

항문암의 임상적 특징

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

김수홍 · 김형진 · 이재임 · 계봉현 · 이인규 · 이윤석 · 강원경 · 김준기 · 오승택

Clinicopathologic Characteristics of Anal Cancer

Soo Hong Kim, M.D., Hyung Jin Kim, M.D., Jae Im Lee, M.D., Bong Hyeon Kye, M.D., In Kyu Lee, M.D., Yoon Suk Lee, M.D., Won Kyung Kang, M.D., Jun Gi Kim, M.D., Seong Taek Oh, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: This study was performed to evaluate clinicopathologic features in anal canal carcinoma.

Methods: Among the 43 patients who were diagnosed with anal cancer at Kangnam St. Mary's Hospital, from June 1990 to June 2008, 31 patients were analyzed retrospectively. Concurrent chemoradiotherapy was performed on twenty-one patients with anal cancer. Chemotherapy with 5-FU/mitomycin and radiotherapy were started at the same time. An external beam radiation dose to the primary lesion and pelvis was modified from 4,500 to 6,000 cGy.

Results: Among the 31 patients with anal cancer, the dominant histologic type was squamous cell carcinoma (n=25), followed by adenocarcinoma (n=6). Twenty-nine (93.5%) of these cancers were located in the anal canal and 2 (6.5%) in the anal margin. Among the 25 patients with squamous cell carcinoma, 20 cases were treated by concurrent chemoradiotherapy. The 5-year survival rate among squamous cell carcinoma cases was 83.3% for the concurrent chemoradiation group and 50.0% for the no concurrent chemoradiation group, which was statistically significant (P=0.05). Among the squamous cell carcinoma patients, there was no significant difference in survival rates between concurrent chemoradiation group (n=17) and concurrent chemoradiation with surgical resection group (n=8) (87.5% vs 68.8%; P=0.596).

Conclusion: In the squamous cell carcinoma treatment, concurrent chemoradiation therapy can offer better outcomes. (J Korean Surg Soc 2010;78:219-224)

Key Words: Anal cancer, Concurrent chemoradiation therapy

중심 단어: 항문암, 화학방사선 병용요법

서 론

항문에는 조직학적 그리고 해부학적으로 다양한 암이 발생하지만 그 발생 빈도는 낮다. 과거 항문암의 치료는 저위

직장암에 준하여 복회음 절제술을 시행했으나 항문 소실로 인한 심리적 문제가 많았다. 1974년 Nigro 등(1)에 의해 방사선 치료를 항암치료와 병용하는 새로운 치료법이 도입된 후 항문을 보존하면서 성적이 향상된 치료 방법이 여러 연구에서 제기되었고, 이를 통해 화학방사선 병용요법이 항문암의 기본적인 치료 방법으로 확립되었다. 하지만 국내에서는 임상적 특징이나 치료 결과에 대한 보고가 부족한 상태이다. 이에 저자들은 강남성모병원에서 항문암으로 진단된 환자를 대상으로 임상 특징과 치료방식에 따른 예후를 알아보고자 연구를 시행하였다.

책임저자: 오승택, 서울시 서초구 반포동 505
☎ 137-701, 가톨릭대학교 서울성모병원 외과
Tel: 02-2258-2873, Fax: 02-595-2822
E-mail: stoh@catholic.ac.kr

접수일 : 2009년 11월 11일, 게재승인일 : 2009년 12월 28일
본 논문은 2008년 가톨릭 암센터 연구비 지원을 받았다.

