

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : 6

Cancer du canal anal (cancer de l'anus)

Date de cette version :

01/06/2010

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



6. Cancer du canal anal (cancer de l'anus)

Responsable du chapitre : Dr Eric DEUTSCH

Institut Gustave Roussy, CLCC, 39 rue Camille Desmoulins – 94805 Villejuif Cedex.

Groupe de travail (auteurs et relecteurs) : Voir le chapitre cancer du côlon métastatique dans la liste complète des auteurs du Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

6.1. Introduction

6.1.1. Généralités

Le canal anal est la partie terminale du tube digestif mesurant 3 à 4 cm située entre le rectum et la peau de la marge de l'anus. Les tumeurs de la marge anale sont classées avec les tumeurs cutanées (OMS).

Les cancers du canal anal sont rares prédominant chez la femme (sex ratio de 0,4 à 4,4 en France). Ils représentent 1,2 % des cancers digestifs, et 6 % des cancers ano-rectaux [3]. Deux tiers des patients ont plus de 65 ans, leur incidence augmente [3].

Les cancers épidermoïdes du canal anal représentent 95 % des cas de cancers du canal anal. Seuls 5 % sont métastatiques au diagnostic [6].

Outre le sexe féminin et l'âge, l'homosexualité, les infections à HPV et le tabagisme sont des facteurs de risque.

Le traitement vise à guérir le patient et à obtenir le meilleur contrôle local en conservant un sphincter fonctionnel.

Ces dernières années, se sont développés les traitements conservant le sphincter utilisant la radiothérapie et l'association d'une chimiothérapie concomitante pour les grosses tumeurs.

L'examen clinique comporte un toucher rectal et vaginal le cas échéant avec schéma annoté (examen sous AG si nécessaire), une évaluation de la fonction sphinctérienne et une étude du périnée. Une anoscopie-rectoscopie avec biopsie. La recherche d'adénopathies inguinales et sus-claviculaires est systématique.

6.1.2. Diagnostic histologique

Il distingue les cancers épidermoïdes des autres formes :

- Cancers épidermoïdes :
 - à grandes cellules kératinisant
 - non kératinisant (transitionnel)
 - basaloïde.
- Adénocarcinomes :

- de type rectal - glandes anales
- sur fistule anorectale.
- Carcinomes à petites cellules
- Carcinomes indifférenciés
- Autres tumeurs (sarcomes - lymphomes - mélanomes ...).

6.1.3. Facteurs pronostiques

Leur connaissance permet de mieux préciser la place des différents traitements dans la stratégie pluridisciplinaire.

6.1.3.1. Facteurs pronostiques

6.1.3.1.1. Sur la survie

Le stade T est un facteur pronostique pour de nombreux auteurs [6,12]. Pour certains, la taille inférieure ou supérieure à 4 cm apparaît également pronostique [5,9,14,19]. L'envahissement ganglionnaire inguinal ou pelvien est également décrit [9,19].

6.1.3.1.2. Sur le contrôle locorégional

Le seul facteur pronostique du contrôle locorégional est la taille de la tumeur primitive, inconstamment retrouvé [6,12,13,14,15,16].

6.1.3.2. Autres facteurs pronostiques

6.1.3.2.1. Liés au patient

L'âge élevé et le sexe masculin ont pu être retrouvés.

6.1.3.2.2. L'homosexualité et l'infection par le VIH

L'homosexualité et l'infection par le VIH ne sont pas étudiées en tant que facteur pronostique (faible nombre de patients). L'infection par le VIH n'est pas une contre-indication à un traitement curatif [2,20].

6.1.4. Stadification

Elle est préthérapeutique, le traitement initial étant généralement conservateur. L'ancienne classification de l'UICC de 1967, qui reposait sur l'analyse histologique de la pièce opératoire, a été abandonnée.

6.1.4.1. Références

Utiliser la classification TNM clinique de l'UICC (6ème édition 2002) :

Tumeur primitive

T1 : tumeur inf. ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : tumeur sup. à 2 cm mais inf. ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension (de 21 mm à 50 mm)

T3 : tumeur sup. à 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, qui envahit un ou plusieurs organes adjacents (vagin, urètre, vessie) à l'exception du rectum, de la peau périnéale, du tissu cellulaire sous-cutané et du sphincter.

