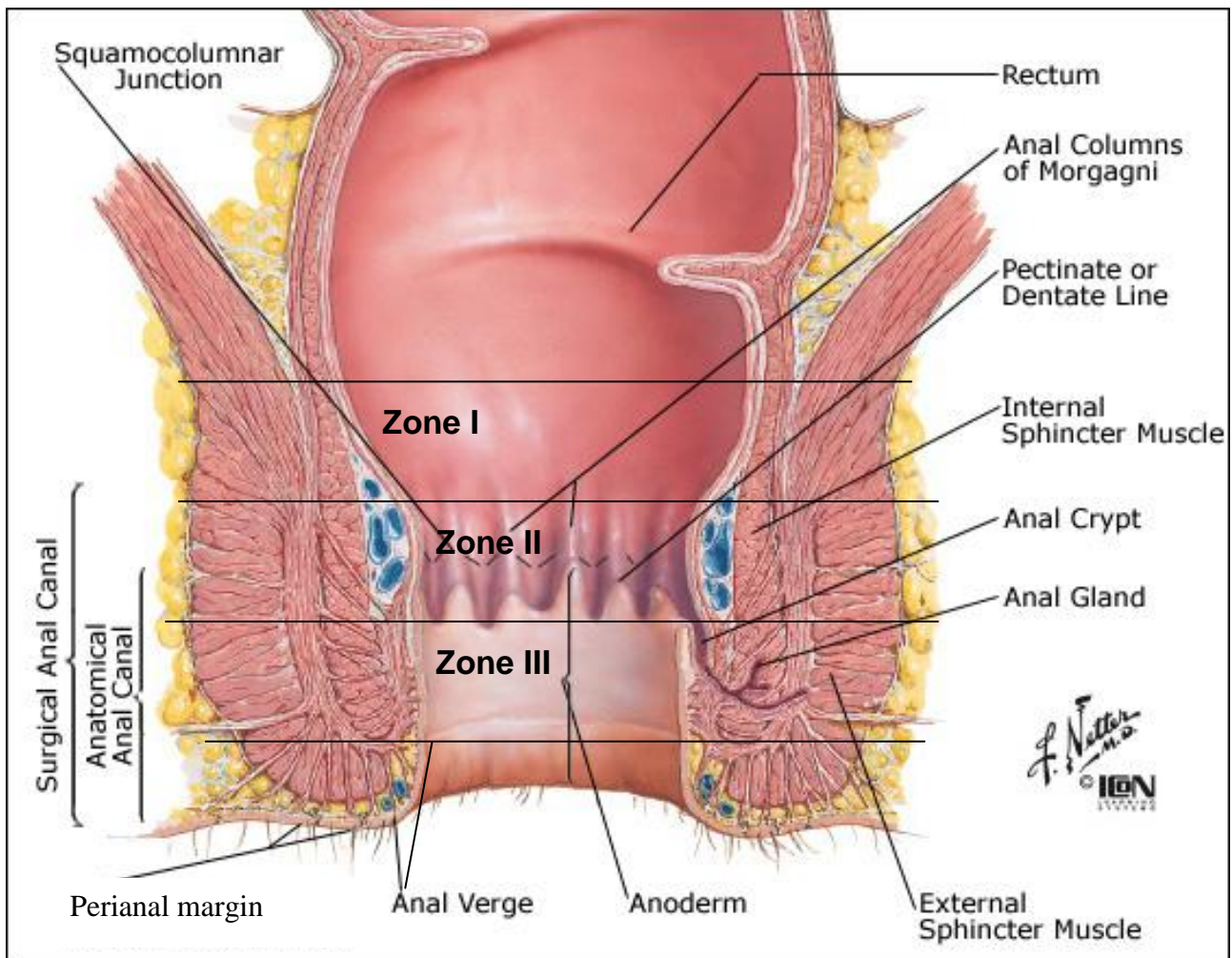
Zone III og den perianale margin (fig. 1) placeret under linea dentata dræneres via hudens lymfedrænage til de ingvinale og femorale lymfeknudegebeter. Zone I og II (fig. 1) placeret over linea dentata dræneres ind i bækkenet langs midt-rectale kar til bækkenvæggens og iliaca internas lymfeknuder; superior via rectalis superiuskarrene til paraortiske lymfeknuder, se fig. 2.

Spredningsmønstre

Primær spredning sker til de ingvinale lymfeknuder fra analmargin og analkanalen distalt for linea dentata, og til pelvine lymfeknuder fra mere proksimalt beliggende tumorer. Tidligere operationsfund angiver dog uforudsigelige spredningsmønstre [34].

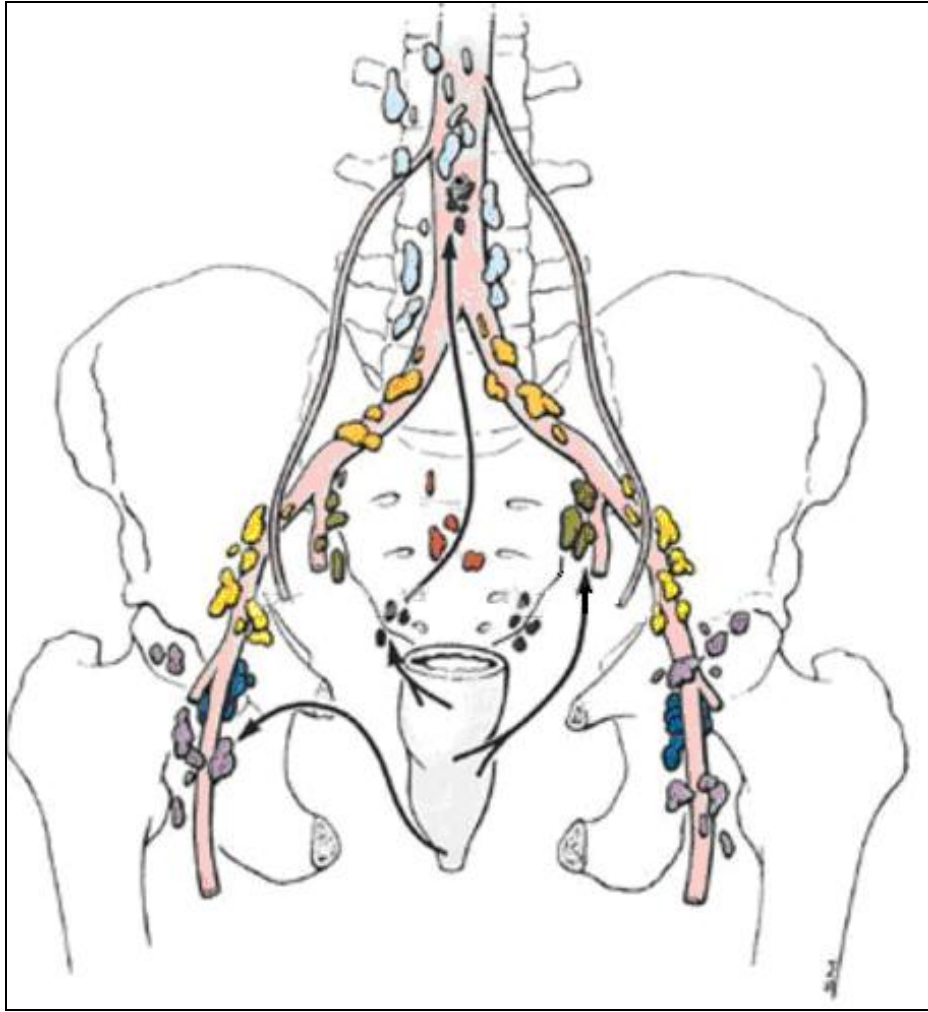
Tumorer i analmargin: Spredes lymfogen først til de superficielle ingvinale lymfeknuder, derfra eventuelt senere til iliaca eksternas lymfeknuder, også hvis den proksimale grænse for analmargin sættes til linea dentata. Spredning til mesenterielle lymfeknuder fra den anale margin er beskrevet [35;36], medens andre undersøgelser finder, at denne risiko er meget lille [37-39]. Alene overlevelsen på ca. 90 % efter lokal ekstirpation af analmargintumorer under 5 cm [39] tyder på en ringe sandsynlighed for metastasering hertil.

Tumorer i analkanalen: Spredes som regel submukøst, senere i forløbet med invasion af analsphincter, vagina, prostata eller bækkenknoglen. Lymfogen spredning fra tumorer proksimalt for linea dentata sker til perirectale lymfeknuder og herfra til mesenterielle lymfeknuder. I ældre kirurgiske materialer er der fundet 30-50 % spredning til mesenterielle lymfeknuder [35;40].



Figur 1: Anatomi, analkanal og analmargin

Modificeret fra: <http://www.analcancerinfo.ucsf.edu/index.html>



Figur 2: Lymfedrænage af analkanal og rectum

2.4. PATOLOGI - KLASSIFIKATION AF ANALE TUMORERS

WHO histological classification of tumours of the anal canal			
Epithelial tumours			
Intraepithelial neoplasia ¹ (dysplasia)			
Squamous or transitional epithelium			
Glandular			
Paget disease	8542/3 ²	Carcinoid tumour	8240/3
Carcinoma			
Squamous cell carcinoma	8070/3	Malignant melanoma	8720/3
Adenocarcinoma	8140/3		
Mucinous adenocarcinoma	8480/3	Non-epithelial tumours	
Small cell carcinoma	8041/3		
Undifferentiated carcinoma	8020/3	Secondary tumours	
Others			

Fra: <http://www.iarc.fr/WHO-BlueBooks/pdf/Classification/ICDODigestif.pdf>

2.4.1. PRÆKANCRØSE LÆSIONER OG BENIGNE TUMORER

1. *Condyloma acuminatum* (vorter)
2. *Flade koilocytotiske læsioner*
3. *Anal Intraepithelial neoplasia* (AIN = ASIL (anal squamous intraepithelial neoplasia))
 - a. planocellulær dysplasi i analkanal - Anal Intraepithelial neoplasia
 - b. Planocellulær dysplasi i analåbning/perianalt - Bowen disease
 - c. Bowenoid papulose
4. *Leukoplaki* ("hvid fladeformet læsion", IKKE en histologisk diagnose)

2.4.2. PLADEEPITHEL-DERIVEREDE MALIGNE TUMORER

1. *Planocellulært karcinom (SCC) i ANALKANAL*
 - a. Basaloidt (tidligere også kaldt kloakogent karcinom) (små, relativt ensartede celler, rand-palisadering, retraktionsartefakter i randen og centrale eosinofile nekroser)
 - b. Keratiniserende storcellet
 - c. Non-keratiniserende storcellet

[32]

Den diagnostiske reproducerbarhed for disse undertyper er lav [41], og det anbefales derfor, at man kun anvender termen ”planocellulært karcinom”, samt beskriver hvilke komponenter, der findes i det ofte sparsomme biopsimateriale; den dominerende kernestørrelse, basaloidt udseende, graden af keratiniseringstendens, evt. naboområder med planocellulær intraepithelial neoplasia (AIN), eller tilstedeværelsen af mucinøse mikrocyster.

2. *Verrukøst karcinom*

Synonymer; Buschke-Löwenstein tumor eller Giant (malignant) condyloma

Store, blomkålslignende tumorer, karakteriseret ved at have en både eksofyttisk og endofyttisk destruerende komponent. Cellerne er veldifferentierede og der er minimal dysplasi.

Mitoseaktiviteten er begrænset til de basale cellelag [42]. De betragtes som overgangsform mellem kondylom og planocellulært karcinom, og det typiske kliniske forløb er lokalt destruerende invasion, men uden metastaserings-tendens. Nogle tumorer er HPV-relaterede, ofte HPV-6 og -11.

3. *Planocellulært karcinom med mucinøse mikrocyster*

Karakteriseret ved veldefinerede acinære eller cystiske strukturer indeholdende Alcian Blue og/eller PAS mucin. Prognosen er dårligere end for de ovenfor nævnte planocellulære karcinom undertyper [43].

4. *Småcellet (anaplastisk) karcinom (ikke neuroendokrint derivet)*

karakteriseret ved et ret ensartet mønster af små tumorceller med moulding (overlejring af kerner), høj mitoseaktivitet, udbredte apoptoser og diffus infiltration i det omgivende stroma. Denne tumor har ligeledes en dårligere prognose [43].

5. *Planocellulært karcinom i ANALÅBNING (anal margin)*

Er oftere den storcellede variant [13;44].

6. *Basalcellekarcinom (BCC)*

Opstået i analåbningen (er IKKE det samme som basaloidt planocellulært karcinom). Lokal excision er tilstrækkelig og metastasering er meget sjælden. Immunhistokemisk undersøgelse hjælper til at adskille BCC fra basaloidt planocellulært karcinom (SCC-basaloid). BCC er positiv i Ber-EP4 og negativ i CK13, CK19 og CK22, CEA, EMA (=MUC1), AE1 og UEA1, mens SCC-basaloid har et omvendt reaktionsmønster [45;46].

7. *Adenoskvamøst karcinom*

Tumor med begge histologisk verificerede komponenter af hhv. planocellulær og adenomatøs uddifferentiering.

2.4.3. CYLINDEREPITHEL-DERIVEREDE TUMORER

1. *Adenokarcinom*

a. Adenocarcinom NOS udgået fra analslimhinde (mucosa)

Ligner og opfører sig som rectale adenocarcinomer. Gradering følger rectale adenocarcinomer, mens staging er magen til de planocellulære karcinomer i analkanalen.

b. Ekstramucosalt (perianalt) adenocarcinom

Minimumskriterium for diagnosen er en ikke-neoplastisk overflademucosa, som dog kan være ulcereret. Baseret på udgangspunktet for adenocarcinomet skelnes mellem to undertype; 1) tumorer opstået i anorectale fistler (enten præeksisterende sinus eller fistler), hvoraf nogle er associeret med Mb. Crohn [47;48], og 2) tumorer opstået i anal kirtler, hvoraf ganske få er diagnosticeret og ofte karakteriseret af kombinationen af både ductulære og mucinøse områder.

