

Pirita Varpe, Anu Carpelan ja Annika Älgars

Peräaukon levyepiteelisyöpä – monialaista yhteistyötä vaativa harvinainen maligniteetti

Peräaukkosyöpä on harvinainen syöpäsairaus, jonka oireet saatetaan virheellisesti alkuun tulkita hyvänlaatuisiksi, esimerkiksi peräpukamavaivoiksi. Epäily taudista herää usein kliinisen tutkimuksen perusteella, ja diagnoosi varmistetaan biopsialla. Ennen hoidon aloitusta tehdään levinneisyyden selvittämiseksi vartalon varjoainetehosteinen positroniemissiotomografia-tietokonetomografia (FDG-PET-CT) ja lantion magneettikuvaus. Paikallisen peräaukkosyövän ensisijainen hoito on kemosaädehoito, jonka avulla 80–90 % potilaista saavuttaa täydellisen hoitovasteen. Kemosaädehoidon jälkeen potilaita seurataan tiiviisti kliinisellä tutkimuksella ja kuvantamistutkimuksin. Mikäli tauti ei reagoi kemosaädehoitoon tai uusiutuu paikallisesti, pyritään kirurgiseen hoitoon. Leikkaushoito on usein vaativaa ja edellyttää useiden kirurgisten alojen yhteistyötä. Myös levinneen peräaukkosyövän hoito kannattaa, koska tauti vastaa yleensä hyvin lääkehoitoon ja osa potilaista on pitkäaikaiselvytyjiä.

Anaalikarsinooma eli peräaukkosyöpä on harvinainen tauti. Vuonna 2018 Suomessa todettiin 47 uutta tapausta, mikä on 1,3 % Suomessa diagnosoiduista suolistosyövistä (1). Toisin kuin limarauhasista lähtöisin oleva suolistosyöpä (adenokarsinooma), peräaukkosyöpä on kudostyyppiltään levyepiteelisyöpä. Peräaukkosyöpä liittyy vahvasti papilloomavirukseen (HPV), ja kasvaimista 80–85 % on HPV-positiivisia (2,3). Muita taudille altistavia tekijöitä ovat tupakointi, HIV-positiivisuus, seksuaalinen riskikäyttäytyminen, immunosuppressiiviset taudit ja -lääkitykset. Toistaiseksi peräaukkosyövän ilmaantuvuus on Euroopassa lisääntynyt, mutta odotettavissa on, että järjestelmällisen HPV-rokottamisen myötä se vähenee (3).

Diagnostiikka

Peräaukkosyöpä aiheuttaa varsin samankaltaisia oireita kuin peräsuolisyöpä. Tyypioireita ovat kirkkaan veren ja liman tulo peräsuolesta. Ulostamiseen voi liittyä kipua, ja peräaukolta voi löytyä huonosti paraneva epätavallinen haavauma

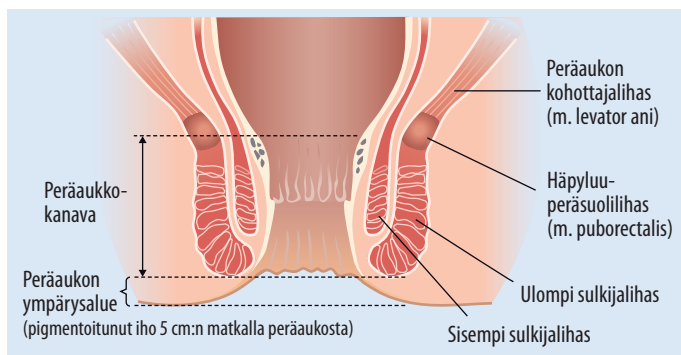
tai eksofyttinen kasvain. Peräaukkosyövän diagnoosi viivästyy osalla potilaista, koska oireiden ajatellaan liittyvän tavallisempiin peräaukon sairauksiin kuten peräpukamiin, fissuuraan tai peräaukon kondyloomaan (KUVA 1).

Epäily taudista herää yleensä kliinisen tutkimuksen eli inspektion, tuseerauksen ja proktoskopian perusteella. Diagnoosiin päästään ottamalla muutoksesta kudoksenäyte. Kudoksenäytteen ottaminen ja tarkemman statuksen teko vaativat yleensä anestesiaa, koska kasvain sijaitsee



KUVA 1. Peräaukon syöpä nuolen osoittamassa kohdassa anteriorisesti. Muutosta hoidettiin pitkään fissuurana ennen kuin päästiin diagnoosiin.