Adénopathies régionales (N)

Nx : ganglions non évalués

N0 : pas de métastase ganglionnaire

N1 : ganglions péirectaux

N2 : ganglions iliaque interne et/ou inguinal unilatéraux

N3 : ganglions péirectaux et inguinaux et/ou iliaques internes bilatéraux et/ou inguinaux bilatéraux.

NB : nombre de ganglions à examiner histologiquement : au moins 12 sur un curage péri-rectal et pelvien ou au moins 6 sur un curage inguinal. Si les ganglions examinés sont indemnes, même si ce nombre n'est pas atteint, classer pN0.

Métastases à distance (M)

MX : non évaluées

M0 : pas de métastase

M1 : métastases à distance

6.1.4.2. Alternatives

Ces classifications sont utilisées dans certaines larges séries, sur l'argument qu'elles sont plus représentatives des facteurs pronostiques.

6.1.4.2.1. Autres classifications cliniques

	Institut Curie 1960	UICC 1967	Institut Curie 1973	Papillon 1971	UICC 1987
T1	< 3 cm	< 1/3de longueur ou de circonférence de canal anal	Idem	< 2 cm	< 2 cm

T2	3 à 6 cm	>1/3de longueur ou de circonférence de canal anal ou infiltrant le sphincter externe	Idem	2 à 4 cm	2 à 5 cm
T3	> 6 cm	Etendue à la peau ou au rectum	Idem - T3a < 4 cm - T3b > 4 cm	> 4 cm mobile, sans extension vaginale < 2/3 de circonférence anale	> 5 cm
T4	Envahissement des organes de voisinage	Envahissement des organes de voisinage - T4a : vagin et/ou vulve - T4b : autres structures de voisinage	Envahissement des organes de voisinage	-T4a: extension vaginale > 2/3 de circonférence du canal anal - T4b : autres structures de voisinage en dehors du rectum ou du vagin ; ou tumeur fixée	Envahissement d'organes de voisinage

6.2. Bilan diagnostique et préthérapeutique

6.2.1. Diagnostic : références

Examen clinique avec biopsie à la pince et analyse anatomo-pathologique.

6.2.2. Bilan d'extension locorégional

Objectifs : décrire les sites d'extension tumorale, afin d'adapter le traitement aux facteurs pronostiques et de limiter les volumes irradiés.

6.2.2.1. Références

Le bilan paraclinique comprend un scanner thoracique, abdominal et pelvien incluant la totalité des aires inguinales. Une imagerie métabolique par 18 FDG TEP est recommandée à la fois pour rechercher des ganglions pelviens ou inguinaux non suspectés par l'imagerie classique [24, 27] à la fois comme élément prédictif de la survie dans l'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie [25]. Cette imagerie métabolique peut être combinée à une exploration par Imagerie à Résonance Magnétique décrite également comme utile dans la surveillance de ces malades [23].

L'ensemble de ces éléments d'imagerie remplace désormais l'échographie endorectale ou échoendoscopie surtout pour l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire.

6.2.2.2. Options

L'échographie endorectale ou échoendoscopie peut être réalisée pour :

- préciser l'épaisseur maxi de la tumeur et l'envahissement des couches
- rechercher des adénopathies péri-rectales et du promontoire recto-sigmoïdien
- exprimer l'extension locale selon le tableau ci-dessous us-TN :
 - usT1 : atteinte de la muqueuse et de la sous-muqueuse sans atteinte du sphincter interne
 - usT2 : atteinte du sphincter interne sans atteinte du sphincter externe
 - usT3 : atteinte du sphincter externe
 - usT4 : atteinte d'un organe pelvien de voisinage
 - usN0 : pas d'adénopathie suspecte
 - usN+ : adénopathie péri-rectale de 5 à 10 mm de diamètre ayant les caractères de malignité (rond, hypoéchogène, contours nets) ou mesurant plus de 10 mm de diamètre.

6.3. Méthodes thérapeutiques

Les objectifs sont mesurés par la survie. La survie sans colostomie. est également un élément important. L'appréciation du contrôle local et régional ainsi que la fonction sphinctérienne font partie des objectifs secondaires d'évaluation.