Adskillelsen mellem planocellulære karcinomer og adenocarcinomer / neuroendokrine tumorer er væsentlig, da primærbehandlingen er forskellig (kemostrålebehandling vs. kirurgi). Da diagnostik oftest udføres på sparsom mængde biopsimateriale kan distinktionen mellem lavt differentieret adenocarcinom og planocellulært karcinom være vanskelig. Immunhistokemisk undersøgelse af den invasive komponent med CK5/6, men endnu bedre med p63 (kernefarvning), viser en positiv prædiktiv værdi på hhv. 69 % og 92 %, mens specificiteten er hhv. 78 % og 98 %.

2.4.4. ANDRE CELLETYPEDERIVEREDE TUMORER

1. *Paget Disease – extramammær*

Paget-celler er store med lyst cytoplasma og store kerner lejret intra-epidermalt. De er positivt reagerende i CK7, EMA (MUC1) og i mucin-farvninger. Det er usikkert om det er Toker cellen, som er, eller er et led i Paget disease.

Der er to forskellige entiteter af ekstramammær Paget disease: ”Den associerede / sekundære type”, som ses med synkron eller metakron malignitet, ofte adenocarcinom i colon eller rectum. Positiv immunhistokemisk reaktion for CK20 i tumorcellerne og negativ reaktion i gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15), taler for ”associeret” Paget disease.

Den ”Ikke-associerede” primære type af ekstramammære Paget disease, betragtes som en ægte apokrint deriveret neoplasi, og er oftere positiv i GCDFP-15.

2. *Neuroendokrine tumorer*

Disse er konventionelt klassificeret under rektale (neuroendokrine) tumorer, herunder småcellet karcinom dvs. lavt differentieret neuroendokrint karcinom.

Planocellulære papillomer i analkanalen, papillært hidroadenom, keratoacanthomer, lymfom, malignt melanom (pigmenteret eller amelanotisk (ikke-pigmenteret)), mesenchymale og neurogene tumorer (PNET, div. sarcomer) samt metastaser, direkte indvækst og ikke-neoplastiske læsioner omtales ikke yderligere i herværende retningslinjer.

2.5. TNM-SYSTEMET

Cancer ani stadienddeles i henhold til TNM klassifikationen udviklet af The American Joint Committee on Cancer (AJCC) [31]. TNM stadienddelingen for anal cancer er forskellig fra stadienddelingen af rektumcancer og baseres på størrelsen af tumor (T1-T3) ,og i tilfælde af T4 tumorer, på indvækst i de tilstødende organer. Der skelnes mellem tumorer der udgår fra analkanalen og fra den anale margin. Tabel 1 og 2.

Tabel 1. Klassifikation af analkanalancer

Primær tumor (T)
Tx Primær tumor kan ikke vurderes T0 Primær tumor kan ikke identificeres Tis Carcinoma <i>in situ</i> T1 Tumor ≤ 2 cm i største diameter T2 Tumor > 2 cm og ≤ 5 cm største diameter T3 Tumor > 5 cm i største diameter T4 Tumor invasion i tilstødende organer ex. vagina, urethra, blære *
Regionale lymfeknuder (N)
Nx Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes N0 Ingen metastaser til regionale lymfeknuder N1 Metastaser i perirektale lymfeknude(r) N2 Metastaser unilateralt i lymfeknuder ved iliaca interna og/eller i lymfeknuder i lysken N3 Metastaser i perirektale lymfeknuder og lymfeknuder i lysken og/ eller bilateralt i lymfeknuder ved iliaca interna og/eller lymfeknuder i lysken
Fjernmetastaser (M)
Mx Fjernmetastaser kan ikke vurderes M0 Ingen fjernmetastaser M1 Fjernmetastaser påvist

* Direkte invasion i rektalvæg, perianale hud, anale sphincter klassificeres ikke som T4

Gruppering efter stadie			
Stadie 0	Tis	N0	M0
Stadie I	T1	N0	M0
Stadie II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stadie IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
Stadie IIIB	T4	N1	M0
	Alle T	N2	M0
	Alle T	N3	M0
Stadie IV	Alle T	Alle N	M1

Tabel 2. Klassifikation af analmargincancer

Primær tumor (T) Tx Primær tumor kan ikke vurderes T0 Primær tumor kan ikke identificeres Tis Carcinoma <i>in situ</i> T1 Tumor ≤ 2 cm i største diameter T2 Tumor > 2 cm til ≤ 5 cm i største diameter T3 Tumor > 5 cm i største diameter T4 Tumor invasion i extradermale strukturer (ex. Brusk, knogle, skellet muskulatur)*
Regionale lymfeknuder (N) Nx Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes N0 Ingen metastaser til regionale lymfeknuder N1 Metastaser i regionale lymfeknude(r)
Fjernmetastaser (M) Mx Fjernmetastaser kan ikke vurderes M0 Ingen fjernmetastaser M1 Fjernmetastaser påvist

* Ved flere tumorer samtidigt vurderes tumor med højeste T klassifikation og antallet af separate tumorer vil blive angivet i parentes, ex., T2 (5)

Gruppering efter stadie			
Stadie 0	Tis	N0	M0
Stadie I	T1	N0	M0
Stadie II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadie III	T4	N0	M0
	Alle T	N1	M0
Stadie IV	Alle T	Alle N	
	M1		

2.6. PROGNOTISKE FAKTORER

De vigtigste prognostiske faktorer for overlevelse efter onkologisk behandling er tumorstørrelse [49-55] og lymfeknudestatus [49;51;54].

Undersøgelser, der inddrager køn i multivariatanalyser viser dårligere overlevelse for mænd, ligesom hudulcerationer var et dårligt prognostisk tegn i et studie [51].

Høj ekspresion af p53 i nucleus er fundet signifikant associeret til nedsat lokalkontrol efter onkologisk behandling [56], eller med en insignifikant trend for samme resultat [57].

Det er uafklaret om prognosen for analmargintumorer er bedre [58] eller dårligere end for cancer i analkanalen [59].

2.7. SCREENING

Anal intraepithelial neoplasi (AIN) er almindelig blandt HIV-positive homoseksuelle og risikoen for udvikling af *high-grade* AIN er 3,7 gange større end hos HIV-negative homoseksuelle mænd [60]. Risikoen hos HIV-positive homoseksuelle estimeres til 49 % indenfor en 4-års periode og 17 % hos HIV-negative homoseksuelle mænd. Risikoen for udvikling af AIN stiger med faldende CD-4 tal [60]. Imidlertid vil ikke alle AIN udvikle sig til cancer, men undergå spontan regression [60]. Rationalet for at screene denne risikopopulation med anal Papanicolaou smear er således under overvejelse [61], ligesom screening af kvinder med cervikal dysplasi er foreslået [62]. Aktuelt er screening dog ikke iværksat pga. mangel på effektive behandlingsmuligheder af AIN samt usikkerhed omkring den reelle risiko for progression af AIN til invasiv cancer.

3. ORGANISATION AF ANALCANCERBEHANDLING I DANMARK

Optimal behandling forudsætter et velfungerende samarbejde mellem flere faggrupper og en centralisering er derfor nødvendig.

3.1. VISITATION

Visitationen skal sikre smidige patientforløb, optimal behandling samt opretholde de til enhver tid gældende ventetidsgarantier.

Det anbefales at henvisningerne visiteres af speciallæger med speciel interesse for cancer ani sygdommen (kolorektal kirurger eller onkologer) ved det pågældende center i et samarbejde med en forløbskoordinator (sekretær/sygeplejerske). Man sikrer herved, at udredningspakker ved primærbehandlingen og ved mistanke om residual/recidiv tumor foregår efter givne retningslinier.

Det anbefales at cancer ani patienterne falder ind under et af de allerede eksisterende multidisiplinære teams (MDT), f.eks. for cancer recti, bestående af onkolog, kolorektal kirurg, plastik kirurg, patolog, radiolog inklusive MR og PET ekspertise samt forløbskoordinator. I dette forum gennemgås alle udredninger og behandlingsstrategi planlægges.

Det anbefales at alle patienter gennemgås i MDT regi efter udført behandling, såkaldt opfølgingskonference [63].

4. UDREDNING

4.1. PRIMÆR STADIEINDDELING

Patienterne undersøges og stadieinddeles i et samarbejde mellem onkolog, kirurg og billeddiagnostiker. Undersøgelsesprogrammet bør omfatte:

- Anal- og gynækologisk undersøgelse i generel anæstesi inklusiv transanal ultralydsskanning (TAU) (2D/3D), evt. biopsi.
- Palpation af abdomen og lysker
- Rtg. / CT thorax
- CT abdomen
- Ultralydsscanning af retroperitoneum og ingvinalregioner med finnålsaspiration af suspekterede lymfeknuder
- MR scanning af bækkenet
- Revision af det histologiske præparat, hvis biopsien er taget og vurderet på anden afdeling

Tumor udmåles i tre planer: proksimalt-distalt, fra side til side og i dybden. Tumors nøjagtige lokalisation angives, og det vurderes om tumor er fikseret til omkringliggende organer (analsphincter, vagina, bækkenvæg, prostata, bækkenknogle). TNM stadie angives.

4.1.1 BILLEDEDIAGNOSTIK

4.1.1.1 ULTRALYDSKANNING

Analkanalen kan undersøges med transanal ultralydsskanning (TAU) (ofte kaldet TRUS, *trans rectal ultrasound*) med en endoprobe i analkanalen eller med transkutan, transperianal ultralydsskanning i perianalområdet.

Ved TRUS opnås et radiale (transversalplanet) billede af den skannede region, idet endoproben er i centrum af billedet på monitoren. Med en frekvens på 5-10 MHz fås en fokusering som omfatter

både mucosa, interne og eksterne sphincter, bækkenbundspladen samt det perianale/perirektale fedtvæv. Visse endoprober kan desuden optage/lagre billedsekvenser under tilbagetrækning af endoproben i analkanalen, hvorved man kan opnå en 3D fremstilling af regionen samt multiplanare rekonstruktioner. Denne transducertype giver et godt anatomisk overblik, men er ikke velegnet som biopsiguide.

En anden TRUS teknik anvender en endoprobe med to elektroniske transducerarrays, som kan give longitudinelle og transverselle (cirkeludsnit) billeder af analkanalen. Fordelen ved denne teknik er en meget høj billedopløsning samt mulighed for at supplere med Doppler-undersøgelse af fx blodkar, er desuden velegnet som biopsiguide samt guide for placering af seeds ved brachyterapi. Ulempen ved teknikken er et begrænset anatomisk overblik samt probens tykkelse.

Den transperianale ultralydskanning anvendes typisk supplerende til TRUS ved lavtsiddende analtumorer, eller hvor TRUS ikke kan gennemføres på grund af extirpation eller stenoser. Fordele og ulemper er som beskrevet ovenfor. Kan også anvendes ved skanning af lyskerne, samt som biopsiguide.

TRUS foretages bedst med patienten i gynækologisk leje, alternativt i sideleje med flekterede hofter. Patienterne forberedes med et afføringsmiddel (klyx).

Ultralydskanning er subjektiv og operatørafhængig, og en learning-curve på ca. 50 cases er foreslået [64]. Ultralydskanningen kan gøres mere objektiv ved at anvende 3D-optagelser, som efterfølgende kan konfereres. 3D-TAU ved analcancer er 2D-teknikken overlegen hvad angår diagnostik, follow-up og seeds-placering [65-67].

Accuracy for TAU ved diagnostik og follow-up af analcancer synes at ligge i niveauet 80-90 %. TRUS er bedst ved de små cancere og klarer sig dårligst ved T4 tumorer. Accuracy for perianal/perirektal lymfeknudediagnostik ved TRUS er lidt lavere, ca. 70 % [68].

4.1.1.2 CT OG PET-CT

CT egner sig ikke til detaljeret vurdering af primærtumors størrelse og udbredning [69;70]. Man kan ikke ved CT fastslå beliggenheden af linea dentata.

Lymfeknuder regionalt (perirectale, hypogastriske og ingvinale) kan ses ved CT, men det er ikke muligt ud fra størrelseskriterier at afgøre, hvorvidt der er metastaser i de regionale lymfeknuder, selv meget små regionale lymfeknuder kan indeholde metastaser [34]. CT er veletableret til diagnosticering af fjerne metastaser. Der foreligger enkelte publikationer om PET-CT og denne modalitets værdi ved initial udredning af analcancer. Både primærtumor og metastaser til lymfeknuder og lunger og lever var PET-positive, dog kunne helt små primærtumorer ikke diagnosticeres med PET-CT, muligvis pga. fysiologisk udskillelse af F18-FDG i analkanalen; der var falsk positive fund i lymfeknuder pga. inflammation (HIV-infektion), men PET kunne confirmere de ved CT fundne fjerne metastaser [71]

Et andet studie påviser, at PET-CT up-stager enkelte patienter i forhold til CT alene [72], samt at PET finder flere lymfeknuder med metastaser i ingvinalregionerne, hvilket medfører en ændring af stråledosis til lymfeknuderne hos 17 % af patienter [73].

Værdien af follow-up med PET-CT efter behandling er sparsomt undersøgt, men det kan konkluderes, at diagnostik tidligt efter behandling (1 måned) giver resultater, der må tolkes med forsigtighed, idet behandlingsreaktion p.g.a stråleterapi medfører let residual hypermetabolisk aktivitet i primærtumor-området [72].

Et andet studie undersøgte værdien af PET-CT skanning umiddelbart efter afsluttet behandling, og viste at post-terapi FDG-optagelse var den mest signifikante predictor for progressionsfri overlevelse uanset initial tumor- (T) og lymfeknudestatus (N), idet komplet metabolisk respons var associeret med signifikant forbedret klinisk forløb. Forfatterne anbefaler, at patienter med persisterende sygdom på denne tidlige post-terapi skanning henvises til yderligere behandling [73].

Teknik: Det anbefales at CT delen af PET-CT skanningen udføres med intravenøs kontrast for at øge muligheden for at skelne mellem lymfeknuder og små kar i bækkenet. Hvis der mistænkes dissemineret sygdom, anbefales det, at CT inkluderer thorax, da små lungemetastaser kan være falsk PET-negative (ikke undersøgt for analcancer, men påvist ved andre maligne lidelser).