KUVA 2. Peräaukon anatomia.



varsin tuntoherkällä alueella peräaukkanavassa (KUVA 2).

Suurin osa peräaukkosyövästä on toteamisaikana paikallisia. Alueellisissa imusolmukkeissa tautia todetaan 30–40 %:lla ja lantion ulkopuolisissa imusolmukkeissa 5–8 %:lla (3). Tauti leviää ensisijaisesti imuteitä pitkin lantion ja nivusten imusolmukkeisiin, joten statusta tehtäessä on tärkeää palpoida myös imusolmukealueet. Neulanäytteiden ottamista nivusten imusolmukkeista ei kuitenkaan katsota tarpeelliseksi, koska negatiivinen tulos ei riittävän tarkasti sulje tautia pois. Suurentuneet tai PET-positiiviset imusolmukkeet tulee huomioida sädehoidon suunnittelussa neulanäytteen tuloksesta riippumatta.

Peräaukkosyövän diagnoosin varmistuttua on tärkeää määrittää taudin levinneisyys (TAULUKKO 1). Lantion alueen magneettikuvauksella saadaan käsitys paikallislevinneydestä (KUVAT 3 A ja B). FDG-PET-TT:n käyttöä levinneisyyden määrittämiseen suositellaan. Sitä on useissa tutkimuksissa verrattu tietokonetomografiaan (TT), ja noin 20 %:ssa tapauksista sen on todettu muuttaneen luokittelua sekä systemoidun katsauksen ja meta-analyysin mukaan hoitosuunnitelmaa 13–59 %:lla potilaista (4,5).

Tyypillisiä peräaukkosyövän kaukometastasointipaikkoja ovat keuhkot, maksa, iho ja para-aortaaliset imusolmukkeet. Noin 5–8 %:lla potilaista tauti on diagnoosivaiheessa levinnyt.

Ennen hoidon aloittamista suositellaan arvioimaan HIV-testauksen tarvetta, keskustelemaan fertiilitieteistä ja hoidon vaikutuksista siihen sekä naispotilaille gynekologista tutkimusta mahdollisten muiden HPV-muutosten toteamiseksi (2,3).