방 법

1990년 6월부터 2008년 6월까지 강남성모병원에 입원하여 항문암으로 진단 받고 치료 받았던 36명 중 악성 흑색종 3예, 미분화암 1예, 파제트병 1예를 제외한 31명의 환자를 대상으로 후향적으로 분석하였다. 항문관은 항문직장툰에서 항문연까지로, 그리고 항문 가장자리는 항문연에서 항문주변피부까지로 정의하였다. 조사 항목으로는 성별, 나이, 임상증상, 종양크기, 병리학적 소견, 치료 방법 및 치료 결과 그리고 림프절 및 원격 전이 여부 등을 분석하였다. 치료 방법은 화학방사선 병용요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군으로 나누었다. 화학방사선 병용요법을 시행한 21명의 환자들에게는 5-fluorouracil (750 mg/m^2)을 5일간 지속 주입했으며 첫째 날 mitomycin C를 방사선 치료와 함께 시작하였다. 이 중 9명의 환자에게는 방사선 치료 28일째 두 번째 5-fluorouracil과 mitomycin C를 투여하였다. Mitomycin C의 용량은 한 번 투여하는 경우 20 mg/m^2 였으며 두 번 투여하는 경우 10 mg/m^2 이었다. 방사선 치료는 수술 전 항암 방사선 치료 시에는 $4,500 \sim 5,000 \text{ cGy}$, 항암방사선 치료 단독으로 계획되었을 경우에는 $6,000 \text{ cGy}$ 를 조사하는 것을 목표로 하였다. 치료 범위는 두 경우 모두 $4,500 \text{ cGy}$ 까지는 영상학적 검사에서 보이는 병변을 모두 포함하면서 예방적으로 골반 림프절과 서혜부 림프절을 모두 포함하였고, 그 이후에는 방사선 조사 범위를 줄여서 병변만을 조사 영역으로 하였다.

통계처리는 SPSS 15.0 프로그램을 사용하였고 누적 생존율을 계산은 Kaplan-Meier method를 이용하였다. 예후 인자의 단변량 분석은 log-rank test로 검증하였고 다변량 분석은 Cox regression model을 이용하였다.

결 과

1) 임상적 특성

전체 31명 중 남자는 16명 여자는 15명으로 남녀비는 1.1 : 1이었고, 평균 연령은 65세(39~89)이었다. 평균 추적 조사 기간은 48개월(2~171)이었다. 진단 당시 임상증상 및 징후는 항문종괴가 15예로 가장 많았고, 항문출혈 12예, 항문통증 3예 그리고 항문분비물 1예 순이었다(Table 1). 과거력 상 자궁경부암으로 치료를 시행한 경우가 2예 있었으며, 3명에서는 자궁경부암 및 외음부암으로 방사선 조사한 병

Table 1. Clinical symptoms

Symptoms	No. (n=31)
Mass	15
Bleeding	12
Pain	3
Discharge	1

Table 2. Site and histologic type of anal cancer

Histologic type	Site		Total
	Canal	Margin	
Squamous cell carcinoma	23	2	25 (80.6%)
Adenocarcinoma	6	0	6 (19.4%)
Total	29 (93.5%)	2 (6.5%)	31 (100%)

력이 있었다. 암의 위치는 항문관에 위치한 경우가 29예(93.5%), 항문 가장자리에 위치한 경우가 2예(6.5%)이었다. 조직학적 분류는 편평상피세포암 25예(80.6%)이었으며 선암은 6예(19.4%)이었다(Table 2). 진단 당시 원격 전이는 폐전이 1예가 있었다.

2) 치료 방법

항문암으로 진단 받은 36명의 환자 중 화학방사선 병용요법을 시행한 군은 21명이었으며 이 중 20명은 편평상피세포암이었다. 화학방사선 병용요법을 시행하지 않은 군에서 수술만 시행한 군은 7예, 수술 및 항암제 또는 방사선 치료한 군은 5예, 보존적 치료만 시행한 군은 3예였다. 조직학적 분류에 따른 치료 방법의 차이를 보면 총 25예의 편평상피세포암에서 20예에서 화학방사선 병용요법을 시행하였으며, 이 중 화학방사선 병용요법만 시행한 군은 7예였다. 병용요법 및 복회음 절제술을 시행한 군은 8예가 있었으며, 이 중 2예는 병용요법 후 반응평가에서 부분 관해를 보여 5개월 뒤 복회음 절제술을 시행하였다. 그 외 수술만 시행한 경우가 2예, 수술 및 항암제 치료한 경우는 1예, 그리고 보존적 치료만 시행한 경우가 2예 있었다. 선암의 경우 수술 전 화학방사선 병용요법을 시행한 경우는 없었으며, 수술 후 항암제 및 방사선 치료한 경우가 2예, 수술 및 항암제 치료한 경우가 2예, 수술만 시행한 경우가 1예, 그리고 보존적 치료한 경우가 1예 있었다. 이처럼 편평상피세포암에서는 화학방사선 병용요법을 많이 시도하였지만, 선암에서는 수술적인 치료가 많았던 것을 확인할 수 있었다(Table 3).

