

มะเร็งทวารหนัก (Anal Cancer)

■ รศ.น.พ.ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย
สาขารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

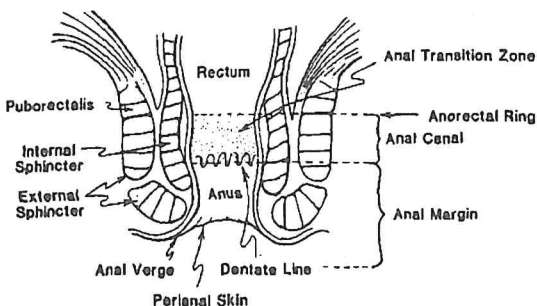
มะเร็งทวารหนัก (anal cancer) เป็นมะเร็งที่พบได้น้อย แต่มีความเปลี่ยนแปลงในแนวทางการรักษาอย่างมากจากสถิติผู้ป่วยมะเร็งของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์¹ ในปี พ.ศ. 2537 ถึง ปี พ.ศ. 2540 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งทวารหนัก 2, 3, 7 และ 5 ราย ตามลำดับ

มะเร็งทวารหนัก สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วนคือ (รูปที่ 1)

- The anal canal
- The anal margin

โดยมะเร็งส่วน anal margin จะมีลักษณะทางพยาธิวิทยา, พฤติกรรม การพยากรณ์โรค และการจัดแบ่งระยะของโรค เหมือนกับมะเร็งผิวหนัง (epidermoid carcinoma of the skin)

สำหรับมะเร็งส่วน anal canal แต่เดิมการรักษาใช้วิธีการผ่าตัดเป็นการรักษาหลัก โดยทำ abdomino-perineal resection (AP resection) แต่ในปัจจุบันนี้ ได้ใช้การรักษาแบบผสมผสาน (Combined multi-modality therapy) ทำให้ผู้ป่วยโรคนี้นั้นแทบจะไม่ต้องมีความจำเป็นที่จะต้องถ่ายอุจจาระจากทวารเทียมทางหน้าท้อง (colostomy) นอกจากนี้การรักษาในปัจจุบัน ยังทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอย่างมีคุณภาพ และยาวนานมากขึ้น



รูปที่ 1 แสดงกายวิภาคของ anus และ perianal region

Epidemiology

อุบัติการณ์ของผู้ป่วย anal cancer โดยปกติจะพบได้น้อยมาก คือ พบได้ประมาณ 1-2% ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด^{2,3} พบในผู้ป่วยผิวดำมากกว่าผิวขาว

ส่วนใหญ่ของพยาธิสภาพที่พบคือ

- squamous cell carcinoma พบบ่อยที่สุด ประมาณ 90%
- transitional cell carcinoma
- adenocarcinoma
- อาจพบเป็น melanoma sarcoma ได้

Etiology

1. Human papilloma virus (HPV) พบมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งของ anal area⁴⁻⁸ โดยเฉพาะ HPV type-16 (DNA virus) นอกจากนี้ยังพบมีความสัมพันธ์กับ Herpes simplex virus (HSV) type-2 และ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Human immunodeficiency virus (HIV)

2. Chronic anorectal disease ผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื้อรังของ anal fistula, anal fissure, ริดสีดวงทวาร⁹ (hemorrhoid) ฝีหนอง และโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นพวกรักร่วมเพศชาย (homosexual males)¹⁰

3. ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunosuppression) เช่น ในผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายเปลี่ยนไต และหัวใจ (renal, heart transplantation) ที่ต้องรับยาพวกสเตียรอยด์ และยา Azathioprine^{11,12}

4. ผู้ป่วยที่มีประวัติการฉายรังสีบริเวณช่องเชิงกรานมาก่อน^{13,14} อาจเป็นสาเหตุได้ แต่ก็พบน้อย

5. Chemical carcinogens เช่น บุหรี่ ซึ่งมีสาร N-nitrosomethylurea อาจเป็นสาเหตุของการชักนำให้เกิดมะเร็งในส่วนนี้ได้^{9, 15}

6. Oncogenes มีส่วนสัมพันธ์กับ c-myc, p53 และ retinoblastoma (RB-1) gene¹⁶

Anatomy

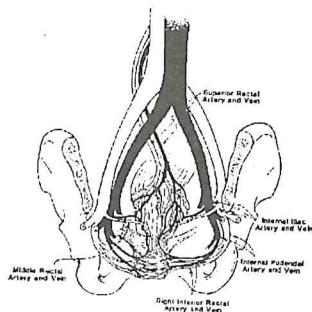
Anus ในภาษากรีซ แปลว่า End ซึ่งหมายถึงส่วนปลาย 4-6 ซม. ของทางเดินอาหาร

WHO ได้ให้คำจำกัดความและแบ่ง anal cancer เป็น

Anal canal neoplasms คือ รอยโรคหรือความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากบริเวณ anorectal ring จนถึง dentate line

Anal margin neoplasms คือ รอยโรคหรือความผิดปกติจากบริเวณส่วนปลายของ dentate line ถึงรอยต่อของ perianal skin ในส่วนที่ไม่มีขน

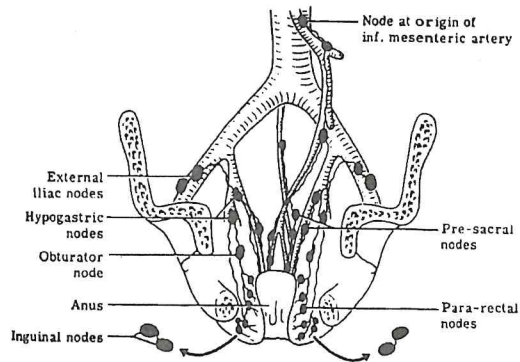
เลือดที่ไหลเลี้ยงส่วนของทวารหนัก มาจาก inferior rectal artery ซึ่งเป็นแขนงของ internal pudendal artery (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 แสดงระบบเส้นเลือดที่ไหลเลี้ยงและไหลเวียนกลับของทวารหนักคือ inferior rectal artery และ vein

