

## DOSSIER THÉMATIQUE : LE CANCER DU CANAL ANAL

### Épidémiologie du cancer de l'anus

#### *Epidemiology of the anal cancer*

Sophie Grabar<sup>1</sup>, Dominique Costagliola<sup>2</sup>, Anne-Marie Bouvier<sup>3</sup>

1. INSERM UMRS 943 – UPMC Université Paris 6 UMRS 943, Paris

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Unité de biostatistique et épidémiologie, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Université Paris Descartes, F-75679 Paris Cedex 14

2. INSERM UMRS 943 - UPMC Université Paris 6, UMRS 943, Paris

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service des maladies infectieuses, Hôpital Pitié Salpêtrière, F-75651 Paris, Cedex 13

3. Registre Bourguignon des Cancers Digestifs INSERM U866, CHU Dijon, Université de Dijon, Faculté de Médecine, F-21079 Dijon Cedex

Réseau français des registres des Cancers (FRANCIM)

sophie.grabar@parisdescartes.fr

#### ■ Résumé

Le cancer anal est un cancer rare. Sa fréquence est très inférieure à celle des cancers colorectaux puisqu'il ne représente que 3 % de l'ensemble des cancers de la partie basse du tube digestif. Dans la population générale, le cancer de l'anus est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes et survient très généralement après 60 ans. L'infection à *Human Papilloma Virus* (HPV) est le facteur étiologique le plus important avec l'immunodépression qui favorise la transformation maligne des dysplasies anales induites par l'infection HPV. La population infectée par le VIH, et

singulièrement les patients homosexuels, sont plus à risque de cancer anal que la population générale. En France, l'incidence du cancer anal a été récemment estimée à 1,4/100 000 personnes/année (PA) en population générale, à 56,3/100 000 PA dans la population infectée par le VIH et à 95,0/100 000 PA dans le sous-groupe des homosexuels masculins VIH+. Un tel sur-risque justifie de mettre en place un dépistage systématique dans la population infectée par le VIH d'autant plus que les combinaisons antirétrovirales semblent sans effet sur le risque d'apparition du cancer anal.

#### Mots-clés

Cancer anal, Épidémiologie, Human Papilloma Virus, Infection à VIH, Incidence

#### ■ Abstract

Anal cancer is a rare tumor that represents 3% of all cancer of the lower gastrointestinal tract. In the general population, anal cancer is more frequent in women than in men and usually arises after 60 years. Human Papilloma Virus infection is the most important etiologic factor together with immunodepression that facilitates the malignant transformation of HPV-induced anal dysplasia. In France, the incidence of anal cancer has been estimated to

1.4/100 000 person-years (PY) in the general population and to 56.3/100 000 PY in HIV-infected patients. This increased risk is in favor of adapting surveillance and screening programs for HIV-infected patients especially since combined antiretroviral therapy does not seem to have any impact on the risk of anal cancer occurrence.

#### Keywords

Anal cancer, Epidemiology, Human Papilloma Virus, HIV infection, Incidence

## ■ Introduction

L'utilisation de différentes définitions du canal anal (clinique, anatomique, histologique ou fondée sur l'imagerie) est une source de confusion dans l'analyse des données publiées. On considère actuellement que le canal anal s'étend vers le bas et l'arrière sur une longueur de 3 à 4 cm de la jonction anorectale (limite supérieure) jusqu'à la marge anale (limite inférieure). La marge anale correspond au revêtement cutané périanal étendu jusqu'à 5 cm de la jonction anocutanée. Les cancers de l'anus comprennent à la fois les cancers du canal anal et les cancers de la marge anale qui représentent 85 % et 15 % de l'ensemble respectivement.

La très grande majorité des cancers invasifs de l'anus sont des carcinomes. En ce qui concerne le canal anal, les carcinomes épidermoïdes représentent 95 % des cas. Ils peuvent être à grandes cellules kératinisantes, à grandes cellules non kératinisantes (transitionnel) ou basaloïdes (également appelés cloacogéniques). Les adénocarcinomes sont beaucoup plus rares. Ils peuvent être de type rectal et indistinguables des cancers du bas-rectum ou, plus rarement, développés aux dépens des glandes anales de Hermann et Desfosses (carcinome colloïde), voire d'une fistule anorectale. Ces formes ont un pronostic moins favorable.