4.1.1.3 MR

MR skanning af pelvis er velegnet til at fremstille primærtumor (også små tumorer) og tumorrecidiv efter kemo-strålebehandling og kirurgisk behandling. MR skanning tillader detaljeret vurdering af graden af indvækst i sphincter og omgivende muskulatur. Udvækst distalt på cutis og proximal udbredning til rectum kan diagnosticeres. MR er CT overlegen i vurdering af fedtplaner og indvækst. Linea dentata kan ikke ses på MR.

Da hele pelvis og lyskereioner inkluderes i scanningen, kan alle regionale lymfeknude-stationer fremstilles. Hvis undersøgelsen suppleres med sekvenser svarende til øvre abdomen kan fjerne metastaser i f.eks. lever også diagnosticeres. Dette er især tilrådeligt ved patienter med recidiv efter kemo-strålebehandling og recidiv efter kirurgisk behandling [74].

MR har de ovennævnte begrænsninger som CT m.h.t. vurdering af lymfeknudemetastaser. Man kan ikke ud fra signalændringer i lymfeknuden sikkert sige om den er metastatisk involveret, og der er ikke lavet undersøgelser, der sammenligner størrelser af lymfeknuder på MR af analcancerpatienter med patologisvar.

Værdien af specielle kontraststoffer (såsom USPIO) og specielle diffusionsvægtede sekvenser (DWI) bør undersøges nærmere med henblik på at optimere MR diagnostikken af lymfeknudemetastaser [75]

MR er velegnet til præoperativ vurdering af et biopsiverificeret recidivs anatomiske udstrækning og indvækst i bløddel og organer [76]

Teknik: Brugen af pelvin phased-array coil anbefales. Tumor kan fremstilles ved sædvanlige T2 vægtede sekvenser [77] og indgift af Gadolinium-kontrast intravenøst er ikke nødvendigt; faktisk kan opladning i fibrose give falsk positiv mistanke om tumorbvæv efter stråle-behandling [76]. En undtagelse er de sjældne tilfælde, hvor et mucinøst adenocarcinom udgår fra analfistel, idet her anbefales intravenøs kontrast [78].

Enkelte studier har undersøgt brugen af endo-coil på små patientmaterialer [79;80], men undersøgelsen kan være ubehagelig for patienten eller teknisk umulig pga. stenose, og størrelsen af det undersøgte anatomiske område er begrænset. Det ene studie angav, at endo-coil ikke forbedrede muligheden for vurdering af invasion af muskellag [80].

Konklusion:

PET-CT er velegnet til diagnosticering af locoregionale lymfeknudemetastaser og fjerne metastaser.

MR er velegnet til detaljeret anatomisk fremstilling af primærtumors udbredelse og lymfeknudediagnostik svarende til pelvis og retroperitoneum (med de ovennævnte forbehold) og kan ved supplerende sekvenser over øvre abdomen diagnosticere metastaser til leveren.

PET-CT kan tidligere end MR diagnosticere patienter med recidivsygdom efter kemostrålebehandling, men MR er pga. detaljeret anatomisk fremstilling mere velegnet til præoperativ vurdering ved lokalrecidiv.

4.2.1. INGVINAL LYMFEKNUDEBIOPSI

30 % af patienterne præsenterer sig initialt med palpable lymfeknuder i ingvinalregionerne, halvdelen af disse er reaktive [81]. Behandlingsstrategi og prognose afhænger af N-status [51].

I forbindelse med primær stadieinddeling noteres af og til klinisk og/eller ultralydssuspekterede lymfeknuder i ingvinalregionerne, hvor ultralydsvejledt finnålsaspiration viser sig at være negativ. I denne situation anbefales ny finnålsaspiration evt. diagnostisk lymfeknudeexcision.

Teknik: Incisionen i huden ved biopsitagning skal være orienteret under hensyntagen til evt. efterfølgende behov for radikal ingvinalexcision, hvilket betyder, at incision skal ligge på en linie, der er longitudinal med femurs længdeakse, fra ca. 5 cm proksimalt for ingvinal ligament, krydsende ligament i midten mellem processus spina iliaca anterior superior og tuberculum pubicum og fortsættende ca. 10 cm distalt for lyskebandet.

4.2. DIAGNOSTIK AF LOKALRECIDIV OG RESIDUALTUMOR

Residual- eller recidivtumor vil ofte være palpable ved rektal eksploration før de giver lokale symptomer [63].

Ved mistanke om residual- / recidivtumor bør patienterne gennemgås på ny med henblik på vurdering af:

- Lokale forhold i bækkenet – operabilitet
- Tegn til dissemineret sygdom

Det anbefales at patienterne udredes på det behandlende center. Undersøgelingsprogrammet bør omfatte:

- Anal- og gynækologisk undersøgelse i generel anæstesi inklusiv TAU (2D/3D) og biopsi
- CT thorax
- CT hepar og abdomen
- Ultralydsscanning af retroperitoneum og ingvinalregioner med finnålsaspiration af suspekterede lymfeknuder
- MR scanning af bækkenet

4.3. DIAGNOSTIK AF METAKRON OG RECIDIV- / RESIDUAL INGVINAL LYMFENUEDEMETASTASE

Hvis man påviser metakron eller recidiv / residual lymfeknudemetastase i ingvinalregionerne i forbindelse med rutine kontrol efter onkologisk behandling, eller efter salvagekirurgi, gennemgås patienten efter samme program som ved diagnostik af lokal recidiv- / residualtumor. Se afsnit 4.2.

5. ONKOLOGISK BEHANDLING

5.1. RADIKAL KEMORADIOTERAPI

I 1974 publicerede Nigro et al præliminære data for 3 inoperable patienter, som blev sygdomsfrie efter kemoradioterapi [82]. Siden har kemoradioterapi vundet indpas; i den Nationale Amerikanske Database vedr. analcancer steg brugen af konkomitant kemoterapi fra 27 % i 1988 til 47 % i 1993, overvejende 5-FU og mitomycin-C [83].

Retrospektive undersøgelser af kombineret kemoradioterapi til max. 55 Gy viser total overlevelse på ca. 30-80% og colostomifri overlevelse på ca. 25-86%, med de bedste resultater for små tumorer [49;50;59;84-89]. Lokal kontrol angives til 60-80%. Efter strålebehandling til 55-65 Gy + kemoterapi beskrives 3-års total og sygdomsfri overlevelse hos over 80 % [90] og komplet remission hos 91-95 % [91-93]. Den hyppigst anvendte kombination er mitomycin-C og 5-FU, men cisplatin - 5-FU [93] og cisplatin - mitomycin-C [92] er også brugt.

Neoadjuvant kemoterapi har i ikke-randomiserede undersøgelser vist samme resultater som konkomitant behandling [94;95].

5.1.1. RANDOMISEREDE UNDERSØGELSER

5.1.1.1. KONKOMITANT KEMORADIOTERAPI OVERFOR RADIOTERAPI

To randomiserede undersøgelser af kemoterapi kombineret med strålebehandling [51;96] har vist bedre lokalkontrol og colostomifri overlevelse, men ikke signifikant bedre total overlevelse ved konkomitant kemoradioterapi med 5-FU - mitomycin-C sammenlignet med radioterapi alene. Strålebehandlingen (60-70 Gy) var ikke CT-baseret og behandlingstiden var lang, hhv. 13 og 11 uger. Lokalkontrol efter radioterapi alene var dårlig, hhv. 39 og 50 % mod 61 og 66% efter kemoradioterapi. Frekvensen af fjernmetastaser var uafhængig af behandlingen i begge undersøgelser. I [96] havde alle patienter T3-4 eller N+ sygdom. I [51] kunne alle stadier inkluderes, men flertallet havde T3-4 eller N+ sygdom.

5.1.1.2. 5-FU - MITOMYCIN-C OVERFOR 5-FU

RTOG/ECOG randomiserede 291 patienter til strålebehandling 45-50 Gy + 9 Gy boost ved dårligt respons og konkomitant 5-FU med eller uden mitomycin-C [52]. Niogtredive procent havde T3-4 og 17 % havde N+ sygdom. For hele materialet var sygdomsfri overlevelse efter 5-FU - mitomycin-C 73 % mod 51 % i 5-FU armen, uden forskel i overlevelsen. Colostomifri overlevelse for patienter med T3-4 tumorer var hhv. 71 og 59 %, medens der ikke fandtes forskel for patienter med mindre tumorer.

5.1.1.3. NEOADJUVANT KEMOTERAPI ELLER VEDLIGEHOLDELSESBEHANDLING OVERFOR KONKOMITTANT KEMORADIOTERAPI

Generelt har neoadjuvant kemoterapi ikke vist sig at være en fordel ved behandling af pladecellekarcinomer [97] og har heller ikke vist sig at være en fordel ved analcancer: I ACCORD03 undersøgelsen [98] blev 307 patienter randomiseret til 5-FU - cisplatin præirradiatorisk og konkomitant eller blot konkomitant. Desuden blev der randomiseret mellem tumordosis på 60 og 65-70 Gy. Der var ingen signifikant forskel på de 4 arme, men muligvis er undersøgelsen for lille til at påvise relevante forskelle.

RTOG [54] sammenlignede 2 neoadjuvante og 2 konkomitante serier cisplatin-5-FU med 2 konkomitante serier mitomycin-C - 5-FU blandt 644 patienter. Cisplatinarmen indeholdt således også præirradiatorisk kemoterapi, men var ikke bedre end konkomitant mitomycin-C - 5-FU, hvad angår sygdomsfri overlevelse, forekomst af lokalrecidiv eller fjernmetastaser. Imidlertid sås signifikant færre colostomier i mitomycin-C armen (10 % vs. 19 %). Toksiciteten var signifikant højere i mitomycin-C armen .

Undersøgelsen er ikke egnet til at afgøre, om det er cisplatin i stedet for mitomycin-C eller det præirradiatoriske design, der gør cisplatinarmen ringere. Undersøgelsen præges af protokolvioleringer og meget forlænget behandlingstid i cisplatinarmen, hvorfor det indtil videre ikke kan anses for kontraindiceret at behandle med cisplatin i stedet for mitomycin-C.

Den nye ACT II undersøgelse [99] med 940 patienter undersøgte strålebehandling til 50,4 Gy + 5-FU - mitomycin-C overfor samme strålebehandling + 5-FU - cisplatin. Endvidere blev patienterne

randomiseret til vedligeholdelsesbehandling overfor observation. Der var ikke forskel på effekt hverken hvad angår kemoterapi eller vedligeholdelsesbehandling

Konklusion

T1 og T2 tumorer kan behandles med stråleterapi alene. For tumorer i stadie T3-4 eller N1-3 må konkomitant behandling med cisplatin eller mitomycin-C samt 5-FU anbefales.

Mitomycin-C baseret behandling er mere toksisk end cisplatinbaseret.

Neoadjuvant kemoterapi og vedligeholdelsesbehandling efter kemoradioterapi har ikke vist bedre effekt end konkomittant behandling i randomiserede undersøgelser. På den anden side, er værdien af mere intensiv neoadjuvant behandling ikke undersøgt og kan derfor ikke afvises.

5.1.2. STRÅLEBEHANDLING

Retrospektive, nyere analyser af ekstern strålebehandling til 30-55 Gy + eventuelt boost, har vist en total 5 års overlevelse for alle stadier på ca. 70 %, med sygdomsfri overlevelse på 55-60 %, og en colostomifri overlevelse på ca. 70 %. Der sås flere colostomier i de tidlige arbejder [100] end i de sene [59;84], og højere colostomifri overlevelse ved tidligt stadium [59;84;100]. Radioterapi alene til små tumorer (T1 og små T2) giver god tumorkontrol: Retrospektive analyser viser total overlevelse på 72-86 % for T1-2/N0 [100-104] mod 18-60 % ved T3-4 tumorer eller N+ [100-102]. Colostomifri overlevelse er 75-91 % for T1-2/N0 [101-103] og 9-50 % for T3-4 eller N+ [101;102]. Lokoregional kontrol er 77-100 % for T1-2 N0 [103;104] mod 63-92 % ved T3-4 eller N+ [104]. Sygdomsfri overlevelse er 70-92 % for T1-2/N0 [101;102] og 18-80 % for T3-4 eller N+ [101].

Behandlingen blev tidligere oftest givet med lavenergi fotoner eller Co-bestråling. Teknikken har udviklet sig til en 3-D CT baseret teknik eventuelt som *intensity-modulated radiation therapy* (IMRT). 3-D CT baseret teknik giver sammenlignet med konventionel planlægning mulighed for at gennemføre behandlingen uden pause og med mindre akut og sen toksicitet [49;105;106].

IMRT kan med brug af 5-9 beams reducere stråledosis til normalvævet sammenlignet med konventionel behandling [107-109] og med samme dækning af PTV. Colostomifri overlevelse, total

overlevelse, lokalkontrol og frihed for fjerne metastaser er opnået hos hhv. 84, 94, 84 og 93 % efter behandling med IMRT og kemoterapi [110]. Dosis til analregionen kan dog ikke nedsættes.

5.1.3. DOSIS OG BEHANDLINGSTID

Der eksisterer ikke randomiserede undersøgelser af dosis og behandlingstid. Multivariatanalyser viser, som ved andre pladecellekarcinomer, bedre tumorkontrol ved kortere behandlingstid [86;111-113].

Vedrørende dosis viser flere retrospektive opgørelser øget lokalkontrol med stigende stråledosis [114-118]. Dosis til tumor og eventuelle metastatiske lymfeknuder bør derfor være min. 55-60 Gy ved konkomitant kemoterapi og 60-64 Gy, hvis der ikke gives kemoterapi. Subklinisk sygdom bør behandles med 45-50 Gy. Fraktionsstørrelsen bør være 1,8-2,0 Gy. Ved simultant integreret boost kan enkeltfraktioner ned til 1,5 Gy accepteres [119].

5.1.4. ELEKTIV BESTRÅLING

Det elektive target afhænger bl.a. af T og N stadium. For T1N0M0 tumorer er risikoen for metakrone lymfeknudemetastaser meget lille [120], og det kan derfor anbefales kun at bestråle tumoren, men ikke regionale lymfeknuder.