Hoito

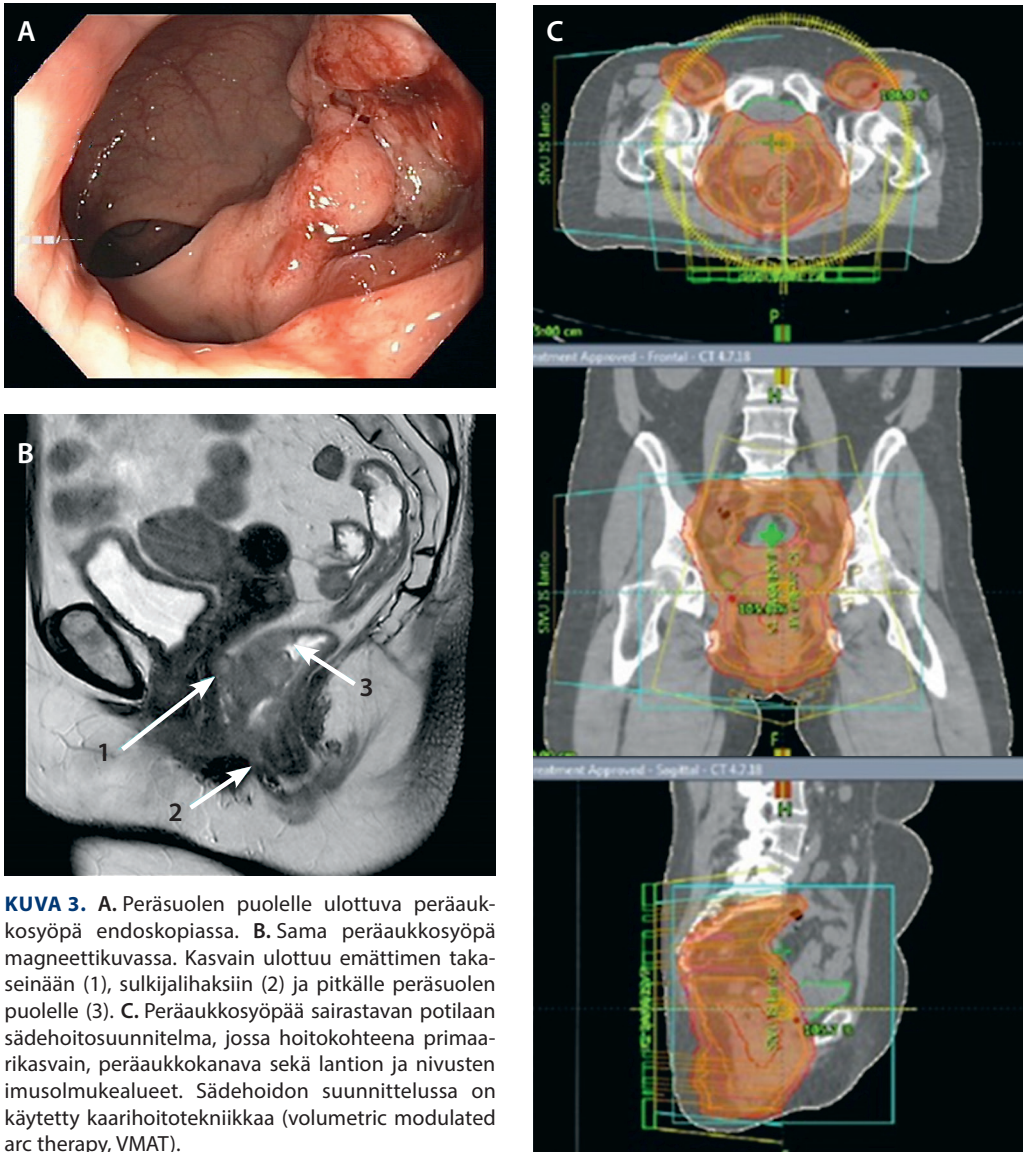
Peräaukkosyövän hoidon tavoitteena on syövästä paraneminen, peräaukkanavan toiminnan säilyttäminen ja hyvä elämänlaatu. Hoitolinjaus tehdään moniammatillisessa kokouksessa. Koska kyseessä on harvinainen syöpä, hoidon keskittämistä suositellaan.

Ensisijainen hoito on yleensä kemoterapia, jolla myös isot kasvaimet ovat usein paran-

TAULUKKO 1. Peräaukkosyövän TNM-luokitus (UICC 2017).

T-luokka	
Tis	In situ -karsinooma, Bowenin tauti, HSIL, epiteelinsisäinen neoplasia II–III (AIN II–III)
T1	Kasvaimen koko ≤ 2 cm
T2	Kasvaimen koko > 2 cm ja ≤ 5 cm
T3	Kasvaimen koko > 5 cm
T4	Kasvain infiltoi läheisiin elimiin, esimerkiksi emättimeen, virtsaputkeen tai -rakkoon
N-luokka	
N0	Ei imusolmuke-etäpesäkkeitä
N1a	Imusolmuke-etäpesäkkeitä nivusissa, mesorektumissa tai iliaca internan alueella
N1b	Imusolmuke-etäpesäkkeitä iliaca externan alueella
N1c	Imusolmuke-etäpesäkkeitä iliaca externan alueella ja nivusissa, mesorektumissa ja/tai iliaca internan alueella
M-luokka	
M0	Ei etälevinneyttä
M1	Etäpesäkkeitä todetaan

AIN = peräaukon epiteelinsisäinen neoplasia, HSIL = vahvat levyepiteelimuutokset (high-grade squamous intraepithelial lesion)



KUVA 3. A. Peräsuolen puolelle ulottuva peräaukkosyöpä endoskopiassa. B. Sama peräaukkosyöpä magneettikuvassa. Kasvain ulottuu emättimen taka-seinään (1), sulki lihaksiin (2) ja pitkälle peräsuolen puolelle (3). C. Peräaukkosyöpää sairastavan potilaan sädehoitosuunnitelma, jossa hoitokohteena primaarikasvain, peräaukkokanava sekä lantion ja nivusten imusolmukealueet. Sädehoidon suunnittelussa on käytetty kaarihoitotekniikkaa (volumetric modulated arc therapy, VMAT).