Le traitement repose sur la radiothérapie, le plus souvent associée à une chimiothérapie surtout dans les formes localement avancées. La chirurgie doit être discutée essentiellement devant les formes étendues pour la prise en charge de la tumeur primitive et dans le traitement des adénopathies satellites.

6.3.1. Radiothérapie exclusive

La technique utilisée doit être une radiothérapie dite « de conformation » ou 3D. Elle fait désormais l'objet d'une étude scannographique dosimétrique, avec injection de produit de contraste pour identifier les aires ganglionnaires, réalisée en position de traitement avec un repérage de la marge anale, du canal et du tiers inférieur du rectum. Elle est réalisée vessie pleine afin de limiter l'irradiation digestive. Le volume cible anatomo-clinique comporte la tumeur primitive ainsi que le mésorectum inférieur pour les petites tumeurs. Elle est étendue aux vaisseaux iliaques internes et aux ganglions inguinaux dans les formes localement avancées.

Elle est administrée le plus souvent en 2 séquences séparées par un intervalle dont il est démontré qu'il doit être le plus court possible [26]. Le premier temps d'irradiation doit délivrer une dose comprise entre 36 et 45 Gy. La deuxième séquence délivre une irradiation comprise entre 15 et 25 Gy. Elle peut être apportée soit par radiothérapie externe soit par curiethérapie interstitielle. La dose est adaptée à la réponse initiale de la tumeur primitive à la première séquence thérapeutique.

6.3.2. Association radio-chimiothérapie

Elle associe une radiothérapie externe pelvienne délivrant 36 Gy en 4 semaines puis une deuxième séquence de 23,4 Gy en 17 jours après un intervalle libre de 16 jours. La chimiothérapie comporte du 5 FU à la dose de 200 mg/m² par jour et la Mitomycine C à la dose de 10 mg/m² le premier jour du traitement [21]. La substitution du 5-fluorouracil par la Capecitabine a été validée dans l'étude EXTRA [22].

Une autre option thérapeutique peut être proposée. Elle consiste à délivrer par radiothérapie externe pelvienne une dose de 45 Gy en 25 fractions et 5 semaines avant une surimpression de 15 à 20 Gy sur le volume tumoral initial.

L'alternative proposant la substitution de la Mitomycine C par le Cisplatine n'a pas fait la preuve de son équivalence avec l'association 5 FU–Mitomycine C [20].

6.3.3. Association radiothérapie-chirurgie

Elle est indiquée devant une tumeur de grand volume, envahissant les organes de voisinage comme la prostate ou le vagin ou lorsque la conservation d'un sphincter fonctionnel n'est pas envisageable étant donné l'infiltration du sphincter interne et/ou de plus des ¾ de la circonférence anale. La radio-chimiothérapie préopératoire, ou à défaut, la radiothérapie pelvienne préopératoire précède l'amputation abdomino-périnéale d'une période d'environ 6 semaines.

6.3.4. Chimiothérapie exclusive

L'association de référence est représentée par le 5 Fluorouracile (600 à 1000 mg / m²) de J1 à J4 ou J5 et de Mitomycine C (10 à 15 mg / m² à J1 renouvelé tous les 28 jours). L'association 5 Fluorouracile (600 à 1000 mg / m²) de J1 à J5 et Cisplatine (80 à 100 mg / m²) en une injection sur 5 jours peut constituer une alternative.

L'utilisation de thérapies ciblées s'adressant aux récepteurs à l'EGF est à l'heure actuelle testée en combinaison avec ces deux associations. Un essai, ACCORD16, coordonné par la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer évalue l'intérêt d'une radiochimiothérapie associant Anticorps monoclonal bloquant EGFR (cetuximab), cisplatine et 5FU pour le traitement des tumeurs localement avancées.

6.3.5. Chirurgie

La chirurgie de la tumeur primitive comporte une amputation abdomino-périnéale.

Le curage inguinal d'adénopathies envahies ou suspectes est réalisé avant ou après l'irradiation inguinale. Ses complications fréquentes sont la survenue d'une lymphocèle persistante et d'un lymphoedème secondaire des membres inférieurs.