3) 치료 방법에 따른 생존을 비교

편평상피세포암에서 화학방사선 병용요법을 시행 받은 군과 그렇지 않은 군의 5년 생존율 비교에서는 각각 83.3% (중간값: 37개월), 50.0% (중간값: 9개월)로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.05$)(Fig. 1).

4) 치료 후 재발

48개월의 평균 추적 기간 중 재발이 확인된 경우는 8예였다. 재발은 평균 13개월(4~39)만에 발생하였으며 재발의 형태는 국소 재발 7예, 전신 재발이 1예로 국소 재발한 경우가 많았다. 편평상피세포암이 5예(20%), 그리고 선암이 3예(50%)였다. 편평상피세포암에서 화학방사선 병용요법을 시행 받은 환자 중 4예(20%)에서 재발했으며, 병용요법을 시행 받지 않은 경우 1예(20%)에서 재발했다(Table 4). 방사선

항암 병용요법을 시행 받고 국소 재발한 경우와 병용요법을 시행 받지 않고 재발한 경우 간의 무병생존율에는 차이가 없었다($P=0.527$). 재발암의 치료는 편평상피세포암에서 항암제 또는 방사선 치료를 시행한 경우가 2예, 보존적 치료를 시행한 경우가 3예 있었다. 선암의 경우 항암제 또는 방사선 치료를 시행한 경우가 2예, 보존적 치료를 시행한 경우가 1예 있었다.

5) 예후 인자

단변량 분석을 시행한 변수에는 성별, 60세를 기준으로 한 연령, 종양 크기, 직장주위 림프절 전이 유무, 장골 림프절 전이 유무, 서혜부 림프절 전이 유무, 원격 전이, 그리고 조직학적 종류가 포함되었으며, 이 중 장골 림프절 전이 유무 및 원격 전이 유무에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보였

Table 3. Treatment of anal cancer

Mode of treatment	Squamous cell carcinoma	Adenocarcinoma
CCRT*	7	0
CCRT+APR [†]	8	0
CCRT+local excision	5	0
APR	1	0
APR+chemotherapy +radiotherapy	0	2
Local excision	1	1
Chemotherapy+APR	1	2
Palliative [‡]	2	1

*CCRT = concurrent chemoradiotherapy; [†]APR = abdomino-perineal resection; [‡]Palliative = chemotherapy, radiotherapy, colostomy.

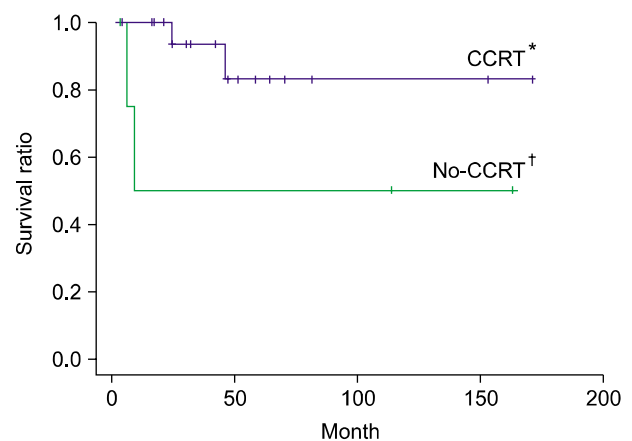


Fig. 1. Cumulative survival rate according to treatment methods in squamous cell carcinoma ($P=0.05$). *CCRT = concurrent chemoradiotherapy; [†]No CCRT = operation or palliative therapy.