nettavissa. Poikkeuksena tähän ovat pienet kasvaimet (T1N0), jotka voidaan suoraan poistaa, mikäli on mahdollista saada aikaan riittävä yli 6 mm:n leikkausmarginaali (3). Pienten, suoraan leikkaushoitoon soveltuvien kasvaintenkin osalta taudin histologian tulisi olla tiedossa ja levinneisyystutkimusten tehtyinä ennen toimenpidettä, jotta välttyttäisiin vajailta poistoilta ja voitaisiin myöhemmin luotettavammin seurata imusolmukkeiden mahdollisia koonmuutoksia (3). Paikallisiin poistoihin on tutkimuksissa liittynyt varsin suuri 36 %:n uusiutum riski, joten paikallisen poiston jälkeen on syytä

seurata potilaan tilannetta tiiviisti (**TAULUKKO 2**) (6).

Kemosädehoito. Paikallisen peräaukkosyövän hoidoksi suositellaan pysyvään paranemiseen tähtäävää kemosädehoitoa (2,3). Sen kokonaiskesto on noin 5–6 viikkoa. Hoito pyritään antamaan ilman ylimääräisiä taukoja ja käyttämällä simultaneous integrated boost (SIB) -tekniikkaa, jotta kokonaiskesto jäisi mahdollisimman lyhyeksi. Ylimääräiset hoitotauot voivat heikentää hoitotulosta (7).

Kuvantamisohjattu sädehoito kohdistetaan primaarikasvaimeen, peräaukkokanavaan

TAULUKKO 2. Peräaukkosyövän seuranta Tykissä kuratiivisen primaarihoidon jälkeen.

Aika hoidon päättymisestä	3 kk	6 kk	9 kk	12 kk	16 kk	20 kk	2 v	2,5 v	3 v	4 v	5 v
Kliininen seuranta											
Kaikki potilaat	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kuvantaminen											
T1N0, leikatut	–	–	–	MK + TT	–	–	MK + TT	–	–	–	–
T1N0, (kemo)sädehoidetut	MK	MK ¹	–	–	–	–	MK + TT	–	–	–	–
T2N0	MK	MK ¹	–	–	–	–	MK + TT	–	–	–	–
T3–4N0 tai T1–4N1	MK	MK ¹	–	MK + TT	–	–	MK + TT	–	MK + TT	–	–

¹Tarvittaessa, mikäli 3 kk:n seurantakäynnillä ei ole saatu täydellistä vastetta.

MK = magneettikuvaus, TT = tietokonetomografia

ja lantion sekä nivusten imusolmukealueille (**KUVA 3 C**). Sädeannoksista ei ole olemassa näyttöön perustuvaa hoitosuositusta. Primaarikasvaimen (45–60 Gy) ja metastaatisten imusolmukkeiden alueille (50–58 Gy) annetaan isompi sädeannos kuin elektiiivisesti hoidettaville imusolmukealueille (40–45 Gy). Sädeannosta voidaan räätälöidä primaarikasvaimen ja imusolmuke-etäpesäkkeiden koon mukaan. Sekä sädeannoksen pienentämiseen että toisaalta tautialueiden sädeannoksen suurentamiseen tähtääviä tutkimuksia on käynnissä, joten tulevaisuudessa annossuositukset toivottavasti tarkentuvat (8,9).

Sädehoidossa hyödynnetään modernia sädehoitotekniikkaa, esimerkiksi volumetric modulated arc therapy (VMAT)- ja SIB-tekniikoita. VMAT-tekniikassa lineaarikiihdytin kiertää potilaan ympäri sädetäten hoitokohdetta monesta eri suunnasta. Tämä mahdollistaa sädeannoksen tarkemman kohdistamisen halutulle alueelle ja kohdealuetta ympäröivien terve kudosten sädeannoksen minimoimisen. SIB-tekniikkaa hyödyntämällä voidaan antaa pienemmälle alueelle (primaarikasvainalue ja metastaatiset imusolmukkeet) suurempi sädeannos samanaikaisesti kun hoidetaan laajempaa kohdealuetta pienemmällä annoksella. Sädehoidon suunnittelunkin keskittämistä suositellaan, ja radiologia kannattaa konsultoida herkästi.

Pelkkä sädehoito yksinään ei yleensä ole parantava, ja siksi kemosädehoitoon pyritään aina, kun se on mahdollista. Myös iäkkäiden potilaiden sädehoitoon suositellaan liittämään solunsalpaajahoito, joka annetaan tuolloin pienennetyllä annoksella. Mikäli solunsalpaajahoito ei tule kyseeseen esimerkiksi potilaan huonon yleistilan vuoksi, voidaan sädeannoksia lisätä 5–10 Gy:lla hoidon tehon varmistamiseksi.