For tumorer i større stadier anbefales elektiv bestråling af regionale, ikke-involverede lymfeknuder

5.1.4.1. INGVER

Det er ikke indiceret med elektiv bestråling af lymfeknuderne ved tumorer proksimalt for linea dentata. Ved klinisk N0 sygdom og tumor distalt for linea dentata ses metakrone metastaser hos 5-18 %, hvis lymfeknuderne ikke bestråles [50;121-124] mod under 5 % efter elektiv bestråling [53;87;125-129]. Dosis til ingvinale lymfeknuder (N0) har været fra 36 - 45 Gy [51;52;96] til 50 Gy [87;126]. Ved doser på 45-50 Gy er sene bivirkninger som regel beskedne [130]. Et arbejde [120] anfører, at ved analtumorer som ligger klart énsidigt, findes lymfeknudemetastaserne altid homolateralt, kun ved medialt beliggende tumorer ses bilaterale metastaser.

Da overlevelsen efter behandling af metakrone metastaser er dårligere end ved primærbehandling, kan elektiv strålebehandling af lyskerne anbefales ved tumorer i stadie T2-4, men kan undlades ved komorbiditet eller skrøbelig almentilstand.

5.1.4.2. BÆKKEN

Ved N0 tumorer distalt for linea dentata kan bestråling af pelvine lymfeknuder undlades. Der findes ikke data, der kan afgøre, om analkanalens bør inddrages i det elektive felt ved tumorer distalt for linea dentata.

Ved mere proksimalt beliggende T2-4 tumorer bør bækkenets lymfeknuder bestråles elektivt (Perirectale, illiaca interna, præsakrale, fossa ischioirectalis). En kranial grænse til promontoriets forkant ser ud til at nedsætte risikoen for metastaser sammenlignet med en grænse ved sacroiliacaleddets underkant [84].

For tumorer, som vokser både cranielt og distalt for linea dentata, anbefales elektiv strålebehandling af både bækkenets og lyskernes lymfeknuder.

I tilfælde af metastaser til lyskernes eller bækkenets lymfeknuder anbefales behandling af hele den næste lymfeknudestation.

5.1.4.3. POSTOPERATIV RADIOTERAPI

Behandlingen af små, exciderede tumorer med uradikal eller lille margin er ikke afklaret. Der er kun få publikationer, hvor patienterne er behandlet med forskellig strategi. Det er derfor ikke muligt at give evidensbaserede retningslinier for denne situation. Ved fjernelse af f.eks. en marisk, som uventet viser sig at være malign, og hvor yderligere kirurgi ikke kommer på tale, kan man undtagelsesvist give postoperativ strålebehandling med ca. 45 Gy/25 F, som anvendes til subklinisk sygdom ved andre tumorer.

5.1.5. BRACHYTERAPI ELLER EKSTERNT BOOST

Der eksisterer ikke randomiserede undersøgelser mellem brachyterapi og ekstern bestråling som boost efter vanlig ekstern bestråling, men retrospektive undersøgelser tyder på sammenlignelig tumorkontrol [50;59;131;132]. Svære reaktioner, som nødvendiggør stomi, ses hos ca. 5 %. Som regel anvendes interstitiel brachyterapi. Brachyterapi anvendes sjældent til anale margintumorer.

Brachyterapi som eneste behandling af små tumorer er effektiv, men medfører nekrose og smerter hos ca. 50 % af patienterne og er derfor ikke indiceret [120;121;131]. Ved store infiltrerende tumorer anses brachyterapi også for kontraindiceret [121], og metoden anvendes mest til boost ved T1-2 og små T3 tumorer samt udvalgte T4 tumorer med indvækst i vagina, som har vist god respons på ekstern strålebehandling. Før start på behandling bør tumor ikke have infiltreret mere end halvdelen af circumferensen og maksimalt have en tykkelse på 5 mm og længde på 5 cm [133].

Perirectale lymfeknudemetastaser, beliggende max. 8 cm fra den anocutane overgang, som har responderet på ekstern strålebehandling, anses ikke for en kontraindikation til brachyterapi, men kan inddrages i target.

Den palpable og synlige tumor før start på behandling med en margin på ca. 5 mm indgår i target [133].

Implantationen foregår med nåle, placeret gennem en template med 1cm afstand mellem nålene. Oftest anvendes Ir-kilder.

Dosis: 15-20 Gy med dosishastighed på 0,3-0,5 Gy/h. efter 45-46 Gy ekstern behandling. Ved resterende tumorbvæv på tidspunktet for brachyterapi, kan boostdosis her øges til 30 Gy (boost i boost teknik) [133].

Implantationsbehandlingen er oftest givet med LDR eller PDR, erfaringerne fra HDR er sparsomme, enkeltdosis på max. 3 Gy anbefales, med min. 6 timers interval [133].

Intervalleret fra ekstern behandling til brachyterapi har traditionelt været op til 8 uger for at akutte bivirkninger kunne klinge af. Det må anbefales, at intervalleret mindskes mest muligt af radiobiologiske årsager.

5.1.6. KLINISKE RETNINGSLINIER

5.1.6.1 DEFINITION AF ELEKTIVT CTV FOR BÆKKENLYMFEKNUDER

Der indtegnes relevante karstrukturer med margin. RTOG's konsensus om marginer (til gynækologisk cancer) er 7 mm margin om relevante kar [134].

På basis af lymfangiogrammer fandtes, at margin måtte være 10-20 mm til bækken og lyskekar [135]. Ved ferumoxtran contrast enhanced MR påvise lymfeknudernes beliggenhed og afstand til relevante kar [136]. Ved en margin til hhv. vena cava/aorta på 12 mm, til illiaca communis og illiaca interna på 10 mm og til illiaca eksterna på 9 mm samt med en 22 mm. medial margin til bækkenvæggen og en 12 mm anterior margin til os sacrum ud for S1-2, vil 90 % lymfeknuderne blive dækket hos 90 % af patienterne. Taylor *et al* [137] fandt med samme teknik, at 7 mm margin til bækkenkarrene ville dække over 90 % af lymfeknuderne bortset fra den anteriore laterale gren af illiaca eksterna og præsacrale lymfeknuder, som må have anteriore marginer på hhv. 10 og 20 mm.

Som margin med henblik på CTV anvendes minimalt 10 mm til relevante kar, dog 20 mm for præsacrale lymfeknuder

5.1.6.2. TAGETDEFINITION

Baseres på billeddiagnostiske og kliniske data. Volumes of Interest (VOI) defineres iht. ICRU 50 [138] og 62 [139] med target for tumor (T), metastatiske lymfeknuder (N) og elektive lymfeknuder i bækken eller lysker (E).

GTV-T og N	Gross tumor volume som set på skanning men med kliniske og andre billeddiagnostiske oplysninger medtaget.
CTV-T/N og E	Clinical Target Volume; består af GTV + områder med mistænkt subklinisk sygdom
ITV-T/N og E	Internal Target Volume; Består af CTV + margin for intern bevægelse af target
PTV-T/N og E	Planning Target Volume; består af ITV + margin for usikkerhed forårsaget af

patientbevægelighed samt lejeforskydning mm.

PRV

Planning organ at risk volume inkluderende organ at risk for tyndtarm, hofteled, testes og blære.

5.1.6.3. PLANLÆGNING

Behandlingen planlægges med 3-D teknik baseret på CT eller MR skanning. En snittykkelse på max. 5 mm anbefales. Skanningen må minimalt dække området fra trochantor minor til promontoriet. Muskelspænding medfører flytning af target med gennemsnitligt 8 mm [140], hvorfor patienten må lejres afslappet. Hvis patienten lejres i rygleje, må der minimalt anvendes knæpude for at sikre en afslappet og reproducerbar lejring af patienten. Ved bestråling af ingverne kan ”frøstilling” anvendes med femora let abducerede og udadroterede.

Markering af tumor er oftest ikke mulig, men den anocutane overgang, vagina og palpable lymfeknudemetastaser kan markeres med en radiofast markør. I forbindelse med planlægning og behandling anbefales en tømt rectum; blæren kan tømmes eller være halvfylt, blot forholdene er ens fra gang til gang.

Til planlægningen må følgende kliniske data være tilgængelige:

- Angivelse af, om det drejer sig om en analmargin eller analkanaltumor.
- Tumors størrelse proksimalt-distalt, fra side til side samt invasionsdybden.
- Tumors proksimale og distale begrænsning relateret til anocutane overgang og linea dentata.
- Involvering af circumference fra kl. x til kl. y.
- Tumors eventuelle invasion i naboorganer samt opvækst i rectum.
- Angivelse af eventuelle lymfeknudemetastaser.

Margener for de enkelte volumina er specificeret nedenfor, men bør modificeres, såfremt mere præcis viden er tilgængelig eller individuel klinisk vurdering gør det rimeligt:

TUMOR (T-TARGET)

GTV-T

CTV-T GTV med 0,5 cm margin

ITV-T CTV + 0 cm margin for lavtliggende tumorer. For tumorer som går over den anorectale overgang, må intern bevægelse af target tages i betragtning.

PTV-T afhænger af lokale forhold

METASTATISKE LYMFENUDER (N-TARGET)

GTV-N Synlige eller palpable, patologiske lymfenuer

CTV-N GTV-N + 0,5 cm margin

ITV-N CTV-N + 0 cm margin

PTV-N afhænger af lokale forhold

REGIONALE LYMFENUDER (E-TARGET)

GTV Eksisterer ikke

CTV-E Relevante kar med margin, som reduceres mod intakt muskel, knogle, blære og tarm. Margin anbefales med 10 mm for iliacakarrene, 12 mm til vena cava og aorta, 12 mm ventralt for os sacrum, og en 22 mm medial margin fra bækkenvæggen. Endvidere inkluderes analkanalen ved analkanaltumorer. Den kraniale grænse for CTV-E er 1 cm distalt for L4-L5 mellemrummet, den caudale grænse er min. 2 cm caudalt for tumor og medinddragende den anocutane overgang. Den dorsale grænse udgøres af bækkenets muskulatur, og den ventrale af karrene med margin. CTV-E skal indeholde CTV-T og CTV-N.

ITV-E CTV-E + 0.0 cm

PTV-E afhænger af lokale forhold

Behandlingen bør gives med 5 fraktioner/uge uden pause, med mindre akutte abdominale bivirkninger gør videre behandling risikabel. Den maksimale behandlingstid bør være 6,5 uger.

5.1.6.3. BEHANDLING AF SEN TOKSICITET

Smerter i bækken og hofter kan behandles symptomatisk. En nylig dobbeltblind, randomiseret, kryds-over undersøgelse har vist signifikant effekt af hyperbar ilt ved postirradiatorisk proctitis

[141]. Det er endnu uvist, om behandlingen kan anvendes til andre senfølger. Øvrige symptomatiske tarmproblemer udredes og behandles [142].

5.2. TARGETERET BEHANDLING

Behandling med Cetuximab, et antistof mod EGFR har vist effekt i en lille undersøgelse med compassionate use (7 patienter) [143;144]. Det er for tidligt at sige om Cetuximab får en plads i behandlingen af analcancer, men yderligere undersøgelser er ønskede.

5.3. PALLIATIV ONKOLOGISK BEHANDLING

Hvor kurativ behandling er udsigtsløs pga. tumorudbredning eller alder/almentilstand, kan palliativ strålebehandling anvendes i moderat dosis over få fraktioner, f.eks. 25 Gy/5 F eller 30 Gy/10 F.

Ved ekstrapelvin sygdom, som er relativt sjælden, er litteraturen baseret på kasuistikker og mindre case serier. Overlevelsen ved ekstrapelvin sygdom er ca. 8-12 mdr. [145]. Behandling af metastatisk sygdom anses generelt for at være palliativ, om end langtidsoverlevelse er set i udvalgte patienter. 5-FU og cisplatin [145;146] samt paclitaxel eventuelt kombineret med carboplatin har vist effekt [147;148], ligesom mitomycin-C, adriamycin, cisplatin (MAP) og Bleomycin-CCNU har vist effekt i et enkelt studie [149]. Langtidsoverlevelse er beskrevet kauistisk efter leverresektion og kemoterapi samt lungebestråling [87].

Konklusion

Der findes rapporter om langtidsoverlevende patienter med metastatisk sygdom. Generelt giver kemoterapi for metastatisk sygdom beskedne responsrater.

6. KIRURGISK BEHANDLING

6.1. PRIMÆR KIRURGI

Indikation for primær kirurgi:

De epidermoide anale karcinomer behandles principielt onkologisk [81;82;128;150], med en enkelt undtagelse: se nedenfor punkt 1.

De sjældne cancerformer i analkanalen behandles som lav cancer recti. Der er dog ingen evidens for at abdominoperineal resektion (APR) gavner patienter med malignt melanom i analkanalen [151;152].

6.1.1. LOKAL EXCISION

Der er enighed om at T1 tumorer med høj og moderat differentieringsgrad ifølge WHO's klassifikation, (epidermoide karcinomer) svarende til den anale margin kan behandles med lokal excision. Lokal kontrol og overlevelsescifre er høje ved frie resektionsrande [153]. Det er den eneste indikation hvor lokal excision kan anbefales [63].

6.1.2. PRIMÆR ABDOMINOPERINEAL RESEKTION

Efter at man har indført primær onkologisk behandling, hvor 5-års overlevelsen er overlegen primær APR, har denne operation ingen plads i rutine behandlingen [81;82;128;150]. Hvis en patient ikke kan gennemgå onkologisk behandling, kan primær APR undtagelsesvis overvejes.

6.1.3. SIGMOIDEOSTOMI

Patienter med tab af sphincterfunktion, stenose og recto- anovaginal fistel bør få mulighed for at få anlagt en aflastende sigmoideostomi af hensyn til bedre livskvalitet under den planlagte

onkologiske behandling. Man skal dog være opmærksom på at reanastomose-raten er lav sandsynligvis pga. primær avanceret cancer [96].

6.2. SALVAGE KIRURGI

6.2.1. SALVAGE ABDOMINOPERINEAL RESEKTION

Standardbehandling ved lokalrecidiv eller persisterende sygdom består af salvagekirurgi i form af vid abdominoperineal resektion med sigmoideostomi og excision af den bageste vaginalvæg, hvis tumor involverer forreste del af analkanalen. Indgrebet udføres under principperne for total mesorektal excision. Den perineale hudresektion er bred, modificeret efter konfigurationen af tumor. Bækkenrømning er indiceret ved direkte indvækst i organer i det lille bækken og resektion af os coccygeus eller nederste del af os sacrum kan være nødvendig for opnåelse af radikalitet [154-156].