Table 4. Recurrence after treatment

Sex/age	Cell type	Initial treatment	Site of recurrence	RTx Dose (Gy)	Disease free period (mo)
F*/50	SCC [†]	CCRT [‡] +APR [§]	Inguinal lymph node	45	18
F/79	SCC	CCRT+APR	Presacral space	45	6
M /42	SCC	CCRT+APR	Inguinal lymph node	50	10
M/74	SCC	CCRT+APR	Liver	50	39
M/80	SCC	TLE [¶]	Inguinal lymph node	—	4
M/53	Adenocarcinoma	APR+CTx**+RTx ^{††}	Puborectalis muscle	—	12
M/57	Adenocarcinoma	APR+CTx	Presacral space	—	12
M/84	Adenocarcinoma	Palliative CTx	Sacrum	—	5

*F = female; [†]SCC = squamous cell carcinoma; [‡]CCRT = concurrent chemoradiotherapy; [§]APR = abdomino perineal resection; ^{||}M = male; [¶]TLE = trans anal local excision; **CTx = chemotherapy; ^{††}RTx = radiotherapy.

Table 5. Univariate analysis for risk factors

Variables	Patients (n=31) (%)	P-value
Sex		
Male	16 (51.6)	0.147
Female	15 (48.4)	
Age		
> 60	18 (58.1)	0.087
≤ 60	13 (41.9)	
Tumor size		
≥ 5.0 cm	2 (6.5)	0.376
< 5.0 cm	29 (93.5)	
Perirectal node		
Involved	7 (22.6)	0.887
Not involved	24 (77.4)	
Iliac node		
Involved	3 (9.7)	0.044
Not involved	28 (90.3)	
Inguinal node		
Involved	8 (25.8)	0.123
Not involved	23 (74.2)	
Distant metastasis		
M0	30 (96.8)	0.016
M1	1 (3.2)	
Histology		
Squamous cell carcinoma	25 (80.6)	0.422
Adenocarcinoma	6 (19.4)	

다($P=0.044$, $P=0.016$)(Table 5). 하지만 다변량 분석에서는 이 두 가지 변수가 독립변수로서의 의미는 없는 것을 확인하였다(Table 6).

고 찰

항문에 발생하는 암은 전체 대장직장암의 1~6%를 차지하는 드문 질환이다.(2) 호발 연령은 60대로 알려져 있으며 남녀비는 1.33 : 1 정도로 남성에 약간 많은 것으로 알려져 있다.(3) 본 연구에서 남녀비는 1.1 : 1로 차이가 없었다.

발생학적으로 항문과 직장을 나누는 기준은 외배엽과 내배엽이 만나는 부분인 치상선이다. 하지만 외과적으론 항문직장염이 항문과 직장의 기능적 경계가 된다. 항문암은 해부학적 위치에 따라 항문관암과 항문 가장자리암으로 다시 나눌 수 있으며 이 둘은 임상 특징 및 치료에 대한 예후의 차이가 있다. 하지만 항문관과 항문변연사이의 경계에 대한 정의는 다양하며 이로 인해 치료 및 진단에 혼돈을 가져오기도 한다. 경계를 치상선으로 했을 때는 항문암의 70%가 항문관에 위치하며, 항문연을 기준으로 했을 때는

Table 6. Multivariate analysis for risk factors

Variables	OR*	95% CI [†]	P-value
Age	4.19	0.5 ~ 37.6	0.200
Iliac node	1.46	0.2 ~ 13.1	0.737
Distant metastasis	4.34	0.2 ~ 79.2	0.322

*OR = odds ratio; [†]95% CI = 95% confidence interval.

85%가 항문관에 발생한다고 보고되고 있다.(4) 저자들은 American Joint Committee on Cancer (AJCC)의 규정에 따라 항문관과 항문 가장자리의 경계를 항문연으로 했으며, 이에 따라 항문관에 생긴 암이 전체 31예 중 29예를 차지하여 93.5%에 해당하였다.

또한 항문은 조직학적으로 편평 상피세포와 원주 상피세포의 이행 부위로 다양한 아형의 암이 발생한다. 항문암의 조직학적 분류에는 편평상피세포암, 흑색종 그리고 선암 등이 있다. 이 중 편평상피세포암이 가장 호발하며 70% 이상 차지하는 것으로 보고되고 있다.(5) 저자들의 경우에도 조직학적 다양성을 확인할 수 있었으며 그 빈도는 이전 보고와 유사하게 편평상피세포암이 25예(80.6%)로 가장 많았으며 선암이 6예(19.4%)였다.