Herkistäjänä sädehoidon rinnalla käytetään suonensisäistä mitomysiiniä yhdistettynä fluoropyrimidiiniin. Suun kautta otettava kapesitabiini on pitkälti syrjäyttänyt suoneen annettavan fluorourasiilin (1 000 mg/m²), jota annetaan sädehoidon alussa ja lopussa neljänä päivänä (päivät 1–4 ja 29–32) (2,3,10). Mitomysiiniannos 12 mg/m² annetaan ensimmäisenä sädehoitopäivänä. Kapesitabiiniannos on 825 mg/m² kahdesti vuorokaudessa maanantaista perjantaihin koko kemosädehoitajakson ajan. Ennen kapesitabiinihoidon aloittamista suositellaan *DPYD*-geenin määrittystä *DPD*-entsyympuutoksen tai -vajauksen havaitsemiseksi.

Kemosädehoidon aikana potilasta on seurattava tiiviisti mahdollisten haittavaikutusten vuoksi. Akutteja haittoja ovat tiheävirtsaisuus, dysuria, pahoinvointi, sytopeniat, perianaalialueen ja nivusten ihoreaktiot, kipu ja limakalvo-oireet sekä väsymys (11). Suurelle osalle potilaista aiheutuu myöhäishaittoja, kuten ripulia, ulosteenpidätysongelmia, virtsavaivoja, emättimen kuivuutta ja ahtautumista tai impotenssia (11). Myös sekundaarisyyövät ja lantion luiden murtumat ovat harvinaisia mutta mahdollisia myöhäishaittoja (12). Miehii on syytä informoida hoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja ohjelmoida heille tarvittaessa siittiöiden pakastus ennen hoitoa.

Peräaukkosyövän hoidon myöhäishaittoja tulisi seurannan aikana aktiivisesti kartoittaa.

Ydinasiat

- ▶▶ Peräaukon levyepiteelisyöpä on harvainen tauti, jota pitää osata epäillä kliinisen löydöksen perusteella.
- ▶▶ Isotkin kasvaimet paranevat yleensä kemoterapialla.
- ▶▶ Hoidon vastetta seurataan tiiviisti kliinisin tutkimuksin sekä kuvantamistutkimuksilla.
- ▶▶ Jos tauti uusiutuu paikallisesti, pyritään leikkaushoitoon.
- ▶▶ Paikallisen peräaukkosyövän yhteydessä viiden vuoden elossaolo-osuus on noin 80 %.

Oireenmukaiseen haittojen hoitoon tarvitaan usein lääkevalmisteiden (esimerkiksi kuituvalmisteet, hormonikorvaushoito, kipulääkkeet) lisäksi muun muassa inkontinenssihoitajan ja seksuaaliterapeutin asiantuntemusta (13).

Kookkaatkin peräaukon kasvaimet reagoivat yleensä hoitoon hyvin, ja täydellisen hoitovasteen saavuttaa 80–90 % potilaista. Kasvaimen häviäminen voi kestää jopa kuusi kuukautta, joten seurannassa on tärkeää odottaa hoitovastetta rauhassa ennen mahdolliseen toiseen vaiheeseen (salvage-) leikkaukseen ryhtymistä (14).

Seuranta. Kemosädehoidon vastetta seurataan tiiviisti kliinisellä statuksella, magneettikuvauksella ja TT:llä (TAULUKKO 2) (2,3). Hoitovastearvio tehdään ensimmäisen kerran kolme kuukautta kemosädehoidon loppumisesta. Jos magneettikuvauslöydöksen perusteella todetaan taudin eteneminen tai löydös ei ole riittävä täyden tai osittaisen vasteen arviointiin, voidaan lisätietoa saada FDG-PET-TT:llä (15). Mikäli tässä kohtaa todetaan osittainen vaste tai stabiili tautitilanne, jatketaan seurantaa. Seuraava magneettikuvaus tehdään kuusi kuukautta hoidon loppumisesta, mutta tarvittaessa kliininen arvio tehdään jo aikaisemmin. Lopullista hoitovastetta odotetaan aina vähintään kuusi kuukautta kemosädehoidon loppumisesta, mikäli tauti ei aikaisemmin etene.