สำหรับเลือดที่ไหลเวียนกลับ ส่วนที่อยู่เหนือต่อ dentate line จะไหลเข้าสู่ superior rectal vein ซึ่งเป็นแขนงหนึ่งของ inferior mesenteric vein แล้วไหลเข้าสู่ portal vein ในลำดับต่อไป สำหรับส่วนที่อยู่ใต้ต่อ dentate line จะไหลเข้าสู่ middle และ inferior rectal vein แล้วไหลเข้าสู่ inferior vena cava

การไหลเวียนของระบบทางเดินน้ำเหลือง (lymphatic system) ของมะเร็งทวารหนัก ในส่วน proximal ของ anal canal จะไหลเวียนสู่ hypogastric, internal iliac node แต่ในส่วน distal ของ anal canal จะไหลเวียนสู่ superficial inguinal node (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงระบบทางเดินน้ำเหลืองของทวารหนัก ซึ่งประกอบด้วย superficial inguinal nodes, pararectal และ hypogastric nodes.

Staging

การจัดแบ่งระยะของโรคมะเร็งทวารหนัก แบ่งออกเป็น 2 ระบบคือ

- Staging สำหรับ anal canal
- และ - Staging สำหรับ anal margin (ใช้ตาม staging ของผู้ป่วยมะเร็งผิวหนัง)

Regional lymph node ของมะเร็งทวารหนัก ประกอบด้วย

- perirectal and anorectal nodes
- internal iliac (hypogastric) nodes
- inguinal nodes

มะเร็งที่ตำแหน่ง anal canal มักจะมีการลุกลามเข้าสู่ต่อมน้ำเหลือง perirectal และ anorectal ก่อน

ส่วนมะเร็งตำแหน่ง anal margin จะมีการลุกลามเข้าสู่ต่อมน้ำเหลือง superficial inguinal nodes

สำหรับอวัยวะที่มีการแพร่กระจายไปได้บ่อยก็คล้ายกับในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่คือ ตับ และปอด

AJCC/UICC Staging System for Carcinoma of the Anal Canal and Anal Margin 1997

Primary Tumor (T)

T _x	Primary tumor cannot be assessed
T ₀	No evidence of primary tumor
T _{is}	Carcinoma in situ
T ₁	≤ 2 cm in greatest dimension
T ₂	> 2 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension
T ₃	> 5 cm in greatest dimension

Anal canal

T ₄	Invading adjacent structures: vagina, urethra, or bladder.
	Involvement of sphincter muscle alone is not classified as T ₄

Anal margin

T ₄	Invading deep extradermal structure: skeletal muscle or bone
----------------	--

Regional Lymph Node Involvement (N)

N _x	Regional lymph nodes cannot be assessed
N ₀	No regional lymph node involvement

Anal canal

N ₁	Metastases to perirectal lymph nodes
N ₂	Metastases to unilateral internal iliac and/or unilateral inguinal lymph nodes
N ₃	Metastases to perirectal and inguinal lymph nodes and/or bilateral internal iliac and/or bilateral inguinal lymph nodes

Anal margin

N ₁	Metastases to ipsilateral inguinal lymph nodes
----------------	--

Distant Metastases (M)

M _x	Distant metastases cannot be assessed
M ₀	No distant metastases
M ₁	Distant metastases present

STAGING

Stage O	T _{is}	N ₀	M ₀
Stage I	T ₁	N ₀	M ₀
Stage II	T ₂	N ₀	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀

Anal canal

Stage IIIA	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₁₋₃	N ₁	M ₀
Stage IIIB	T ₄	N ₁	M ₀
	Any T	N _{2,3}	M ₀

Anal margin

Stage III	T ₄	N ₀	M ₀
	Any T	N ₁	M ₀

Both

Stage IV	Any T	Any N	M ₁
----------	-------	-------	----------------

Prognostic factors

- การพยากรณ์โรคของมะเร็งทวารหนัก ขึ้นกับ
1. Location ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง anal canal จะมีการพยากรณ์โรคเร็วกว่ามะเร็งของ anal margin¹⁷⁻¹⁹
 2. Histologic type:- ข้อมูลของความแตกต่างทางด้านการพยากรณ์โรคไม่ชัดเจน^{20, 21}
 3. ขนาดของมะเร็งปฐมภูมิ มีการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน มะเร็งก้อนขนาดใหญ่ การพยากรณ์ไม่ดี^{22, 23}
 4. Depth of invasion มีความสำคัญอย่างมากในการบอกการพยากรณ์โรค²⁴⁻²⁶
 5. การแพร่กระจายสู่ต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคสู่ต่อมน้ำเหลืองมีการ

พยากรณ์โรคที่แย่มาก ^{24, 26}

6. DNA ploidy กำลังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาวิจัยอยู่ ²⁷

Epidermoid Carcinoma of the anus การรักษา

1. การผ่าตัด (Primary surgical therapy)

มะเร็งทวารหนักที่มีขนาดของก้อนมะเร็งปฐมภูมิ 2-2.5 ซม. และไม่มีการลุกลามสู่เนื้อเยื่อข้างใต้ เมื่อทำการผ่าตัดแบบ local excision อย่างเดียว พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ระหว่าง 25-83% ²⁸

รายงานการผ่าตัด local excision อย่างเดียวในผู้ป่วยที่มีมะเร็งขนาดเล็กกว่า 2 ซม. จาก Mayo Clinic ²² พบว่า มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 93% อย่างไรก็ตามในรายงานของ Jensen และเพื่อน ²⁹ กลับพบว่ามี tumor recurrence สูงถึง 63% เมื่อให้การรักษาด้วย local excision เพียงอย่างเดียว

ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ abdominoperineal resection พบว่า มีอัตราการรอดชีวิตเหมือนกับผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบ local excision ในหลายรายงานการศึกษา ^{22,30} คือ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ระหว่าง 24-71% และมี operative mortality 2-6% Adam และ Efron ³¹ ได้รวบรวมสถิติการรักษาผู้ป่วยมะเร็งทวารหนัก โดยการผ่าตัดแบบ radical surgery จนถึงปี ค.ศ. 1987 (ก่อนที่จะใช้การรักษาแบบผสมผสาน) พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี อยู่ระหว่าง 46-64% นอกจากนี้ยังมีรายงานจาก the Mayo Clinic ^{22,32,33} พบว่าการทำ radical surgery มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ระหว่าง 61-68% และส่วนใหญ่ก็พบว่า anal canal cancer มีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า anal margin cancer ³⁴

ถึงแม้ว่าในระยะเวลาที่ผ่านมาการผ่าตัดจะถือเป็นธรรมเนียมหรือประเพณีที่ถือปฏิบัติ สำหรับผู้ป่วยมะเร็งทวารหนักก็ตาม พบว่าการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ไม่เพียงพอต่อการรักษาอีกต่อไป ³⁵

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ radical surgery พบว่าจะมีการลุกลามของโรคสู่ต่อมน้ำเหลืองในช่อง

เชิงกราน ประมาณ 30% และมีการลุกลามสู่ inguinal lymph nodes ประมาณ 15-20% ของผู้ป่วย ^{22,36} จากการศึกษาของ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center พบว่าการทำ extended resection ก็ไม่ได้มีผลให้อัตรารอดชีวิตสูงขึ้น ³⁷

สรุปก็คือ มะเร็งทวารหนักที่มีขนาดเล็กสามารถให้ผลการรักษาที่ดีด้วยการผ่าตัดแบบ local excision ส่วนมะเร็งปฐมภูมิที่มีขนาดใหญ่ขึ้น การรักษาที่ผ่านมาคือ การทำ abdominoperineal resection พร้อมกับ colostomy การผ่าตัด elective groin node dissection นั้น ไม่มีความจำเป็น และการรักษาด้วยการผ่าตัดวิธีใด ๆ ก็ตาม ไม่พบว่ามีผลการรักษาที่ดีกว่าการใช้ combined-modality treatment ด้วยการฉายรังสีและเคมีบำบัด ³⁸

2. รังสีรักษาและ/หรือเคมีบำบัด

การใช้รังสีรักษาอย่างเดียวหรือการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ปัจจุบันนี้เป็นที่นิยมใช้ในการรักษา epidermoid cancer of the anal canal แม้ว่า จะยังไม่มี randomized trial ที่เปรียบเทียบระหว่างการใช้อำนาจรังสีรักษาและการผ่าตัดโดยตรงก็ตาม

มีรายงานผลสำเร็จของการรักษาโดยใช้รังสีรักษาและ/หรือร่วมกับวิธีการอื่น ๆ แล้ว พบว่า สามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดได้สูง นอกจากนี้ยังสามารถสงวน anorectal function ให้กับผู้ป่วยได้ด้วย

วิธีการทางรังสีรักษาที่ใช้กันมี

- Interstitial Radiation

วิธีการนี้ เลือกใช้ในกรณีที่มะเร็งปฐมภูมิมีขนาดเล็ก (≤ 2 ซม.) เป็น superficial lesion, และ well-differentiated squamous cell carcinoma ²² ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอุบัติการณ์การลุกลามของโรคเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า 10% แต่ในทางปฏิบัติโดยทั่วไป มักจะใช้ local excision มากกว่า

ปริมาณของรังสีที่ใช้ใน interstitial radiation มักให้รังสีขนาด 50-55 Gy ในระยะเวลา 4-6 วัน

ประมาณ 80% ของผู้ป่วยสามารถมี anorectal

function เป็นปกติ แต่อาจมีภาวะแทรกซ้อน เช่น radionecrosis ของเนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งพบได้ประมาณ 6-10%

สรุปคือ ปัจจุบันนี้ การใช้ interstitial radiation เพียงอย่างเดียวมีที่ใช้น้อย สำหรับ ผู้ป่วยมะเร็งทวารหนัก

- External Beam Radiation

เนื่องจากความก้าวหน้าและการพัฒนาการทางเทคโนโลยี ทั้งทางด้านอุปกรณ์ เครื่องมือการฉายรังสี และการวางแผนการรักษา โดยอาศัยคอมพิวเตอร์เข้ามาช่วย ตลอดจนถึงการทราบประวัติธรรมชาติของอาการของโรคที่ดีขึ้น ทำให้การรักษาด้วยรังสีของผู้ป่วยมะเร็งทวารหนักได้ผลดีเป็นที่น่าพอใจยิ่ง

สถาบันต่างๆ ให้การรักษาด้วยรังสีโดยการฉายรังสีครอบคลุมมะเร็งปฐมภูมิร่วมกับต่อมน้ำเหลือง internal iliac, perirectal และบางครั้งครอบคลุมต่อมน้ำเหลือง inguinal ด้วย^{39,40}

ปริมาณรังสีที่ใช้สำหรับ external radiation อยู่ในช่วงระหว่าง 50 Gy ใน 4 สัปดาห์ ถึง 65 Gy ใน 6-7 สัปดาห์

ส่วนเนื้อเยื่อที่เป็นตัวจำกัดปริมาณรังสีสูงสุดที่จะให้ได้นั้น ส่วนของ perineal skin และ anal กับ rectal mucosa

Perineal skin เป็นเนื้อเยื่อที่มีความไวต่อการตอบสนองต่อรังสีง่าย โดยจะมีปฏิกิริยาถลอกเป็นแผลเปื่อย และทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบายตัวตลอดระยะเวลาของการรักษา ทั้งนี้เนื่องจากบริเวณนี้มีความชื้นและอับ และยังมีการเสียดสีของเนื้อเยื่ออยู่ตลอดเวลา

นอกจากนี้ขณะให้การรักษาด้วยการฉายรังสีอาจเกิดอาการผิวหนังอักเสบ (dermatitis) บางคนมีท้องเสีย (diarrhea) มีอาการปวดเบ่งเวลาถ่าย (tenesmus) จนบางครั้งต้องพักการฉายรังสีไว้ชั่วคราว