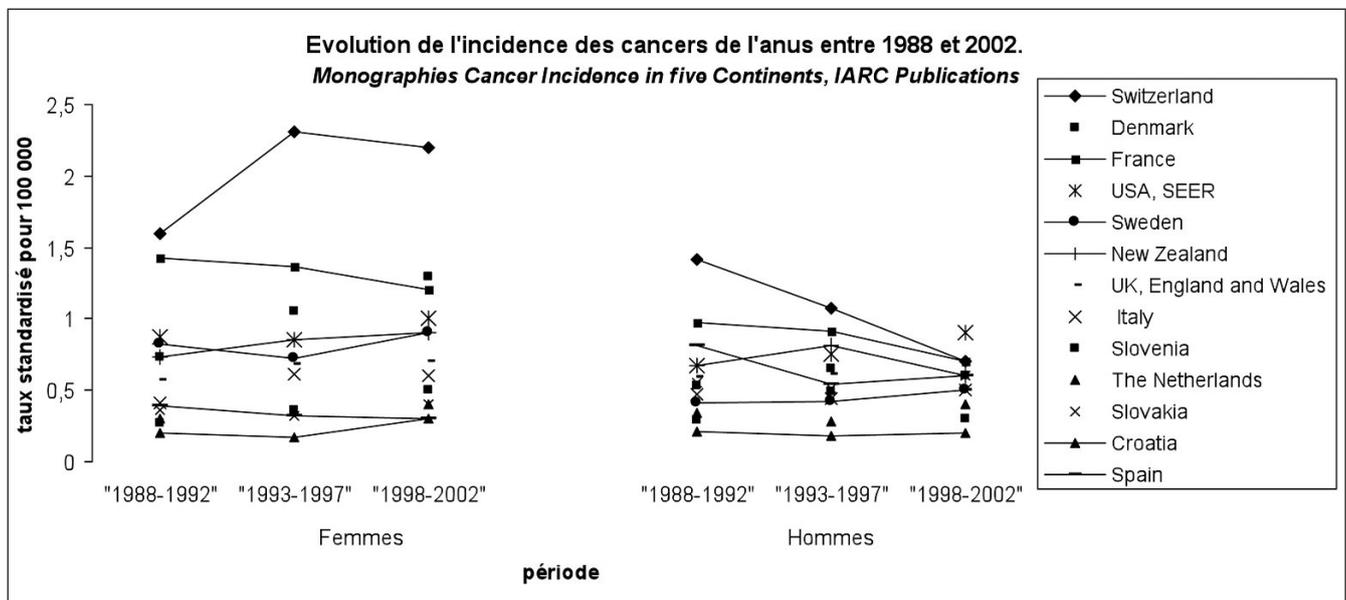
Les cancers de la marge anale sont classés avec les cancers cutanés dans la classification de l'OMS. Il s'agit, là encore, majoritairement de carcinomes épidermoïdes. Les cancers non épithélioïdes de l'anus sont exceptionnels, qu'il s'agisse de mélanomes, de sarcomes, de lymphomes ou de tumeurs endocrines.

De nombreuses publications relatives à l'épidémiologie concernent les formes épidermoïdes du canal anal et les adénocarcinomes du bas-rectum, ce qui induit une confusion et rend difficiles les comparaisons entre elles.

## ■ Fréquence du cancer de l'anus

Le cancer anal est un cancer rare. Sa fréquence est très inférieure à celle des cancers colorectaux puisqu'il ne représente que 3 % de l'ensemble des cancers de la partie basse du tube digestif. L'incidence standardisée sur l'âge et sur la population mondiale de référence est comprise entre 0,2 et 1,3 pour 100 000 chez les hommes et entre 0,2 et 2,1 pour 100 000 chez les femmes [1]. Il n'existe pas de variations majeures de l'incidence de ce cancer entre les différents pays du monde. Le cancer de l'anus est caractérisé par une prédominance féminine, avec un *sex ratio* F/H de l'ordre de 1,5 à 3. Pour les deux sexes, l'incidence augmente avec l'âge à partir de 40 ans environ.