항문암의 원인은 다인성으로 유전적 소인 및 방사선 조사력, 크론병, 만성적인 치루, 흡연, HIV, 첨규 콘딜로마 등이 거론되고 있다.(4) 특히 자궁경부암 환자가 자궁경부암이 없는 환자에 비해 항문암에 이환될 가능성이 약 4.6배 높다고 알려져 있다.(6) 이는 인유두종 바이러스의 관련성을 시사한다.(7) 본 연구에서도 2명의 환자에서 자궁경부암으로 치료를 시행한 예가 있었으며, 3명에서는 자궁경부암 및 외음부암으로 과거 방사선 조사한 병력이 있었다.

항문암의 증상은 항문출혈, 항문동통 및 변비가 가장 흔하다. 이는 비특이적인 증상으로, 이로 인해 항문암의 76%는 초기에 양성질환으로 진단된다는 보고가 있었다.(8) 하지만 최근 연구에 의하면 양성항문 질환의 조직검사 결과 중 약 2.3%에서 상피성 이행성증으로 확인되었으나 상피세포암과의 관련성은 낮았다.(9,10) 본 연구에서도 항문 종괴, 출혈, 통증 순이었으며 특별히 다른 양성 항문질환과의 차이는 없었다. 따라서 이런 비특이적 증상이 있는 환자 중 항문암이 의심되는 경우는 반드시 조직검사를 해볼 필요가 있겠다. 특히 항문암은 그 위치적 특성 때문에 수지검사를 유용하게 활용할 수 있고, 조직검사도 용이하여 적극적인 검사가 필요하다.

항문암에 대한 치료는 1970년대까진 직장암에 준하여 복회음절제술을 시행하여 왔다. 이 경우 약 70%의 치료효과와 40%에서 재발이 보고되었지만, 항문상실에 따른 기능적, 심리적 부담이 문제시 되었다.(4) 그 외 항문 보존 술식인 국소절제술의 경우, 그 적응증이 제한적이며, 재발률이 높고 5년 생존율은 낮은 것으로 보고되고 있다.(11) 1974년 Nigro 등(1)이 방사선을 5-fluorouracil, mitomycin과 병합하는 새로운 치료 방법을 제시하였으며, 이런 화학방사선 병용요법에 대한 여러 연구 결과 항문을 보존하면서 5년 생존율이 81~93%, 국소 재발률 5.7~25%로 수술적 요법보다 결과가 좋은 것으로 알려져 현재는 항문 편평상피세포암 치료의 표준 치료로 정립되었다.(12-17) 본 연구에서 총 편평상피세포암 환자 중 20예(80%)에서 화학방사선 병용요법이 시행되었다. 선암의 경우엔 전통적으로 저위 직장암에서와 같이 복회음절제술을 시행하는 경우가 많으며 저자들의 경우에서도 복회음절제술이 4예(67%)에서 시행되었다. 화학방사선 병용요법에서 방사선 조사량이나 항암제의 종류 및 용량에 따른 효과 차이에는 아직 논란이 많다. 처음 Nigro 등(1)에 의해 시행되었을 당시는 방사선 용량 30 Gy를 3주에 걸쳐 조사하였으며 항암제의 경우 5-fluorouracil과 mitomycin을 함께 사용했다. 최근에는 방사선 조사량을 달리하여 시도되고 있으며 mitomycin 대신 cisplatin을 사용하는 경우도 보고되고 있으나 그 효과에 대해서는 보고자마다 조금씩 차이를 보인다.(16,18,19)

저자들은 편평상피세포암에서 화학방사선 병용요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군 간의 5년 생존율 비교에서 병용요법을 시행한 군의 생존율이 통계적으로 의미 있다는 것을 확인할 수 있었다(83.3% vs 50.0%; $P=0.05$). 그리고 화학방사선 병용요법을 시행한 편평상피세포암 환자 군에서 추가적인 복회음 절제술을 시행한 군과 그렇지 않은 군 간의 5년 생존율은 각각 87.5%와 68.8%로($P>0.596$) 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다.