รายงานการรักษาผู้ป่วยมะเร็งทวารหนักด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว พบว่า มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ระหว่าง 45-65% ซึ่งใกล้เคียงกับผลการรักษาด้วยการผ่าตัด^{18,36}

การกลับเป็นใหม่ของมะเร็งปฐมภูมิ หลังจากการฉายรังสีแล้วเกินกว่า 2 ปี จะพบได้น้อยมาก

ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการฉายรังสี^{39,40} พบได้ประมาณ 10% ที่พบคือ local tissue necrosis, เลือดออกทางทวารหนัก บางรายอาจกลืนอาหารไม่ได้ ไม่อยู่ ประมาณ 65% ของผู้ป่วยยังคงมี anorectal function เป็นปกติ

Combined External and Interstitial Radiation

เป็นวิธีการฉายรังสีเพื่อครอบคลุมมะเร็งปฐมภูมิ และต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงที่มีโอกาสเกิดการลุกลามของโรค แล้วค่อยเพิ่มปริมาณรังสีเฉพาะที่มะเร็งปฐมภูมิให้สูงขึ้นด้วย interstitial radiation

Papillon และทีมงาน^{4,42} ได้ศึกษาการรักษาด้วยวิธีการนี้ในผู้ป่วยจำนวนมาก โดยใช้ external radiation 3.5 Gy ต่อครั้ง ทั้งหมด 10 ครั้ง ในระยะเวลา 19 วัน รวมปริมาณรังสีทั้งหมด 35 Gy อีก 2 เดือนต่อมา จึงให้ single-plane Ir-192 interstitial implant ด้วยปริมาณรังสี 15-20 Gy ประมาณ 90% ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธีนี้มี anorectal function เป็นปกติ, มี primary tumor control ได้สูงถึง 88% (195/222) และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 65%

Combined Radiation and Chemotherapy

ต้นแบบของการใช้ Radiochemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งทวารหนักคือ Nigro et al⁴³ ในปี ค.ศ. 1974 โดยเขาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งทวารหนักระยะแพร่กระจาย มีการตอบสนองได้ดีต่อยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ การใช้ sequential therapy มีประสิทธิภาพต่อผลการรักษาไม่ด้อยดันทัน และมีข้อมูลที่น่าสนใจจากผลของการใช้รังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดต่อการตอบสนองของมะเร็ง

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งทวารหนักที่ใช้บ่อยที่สุดคือ 5-Fluorouracil (5-FU) ซึ่งอาจใช้เพียงตัวเดียว หรือร่วมกับยา

Mitomycin-C (MMC) หรือ Platinum analogues (cisplatin และ carboplatin)

ในปี ค.ศ. 1974 Nigro et al⁴³ ได้ใช้ protocol การรักษาผู้ป่วยมะเร็งทวารหนักดังนี้คือ

Pelvic radiation 30 Gy in 15 fractions in 3 weeks with a bolus injection of MMC 15 mg/m² on first day of radiation and a continuous intravenous infusion of 5-FU 1,000 mg/m² /24 h. for 96 h. d₁₋₄ and being repeated on days 29-32 อีก 1 ชุด^{43,44} ในช่วงต้นของการศึกษาของ Nigro et al แนะนำให้ทำผ่าตัด abdominoperineal resection 4-6 สัปดาห์ หลังการฉายรังสี พบว่ามี pathologic complete tumor regression rate สูงมาก และพบมี late recurrence น้อยมาก ดังนั้นในช่วงต่อมาจึงแนะนำให้ทำ biopsied ที่ตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิในกรณีที่สงสัยเท่านั้น และพิจารณาทำ radical surgery เฉพาะรายที่มีการยืนยันจากผลทางพยาธิวิทยาว่ามีมะเร็งหลงเหลืออยู่

ตั้งแต่นั้นมา การใช้ chemoradiation จึงได้รับความนิยมใช้เป็นวิธีการรักษาสำหรับ anal cancer โดยได้มีการปรับเปลี่ยนปริมาณของรังสีที่ใช้ ซึ่งมีการใช้ตั้งแต่ 30 Gy/15 F/3 wks จนถึง 60 Gy/ 30 F/6 wks หรือมากกว่า^{42,44-46} ปริมาณของยา 5-FU นิยมใช้ 1,000 mg/m²/d x 4 d เป็น continuous infusion และอาจให้เพิ่มอีกชุดหนึ่ง ในวันที่ 29-32 ร่วมกับ MMC 10-15 mg/m² single bolus injection ในวันแรกของการฉายรังสีหรืออาจให้ซ้ำอีกครั้งในวันที่ 29 จากบางรายงานการศึกษา

จากการให้การรักษาด้วยวิธีการดังกล่าวพบมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่หลังติดตามการรักษาไม่น้อยกว่า 2 ปี ขึ้นไป เท่ากับ 65-85% รายงานส่วนใหญ่ให้ปริมาณรังสี 45 Gy/5 wks หรือ ร่วมกับการให้ local radiation boost ด้วย

การให้การรักษาดังกล่าว นอกจากควบคุมมะเร็งปฐมภูมิได้ดีแล้ว ยังพบว่าการควบคุมโรคที่ต่อมน้ำเหลืองก็ได้ผลดีเช่นกัน ด้วยการให้รังสีรักษา ร่วมกับ 5-FU + MMC ถึงแม้ว่าจะตรวจพบว่า

มีโรคลุกลามสู่ต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ก่อนให้การรักษา ก็ไม่เป็นข้อห้ามในการให้การรักษาด้วย chemoradiation บางรายงานพิจารณาทำผ่าตัด lymph node excision หลังการฉายรังสีและเคมีบำบัด โดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วยที่มีโรคลุกลามสู่ต่อมน้ำเหลือง มากกว่า 75% จะสามารถควบคุมได้ด้วย chemoradiation อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีโรคลุกลามเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองมักจะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า⁴⁵⁻⁴⁸

อัตราการรอดชีวิตหลังการรักษาด้วย chemoradiation พบว่าดีกว่าการฉายรังสีอย่างเดียว แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มี randomized trial โดยตรงก็ตาม

ภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันจากการใช้ chemoradiation^{46, 48} ที่พบคือ