Les données épidémiologiques, régulièrement publiées par le Centre International de Recherche contre le Cancer dans ses monographies, ne permettent de distinguer l'incidence des cancers de l'anus de celle des cancers du rectum qu'à partir de l'année 1988 [1-3] (Fig. 1). Elles rapportent une augmentation de l'incidence de ce cancer pour les deux sexes entre les périodes 1988-1992 et 1998-2002 au Canada et aux États-Unis (données du *SEER program*) et, pour les femmes, au Danemark, en Slovaquie, au Royaume-Uni et en Nouvelle-Zélande. L'incidence des cancers de l'anus est restée stable au Japon, en Croatie, en Italie et en Slovaquie, tandis qu'elle a légèrement diminué en République tchèque, en Espagne et en Croatie. L'augmentation a été observée dès la fin des années 60 aux États-Unis, au Danemark et en Suède [4-6]. Elle a concerné initialement de façon plus marquée les femmes, en particulier noires et âgées aux États-Unis [7]. Trois études européennes récentes montrent que l'augmentation de la fréquence des formes épidermoïdes persiste chez les femmes [8-10], et certaines données mettent en



**Figure 1**  
Incidence des cancers de l'anus entre 1988-2002

évidence, depuis quelques années, un pic d'incidence des cancers de l'anus chez les hommes jeunes [4,6,11]. Dans une étude australienne, le taux annuel d'augmentation était deux fois plus élevé chez les hommes (3,42 %) que chez les femmes (1,88 %) au cours de la période 1982-2005 [12]. La plupart des études soulignent des taux d'incidence plus élevés en milieu urbain qu'en milieu rural.

## ■ Facteurs de risque

L'infection à *Human Papilloma virus* (HPV), l'immunosuppression, le tabac et certaines pratiques sexuelles sont des facteurs de risque établis [13-15].

### Infection à HPV

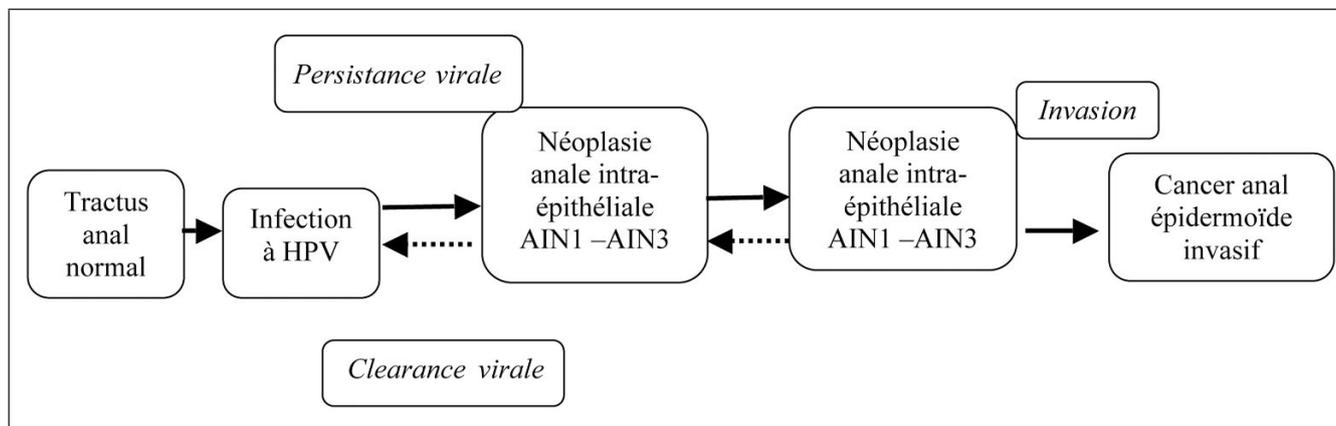
L'infection à HPV est considérée comme le facteur étiologique le plus important. Ce virus, qui comporte plus de 120 types dont une quarantaine répertoriés au niveau génital, est associé au cancer du col de l'utérus et du canal anal ainsi qu'à d'autres types de cancer dont ceux de la sphère ORL et de l'œsophage. En 2003, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) a classé les différents types en 3 groupes selon leur risque oncogène : (i) groupe des HPV à haut risque (PVH-HR) : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, et 82 ; (ii) groupe des HPV à bas risque (HPV-BR) : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, et CP6108 ; (iii) groupe des HPV à risque inconnu (PVH-RI) : tous les autres [16]. La répartition des différents types d'HPV associés au cancer diffère selon les contextes cliniques (infection VIH ou non) [17]. L'HPV fera l'objet d'un chapitre particulier dans cette monographie.