Tiivis seuranta alkuvaiheessa on tarpeen, jotta taudin etenemiset havaitaan ja mahdol-

liseen leikkaushoitoon päästään ajoissa. Etenkin HPV-negatiivisia potilaita on syytä seurata tarkkaan tässä vaiheessa. Hyvän vasteen saaneiden potilaiden osalta seuranta jatketaan **TAULUKON 2** mukaisesti kliinisillä tarkistuksilla, magneettikuvauksella ja TT:llä. Mikäli epäilyttäviä muutoksia ilmenee, niistä otetaan kudospäätökset. Rutiinimaisia kudospäätöksiä haavauma-arvesta ei tarvita (2,3).

Leikkaushoidon mahdollisuutta tulisi arvioida niiden potilaiden osalta, joiden tauti ei reagoi kemosädehoitoon tai joille ilmaantuu paikallinen uusiutuma. Ennen leikkausta tulee aina varmistaa uusiutuminen histologisesti sekä sulkea pois etälevinneisyys magneettikuvauksella ja FDG-PET-TT:llä.

Peräaukkosyövän leikkaushoito on usein vaativaa, ja sen toteuttamiseksi tarvitaan useiden kirurgisten alojen yhteistyötä. Ensisijaisina leikkauksina tulevat kyseeseen tavallinen tai laajennettu abdominoperineaalinen resektio, mutta usein tarvitaan myös monielinresektioita ja plastiikkakirurgisia rekonstruktioita. Mikäli epäillään peräaukkosyövän levinneen nivusten imusolmukkeisiin, tulee nekin poistaa. Jos tauti näyttää aktivoituvan vain nivusen imusolmukkeissa muttei paikallisesti, voidaan harkita vain näiden imusolmukkeiden poistoa (2,3).

Oleellista ennusteen kannalta on, että leikkaushoidolla saavutetaan puhtaat leikkauksmarginaalit. Tuolloin viiden vuoden elossaolo-osuudeksi leikkauksen jälkeen on arvioitu 40–60 % (16,17).

Levinneen taudin hoito. Levinneen peräaukkosyövän standardihoito on solunsalpaaja-hoito karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmällä. Noin 60 % potilaista saa hoitovasteen, ja heidän keskimääräinen elinajan odotteensa on noin 20 kuukautta (18). Muita mahdollisia levinneen taudin solunsalpaajahoitovaihtoehtoja ovat oksaliplatiini-leukovoriini-fluorourasiiliyhdistelmä (FOLFOX), fluorourasiili-sisplatiini- tai dosetakseli-sisplatiini-fluorourasiilikuurit.

Immunologisista hoitomuodoista (nivolumabi ja pembrolitsumabi) on saatu alustavia lupaavia hoitotuloksia I–II vaiheen hoitotutkimuksissa pienillä potilasmäärillä (19,20). Noin 30 % levinnyttä peräaukkosyöpää sairastavista potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua, ja

osa heistä on pitkäaikaiselvytyjiä. Yksittäisten etäpesäkkeiden (oligometastaasit) tapauksessa kannattaa harkita etäpesäkkeiden paikallishoitoa, esimerkiksi stereotaktista sädehoitoa tai kirurgiaa.

Lyhytkestoista palliatiivista sädehoitoa voidaan antaa oireisten, parantavaan hoitoon soveltumattomien potilaiden primaarikasvainten tai etäpesäkkeiden hoidoksi.

Ennuste

Peräaukkosyövän ennusteeseen vaikuttaa ensisijaisesti taudin levinneisyysaste toteamisvaiheessa (**TAULUKKO 3**). Ennuste paranee, jos tauti on HPV-positiivinen, mutta sitä huonontavat miessukupuoli, tupakointi, yli 5 cm:n kasvain, ihorikko, imusolmukemetastasointi ja immunosuppressio (3). Suurin osa taudin uusiutumisista ilmenee kolmen vuoden kuluessa hoitojen päättymisestä. Tauti uusiutuu 10–30 %:lla potilaista paikallisena ja 10–20 %:lla etäpesäkkeisenä.

Lopuksi

Peräaukkosyövän ensisijainen parantava hoito on kemosaadehoito, jonka jälkeen tiiviillä seurannalla voidaan löytää leikkaushoitoa tarvit-

TAULUKKO 3. Peräaukkosyöpöpotilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus vuosina 2009–2015 yhdysvaltalaisen SEER-tietokannan mukaan (<https://www.cancer.org/cancer/anal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>).