- skin of perineum อาจเกิดมี moist reaction
- มีอาการอุจจาระบ่อย , ปวดเบ่งเวลาถ่าย หรือกลั้นอุจจาระไม่ได้
- มีการกดการทำงานของไขกระดูก
- มีการติดเชื้อ และอาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจากการรักษาได้ แต่พบได้น้อยมากจากการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว

โดยพบว่าการรักษาด้วย concurrent chemoradiation จะมี grade ≥ 3 toxicity สูงถึง 75% ส่วนการใช้ radiation alone จะมี grade ≥ 3 toxicity ประมาณ 30%⁴⁹

การแก้ไขหรือลดภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ทำได้โดย

- ลดขนาดของปริมาณรังสีต่อวันให้น้อยลง
- ลดปริมาณรังสีที่ใช้ทั้งหมดให้น้อยลง
- จำกัดบริเวณที่ต้องถูกรังสีให้เหมาะสม
- อาจใช้เป็น split course radiation

ภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังของการใช้ chemoradiation^{45, 46}

พบ grade ≥ 3 toxicity (RTOG) จากการรักษาด้วย chemoradiation ในรายงานต่างๆ ประมาณ 3-16% ภาวะแทรกซ้อนที่พบคือมี ulceration, stricture การมีเลือดออกและมี fibrosis เป็นผลทำให้ anorectal function เสียไปได้

สรุปคือ การใช้รังสีรักษาร่วมกับ 5-FU และ MMC ยังคงเป็นที่นิยมใช้กันสูงสุดในผู้ป่วย epidermoid anal cancer จะมี locoregional control ได้ถึง 90% และสามารถ preserved anorectal function ได้ประมาณ 70% ของผู้ป่วยทั้งหมด

Radiation and 5-Fluorouracil

การใช้รังสีรักษาร่วมกับ 5-FU มีอยู่ 3 แบบคือ

1. Continuous infusion of 5-FU 300 mg/m²/d 7d/ wk x 5 wks ร่วมกับ radiation 45 Gy/25 F in 5 wks พบว่ามี severe acute gastrointestinal toxicity สูงถึง 42% ที่ต้องหยุดพักการรักษาด้วยการฉายรังสี⁵⁰ และมีผู้เสียชีวิตระหว่างการให้การรักษาด้วย จึงมีการปรับเปลี่ยนขนาดของยาที่ใช้ โดยปัจจุบันนี้แนะนำให้ใช้ 5-FU 300 mg/m²/d 5 d/wk แทนการใช้ 7 d/wk วิธีนี้พบว่าสามารถควบคุมโรคเฉพาะที่ได้เฉลี่ย 67% (38-88%)⁵¹

2. Split course of chemoradiation

เป็นการแบ่งการรักษาออกเป็น 2 ช่วงโดยให้การฉายรังสีปริมาณ 25 Gy/10 F ใน 2 สัปดาห์ ร่วมกับการให้ 5 FU 1,000 mg/m²/d d1-4 แล้วพักการรักษา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นก็ให้การรักษาเช่นเดิมอีก 1 ครั้ง เป็นเวลาการรักษาทั้งสิ้น 8 สัปดาห์

ผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ ประมาณ 60%⁴⁵

3. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) randomized trial⁵²

เป็นการศึกษาของ RTOG ในผู้ป่วยจำนวน 310 ราย เพื่อดูว่าการใช้ MMC ร่วมกับ 5-FU พร้อมกับการฉายรังสี มีประโยชน์มากกว่าการใช้ 5-FU พร้อมกับการฉายรังสีจริงหรือไม่

Pelvic radiotherapy 45 Gy/25 F/5 wks concomitant 5-FU 1,000 mg/m²/24 h d1-4 and d29-32

± MMC 10 mg/m² bolus injection d1, 29

ผลการศึกษาหลังติดตามผลการรักษาประมาณ 2 ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มที่ให้ 5-FU alone

เทียบกับกลุ่มที่ให้ MMC+5-FU เป็น 81% และ 79% ตามลำดับ โดยผู้วิจัยมีความเห็นว่าการติดตามผลการรักษาที่ยาวนานกว่านี้

นอกจากนี้ก็กำลังมีการศึกษาการใช้ repeated cycles ของ 5-FU เปรียบเทียบกับการใช้ continuous infusion ของ 5-FU ร่วมกับการฉายรังสี

Radiation, 5-FU and Platinum Analogues

เนื่องจากพบว่าผู้ป่วย squamous cell carcinoma ของส่วนศีรษะและคอ มะเร็งหลอดอาหาร มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการใช้ 5-FU และ cisplatin ในอัตราที่สูง มีรายงานพบว่าการใช้ induction chemotherapy ด้วยยา cisplatin และ 5-FU จำนวน 3 ชุดในผู้ป่วย anal cancer มี clinical complete response มากถึง 40% แต่ก็มีบางรายงานที่ไม่พบว่ามี complete response อย่างไรก็ตามการติดตามผลการรักษายังสั้นอยู่ และจำนวนผู้ป่วยยังค่อนข้างน้อย จึงยังไม่สามารถสรุปผลได้ในขณะนี้⁵³⁻⁵⁵

การติดตามผลการรักษา

การติดตามเพื่อประเมินผลการรักษา อาศัยการตรวจร่างกายและการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจเมื่อสงสัยว่าจะมีรอยโรคหลงเหลือหรือมีการกลับเป็นใหม่ การเจาะตรวจ serum tumor markers CEA และ squamous cell carcinoma antigen ไม่พบว่าจะได้ประโยชน์แต่อย่างไร⁵⁹⁻⁶¹

มะเร็งส่วนใหญ่จะใช้เวลาประมาณ 3 เดือน หลังครบการรักษา จึงเกิด complete clinical tumor regression บางรายอาจใช้เวลาจนถึง 6 เดือน หรือมากกว่า ดังนั้นการจะพิจารณาทำการตัดชิ้นเนื้อตรวจหลังการรักษาด้วยรังสีและ/หรือเคมีบำบัด จึงไม่สามารถกำหนดแน่นอนว่าควรจะเป็นเมื่อใด การตัดชิ้นเนื้อบ่อยหรือทำแบบไม่จำเป็นหรือไม่มีข้อบ่งชี้ อาจก่อให้เกิด necrosis ของเนื้อเยื่อได้ ที่สำคัญคงต้องอาศัย clinical examination เป็นหลัก