La fréquence des infestations virales à HPV de types 16 et 18 a augmenté ces dernières années. Elle est actuellement estimée à environ 6 % dans la population générale et à plus de 30 % dans la population homosexuelle masculine. L'HPV, agent sexuellement transmissible responsable de la condylomatose anale, est un

virus oncogène induisant la survenue d'une dysplasie de bas grade pouvant évoluer vers un carcinome *in situ* puis vers un carcinome épidermoïde invasif. La plupart des carcinomes *in situ* n'évolue pas vers un cancer invasif. Comme pour le cancer du col utérin, le développement du cancer anal repose sur une succession de lésions histologiques initiée par l'infection à HPV. La chronologie de cette séquence est mal connue. Son étude est difficile en raison à la fois de la rareté de ce cancer et du phénomène de « clearance » ou de disparition naturelle de l'infection à HPV (Fig. 2). La recherche d'ADN du HPV est positive dans près de 90 % des cancers anaux [18]. Ce chiffre était de 97 % dans l'étude française publiée en 2011 [17]. Le génotype le plus fréquent est HPV16 (présent dans environ 75 % des cancers anaux), suivi de HPV18 (présent dans 6 % des cas) [17-18]. Dans une récente étude de population danoise, couvrant l'ensemble de la population sur une période de 30 ans, seule l'incidence des cancers de l'anus liés à la présence d'HPV (les formes épidermoïdes) augmentait au cours du temps, tandis que celle des formes histologiques non associées à HPV restait stable ou diminuait, en particulier chez les hommes [9].

### L'immunosuppression

L'immunosuppression favorise la transformation maligne de la dysplasie induite par HPV. La prévalence des dysplasies et des infections à HPV augmente chez les patients ayant un déficit immunitaire sévère. Ainsi, plusieurs études ont montré des risques de cancer de l'anus élevés chez des patients ayant bénéficié de greffes d'organes [19-20] et chez les sujets infectés par le VIH. Dans une métaanalyse publiée en 2007 comparant les risques dans ces deux contextes d'immunosuppression [21], les SIR (*Standardized Incidence Ratio*) étaient de 4,8 (Intervalle de confiance à 95 %, 1,4-17,3) et de 28,8 (IC 95 %, 21,6-38,3) respectivement. Les résultats de cette métaanalyse ainsi que ceux des principales études publiées ultérieurement et comparant les risques dans la population VIH et dans la population générale sont présentés dans le tableau 1.



**Figure 2**  
Les différentes étapes de l'histoire naturelle du développement du carcinome épidermoïde de l'anus

**Tableau 1. Études analysant le sur-risque de cancer anal chez les sujets infectés par le VIH par rapport à la population générale**

Étude	Pays	Étude et Population	Périodes	Population de référence	Nombre de cas dans la population étudiée	SIR* (IC 95 %)
Grulich <i>et al.</i> [21]	USA, Australie et Europe	Métaanalyse de 7 études antérieures à 2007 Sujets VIH+ et/ou au stade SIDA	1980-2002	Population générale	494	28,8** (21,6-38,3)
Patel <i>et al.</i> [35]	USA	Études ASD et HOPS*** Sujets VIH+	1992-1995 1996-1999 2000-2003	SEER	81 (total)	31,4 (16,2-60,8)**** 48,2 (32,4-71,6) 59,4 (44,0-80,3)
Engels <i>et al.</i> [51]	USA	HIV/AIDS Cancer Match (HACM) Sujets VIH+	1991-1995 1996-2002 Avant SIDA Après SIDA	Registres de cancers	18 (total)	10,0 (2,1-29,0) 9,1 (5,1-15,0) 8,1 (4,4-14,0) 18 (5-47)
Shiels <i>et al.</i> [40]	USA	HIV/AIDS Cancer Match Study (HACM) Sujets au stade SIDA	1996-2007	Registres de cancers	62	25,1 (22,3-28,3)
Seaberg <i>et al.</i> [34]	USA	Homosexuels masculins (MACS cohort) Sujets VIH- et Sujets VIH+	1984-2007	SEER	2 (VIH-) 15 (VIH+)	2,5 (0,3-9,0) (VIH-) 25,7 (14,4-42,4) (VIH+)
Franchesci <i>et al.</i> [39]	Suisse	Swiss HIV Cohort Sujets VIH+	1985-1996 1997-2001 2002-2006	Population générale 9 registres cantonaux	2 12 6	25,7 (2,4-94,5) 112 (57,8-197) 49,9 (18,0-109)
Piketty <i>et al.</i> [33]	France	French Hospital Database on HIV Sujets VIH+	1992-1996 1997-2000 2001-2004 2005-2008	Population générale Réseau FRANCIM 15 registres de cancer	11 57 89 106	25,3 (126-45,2) 56,5 (42,8-73,1) 49,9 (40,0-61,4) 50,2 (41,1-60,8)