Lymfeknudedissektion er kontroversiel. Normalt fjernes kun de mesorektale lymfeknuder. Dissektion af ingvinalregioner er kun indiceret ved påviste metastaser, da incidensen af subkliniske lymfekirtelmetastaser er lav, og der er øget morbiditet ved proceduren. Dissektion af højtliggende bækkenlymfeknuder synes ikke at øge overlevelsen [157].

6.2.2. RADIKAL EXAIRESE AF INGVINALE LYMFEKNUDEMETASTASER

Ved påvist metakron metastase eller recidiv- / residualtumor i ingvinal lymfeknuder, foretages radikal exairese svarende til aktuelle ingvinalregion, såfremt de(n) er resektable. Ved samtidig lokalrecidiv- / residual tumor, foretages exairesen i forbindelse med salvage APR.

Hudincision foretages longitudinelt som beskrevet i afsnit 4.2.1., ”Ingvinal lymfeknudebiopsi”.

Dissektionen begrænses lateralt af m. sartorius, medialt af m. adductor magnus, distalt af hunterkanalen, og proksimalt ca. 5 cm proksimalt for ingvinal ligament. Vene saphena magnum ligeres og kuperes ved indløb i stella venosum, adventitia af arteria femoralis inkluderes, under respekt for nervi femorales. Ved tidligere strålebehandling suppleres med muskeltransposition af m.

sartorius, hvor der foretages gennemskæring af musklens tilhæftning til proc. spina iliaca ant. sup. og muskelen transponeres til dække af vasa femoralis, under hensyn til den mest proksimale segmentære blodforsyning til sartorius [158].

Ved exairese i ikke-strålebehandlede ingvinalregioner i forbindelse med behandling for cancer vulvae ses postoperative sårkomplikationer i op til 66% af patienterne [159]. Strålebehandling af ingvinalregionerne ved cancer ani må antages at øge risikoen for postoperative sårkomplikationer efter ingvinal lymfeknudeexairese.

Transposition af m. sartorius efter ingvinalexairese er kun undersøgt i forbindelse med vulvacancer uden tidligere ingvinalbestråling og resultaterne er ikke entydige: M. sartorius lap har i et retrospektivt studie vist at reducere postoperativ sårinfektion og sårruptur (41 % og 66% hhv. med og uden m. sartorius transposition) [159], mens et nyere randomiseret, prospektiv studie af samme forfattere ikke kunne påvise en forskel i postoperative sårkomplikationer [160].

Intet studie har imidlertid undersøgt effekten af specifik plastikkirurgisk rekonstruktion med hud- eller muskellap i forbindelse med ingvinalexairese i et tidligere strålebehandlet felt, ligesom der generelt mangler erfaring med alternative metoder.

6.2.3. PRIMÆR REKONSTRUKTION AF PERINUM

Perineale sårkomplikationer i form af sårruptur eller infektion er hyppige ved salvageoperation af recidiv eller persisterende analcancer efter strålebehandling. I 26-87 % af tilfældene er primær lukning af det perineale sår ikke muligt [154;161;162]. Når primær lukning af såret i perineum er muligt, ses perineale komplikationer hos 27-64% [154;157;161;163-167] og helingen af perineum er forsinket (>3 måneder) hos hovedparten af patienterne [154;161;164;167]. Risikoen for perineale sårkomplikationer er forøget efter abdominoperineal resektion af analcancer sammenlignet med andre indikationer for proceduren, hvilket tilskrives en kombination af en stor defekt efter operation samt tidligere massiv strålebehandling [168]. Forskellige metoder er anvendt til primær rekonstruktion af perineum efter salvage abdominoperineal resektion for analcancer. Disse inkluderer omentoplastik og gracilis muskulokutan lapplastik, der dog ikke giver overbevisende resultater [156;161;163;164;166;169]. Primær rekonstruktion af perineum med transpelvin vertikal

rectus abdominus muskulokutan (VRAM)-lapplastik har derimod vist lovende resultater med hensyn til reduktion af perineale sårkomplikationer, både ved avanceret kirurgi i forbindelse med analcancer [154;156;163;164;166;169-171] såvel som andre former for cancer i bækkenet [172-185]. Fordele ved VRAM-lappen inkluderer: Lang og veldefineret karstilk, relativ let kirurgisk teknik, stor rotationsbue, stor hudø til rekonstruktion af perineum og eventuelt vagina samt voluminøst og velvaskulariseret væv, der kan dække defekter, eller obliterere dead space i pelvis. Den primære ulempe ved VRAM-lap-plastikken er påvirkning af den abdominale muskulofasciale styrke. Abdominal fascieruptur ses i 0-11 % af patienterne med primær VRAM-lapplastik [171;178;180;183-185], men frekvensen af abdominale komplikationer er ikke øget sammenlignet med relevante kontroller [178;180;183-185]. VRAM-lappen er meget pålidelig, idet totalt tab af lappen forekommer hos mindre end 5 % [164;171;173-175;177-180;182;185].

Der eksisterer ingen veldefinerede selektionskriterier for anvendelse af VRAM-lapplastik ved bækkenkirurgi. Det er med baggrund i litteraturen foreslået, at patienter med multivisceral resektion, tidligere strålebehandling og / eller recidiverende cancer er primære kandidater til primær VRAM-lapplastik efter bækkenkirurgi [186]. Disse kriterier inkluderer alle patienter med recidiv eller persisterende analcancer efter primær stråleterapi. Vid indikation for brug af primær VRAM-lapplastik understøttes af et nyligt studie, der viser, at selv i tilfælde, hvor primær lukning af det perineale sår er mulig med konventionel teknik, er brug af VRAM-lap associeret med en betydelig lavere forekomst af perineal sårruptur (9 % vs. 30 %, $P=0,014$) og sårinfektion (9 % vs. 37 %, $P=0,02$), men uden øget risiko for abdominale komplikationer [185]. Et dansk studie har vist, at rutinemæssig brug af primær VRAM-lapplastik ved analcancer salvagekirurgi er mulig og associeret med en lav perineal komplikationsrate, men med fortsat risiko for abdominale komplikationer [171]. Relative kontraindikationer er tidligere abdominalkirurgi og perifer atherosclerose, der disponerer til tab af VRAM-lappen [172;173]. Ved mistanke om disse tilstande foretages radiologisk evaluering af rectusmuskulens vaskulære integritet med ultralyd doppler flowundersøgelse. Teknikken ved primær VRAM-lapplastik er beskrevet i detaljer andetsteds [170].

6.2.4. PROGNOSE EFTER SALVAGE KIRURGI

Efter kurativt intenderet kirurgi opnås frie resektionsrande i 55-98 % af patienterne [123;154-156;161;166;167;169;171;187-189]. Recidiv efter kurativ intenderet salvageoperation ses hos 22-

81 %, og forekommer hyppigst lokalt i pelvis [123;154-157;163;164;167;171;187-189]. 5-års overlevelsen efter salvagekirurgi af lokalt recidiv eller persisterende sygdom hos primært strålebehandlede er i litteraturen generelt omkring 50 %, varierende fra 23 % til 69 % [123;154-157;161-164;166;167;169;171;187-189]. I et dansk studie af analcancer salvagekirurgi var 5-års overlevelsen 61 % blandt alle opererede og 75 % hos patienter med frie resektionsrande (hos 78 % af patienterne) [171].

Involvering af den kirurgisk resektionsrand efter anal cancer salvage kirurgi er den vigtigste negative prognostiske factor og frie resektionsrande bør således være det primære mål ved analcancer salvagekirurgi [155;167;169;171;188;190]. Andre faktorer er mere usikkert associeret med dårlig prognose efter salvagekirurgi og inkluderer: Høj alder, mandligt køn, komorbiditet, lymfeknudemetastaser ved primær sygdom, primær stråledosis <55Gy, lymfeknudemetastaser ved salvagekirurgi, recidivtumor klinisk fikseret til bækkenvæggen, recidivtumor >5 cm, invasion af recidivtumor i det perirektale fedt samt invasion af recidivtumor i lymfovaskulære strukturer [154-157;163;164;167;169;188;189]. Betydningen af recidiv versus persisterende sygdom efter primær strålebehandling er ligeledes uafklaret [154;157;163-165;167;169;171;188;189].

Der foreligger ingen opgørelser af overlevelses- eller recidivrater efter exairese af ingvinale lymfeknudemetastaser ved cancer ani.

6.3. PALLIATIV KIRURGI

Palliativ kirurgi ved analcancer omfatter kirurgisk behandling på trods af, at patientens tumor er vurderet til at være ikke-resektabel, eller patienten har metastatisk sygdom. Formålet med palliativ kirurgisk behandling er at reducere symptomerne fra tumor og forbedre patientens livskvalitet under hensyntagen til den morbiditet, der påføres patienten, og den forventede restlevetid.

Der foreligger ingen opgørelser over palliativ kirurgi ved analcancer, hvorfor anbefalinger baseres på erfaringer ved palliativ kirurgi for rektalcancer.

Omfanget af den kirurgiske behandling afhænger af patientens symptomer og almene tilstand.

Ved avanceret ikke-resektabel lav rektumcancer anbefales palliativ APR eller Hartmanns procedure til patienter, som kan tåle et sådant indgreb og har en forventet levetid på seks måneder eller mere [191;192]. Hartmanns procedure medfører god palliation med symptomatisk kontrol uden større sårhelingsproblemer i perineum [193]. I andre tilfælde kan palliation ved ulcererende og obstruerende analcancer opnås ved anlæggelse af colostomi i kombination med kemoterapi og lokal ekstern strålebehandling.

7. FOLLOW-UP OG REHABILITERING

7.1. KONTROL EFTER PRIMÆR ONKOLOGISK BEHANDLING

Omkring 30 % opnår ikke fuld respons efter den primære onkologiske behandling eller får recidiv inden for 2 år. Omkring halvdelen klassificeres som residualtumor, den anden halvdel som recidiv [53;84;169;194]. I denne situation er salvagekirurgi et muligt behandlingstilbud med god prognose. Det er derfor nødvendigt med et effektivt kontrolprogram.

Mange patienter har en vis grad af anale gener efter den primære onkologiske behandling. Symptomerne vil derfor ofte give sig til udtryk i form af ændring af disse anale gener. Tilkomst af smerter og "klumpfornemmelse" i perineum er vigtige anamnesticke oplysninger.

Efter endt kemo-strålebehandling kontrolleres patienterne på onkologisk eller kirurgisk afdeling. Formålet med første opfølgende kontrol efter afsluttet onkologisk behandling er at udelukke lokal residualtumor eller tidligt lokalrecidiv.

Ved første kontrol foretages anal undersøgelse i generel anæstesi med TAU og gynækologisk undersøgelse. Lyskerne og abdomen gennempalperes:

- Første kontrol anbefales 6 – 8 uger efter afsluttet kemo- strålebehandling og følges så længe en evt. tumor er under regression.

Ved efterfølgende kontroller foretages palpation af abdomen og lysker. Anal undersøgelse med rektaleksploration, anorektoskopi og TAU:

- Kontrollerne foregår i de følgende 9 måneder hver 3. måned.
- I perioden 12-24 måneder efter behandlingens afslutning, kontrolleres patienterne hver 4. måned.
- Fra 24-36 måneder efter behandlingens afslutning, kontrolleres patienten hvert halve år
- Derefter årlige kontroller 4. og 5. år, hvorefter patienten afsluttes.

Der er ikke sikker evidens for disse kontrolintervaller, men da flertallet af recidiverne optræder indenfor 2 år, anbefales de korteste intervaller i dette tidsrum.

Ved mistanke om resttumor eller recidiv udredes som anført under afsnittene ”Diagnostik af lokalrecidiv- / residualtumor.” og ”Diagnostik af metakrone metastaser og recidiv- / residualtumor i ingvinal regionerne” afsnit 4.2, 4.3.

7.2. KONTROL EFTER SALVAGE KIRURGI

Efter salvage APR eller ingvinal lymfeknudeexairese indgår patienten på ny i kontrolprogrammet; Ved kontroller foretages palpation af abdomen, ingvinalregioner og perineum. Kvindelige patienter palperes per vaginam.

- Kontrollerne foregår det første år hver 3. måned.
- I perioden 12-24 måneder efter behandlingens afslutning, kontrolleres patienterne hver 4. måned.
- Fra 24-36 måneder efter behandlingens afslutning, kontrolleres patienten hvert halve år.
- Derefter årlige kontroller 4. og 5. år, hvorefter patienten afsluttes.

7.3. LIVSKVALITET, REHABILITERING

Kun én undersøgelse [195] har set på livskvalitet båd før og efter behandling for analcancer. Data er præliminære, men viser en forbedring i livskvalitet, både for tumorspecifikke parametre og for

almene efter behandling I et studie fra 1999 [196] med 41 patienter konservativt behandlet for cancer ani, med bevaret sphincter, og fulgt mediant i 112 mdr., sås tilfredshed med den sphincterbevarende behandling hos 71 %, og 93 % af patienterne ønskede ikke APR. Livskvaliteten hang signifikant sammen med svære senfølger efter radioterapi. Især hos mænd sås svær seksuel dysfunktion. EORTC's cancerspecifikke og site-specifikke spørgeskemaer blev anvendt.

Blandt 22 colostomifri overleverere efter konservativ behandling var livskvaliteten lidt dårligere end i en rask kontrolgruppe. Seksten patienter blev undersøgt med anorektal manometri og havde nedsat sphincterlængde, hviletryk, maksimalt presstryk, rektal compliance og afslapning af den interne sphincter. I alt 56 % var helt kontinente [197]. Dette svarer til et tidligere studie, hvor 4 ud af 8 patienter var fuldstændig kontinente [198].

I et canadisk studie med 50 patienter konservativt behandlet [199] blev EORTC's cancerspecifikke og site-specifikke spørgeskema brugt som i [196]. Af cancerspecifikke påvirkninger sås nedsat fysisk og social funktion, samt træthed, kvalme og opkastning, nedsat appetit, forstoppelse, diarre og økonomiske problemer hyppigere end i en kontrolgruppe af raske frivillige. Blandt de site-specifikke problemer sås nedsat tilfredshed med seksuallivet, især hos mænd, blære og tarmproblemer generelt, samt problemer med defækation.