Role of adjuvant chemotherapy

เมื่อให้การรักษาด้วยการฉายรังสีและ/หรือเคมีบำบัดครบแล้ว มีความจำเป็นต้องให้การรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดเพิ่มเติมหรือไม่ จากการศึกษาของ Michaelson et al⁶² พบว่า อัตราการกำเริบของโรคไม่แตกต่างกัน ไม่ว่าจะได้ adjuvant chemotherapy เพิ่มเติมหรือไม่ก็ตาม แต่อาจมี morbidity มากขึ้น ในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดเสริมโดยรวมแล้ว จากรายงานต่างๆ พบมี extrapelvic recurrence ประมาณ 10-20%

Adenocarcinoma of the anal cancer

ประมาณ 10% ของ anal cancer จะเป็น adenocarcinoma ซึ่งโดยปกติแล้วจะพบน้อยมาก

Etiology เชื่อว่าเป็นผลจาก chronic inflammatory disease ของระบบทางเดินอาหาร, การเกิดมี fistula in ano การมี anal abscess และพวกที่มี anal sexual intercourse⁶³⁻⁶⁵

Natural history พบว่า adenocarcinoma ของ anal canal เป็นโรคที่มีความร้ายแรง สามารถจะมีการลุกลามเข้าไปในอวัยวะภายในอุ้งเชิงกราน และมีการแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่นๆ ทางกระแสเลือดได้บ่อย

การรักษา

ที่ใช้กันอยู่คือ

- Local excision
- Abdominoperineal resection
- Radiation ± chemotherapy

Nigro และ Wayne state⁶⁶ ให้การรักษาโดยใช้ pre-operative chemoradiation (5-FU+MMC) แล้วตามด้วยการทำผ่าตัด แต่ก็มีบางสถาบันที่ให้การรักษามือถือกับผู้ป่วย epidermoid anal cancer

Techniques of Radiation Therapy

การใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งทวารหนัก จะต้องตระหนักและให้ความระมัดระวังอย่างมาก เนื่องจากบริเวณ lower pelvis และ perineum เป็นบริเวณที่ไม่ราบเรียบและเป็นแนวโค้ง ซึ่งจะทำให้การกระจายตัวของรังสีในบริเวณที่ทำการรักษาสมาเสมอได้ยาก ประกอบกับผิวหนังบริเวณ perineum จะไวต่อรังสีมาก

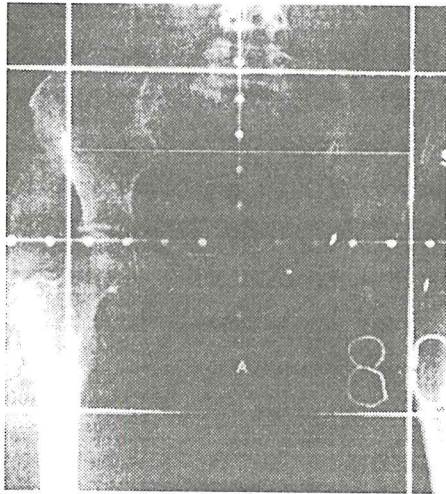
ข้อโต้แย้งของการฉายรังสีในปัจจุบันที่ยังคงไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนคือ

1. กลุ่มของต่อมน้ำเหลืองที่จะให้การรักษา
2. เทคนิคการฉายรังสีเพื่อไม่ให้ perineum ได้ปริมาณรังสีสูงมากเกินไป
3. บทบาทของการใช้ interstitial radiation

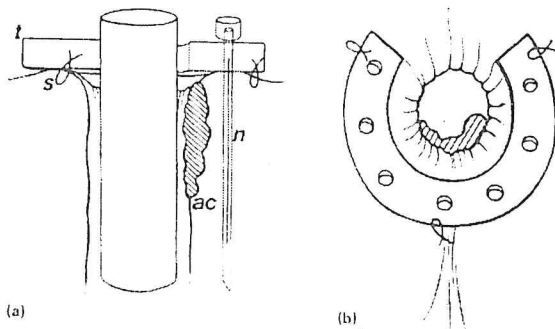
Inguinal nodes failures เกิดขึ้นได้ประมาณ 10-25% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือการฉายรังสีโดยไม่ได้ให้ prophylaxis groin node treatment แต่อย่างไรก็ตาม การให้ elective groin node treatment ก็ไม่ได้ทำให้อัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น แม้ว่าจะทำให้มี inguinal node failure ลดลงเล็กน้อยกว่า 5%^{41, 67, 68}

นอกจากนี้ ยังมีความเห็นที่ไม่ตรงกันเกี่ยวกับการฉายรังสีของต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกราน โดยส่วนใหญ่เห็นพ้องที่จะต้องฉายรังสีต่อมน้ำเหลือง perirectal and internal iliac (ระดับ S3) มีบางสถาบันที่แนะนำให้ฉายรังสีต่อมน้ำเหลือง pelvic node ทั้งหมด^{41, 69} คือฉายรังสีถึงระดับ L5 - S1

สำหรับตัวผู้เขียนเอง จากประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งในช่องเชิงกรานและบริเวณ perineum ที่ผ่านมามีความเห็นว่าการรักษาผู้ป่วยมะเร็งทวารหนักด้วยรังสี ขอบบนของรังสีอยู่ที่ระดับ S3 เพื่อคลุมต่อมน้ำเหลือง perirectal และ internal iliac เพียงพอที่จะควบคุมโรคได้ และช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่อลำไส้ลงได้อย่างมาก