재발의 경우 편평상피세포암 보단 선암에서 재발한 경우가 많은 것을 확인할 수 있었으며, 편평상피세포암에서 화학방사선 병용요법 유무에 따른 재발률의 차이는 없었다. 하지만 화학방사선 병용요법과 복회음 절제술을 동시에 받은 환자 중 4명에서 재발하였고 화학방사선 병용요법만 시행한 경우에는 재발이 없었다. 이런 결과는 이전의 연구와 다소 차이를 보이는데 이는 화학방사선 병용요법에 완전관해를 보인 경우 수술을 시행하지 않았고, 반응이 좋지 않은 경우 수술을 시행해서 예후가 나쁜 것으로 생각된다.(20,21)

항문암의 예후에 영향을 미치는 인자로 종양의 크기, 림프절 전이 및 원격전이 등이 보고된 적이 있다.(22,23) 본 연구에서는 장골 림프절 전이 및 원격 전이가 예후에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 것을 확인하였으나 독립변수로서의 의미는 없었다(Table 5, 6).

결론

항문암 중 편평상피세포암의 일차 치료로 화학방사선 병용요법을 시행한 군이 시행하지 않은 군에 비해 생존율에 유의한 차이가 있는 것을 확인할 수 있었으며, 화학방사선 병용요법을 시행한 편평상피세포암에서 추가적인 복회음 절제술이 생존율에 미치는 영향은 적을 것으로 생각된다. 본 연구에서 의미 있는 예후 인자를 확인할 수 없었으나, 차후 더 많은 환자를 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354-6.
- 2) Whiteford MH, Stevens KR Jr, Oh S, Deveney KE. The evolving treatment of anal cancer: how are we doing? *Arch Surg* 2001;136:886-91.
- 3) Ministry for Health, Welfare and Family Affairs. Annual Report of Cancer Incidence (2003) in Korea. 2008.
- 4) Deans GT, McAleer JJ, Spence RA. Malignant anal tumours. *Br J Surg* 1994;81:500-8.
- 5) Adam YG, Efron G. Current concepts and controversies concerning the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of malignant tumors of the anus. *Surgery* 1987;101:253-66.
- 6) Holmes F, Borek D, Owen-Kummer M, Hassanein R, Fishback J, Behbehani A, et al. Anal cancer in women. *Gastroenterology* 1988;95:107-11.
- 7) Kim TJ, Joo JH, Kim HR, Kim DY. Human papillomavirus infection in anal carcinoma, anal condylomata and rectal. *J Korean Soc Coloproctol* 1997;13:7-14.
- 8) Edwards AT, Morus LC, Foster ME, Griffith GH. Anal cancer: the case for earlier diagnosis. *J R Soc Med* 1991;84:395-7.
- 9) Foust RL, Dean PJ, Stoler MH, Moinuddin SM. Intraepithelial neoplasia of the anal canal in hemorrhoidal tissue: a study of 19 cases. *Hum Pathol* 1991;22:528-34.
- 10) Cataldo PA, MacKeigan JM. The necessity of routine pathologic evaluation of hemorrhoidectomy specimens. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:302-4.
- 11) Grinnell RS. An analysis of forty-nine cases of squamous cell

- carcinoma of the anus. *Surg Gynecol Obstet* 1954;98:29-39.
- 12) Doci R, Zucali R, Bombelli L, Montalto F, Lamonica G. Combined chemoradiation therapy for anal cancer. A report of 56 cases. *Ann Surg* 1992;215:150-6.
- 13) Beck DE, Karulf RE. Combination therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1118-25.
- 14) Papillon J, Montbarbon JF. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 1987;30:324-33.
- 15) Cho CC, Taylor CW 3rd, Padmanabhan A, Arnold MW, Aguilar PS, Meesig DM, et al. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: management with combined chemo-radiation therapy. *Dis Colon Rectum* 1991;34:675-8.
- 16) Rich TA, Ajani JA, Morrison WH, Ota D, Levin B. Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin. *Radiother Oncol* 1993;27:209-15.
- 17) Cummings BJ. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for anal cancer. *Semin Oncol* 1992;19:102-8.
- 18) Nigro ND. Multidisciplinary management of cancer of the anus. *World J Surg* 1987;11:446-51.
- 19) Knecht BH. Combined chemotherapy and radiotherapy for carcinomas of the anus. *Am J Surg* 1990;159:518-21.
- 20) Dougherty BG, Evans HL. Carcinoma of the anal canal: a study of 79 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83:159-64.
- 21) Sischy B. The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus and marginally resectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1587-93.
- 22) 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.
- 23) Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527-39.