\*SIR (Standardized Incidence Ratio) : Taux d'incidence standardisé compare le nombre de cancers observés dans une population infectée par le VIH à celui attendu en population générale

\*\*SIR : obtenu par métaanalyse

\*\*\*ASD Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project (47 832 patients) et HOPS : HIV Outpatient Study (6 948 patients)

\*\*\*\*SRR Standardized Rate ratio : Rapport de taux standardisés (standardisation directe)

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

De nombreuses études portant principalement sur des patients homosexuels infectés par le VIH ont rapporté une association entre immunodéficience liée au VIH, infection à HPV et développement d'une néoplasie anale [22-24]. Ainsi, il apparaît clairement que dysplasies anales et infections à HPV sont plus fréquentes chez des patients infectés par le VIH. Pour les sujets infectés par le VIH, le cancer anal est un cancer non classant SIDA. D'après l'étude française ONCOVIH [25], il représentait 9 % des cancers non classant diagnostiqués en 2006 chez les hommes infectés et 4 % des cancers non classant diagnostiqués chez les femmes infectées. Dans la population infectée par le VIH, plusieurs facteurs ont été associés à une majoration du risque de cancer anal : âge avancé ; homosexualité masculine, soulignant le risque des pratiques anales réceptives [26,27] ; intoxication tabagique dont la prévalence est plus élevée dans la population infectée par le VIH que dans la population générale (43 % vs 31 % en France [28]), et immunodépression (stade SIDA et nadir de lymphocytes CD4 bas) [29]. Guiguet *et al.* [30] ont montré que ce sont les durées cumulées passées avec un taux de lymphocytes CD4 bas (< 200/mm<sup>3</sup>) et une charge virale élevée (> 100 000 copies/mL) qui sont associées au risque de développer un cancer anal chez les personnes infectées par le VIH.

Dans un travail récent réalisé à partir des données de la vaste base hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS CO4 [31] qui comprend environ 56 % de l'ensemble des patients infectés par le VIH pris en charge en France, nous avons montré une augmentation significative de l'incidence du cancer anal depuis l'avènement des traitements antirétroviraux en 1996 [29]. Cette augmentation persiste malgré un traitement antirétroviral prolongé [29,32-38], ce qui suggère que la restauration immunitaire secondaire au traitement est sans effet sur le risque de survenue du cancer anal et des lésions précancéreuses associés à l'infection HPV [27] contrairement à l'effet bénéfique de ces traitements pour d'autres cancers, notamment pour les cancers classant SIDA (Sarcome de Kaposi et lymphomes non hodgkiniens).

Grâce aux thérapies antirétrovirales combinées, la survie des patients infectés par le VIH a été spectaculairement prolongée entraînant un vieillissement de cette population. Le risque de cancer augmentant avec l'âge, plusieurs études ont cherché à faire la part entre le risque propre lié à l'infection VIH et le vieillissement de cette population [39,40] questionnant ainsi l'idée d'une accélération de la carcinogenèse liée à l'infection VIH. Ces études ont montré que le risque de cancer anal survenait à un âge significativement plus jeune dans la population

infectée par le VIH qu'en population générale [33,40], ce qui n'était pas le cas de tous les cancers.