รูปที่ 4 แสดงขอบเขตของการฉายรังสีในผู้ป่วย มะเร็งทวารหนักทางด้าน Anteroposterior ซึ่งฉาย รังสีคลุม anal canal (A = anal orifice) ต่อมาน้ำเหลือง inguinal และ pelvic nodes บางสถาบันใช้ขอบบน ถึงระดับ L5 - S1 และบางสถาบันขอบบนคลุมถึง ระดับ S3 เท่านั้น



รูปที่ 5 แสดงวิธีการทำ interstitial radiation ของ มะเร็งทวารหนัก โดยใช้ template รูปเกือกม้าเย็บ ติดกับ anal margin แล้วใช้ needle guide แทะ ผ่านช่องของ template หลังจากนั้นจึงใส่สาร กัมมันตภาพรังสีเข้าไปอีกที

Conclusion and Future directions

ปัจจุบันนี้การรักษา มะเร็งทวารหนัก นิยมใช้ combined chemoradiation (5-FU+MMC) มากกว่าการพิจารณาให้การฉายรังสีเพียงอย่างเดียว

จาก Historical controls พบว่าการใช้ radiation ร่วมกับ 5-FU+MMC มี local tumor control และ survival ที่ดีกว่าการใช้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียว

ขณะนี้ UKCCCR และ EORTC ได้ร่วมกัน ทำการศึกษา โดยใช้ radiation alone เทียบกับการใช้ radiation ร่วมกับ 5-FU+MMC

ผลของการใช้ combined chemoradiation จะมี local control rate สูงถึง 85% ของผู้ป่วย

90% ของผู้ป่วยที่สามารถควบคุมมะเร็งปฐม ภูมิได้ ยังคงมี anorectal function ปกติ ดังนั้นผู้ป่วย epidermoid anal cancer สามารถรักษาให้หายขาดได้ โดยไม่ต้องสูญเสียทวารหนัก

References

1. สถิติโรคมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ.2537-พ.ศ.2540
2. Grinnell RS: An analysis of forty-nine cases of squamous cell carcinoma of the anus. Surg Gynecol Obstet 98: 29-39, 1954.
3. Richards JC, Beahrs OH, Woolner LB: Squamous cell carcinoma of the anus, anal canal, and rectum in 109 patients. Surg Gynecol Obstet 114: 475-481, 1962.
4. Siegel A: Malignant transformation of condyloma acuminatum: Review of the literature and case report. Am J Surg 103: 613-617, 1962.
5. Oriel JD, Whimster IW: Carcinoma in situ associated with virus-containing anal warts. Br J Dermatol 84: 71-73, 1971.
6. Prasad ML, Abcarian H: Malignant potential of perianal condyloma acuminatum. Dis Colon Rectum 23:191-197, 1980.
7. Longo WE, Ballantyne GH, Gerald WL, et al: Squamous cell carcinoma in situ in condyloma acuminatum. Dis Colon Rectum 29: 503-506, 1986.

8. Beckmann AM, Daling JR, Sherman KJ, et al: Human papillomavirus infection and anal cancer. *Int J Cancer* 43: 1042-1049, 1989.
9. Holly E, Whittemore AS, Aston DA, et al: Anal cancer incidence: Genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst* 81: 1726-1731, 1989.
10. Croxson T, Chabon AB, Rorat E, et al: Intraepithelial carcinoma of the anus in homosexual men. *Dis Colon Rectum* 27: 325-330, 1984.
11. Penn I: Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. *Cancer* 58: 611-616, 1986.
12. Couetil J-P, McGoldrick JP, Wallwork J, et al: Malignant tumors after heart transplantation. *J Heart Transpl* 9: 622-626, 1990.
13. Cabrera A, Tsukada Y, Pickren JW, et al: Development of lower genital carcinomas in patients with anal carcinoma: A more than casual relationship. *Cancer* 19: 470-480, 1966.
14. Wolfe HRI, Bussey HJR: Squamous cell carcinoma of the anus. *Br J Surg* 55: 295-301, 1968.
15. Holmes F, Borek D, Owen-Kummer M, et al: Anal cancer in women. *Gastroenterology* 95: 107-111, 1988.
16. Crook T, Wrede D, Tidy J, et al: Status of c-myc, p53 and retinoblastoma genes in human papillomavirus positive and negative squamous cell carcinomas of the anus. *Oncogene* 6: 1251-1257, 1991.
17. Beahrs OH, Wilson SM: Carcinoma of the anus. *Ann Surg* 184: 422-428, 1976.
18. Greenall MJ, Quan SHQ, Stearns MW, et al: Epidermoid cancer of the anal margin. *Am J Surg* 149: 95-101, 1985.
19. Greenall MJ, Quan SHQ, Urmacher C, et al: Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg Gynecol Obstet* 161: 509-517, 1985.
20. Salmon RJ, Zafrani B, Habib A, et al: Prognosis of cloacogenic and squamous cancers of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 29: 336-340, 1986.
21. Serota AI, Weil M, Williams RA, et al: Anal cloacogenic carcinoma. *Arch Surg* 116: 454-459, 1981.
22. Boman BM, Moertel CG, o'Connell MJ, et al: Carcinoma of the anal canal: A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 54: 114-125, 1984.
23. Goldman S, Auer G, Erhardt K, et al: Prognostic significance of clinical stage, histologic grade, and nuclear DNA content in squamous-cell carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum* 30: 444-448, 1987.
24. Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ, et al: Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer* 51: 1291-1296, 1983.
25. Goldman S, Glimelius B, Glas U, et al: Management of anal epidermoid carcinoma-An evaluation of treatment results in two population-based series. *Int J Colorect Dis* 4: 234-243, 1989.
26. Corman ML, Haggitt RC: Carcinoma of the anal canal. *Surg Gynecol Obstet* 145: 674-676, 1977.
27. Scott NA, Beart RW Jr, Weiland LH, et al: Carcinoma of the anal canal and flow