6.4. Indications Thérapeutiques

6.4.1. Généralités

Trois essais randomisés ont démontré la supériorité de l'association radio-chimiothérapie par 5 FU – Mitomycine C sur la radiothérapie seule pour les tumeurs localement avancées avec augmentation du contrôle local et de la survie sans colostomie [1,7,18].

La chimiothérapie néoadjuvante ainsi que l'association 5 FU – Cisplatine n'ont pas montré de supériorité par rapport à la combinaison radiothérapie externe 5 FU – Mitomycine C [20].

La chirurgie avec amputation abdomino-périnéale est réservée aux poursuites évolutives après traitement par radio-chimiothérapie ou récurrence locale. Elle peut être parfois indiquée devant des complications loco-régionales avec nécrose ou hémorragie.

6.4.2. Stades T1 N0

La radiothérapie exclusive permettant d'obtenir la conservation du sphincter et un taux élevé de contrôle loco-régional constitue le traitement de première intention (*niveau de preuve A*).

6.4.3. Stade T2 N0 / T2 N1 / T2 N3 / T3

6.4.3.1. Références

L'association radio-chimiothérapie est indiquée (*niveau de la recommandation : grade A*), qu'elle que soit le stade N1/N3, l'association radio-chimiothérapie concomitante exclusive avec une association de 5 FU–Mitomycine C reste le traitement de première intention.

Les patients mauvais répondeurs ou dans l'impossibilité de conserver un sphincter fonctionnel se verront proposer un traitement préopératoire et une amputation abdomino-périnéale.

6.4.3.2. Options

Radiothérapie exclusive pour les tumeurs "T2 NO faible" c'est à dire de moins de 3 cm (*niveau de la recommandation : grade B*).

Les patients mauvais répondeurs ou dans l'impossibilité de conserver un sphincter fonctionnel se verront proposer un traitement préopératoire et une amputation abdomino-périnéale.

La réponse à la radiochimiothérapie devant être évaluée au minimum 6 semaines après la fin du traitement, un délai supplémentaire de 6 semaines est souvent nécessaire avant de décider une chirurgie.

6.4.3.3. Etude clinique

Association radiothérapie, anticorps anti EGFR, cisplatine et 5FU (étude ACCORD 16).

6.4.4. Stade T4

6.4.4.1. Références

L'association radio-chimiothérapie préopératoire suivie 6 semaines plus tard d'une amputation abdominopérinéale reste le traitement de référence.

La chirurgie ne peut être évitée que pour de très rares patients excellents répondeurs aux traitements initiaux conservant un sphincter fonctionnel après le traitement d'induction.

6.4.5. Tumeurs métastatiques d'emblée

6.4.5.1. Références

La référence est une chimiothérapie exclusive (*niveau de la recommandation : grade D*).

6.4.5.2. Options

Une prise en charge chirurgicale avec une colostomie de décharge peut parfois être indiquée afin de prendre en charge une incontinence sphinctérienne majeure (*niveau de la recommandation : grade D*).

6.5. Surveillance

Le but de la surveillance est double : dépister une récurrence locale ou métastatique susceptible d'être traitée à visée curative et déceler une complication locale liée au traitement.

La grande majorité des récurrences survient dans les 2 ans après le traitement et sont, dans environ 30 % des cas, susceptibles de pouvoir être rattrapées par amputation abdomino-périnéale lorsqu'il s'agit d'une récurrence locale ou loco-régionale. La fréquence des récurrences locales est dépendante du stade TNM. Elle est estimée < 20 % pour les cancers classés T1, comprise entre 10 et 30 % pour les cancers classés T2, entre 20 et 40 % pour les cancers classés T3 et T4.

La fréquence des complications est également dépendante du volume tumoral initial. Elle est de 5 à 10 % pour les petites lésions < 5 cm, de 15 à 30 % pour les tumeurs localement avancées, classées T3–T4, après traitement conservateur.

Cette surveillance est essentiellement clinique. Elle est rendue difficile par les remaniements locorégionaux induits par la fibrose post-thérapeutique lorsque la conservation sphinctérienne a été l'objectif majeur du traitement.