Levinneisyysaste	Ennuste (%)
Paikallinen	82
Paikallisesti levinnyt tauti	65
Laajemmalle levinnyt tauti	32
Kaikki potilaat yhteensä	68

sevat potilaat. Kehittyneiden kuvantamismenetelmien ansiosta uusiutumattomat löytyvät useammin aikaisemmassa vaiheessa. HPV-statusta voidaan mahdollisesti tulevaisuudessa hyödyntää hoidon seurannassa, ja toisaalta HPV-rokote saattaa vähentää koko taudin esiintymistä.

Sädehoidon suunnittelu on tarkentunut, ja nykytekniikat mahdollistavat isompien sädeannosten antamisen aiempaa pienemmin haitoin. Mahdollisesti jatkossa stereotaktista sädehoitoa voidaan hyödyntää nykyistä enemmän peräaukkosyövän paikallisuusiutumien ja etäpesäkkeiden hoidossa. Immunologiset hoidot saattavat tulevaisuudessa tulla käyttöön metastaattisen taudin systeemihoidossa.

Koko hoitopolun aikana tarvitaan kirurgian, onkologian, radiologian ja patologian tiivistä yhteistyötä, ja taudin harvinaisuus tukee keskittämistä. ■

PIRITA VARPE, LT, vatsaelinkirurgian erikoislääkäri
Turun yliopistollinen keskussairaala, vatsaelinkirurgia

ANU CARPELAN, LT, vatsaelinkirurgian erikoislääkäri
Turun yliopistollinen keskussairaala, vatsaelinkirurgia

ANNIKA ÄLGARS, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
Turun yliopistollinen keskussairaala, syöpäklinikka

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUTTA

1. Syöpätilastosovellus. Tilastoja 2018. Suomen syöpärekisteri. www.syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot.
2. NCCN Guidelines version 2.2020 Anal Carcinoma. NCCN 2020. www.nccn.org.
3. Glynne-Jones R, Nilsson P, Aschele C, ym. Anal cancer - ESMO-ESSO-ESTRO clinical Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1165–76.
4. Albertsson P, Alverbratt C, Liljegren A, ym. Positron emission tomography and computed tomographic (PET/CT) imaging for radiation therapy planning in anal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;126:6–12.
5. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2017;90:20170370.
6. Leon O, Hagberg O, Johnsson A. Primary surgery with or without postoperative radiotherapy in early stage squamous cell carcinoma in the anal canal and anal margin. *Acta Oncol* 2018;57:1209–15.
7. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, ym. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *JCO* 2010;28:5061–6.
8. PLATO - Personalising anal cancer radiotherapy dose. BioMed Central Ltd 2021. <https://doi.org/10.1186/ISRCTN88455282>.
9. Eastern Cooperative Oncology Group. Lower-dose chemoradiation in treating patients with early-stage anal cancer, the DECREASE Study. *ClinicalTrials.gov* 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166318>.
10. Jones CM, Adams R, Downing A, ym. Toxicity, tolerability, and compliance of concurrent capecitabine or 5-fluorouracil in radical management of anal cancer with single-dose mitomycin-c and intensity modulated radiation therapy: evaluation of a national cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:1202–11.
11. Ludmir EB, Kachnic LA, Czito BG. Evolution and management of treatment-related toxicity in anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017;26:91–113.
12. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, ym. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011;12:353–60.
13. Aitola P, Luukkonen P. Anaali-inkontinensin hoito. *Duodecim* 2009;125:215–20.
14. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows H, ym. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:347–56.
15. Houard C, Pinaquy JB, Mesguich C, ym. Role of 18F-FDG PET/CT in posttreatment evaluation of anal carcinoma. *J Nucl Med* 2017;58:1414–20.
16. Lefèvre JH, Corte H, Tiret E, ym. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4186–92.
17. Hagemans, J, Blinde, S, Nuyttens, J, ym. Salvage abdominoperineal resection for squamous cell anal cancer: a 30-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1970–9.
18. Rao S, Sclafani F, Eng C, ym. International rare cancers initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAACT. *J Clin Oncol* 2020;38:2510–8.
19. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, ym. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:446–53.
20. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, ym. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017;28:1036–41.