Récemment, grâce à l'utilisation de la base de données du réseau FRANCIM regroupant les données de 15 registres départementaux français de cancer et de la base hospitalière française FHD [41], l'incidence en population générale et dans la population infectée par le VIH en France ont pu être précisées [33]. Ainsi, entre 1992 et 2005, 2012 cas incidents de cancer anal ont été notifiés dans le réseau FRANCIM, soit un taux d'incidence de 1,4/100 000 personnes/année avec une nette prédominance féminine (71 % des cas déclarés) et un âge médian de survenue du cancer compris entre 65-69 ans. Dans la population infectée par le VIH, 263 cas incidents de cancers ont été répertoriés. Quatre-vingt onze pour cent (91 %) de ces cas étaient diagnostiqués chez des hommes (dont 72 % chez des homosexuels). L'âge médian au diagnostic était de 45 ans. Le taux d'incidence, entre 2005-2008, était globalement de 56,3/100 000 personnes/année dans cette population et de 95,0/100 000 personnes/année chez les sujets homosexuels masculins. Le risque de cancer anal chez les homosexuels masculins infectés par le VIH était 5 fois supérieur à celui des femmes infectées et 2 fois supérieur à celui des hommes infectés n'ayant pas déclaré de pratiques homosexuelles. Comparativement à la population générale, les SIR étaient de 110 pour les homosexuels masculins, de 49 pour les autres hommes et de 13 pour les femmes.

Ces données soulignent le risque élevé encouru par les sujets infectés par le VIH et singulièrement par les homosexuels masculins. Elles plaident en faveur de la mise en place d'un dépistage systématique dans ces populations et justifieraient, pour certains, d'envisager la vaccination contre l'infection HPV [42]. Les recommandations actuelles du groupe d'experts de l'infection à VIH [43] sont de réaliser un examen proctologique annuel avec toucher rectal et anoscopie chez les hommes ayant des rapports sexuels anaux, chez les femmes ayant une dysplasie ou un cancer du col utérin, et chez tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux.

### Tabac et autres facteurs

Si la plupart des études suggèrent que l'infection HPV est nécessaire à la survenue du cancer anal, le rôle d'autres facteurs est évoqué. L'indépendance de la liaison entre ces facteurs et le cancer anal est difficile à établir en raison des liens qui les unissent avec l'infection à HPV. Ainsi, les rapports anaux réceptifs (pour les deux sexes), l'homosexualité masculine, la présence de condylomes et un nombre élevé de partenaires sont associés à la survenue de cancer anal [13] ; ils le sont aussi à l'infection HPV.

Le lien entre la consommation de tabac et le cancer de l'anus a été suggéré depuis longtemps [44]. Cette association concernerait davantage les fumeurs actifs et les femmes en période de préménopause, suggérant une possible interaction hormonale [14]. Une étude cas témoins menée aux États-Unis suggère que le tabac pourrait avoir un rôle promoteur lors des étapes terminales de la carcinogenèse [13,45].

## Facteurs pronostiques

Les données du SEER program montrent que la survie relative à 5 ans des cancers de l'anus s'est améliorée chez les femmes. Elle est passée de 59 % pour la période 1973-1979 à 73 % pour la période 1994-2000 [7]. Cette amélioration significative n'a pas été observée chez les hommes (survie à 5 ans de 60 % et de 61 % respectivement pour les 2 périodes considérées). Une étude de population australienne rapporte des taux comparables, de 59 % pour la période 1982-1988 à 68 % pour la période 1997-2004 [12]. Au cours de la dernière période de cette étude, elle était de 61 % pour les hommes et de 73 % pour les femmes.

La description des facteurs pronostiques du cancer épidermoïde du canal anal a fait l'objet de relativement peu de travaux. Le sexe masculin, l'envahissement ganglionnaire inguinal ou pelvien et une taille supérieure à 5 cm correspondent à des facteurs généralement associés à un pronostic plus péjoratif [46-48]. Le sexe et l'âge étaient également pronostiques dans l'étude de population australienne. En analyse univariée, la survie relative à 5 ans des patients du groupe d'âge 50-59 ans était de 74 %, alors qu'elle était de 63 % pour les patients âgés de plus de 70 ans [12]. La valeur pronostique de l'homosexualité masculine et l'infection par le VIH n'a été évaluée que dans des études portant sur de faibles effectifs qui n'ont pas observé de différence de survie entre la population infectée par le VIH et la population générale [29,38,49-51]. Dans l'étude de la FHDH, le taux de survie à 2 ans dans la population VIH était de 79 % [29].