- cytometric DNA analysis. *Br J Cancer* 60: 56-58, 1989.
28. Gordon PH: Squamous-cell carcinoma of the anal canal. *Surg Clin North Am* 68: 1391-1399, 1988.
 29. Jensen SL, Hagen K, Harling H, et al: Long-term prognosis after radical treatment for squamous-cell carcinoma of the anal canal and anal margin. *Dis Colon Rectum* 31: 273-278, 1988.
 30. Gordon PH: Current status: Perianal and anal canal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 33: 799-808, 1990.
 31. Adam YG, Efron G: Current concepts and controversies concerning the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant tumors of the anus. *Surgery* 101: 253-266, 1987.
 32. Beahrs OH, Wilson SM: Carcinoma of the anus. *Ann Surg* 184: 422-428, 1976.
 33. Hohm W, Jeckman RJ: Anorectal squamous-cell carcinoma: Conservative or radical treatment? *JAMA* 188: 241-244, 1964.
 34. Pinna-Pintor M, Northover JMA, Nicholls RJ: Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 76: 806-810, 1989.
 35. Leichman LP, Cummings BJ: Anal carcinoma. *Curr Probl Cancer* 14: 121-159, 1990.
 36. Golden GT, Horsley JS III: Surgical management of epidermoid carcinoma of the anus. *Am J Surg* 131: 275-280, 1976.
 37. Quan SH: Anal and para-anal tumors. *Surg Clin North Am* 58: 591-603, 1978.
 38. Northover JMA: Place de la chirurgie dans le cancer epidermoide de l'anús. *Lyon Chir* 87: 82-84, 1991.
 39. Eschwege F, Lasser P, Chavy A, et al: Squamous cell carcinoma of the anal canal: Treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol* 3: 145-150, 1985.
 40. Schlienger M, Krzisch C, Pene F, et al: Epidermoid carcinoma of the anal canal: Treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 1141-1151, 1989.
 41. Papillon J: Rectal and Anal Cancers. New York, Springer-Verlag, 1982.
 42. Papillon J, Montbarbon JF: Epidermoid carcinoma of the anal canal: A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 30: 324-333, 1987.
 43. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr: Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. *Dis Colon Rectum* 17: 354-356, 1974.
 44. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK, et al: Cancer of the anal canal: Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med* 211: 216-278, 1985.
 45. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al: Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 1115-1125, 1991.
 46. Schneider iHF, Grabendauer GG, Rck T, et al: Combined radiation and chemotherapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Colorect Dis* 7: 192-196, 1992.
 47. Flam MS, John M, Mowry P, et al: Definitive combined modality therapy of

- carcinoma of the anus: A report of 30 cases including results of salvage therapy in patients with residual disease. *Dis Colon Rectum* 30: 495-502, 1987.
48. Doci R, Zucali R, Bombelli L, et al: Combined chemoradiation therapy for anal cancer. *Ann Surg* 215: 150-156, 1992.
 49. Cummings BJ: Anal canal carcinomas. *Front Radiat Ther Oncol* 26: 131-141, 1992.
 50. Hughes LL, Rich TA, Delclos L, et al: Radiotherapy for anal cancer: Experience from 1979-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 1153-1160, 1989.
 51. Rich TA, Ajani JA, Morrison WH, et al: Chemoradiation for anal cancer: Continuous infusion 5-fluorouracil +/- cisplatin (abstract). *Radiother Oncol* 24(suppl): S104, 1992.
 52. Flam MS, John MJ, Peters T, et al: Radiation and 5-fluorouracil (5-FU) vs radiation, 5-FU, mitomycin C (MMC) in the treatment of anal canal carcinoma: Preliminary results of a phase II randomized RTOG/ECOG intergroup trial (abstract). *Proc ASCO* 12: 192, 1993.
 53. Dewit L: Combined treatment of radiation and cis diamminedichloroplatinum (II): A review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 403-426, 1987.
 54. Salem P, Habboubi N, Nannasissie E, et al: Effectiveness of cisplatin in the treatment of anal squamous cell carcinoma. *Cancer Treat Rep* 69: 891-893, 1985.
 55. Brunet R, Becouarn Y, Pigneux J, et al: Cisplatine (P) et flurouracile (FU) en chimiotherapie neoadjuvante des carcinomes epidermoides du canal anal. *Lyon Chir* 87: 77-78, 1991.
 56. Nigro ND: An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 27: 763-766, 1984.
 57. Miller EJ, Quan SHQ, Thaler HT: Treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 67: 2038-2041, 1991.
 58. Meeker WR, Sickle-Santanello BJ, Philpott G, et al: Combined chemotherapy, radiation and surgery for epithelial cancer of the anal canal. *Cancer* 57: 525-259, 1986.
 59. Fontana X, Lagrange JL, Francois E, et al: Assessment of "squamous cell carcinoma antigen" (SCC) as a marker of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 34: 126-131, 1991.
 60. Petrelli NJ, Shaw N, Bhargava A, et al: Squamous cell carcinoma antigen as a marker for squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 6: 782-785, 1988.
 61. Tanum G, Stenwig AE, Bormer OP, et al: Carcinoembryonic antigen in anal carcinoma. *Acta Oncol* 31: 333-335, 1992.
 62. Michaelson RA, Magill GB, Quan SHQ, et al: Pre-operative chemotherapy and radiation therapy in the management of anal epidermoid carcinoma. *Cancer* 51: 390-395, 1983.
 63. Nelson RL, Prasad ML, Abcarian H: Anal carcinoma presenting as a perirectal abscess or fistula. *Arch Surg* 120: 632-635, 1985.
 64. Slater G, Greenstein A, Aufses AH: Anal carcinoma in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 199: 348-350, 1984.
 65. Bolling DR, Voeller B: AIDS and

- heterosexual anal inter-course. JAMA 258: 474, 1987.
66. Nigro ND: The force of change in the management of squamous-cell cancer of the anal canal. Dis Colon Rectum 34: 482-486, 1991.
67. Cummings BJ: Carcinoma of the anal canal, in Perez CA, Brady LW (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology, 2d ed. Philadelphia, Lippincott, 1992, pp 830-837.
68. Rousseau J, Mathieu G, Fenton J, et al: La telecobaltotherapie des cancers du canal anal. J Radiol Eelectrol Med Nucl 54: 622-626, 1973.
69. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, et al: Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. Surg Gynecol Obstet 169: 238-242, 1989.