Il est essentiel d'éviter les biopsies de contrôle itératives dans les territoires traités, surtout après curiethérapie interstitielle, afin d'éviter, dans un tissu fibreux peu vascularisé, d'induire une nécrose locorégionale imposant une sanction chirurgicale radicale.

6.5.1. Références

L'examen clinique avec toucher pelvien, anoscopie, palpation inguinale bilatérale doit être réalisé tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans et ensuite annuellement. Une échographie hépatique et une radiographie thoracique seront effectuées tous les ans pendant 5 ans (*niveau de recommandation : grade B*).

6.5.2. Options

Une imagerie fonctionnelle, par TEP FDG, 4 à 6 mois après la fin du traitement conservateur par radiochimiothérapie semble donner des informations utiles et pertinentes quant à l'obtention d'une rémission clinique complète.

Les explorations par scanner abdomino-pelvien ne sont justifiées qu'à la demande et en fonction des symptômes cliniques.

Références bibliographiques

1. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-9
2. Bauer P, Etienney I. Thérapeutiques du cancer épidermoïde de l'anus : particularités chez les sujets infectés par le VIH. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:147-9
3. Bedenne L, Janoray I, Arveux P, Horiot JC, Janoray P, Ledorze C et al. Le cancer épidermoïde du canal anal dans le département de la Côte d'Or. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;15:130-6
4. Ajani, J.A., et al., Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatine, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *Jama*, 2008. 299(16): p. 1914-21.
5. Eschwege F, Lasser P, Chavy A, Wibault P, Kac J, Rougier P, et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal : treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol* 1985;4:145-150
6. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Enquête Permanente Cancer 1976-1989 : survie à long terme des malades traités pour cancer. Monographie FNCLCC 1992
7. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and a salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527-39
8. Jaeger, A.B., et al., Correlates of heterosexual behavior among 23-87 year olds in Denmark and Sweden, 1992-1998. *Arch Sex Behav*, 2000. 29(1): p. 91-106.
9. Papillon J, Montbaron JF. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1987;30:324-33.
10. Peiffert D, Giovannini M, Ducreux M, Michel P, François E, Lemanski C et al and the Digestive Tumours Group of the French Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer. High-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatine in patients with locally advanced squamous-cell anal cancer: final results of a phase II study. *Ann Oncol* 2001;12:397-404
11. Frisch, M., et al., Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*,

1997. 337(19): p. 1350-8
12. Salmon RJ, Fenton J, Asselain B, Mathier G, Girodet J, Durand J et al. Treatment of epidermoid anal cancer. *Am J Surg* 1984;147: 43-8
 13. Salmon RJ, Zafrani B, Labib A. Cancer du canal anal. Résultats du traitement d'une série de 195 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1985, 9, 911-17
 14. Schlienger M, Krzisch C, Pene F, Marin JL, Gindrey-Vie B, Mauban S et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Treatment results and pronostic variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1141-51
 15. Scholefield JH, Hickson WGE, Smith JHF, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia : part of a multifocal disease process. *Lancet* 1992;340, 1271-3
 16. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoloulos D, Pène F, Parc R et al. Epidermoid Carcinoma of the Anal Canal. Results of Curative-intent Therapy in a Series of 270 Patients. *Cancer* 1994;73,1569-79
 17. Vatra B, Sobhani I, Aparicio T, Girard PM, du Puy Montbrun T, Houssin M et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:150–6
 18. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996;348:1049-54
 19. Wagner JP, Mahe MA, Romestaing P, Rocher FP, Berger C, Trillet-Lenoir V, Gérard JP. Radiation therapy on the conservative treatment of carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29,17-23
 20. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr et al, Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Apr 23;299(16):1914-21
 21. Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA, Budach V, Coucke P, Jager JJ et al, Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal 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
 22. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, Gollins S, Leslie M, Levine E et al, EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Sep 1;72(1):119-26
 23. 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
 24. Nguyen BT, Joon DL, Khoo V, Quong G, Chao M, Wada M et al. Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. *Radiother Oncol*. 2008 Jun;87(3):376-82
 25. 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
 26. 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
 27. Winton E, Heriot AG, Ng M, Hicks RJ, Hogg A, Milner A, Leong T et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Mar 10;100(5):693-700