Konklusion

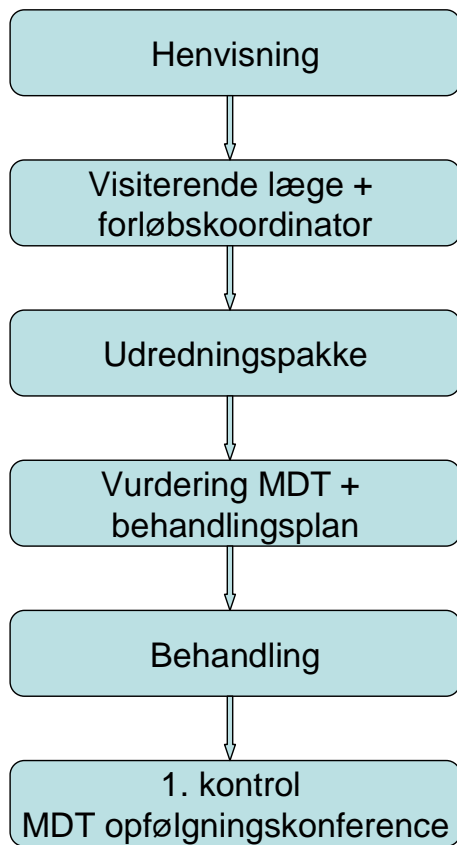
Trods den sphincterbevarende behandling for cancer ani, er behandlingen fulgt af betydelige problemer hos patienterne, både psykisk, fysisk og socialt. I lyset af den generelt gode prognose ved behandling af sygdommen, er rehabilitering så meget vigtigere med henblik på tilbagevenden til et normalt liv med arbejde og familie. Det kan derfor anbefales, at alle centre varetager rehabiliteringsopgaven, gerne med samarbejde mellem centrene, da der endnu ikke er publiceret prospektive data vedrørende effekten af rehabiliteringsprogrammer.

9. OVERSIGT OVER BILAG

- APPENDIX I
 - Flow chart - primær cancer ani
- APPENDIX II
 - Flow chart - residual / recidiv cancer ani

APPENDIX I

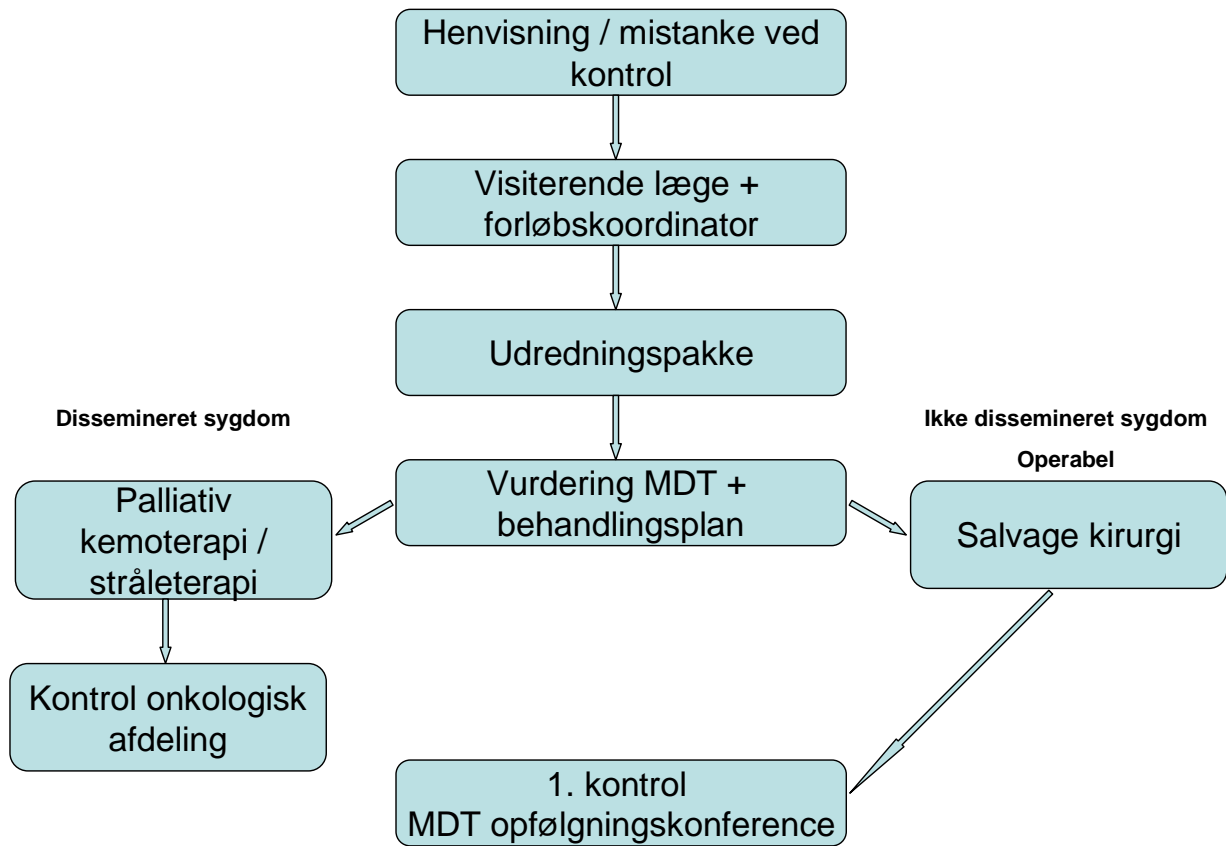
FLOW CHART – PRIMÆR CANCER ANI



I henhold til de til enhver tid gældende ventetidsgarantier.

APPENDIX II

FLOW CHART – RESIDUAL / RECIDIV CANCER ANI



10. LITTERATUR

- (1) Cancerregistret 2005 og 2006. Sundhedsstyrelsen; 2008 May. Report No.: 14.
- (2) Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ* 1993 Feb 13;306(6875):419-22.
- (3) Louchini R, Goggin P, Steben M. The evolution of HPV-related anogenital cancers reported in Quebec - Incidence rates and survival probabilities. *Chronic Dis Can* 2008;28(3):99-106.
- (4) Maggard MA, Beanes SR, Ko CY. Anal canal cancer: a population-based reappraisal. *Dis Colon Rectum* 2003 Nov;46(11):1517-23.
- (5) Goldman S, Glimelius B, Nilsson B, Pahlman L. Incidence of anal epidermoid carcinoma in Sweden 1970-1984. *Acta Chir Scand* 1989 Mar;155(3):191-7.
- (6) Brewster DH, Bhatti LA. Increasing incidence of squamous cell carcinoma of the anus in Scotland, 1975-2002. *Br J Cancer* 2006 Jul 3;95(1):87-90.
- (7) Levi F, Te VC, Randimbison L, La VC. Incidence of anal carcinoma in Vaud, Switzerland, 1979-2001. *Eur J Cancer Prev* 2004 Jun;13(3):213-5.
- (8) Nordenvall C, Nyren O, Ye W. Elevated anal squamous cell carcinoma risk associated with benign inflammatory anal lesions. *Gut* 2006 May;55(5):703-7.
- (9) Frisch M, Olsen JH, Bautz A, Melbye M. Benign anal lesions and the risk of anal cancer. *N Engl J Med* 1994 Aug 4;331(5):300-2.
- (10) Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, Adami HO, Melbye M. Benign anal lesions, inflammatory bowel disease and risk for high-risk human papillomavirus-positive and -negative anal carcinoma. *Br J Cancer* 1998 Dec;78(11):1534-8.
- (11) Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, Goldman S, Svensson C, Adami HO, Melbye M. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997 Nov 6;337(19):1350-8.
- (12) Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004 Jul 15;101(2):270-80.

-
- (13) Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, Sorensen P, Meijer CJ, Walboomers JM, Adami HO, Melbye M, Glimelius B. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999 Feb 1;59(3):753-7.
 - (14) Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull* 2002 Aug;49(3):194-209.
 - (15) Evans HS, Newnham A, Hodgson SV, Moller H. Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer in Southeast England. *Gynecol Oncol* 2003 Jul;90(1):131-6.
 - (16) Patel HS, Silver AR, Northover JM. Anal cancer in renal transplant patients. *Int J Colorectal Dis* 2007 Jan;22(1):1-5.
 - (17) 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 Aug 1;127(3):675-84.
 - (18) Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008 May 20;148(10):728-36.
 - (19) Palefsky JM. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;(23):15-20.
 - (20) Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Arthur SP, Jay N, Berry JM, DaCosta MM, Botts R, Darragh TM. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 Apr 1;17(4):320-6.
 - (21) Palefsky J. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med* 2007 Aug;15(4):130-3.
 - (22) D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, Jacobson LP. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Aug 1;48(4):491-9.
 - (23) Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, Nelson M, Gazzard B. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 Dec 15;37(5):1563-5.
 - (24) Tanum G, Tveit K, Karlsen KO. Diagnosis of anal carcinoma--doctor's finger still the best? *Oncology* 1991;48(5):383-6.
 - (25) Wendell-Smith CP. Anorectal nomenclature: fundamental terminology. *Dis Colon Rectum* 2000 Oct;43(10):1349-58.

-
- (26) Anal Canal. In: Sobin LH, Wittekind C, eds. UICC, International Union Against Cancer, TNM Classification of Malignant Tumours, 6 ed. New York: Wiley-Liss, 2002. p. 77-80.
- (27) Rousseau DL, Jr., Petrelli NJ, Kahlenberg MS. Overview of anal cancer for the surgeon. *Surg Oncol Clin N Am* 2004 Apr;13(2):249-62.
- (28) Fenger C. Anal canal. In: Sternberg S, ed. *Histology for Pathologists*, 2 ed. New York: Lippincott Raven, 1997.
- (29) Thompson-Fawcett MW, Warren BF, Mortensen NJ. A new look at the anal transitional zone with reference to restorative proctocolectomy and the columnar cuff. *Br J Surg* 1998 Nov;85(11):1517-21.
- (30) Geneser F, Dørup J, Hansen MS. *Histologi - på molekylærbiologisk grundlag*, 1 ed. Kbh.: Munksgaard Danmark, 2006.
- (31) Anal canal. In: Greene FL, Page DL, Flemming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M, eds. American Joint Committee on Cancer, *AJCC Cancer staging Manual*, 6 ed. New York, NY: Springer, 2002. p. 125-30.
- (32) WHO: *Histological Typing of Intestinal Tumours.*, 2 ed. Berlin: Springer-Verlag, 1989.
- (33) *Histological Typing of Skin Tumours.*, 2 ed. Berlin: Springer-Verlag, 1996.
- (34) 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 Sep;169(3):238-42.
- (35) Dillard BM, Spratt JS, Ckerman LV, Butcher HR, Jr. Epidermoid cancer of anal margin and canal. Review of 79 cases. *Arch Surg* 1963 May;86:772-7.
- (36) Hardy KJ, Hughes ES, Cuthbertson AM. Squamous cell carcinoma of the anal canal and anal margin. *Aust N Z J Surg* 1969 May;38(4):301-5.
- (37) Sawyers JL, Herrington JL, Jr., Main FB. Surgical considerations in the treatment of epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg* 1963 May;157:817-24.
- (38) Wolfe HR. The management of metastatic inguinal adenitis in epidermoid cancer of the anus. *Proc R Soc Med* 1968 Jun;61(6):626-8.
- (39) Greenall MJ, Quan SH, Urmacher C, DeCosse JJ. Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg Gynecol Obstet* 1985 Dec;161(6):509-17.
- (40) Clark J, Petrelli N, Herrera L, Mittelman A. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1986 Jan 15;57(2):400-6.

-
- (41) Fenger C, Frisch M, Jass JJ, Williams GT, Hilden J. Anal cancer subtype reproducibility study. *Virchows Arch* 2000 Mar;436(3):229-33.
- (42) Bogomoletz WV, Potet F, Molas G. Condylomata acuminata, giant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumour) and verrucous squamous carcinoma of the perianal and anorectal region: a continuous precancerous spectrum? *Histopathology* 1985 Nov;9(11):155-69.
- (43) Shepherd NA, Scholefield JH, Love SB, England J, Northover JM. Prognostic factors in anal squamous carcinoma: a multivariate analysis of clinical, pathological and flow cytometric parameters in 235 cases. *Histopathology* 1990 Jun;16(6):545-55.
- (44) Peiffert D, Bey P, Pernot M, Hoffstetter S, Marchal C, Beckendorf V, Guillemin F. Conservative treatment by irradiation of epidermoid carcinomas of the anal margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Aug 1;39(1):57-66.
- (45) Alvarez-Canas MC, Fernandez FA, Rodilla IG, Val-Bernal JF. Perianal basal cell carcinoma: a comparative histologic, immunohistochemical, and flow cystometric study with basaloid carcinoma of the anus. *Am J Dermatopathol* 1996 Aug;18(4):371-9.
- (46) Levy R, Czernobilsky B, Geiger B. Cytokeratin polypeptide expression in a cloacogenic carcinoma and in the normal anal canal epithelium. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;418(5):447-55.
- (47) Anthony T, Simmang C, Lee EL, Turnage RH. Perianal mucinous adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 1997 Mar;64(3):218-21.
- (48) Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998 Aug;41(8):992-6.
- (49) Vuong T, Kopek N, Ducruet T, Portelance L, Faria S, Bahoric B, Devic S. Conformal therapy improves the therapeutic index of patients with anal canal cancer treated with combined chemotherapy and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Apr 1;67(5):1394-400.
- (50) Peiffert D, Bey P, Pernot M, Guillemin F, Luporsi E, Hoffstetter S, Aletti P, Boissel P, Bigard MA, Dartois D, Baylac F. Conservative treatment by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: prognostic factors of tumoral control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jan 15;37(2):313-24.
- (51) Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van GM, Pierart M. 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 May;15(5):2040-9.