## Conclusion

Le cancer du canal anal est une tumeur rare liée à l'infection à HPV dont le pronostic est généralement favorable lorsque le diagnostic et le traitement sont précoces. Son incidence a augmenté au cours des dernières années. Le risque est élevé, de l'ordre de 50 fois le risque de la population générale, chez les sujets infectés par le VIH et, particulièrement, chez les homosexuels masculins. Ces données plaident en faveur de la mise en place et de l'évaluation d'un dépistage systématique dans cette population.

## Références

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX Lyon: IARC; 2007.
2. Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, et al. Cancer incidence in Five Continents Vol VIII. Lyon: Scientific publication 2002.
3. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, et al. eds. Cancer incidence in five continents Vol VII. Lyon: Scientific publication 1997.
4. Melbye M, Rabkin C, Frisch M, et al. Changing patterns of anal cancer incidence in the United States, 1940-1989. *Am J Epidemiol* 1994;139:772-80.
5. Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ* 1993;306(6875):419-22.

6. Goldman S, Glimelius B, Nilsson B, et al. Incidence of anal epidermoid carcinoma in Sweden 1970-1984. *Acta Chir Scand* 1989; 155:191-7.
7. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101:281-8.
8. Robinson D, Coupland V, Moller H. An analysis of temporal and generational trends in the incidence of anal and other HPV-related cancers in Southeast England. *Br J Cancer* 2009;100:527-31.
9. Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer* 2011.
10. Brewster DH, Bhatti LA. Increasing incidence of squamous cell carcinoma of the anus in Scotland, 1975-2002. *Br J Cancer* 2006;95:87-90.
11. Cress RD, Holly EA. Incidence of anal cancer in California: increased incidence among men in San Francisco, 1973-1999. *Prev Med* 2003;36:555-60.
12. Jin F, Stein AN, Conway EL, et al. Trends in anal cancer in Australia, 1982-2005. *Vaccine* 2011;29:2322-7.
13. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-80.
14. Frisch M, Glimelius B, Wohlfahrt J, et al. Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma: an antiestrogenic mechanism? *J Natl Cancer Inst* 1999;91:708-15.
15. Durante AJ, Williams AB, Da Costa M, et al. Incidence of anal cytological abnormalities in a cohort of human immunodeficiency virus-infected women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:638-42.
16. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
17. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDITH V study. *Int J Cancer* 2011;129:433-9.
18. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1350-8.
19. Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.
20. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823-31.
21. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9581):59-67.
22. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998; 12:495-503.
23. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003;138:453-9.
24. Piketty C, Kazatchkine MD. Human papillomavirus-related cervical and anal disease in HIV-infected individuals in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005;2:140-5.
25. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer* 2011;129:467-75.
26. Wilkin TJ, Palmer S, Brudney KF, et al. Anal intraepithelial neoplasia in heterosexual and homosexual HIV-positive men with access to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004;190:1685-91.
27. Palefsky JM, Holly EA, Efirde JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005;19:1407-14.
28. Duval X, Baron G, Garelik D, et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multi-site cross-sectional study. *Antivir Ther* 2008;13:389-97.
29. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *Aids* 2008;22(10):1203-11.
30. Guiguet M, Boue F, Cadranet J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10:1152-9.
31. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:401-10.
32. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS* 2010;24:535-43.
33. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, et al. The Incidence of Anal Cancer remains Increased despite Prolonged exposure to cART in the French Hospital Database on HIV. Presented at International AIDS Society Conference, Rome, Italy, 17-20 July 2011.
34. Seaberg EC, Wiley D, Martinez-Maza O, et al. Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer* 2010;116:5507-16.
35. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148:728-36.
36. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:753-62.
37. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011;117:1089-96.
38. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1563-5.
39. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010;103:416-22.
40. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* 2010;153:452-60.
41. French Hospital Database on HIV. (<http://www.ccd.fr>).
42. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-11.
43. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris: La documentation française 2010;417.
44. Daniell H. Causes of anal carcinoma [letter]. *JAMA* 1985;254:358.

45. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992;135:180-9.
46. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1914-21.
47. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, 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.
48. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer* 2010;116: 4007-13.
49. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, et al. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2008;26:474-9.
50. Biggar RJ, Engels EA, Ly S, et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39: 293-9.
51. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008;123:187-94.