-
- (52) Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K. 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 Sep;14(9):2527-39.
- (53) Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Oct;21(5):1115-25.
- (54) Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, III, Thomas CR, Jr., Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett C. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Apr 23;299(16):1914-21.
- (55) Sischy B, Doggett RL, Krall JM, Taylor DG, Sause WT, Lipsett JA, Seydel HG. Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group study no. 8314. *J Natl Cancer Inst* 1989 Jun 7;81(11):850-6.
- (56) Wong CS, Tsao MS, Sharma V, Chapman WB, Pintilie M, Cummings BJ. Prognostic role of p53 protein expression in epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Sep 1;45(2):309-14.
- (57) Bonin SR, Pajak TF, Russell AH, Coia LR, Paris KJ, Flam MS, Sauter ER. Overexpression of p53 protein and outcome of patients treated with chemoradiation for carcinoma of the anal canal: a report of randomized trial RTOG 87-04. Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1999 Mar 15;85(6):1226-33.
- (58) Gervaz P, Allal AS, Villiger P, Buhler L, Morel P. Squamous cell carcinoma of the anus: another sexually transmitted disease. *Swiss Med Wkly* 2003 Jun 28;133(25-26):353-9.
- (59) Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, Sauer R, Hohenberger W, Schneider IH. Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. *Dis Colon Rectum* 2005 Sep;48(9):1742-51.
- (60) Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998 Mar 26;12(5):495-503.
- (61) Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999 May 19;281(19):1822-9.

-
- (62) Hayanga AJ. When to test women for human papillomavirus: take this opportunity to screen for anal cancer too. *BMJ* 2006 Jan 28;332(7535):237.
- (63) Guidelines for the Management of Colorectal Cancer., 3 ed The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2007.
- (64) Mackay SG, Pager CK, Joseph D, Stewart PJ, Solomon MJ. Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg* 2003 Mar;90(3):346-50.
- (65) Christensen AF, Nielsen MB, Engelholm SA, Roed H, Svendsen LB, Christensen H. Three-dimensional anal endosonography may improve staging of anal cancer compared with two-dimensional endosonography. *Dis Colon Rectum* 2004 Mar;47(3):341-5.
- (66) Christensen AF, Nielsen MB, Svendsen LB, Engelholm SA. Three-dimensional anal endosonography may improve detection of recurrent anal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006 Oct;49(10):1527-32.
- (67) Christensen AF, Nielsen BM, Engelholm SA. Three-dimensional endoluminal ultrasound-guided interstitial brachytherapy in patients with anal cancer. *Acta Radiol* 2008 Mar;49(2):132-7.
- (68) Nielsen MB. [Anorectal ultrasonography]. *Ugeskr Laeger* 2001 Aug 13;163(33):4377-9.
- (69) Scherrer A, Reboul F, Martin D, Dupuy JC, Menu Y. CT of malignant anal canal tumors. *Radiographics* 1990 May;10(3):433-53.
- (70) Scherrer A, Reboul F, Martin D, Dupuy JC, Menu Y. CT of malignant anal canal tumors. *Radiographics* 1990 May;10(3):433-53.
- (71) Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Malyapa RS, Fleshman JW, Birnbaum EH, Wang X, Abbey E, Tan B, Kodner IJ, Hunt SR, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Jul 1;65(3):720-5.
- (72) Trautmann TG, Zuger JH. Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol* 2005 Jul;7(4):309-13.
- (73) Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Myerson RJ, Fleshman JW, Grigsby PW. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 May 1;71(1):180-6.
- (74) Roach SC, Hulse PA, Moulding FJ, Wilson R, Carrington BM. Magnetic resonance imaging of anal cancer. *Clin Radiol* 2005 Oct;60(10):1111-9.
- (75) Berman L, Israel GM, McCarthy SM, Weinreb JC, Longo WE. Utility of magnetic resonance imaging in anorectal disease. *World J Gastroenterol* 2007 Jun 21;13(23):3153-8.

-
- (76) Robinson P, Carrington BM, Swindell R, Shanks JH, O'Dwyer ST. Recurrent or residual pelvic bowel cancer: accuracy of MRI local extent before salvage surgery. *Clin Radiol* 2002 Jun;57(6):514-22.
- (77) Koh DM, Dzik-Jurasz A, O'Neill B, Tait D, Husband JE, Brown G. Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation. *Br J Radiol* 2008 Feb;81(962):91-8.
- (78) Hama Y, Makita K, Yamana T, Dodanuki K. Mucinous adenocarcinoma arising from fistula in ano: MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2006 Aug;187(2):517-21.
- (79) Huch Boni RA, Meyenberger C, Pok LJ, Trinkler F, Lutolf U, Krestin GP. Value of endorectal coil versus body coil MRI for diagnosis of recurrent pelvic malignancies. *Abdom Imaging* 1996 Jul;21(4):345-52.
- (80) Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, Sugiyama M, Takahara T, Hachiya J, Atomi Y. Comparison between endorectal coil and pelvic phased-array coil magnetic resonance imaging in patients with anorectal tumor. *Am J Surg* 2003 Apr;185(4):328-32.
- (81) Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989 Aug;76(8):806-10.
- (82) Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974 May;17(3):354-6.
- (83) Myerson RJ, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the anus. *Cancer* 1997 Aug 15;80(4):805-15.
- (84) Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Bhosale P, Delclos ME, Krishnan S, Janjan NA, Crane CH. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jul 1;68(3):794-800.
- (85) Chapet O, Gerard JP, Riche B, Alessio A, Mornex F, Romestaing P. Prognostic value of tumor regression evaluated after first course of radiotherapy for anal canal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Dec 1;63(5):1316-24.
- (86) Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Jul 1;50(3):675-80.
- (87) Tanum G, Tveit K, Karlsen KO, Hauer-Jensen M. Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma. Survival and late morbidity. *Cancer* 1991 May 15;67(10):2462-6.
- (88) Nigro ND. Multidisciplinary management of cancer of the anus. *World J Surg* 1987 Aug;11(4):446-51.

-
- (89) Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Ljungqvist O, Glimelius B. Epidermoid anal cancer: a review of a population-based series of 308 consecutive patients treated according to prospective protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Jan 1;61(1):92-102.
- (90) Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA, Budach V, Coucke P, Jager JJ, Van dS-B, Triviere N, Stuben G, Puyraveau M, Mercier M. 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 Jan;39(1):45-51.
- (91) Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H, Jr., Kaplan EH, Otteman LA, Schuchter LM, Mansour EG, Talamonti MS, Benson AB, III. Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5-fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Jul 1;35(4):745-9.
- (92) Crehange G, Bosset M, Lorchel F, Dumas JL, Buffet-Miny J, Puyraveau M, Mercier M, Bosset JF. Combining cisplatin and mitomycin with radiotherapy in anal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2007 Jan;50(1):43-9.
- (93) Doci R, Zucali R, La MG, Meroni E, Kenda R, Eboli M, Lozza L. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1996 Dec;14(12):3121-5.
- (94) Peiffert D, Giovannini M, Ducreux M, Michel P, Francois E, Lemanski C, Mirabel X, Cvitkovic F, Luporsi E, Conroy T, Gerard JP. High-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced squamous-cell anal canal cancer: final results of a phase II study. *Ann Oncol* 2001 Mar;12(3):397-404.
- (95) Meropol NJ, Niedzwiecki D, Shank B, Colacchio T, Ellerton J, Valone F, Hollis D, Budinger S, Dowel JM, Mayer RJ. Combined-modality therapy of poor prognosis anal canal carcinoma: A phase II study of Cancer and Leukemia Group B (CALGB). 2005 p. Abstract 238.
- (96) 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 Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996 Oct 19;348(9034):1049-54.
- (97) Glynne-Jones R, Hoskin P. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before chemoradiation: a flawed paradigm? *J Clin Oncol* 2007 Nov 20;25(33):5281-6.
- (98) Peiffert D, Gerard JP, Ducreux M, Lemanski C, Francois E, Giovannini M, Cvitkovic E, Mirabel X, Bouche O, Luporsi E. Induction chemotherapy (ICT) and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma (LAACC): Interim analysis of the 101 first randomised patients (pts) in the

Intergroup ACCORD 03 trial (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer -- Fondation Française de Cancérologie Digestive). *European Journal of Cancer Supplements* 2005 Oct;3(2):172-3.

- (99) James R, Wan S, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Kadalayil L, Northover J, Cunningham D, Meadows H, Ledermann J, National Cancer Research Institute (NCRI) ACT II Trial Management Group. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009 Jun 20;27(18S):LBA4009.
- (100) Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Pene F, Parc R, Tiret E, Gallot D, Malafosse M, Laugier A. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994 Mar 15;73(6):1569-79.
- (101) Eschwege F, Lasser P, Chavy A, Wibault P, Kac J, Rougier P, Bognel C. Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol* 1985 Feb;3(2):145-50.
- (102) Svensson C, Goldman S, Friberg B. Radiation treatment of epidermoid cancer of the anus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Sep 1;27(1):67-73.
- (103) Doggett SW, Green JP, Cantril ST. Efficacy of radiation therapy alone for limited squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 Nov;15(5):1069-72.
- (104) Newman G, Calverley DC, Acker BD, Manji M, Hay J, Flores AD. The management of carcinoma of the anal canal by external beam radiotherapy, experience in Vancouver 1971-1988. *Radiother Oncol* 1992 Nov;25(3):196-202.
- (105) Vuong T, Devic S, Belliveau P, Muanza T, Hegyi G. Contribution of conformal therapy in the treatment of anal canal carcinoma with combined chemotherapy and radiotherapy: results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Jul 1;56(3):823-31.
- (106) Devic S, Hegyi G, Vuong T, Muanza T, Podgorsak EB. Comparative skin dose measurement in the treatment of anal canal cancer: conventional versus conformal therapy. *Med Phys* 2004 Jun;31(6):1316-21.
- (107) Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, Rash C, Heimann R, Chmura SJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Oct 1;63(2):354-61.
- (108) Chen YJ, Liu A, Tsai PT, Vora NL, Pezner RD, Schultheiss TE, Wong JY. 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 Sep 1;63(1):274-81.

-
- (109) Salama JK, Mell LK, Schomas DA, Miller RC, Devisetty K, Jani AB, Mundt AJ, Roeske JC, Liauw SL, Chmura SJ. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007 Oct 10;25(29):4581-6.
- (110) Saarilahti K, Arponen P, Vaalavirta L, Tenhunen M. The effect of intensity-modulated radiotherapy and high dose rate brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following chemoradiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol* 2008 Jun;87(3):383-90.
- (111) Huang K, Haas-Kogan D, Weinberg V, Krieg R. Higher radiation dose with a shorter treatment duration improves outcome for locally advanced carcinoma of anal canal. *World J Gastroenterol* 2007 Feb 14;13(6):895-900.
- (112) John M, Pajak T, Flam M, Hoffman J, Markoe A, Wolkov H, Paris K. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996 Jul;2(4):205-11.
- (113) Graf R, Wust P, Hildebrandt B, Gogler H, Ullrich R, Herrmann R, Riess H, Felix R. Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology* 2003;65(1):14-22.
- (114) Nigh SS, Smalley SR, Ehnaj AJ, Paradelo JC, Kooser JA, Reddi R, Evans GR. Conservative therapy for anal carcinoma: An analysis of prognostic factors (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21 (Suppl. 1):224.
- (115) Ferrigno R, Nakamura RA, Dos Santos Novaes PE, Pellizzon AC, Maia MA, Fogarolli RC, Salvajoli JV, Filho WJ, Lopes A. Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Mar 15;61(4):1136-42.
- (116) Constantinou EC, Daly W, Fung CY, Willett CG, Kaufman DS, DeLaney TF. Time-dose considerations in the treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Oct 1;39(3):651-7.
- (117) Hughes LL, Rich TA, Delclos L, Ajani JA, Martin RG. Radiotherapy for anal cancer: experience from 1979-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 Dec;17(6):1153-60.
- (118) Widder J, Kastenberger R, Fercher E, Schmid R, Langendijk JA, Dobrowsky W, Potter R. Radiation dose associated with local control in advanced anal cancer: retrospective analysis of 129 patients. *Radiother Oncol* 2008 Jun;87(3):367-75.
- (119) Ho KF, Fowler JF, Sykes AJ, Yap BK, Lee LW, Slevin NJ. IMRT dose fractionation for head and neck cancer: Variation in current approaches will make standardisation difficult. *Acta Oncol* 2009;48(3):431-9.

-
- (120) Gerard JP, Chapet O, Samiei F, Morignat E, Isaac S, Paulin C, Romestaing P, Favrel V, Mornex F, Bobin JY. 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 Jul 1;92(1):77-84.
- (121) Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, Gerard JP, Chassard JL, Bailly C. A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983 May 15;51(10):1830-7.
- (122) Sandhu AP, Symonds RP, Robertson AG, Reed NS, McNee SG, Paul J. Interstitial iridium-192 implantation combined with external radiotherapy in anal cancer: ten years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Feb 1;40(3):575-81.
- (123) Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA, Kurtz JM, Marti MC. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer* 1999 Aug 1;86(3):405-9.
- (124) Gerard JP, Ayzac L, Hun D, Romestaing P, Coquard R, Ardiet JM, Mornex F. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinum. Long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol* 1998 Mar;46(3):249-56.
- (125) Myerson RJ, Shapiro SJ, Lacey D, Lopez M, Birnbaum E, Fleshman J, Fry R, Kodner I. Carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol* 1995 Feb;18(1):32-9.
- (126) Grabenbauer GG, Matzel KE, Schneider IH, Meyer M, Wittekind C, Matsche B, Hohenberger W, Sauer R. Sphincter preservation with chemoradiation in anal canal carcinoma: abdominoperineal resection in selected cases? *Dis Colon Rectum* 1998 Apr;41(4):441-50.
- (127) Mitchell SE, Mendenhall WM, Zlotecki RA, Carroll RR. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Mar 15;49(4):1007-13.
- (128) Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, Gunderson LL, Spencer RJ. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984 Jul 1;54(1):114-25.
- (129) Myerson RJ, Kong F, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ, Picus J, Ratkin GA, Read TE, Walz BJ. Radiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal, clinical and treatment factors associated with outcome. *Radiother Oncol* 2001 Oct;61(1):15-22.
- (130) Henderson RH, Parsons JT, Morgan L, Million RR. Elective ilioinguinal lymph node irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984 Jun;10(6):811-9.
- (131) Papillon J, Montbarbon JF, Gerard JP, Chassard JL, Ardiet JM. Interstitial curietherapy in the conservative treatment of anal and rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 Dec;17(6):1161-9.

-
- (132) Bruna A, Gastelblum P, Thomas L, Chapet O, Bollet MA, Ardiet JM, Gerard JP, Peiffert D. Treatment of squamous cell anal canal carcinoma (SCACC) with pulsed dose rate brachytherapy: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2006 Apr;79(1):75-9.
- (133) Mazon JJ, Limbergen EV. Anorectal Cancer. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Limbergen EV, eds. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy ESTRO - Brussels, Belgium, 2002*. p. 505-14.
- (134) Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los SJ, Gaffney D, Jhingran A, Portelance L, Schefter T, Iyer R, Varia M, Winter K, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun 1;71(2):428-34.
- (135) Chao KS, Lin M. Lymphangiogram-assisted lymph node target delineation for patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Nov 15;54(4):1147-52.
- (136) Dinniwell R, Chan P, Czarnota G, Haider MA, Jhaveri K, Jewett M, Fyles A, Jaffray D, Milosevic M. Pelvic lymph node topography for radiotherapy treatment planning from ferumoxtran-10 contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Jul 1;74(3):844-51.
- (137) Taylor A, Rockall AG, Reznick RH, Powell ME. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Dec 1;63(5):1604-12.
- (138) Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993. Report No.: 50.
- (139) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999. Report No.: 62.
- (140) Bujko K, Czuchraniuk P, Zolciak A, Kukolowicz P, Kepka L, Bielik A. The potential impact of the tension of the pelvic muscles on set-up errors in radiotherapy for pelvic malignancies. *Acta Oncol* 2004;43(8):740-3.
- (141) Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, Desai SP, Dominguez PL, Rodrigues SD, Long RJ, Walker MB. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Sep 1;72(1):134-43.
- (142) Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007 Nov;8(11):1007-17.

-
- (143) Lukan N, Strobel P, Willer A, Kripp M, Dinter D, Mai S, Hochhaus A, Hofheinz RD. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology* 2009;77(5):293-9.
- (144) Olivatto LO, Meton F, Bezerra M, Cardoso A, Araujo CM, Castro L, Moura R, Pereira BV, Ferreira CG. Phase I study of cetuximab (CET) in combination with 5-fluorouracil (5-FU), cisplatin (CP), and radiotherapy (RT) in patients with locally advanced squamous cell anal carcinoma (LAAC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008 May 20;26(15_suppl):4609.
- (145) Tanum G, Tveit KM, Karlsen KO. Chemoradiotherapy of anal carcinoma: tumour response and acute toxicity. *Oncology* 1993;50(1):14-7.
- (146) 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 Aug;87(2):221-4.
- (147) Alcindor T. Activity of paclitaxel in metastatic squamous anal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2008 Jul;23(7):717.
- (148) Hainsworth JD, Burris HA, III, Meluch AA, Baker MN, Morrissey LH, Greco FA. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas: results of a Phase II trial. *Cancer* 2001 Aug 1;92(3):642-9.
- (149) Jhaver M, Mani S, Lefkopoulou M, Hahn RG, Harris J, Catalano PJ, Haller D. Phase II study of mitomycin-C, adriamycin, cisplatin (MAP) and Bleomycin-CCNU in patients with advanced cancer of the anal canal: An eastern cooperative oncology group study E7282. *Invest New Drugs* 2006 Sep;24(5):447-54.
- (150) Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1984 Dec;27(12):763-6.
- (151) Pessaux P, Pocard M, Elias D, Duvillard P, Avril MF, Zimmerman P, Lasser P. Surgical management of primary anorectal melanoma. *Br J Surg* 2004 Sep;91(9):1183-7.
- (152) Homsy J, Garrett C. Melanoma of the anal canal: a case series. *Dis Colon Rectum* 2007 Jul;50(7):1004-10.
- (153) Mendenhall WM, Zlotecki RA, Vauthey JN, Copeland EM, III. Squamous cell carcinoma of the anal margin. *Oncology (Williston Park)* 1996 Dec;10(12):1843-8.
- (154) Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 2002 Nov;89(11):1425-9.

-
- (155) Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, Le LW, Last L, Davey P, Easson A, Smith AJ, Swallow CJ. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007 Oct;14(10):2780-9.
- (156) Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Barcenas CH, Crane CH, Skibber JM, Feig BW. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007 Feb;14(2):478-83.
- (157) Ellenhorn JD, Enker WE, Quan SH. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol* 1994 Mar;1(2):105-10.
- (158) Habermeyer P, Kaiser E, Mandelkow H, Schweiberer L, Stock W. [Anatomy and clinical aspects of sartoriusplasty]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1987 Jan;19(1):21-2.
- (159) Paley PJ, Johnson PR, Adcock LL, Cosin JA, Chen MD, Fowler JM, Twiggs LB, Carson LF. The effect of sartorius transposition on wound morbidity following inguinal-femoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1997 Feb;64(2):237-41.
- (160) Judson PL, Jonson AL, Paley PJ, Bliss RL, Murray KP, Downs LS, Jr., Boente MP, Argenta PA, Carson LF. A prospective, randomized study analyzing sartorius transposition following inguinal-femoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2004 Oct;95(1):226-30.
- (161) Pocard M, Tiret E, Nugent K, Dehni N, Parc R. Results of salvage abdominoperineal resection for anal cancer after radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 1998 Dec;41(12):1488-93.
- (162) Bai YK, Cao WL, Gao JD, Liang J, Shao YF. Surgical salvage therapy of anal canal cancer. *World J Gastroenterol* 2004 Feb 1;10(3):424-6.
- (163) van der Wal BC, Cleffken BI, Gulec B, Kaufman HS, Choti MA. Results of salvage abdominoperineal resection for recurrent anal carcinoma following combined chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2001 Jul;5(4):383-7.
- (164) Ghouti L, Houvenaeghel G, Moutardier V, Giovannini M, Magnin V, Lelong B, Bardou VJ, Delperro JR. Salvage abdominoperineal resection after failure of conservative treatment in anal epidermoid cancer. *Dis Colon Rectum* 2005 Jan;48(1):16-22.
- (165) Papaconstantinou HT, Bullard KM, Rothenberger DA, Madoff RD. Salvage abdominoperineal resection after failed Nigro protocol: modest success, major morbidity. *Colorectal Dis* 2006 Feb;8(2):124-9.
- (166) Ferenschild FT, Vermaas M, Hofer SO, Verhoef C, Eggermont AM, de Wilt JH. Salvage abdominoperineal resection and perineal wound healing in local recurrent or persistent anal cancer. *World J Surg* 2005 Nov;29(11):1452-7.

-
- (167) Stewart D, Yan Y, Kodner IJ, Birnbaum E, Fleshman J, Myerson R, Dietz D. Salvage surgery after failed chemoradiation for anal canal cancer: should the paradigm be changed for high-risk tumors? *J Gastrointest Surg* 2007 Dec;11(12):1744-51.
- (168) Christian CK, Kwaan MR, Betensky RA, Breen EM, Zinner MJ, Bleday R. Risk factors for perineal wound complications following abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2005 Jan;48(1):43-8.
- (169) Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF, O'Dwyer ST. Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg* 2005 May;92(5):605-14.
- (170) Tei TM, Stolzenburg T, Buntzen S, Laurberg S, Kjeldsen H. Use of transpelvic rectus abdominis musculocutaneous flap for anal cancer salvage surgery. *Br J Surg* 2003 May;90(5):575-80.
- (171) Sunesen KG, Buntzen S, Tei T, Lindegaard JC, Norgaard M, Laurberg S. Perineal healing and survival after anal cancer salvage surgery: 10-year experience with primary perineal reconstruction using the vertical rectus abdominis myocutaneous (VRAM) flap. *Ann Surg Oncol* 2009 Jan;16(1):68-77.
- (172) Carlson JW, Carter JR, Saltzman AK, Carson LF, Fowler JM, Twiggs LB. Gynecologic reconstruction with a rectus abdominis myocutaneous flap: an update. *Gynecol Oncol* 1996 Jun;61(3):364-8.
- (173) Smith HO, Genesen MC, Runowicz CD, Goldberg GL. The rectus abdominis myocutaneous flap: modifications, complications, and sexual function. *Cancer* 1998 Aug 1;83(3):510-20.
- (174) D'Souza DN, Pera M, Nelson H, Finical SJ, Tran NV. Vaginal reconstruction following resection of primary locally advanced and recurrent colorectal malignancies. *Arch Surg* 2003 Dec;138(12):1340-3.
- (175) Bakx R, van Lanschot JJ, Zoetmulder FA. Inferiorly based rectus abdominis myocutaneous flaps in surgical oncology: Indications, technique, and experience in 37 patients. *J Surg Oncol* 2004 Feb;85(2):93-7.
- (176) Buchel EW, Finical S, Johnson C. Pelvic reconstruction using vertical rectus abdominis musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 2004 Jan;52(1):22-6.
- (177) Bell SW, Dehni N, Chaouat M, Lifante JC, Parc R, Turet E. Primary rectus abdominis myocutaneous flap for repair of perineal and vaginal defects after extended abdominoperineal resection. *Br J Surg* 2005 Apr;92(4):482-6.
- (178) Chessin DB, Hartley J, Cohen AM, Mazumdar M, Cordeiro P, Disa J, Mehrara B, Minsky BD, Paty P, Weiser M, Wong WD, Guillem JG. Rectus flap reconstruction decreases perineal wound complications after pelvic chemoradiation and surgery: a cohort study. *Ann Surg Oncol* 2005 Feb;12(2):104-10.

-
- (179) Houvenaeghel G, Ghouti L, Moutardier V, Buttarelli M, Lelong B, Delpero JR. Rectus abdominis myocutaneous flap in radical oncopelvic surgery: A safe and useful procedure. *Eur J Surg Oncol* 2005 Dec;31(10):1185-90.
- (180) Soper JT, Secord AA, Havrilesky LJ, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. Comparison of gracilis and rectus abdominis myocutaneous flap neovaginal reconstruction performed during radical pelvic surgery: flap-specific morbidity. *Int J Gynecol Cancer* 2007 Jan;17(1):298-303.
- (181) de Haas WG, Miller MJ, Temple WJ, Kroll SS, Schusterman MA, Reece GP, Skibber JM. Perineal wound closure with the rectus abdominis musculocutaneous flap after tumor ablation. *Ann Surg Oncol* 1995 Sep;2(5):400-6.
- (182) McAllister E, Wells K, Chaet M, Norman J, Cruse W. Perineal reconstruction after surgical extirpation of pelvic malignancies using the transpelvic transverse rectus abdominal myocutaneous flap. *Ann Surg Oncol* 1994 Mar;1(2):164-8.
- (183) Radice E, Nelson H, Mercill S, Farouk R, Petty P, Gunderson L. Primary myocutaneous flap closure following resection of locally advanced pelvic malignancies. *Br J Surg* 1999 Mar;86(3):349-54.
- (184) Casey WJ, III, Tran NV, Petty PM, Stulak JM, Woods JE. A comparison of 99 consecutive vaginal reconstructions: an outcome study. *Ann Plast Surg* 2004 Jan;52(1):27-30.
- (185) Butler CE, Gundeslioglu AO, Rodriguez-Bigas MA. Outcomes of immediate vertical rectus abdominis myocutaneous flap reconstruction for irradiated abdominoperineal resection defects. *J Am Coll Surg* 2008 Apr;206(4):694-703.
- (186) Butler CE, Rodriguez-Bigas MA. Pelvic reconstruction after abdominoperineal resection: is it worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2005 Feb;12(2):91-4.
- (187) Smith AJ, Whelan P, Cummings BJ, Stern HS. Management of persistent or locally recurrent epidermoid cancer of the anal canal with abdominoperineal resection. *Acta Oncol* 2001;40(1):34-6.
- (188) Akbari RP, Paty PB, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, Minsky BD, Saltz L, Wong WD. Oncologic outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus initially managed with combined modality therapy. *Dis Colon Rectum* 2004 Jul;47(7):1136-44.
- (189) Mariani P, Ghanneme A, De la RA, Girodet J, Falcou MC, Salmon RJ. Abdominoperineal resection for anal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008 Oct;51(10):1495-501.
- (190) Hill J, Meadows H, Haboubi N, Talbot IC, Northover JM. Pathological staging of epidermoid anal carcinoma for the new era. *Colorectal Dis* 2003 May;5(3):206-13.

-
- (191) Fazio VW. Indications and surgical alternatives for palliation of rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2004 Mar;8(3):262-5.
- (192) Moran MR, Rothenberger DA, Lahr CJ, Buls JG, Goldberg SM. Palliation for rectal cancer. Resection? Anastomosis? *Arch Surg* 1987 Jun;122(6):640-3.
- (193) Heah SM, Eu KW, Ho YH, Leong AF, Seow-Choen F. Hartmann's procedure vs. abdominoperineal resection for palliation of advanced low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997 Nov;40(11):1313-7.
- (194) Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000 Mar 16;342(11):792-800.
- (195) Tournier-Rangeard L, Mercier M, Peiffert D, Gerard JP, Romestaing P, Lemanski C, Mirabel X, Pommier P, Denis B. Radiochemotherapy of locally advanced anal canal carcinoma: prospective assessment of early impact on the quality of life (randomized trial ACCORD 03). *Radiother Oncol* 2008 Jun;87(3):391-7.
- (196) Allal AS, Sprangers MA, Laurencet F, Reymond MA, Kurtz JM. Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Br J Cancer* 1999 Jul;80(10):1588-94.
- (197) Vordermark D, Sailer M, Flentje M, Thiede A, Kolbl O. Curative-intent radiation therapy in anal carcinoma: quality of life and sphincter function. *Radiother Oncol* 1999 Sep;52(3):239-43.
- (198) Broens P, Van LE, Penninckx F, Kerremans R. Clinical and manometric effects of combined external beam irradiation and brachytherapy for anal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1998;13(2):68-72.
- (199) Jephcott CR, Paltiel C, Hay J. Quality of life after non-surgical treatment of anal carcinoma: a case control study of long-term survivors. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004 Dec;16(8):530-5.