



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

肛門癌

2016年 第2版

NCCN.org



監修：大腸癌研究会
制作：臨床研究情報センター

* Al B. Benson, III, MD/Chair †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

* Alan P. Venook, MD/Vice-Chair † ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Tanios Bekaii-Saab, MD †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Emily Chan, MD, PhD †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Yi-Jen Chen, MD, PhD §
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Harry S. Cooper, MD ≠
Fox Chase Cancer Center

Paul F. Engstrom, MD †
Fox Chase Cancer Center

Peter C. Enzinger, MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Moon J. Fenton, MD, PhD †
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science
Center

Charles S. Fuchs, MD, MPH †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Jean L. Grem, MD †
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Axel Grothey, MD †
Mayo Clinic Cancer Center

Howard S. Hochster, MD
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Steven Hunt, MD ¶
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Ahmed Kamel, MD ϕ
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Natalie Kirilcuk, MD ¶
Stanford Cancer Institute

Smitha Krishnamurthi, MD † ‡
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman
Cancer Center and Cleveland
Clinic Taussig Cancer Institute

Lucille A. Leong, MD †
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Edward Lin, MD †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Wells A. Messersmith, MD †
University of Colorado Cancer Center

Mary F. Mulcahy, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

James D. Murphy, MD, MS §
UC San Diego Moores Cancer Center

Steven Nurkin, MD, MS ¶
Roswell Park Cancer Institute

David P. Ryan, MD †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

* Leonard Saltz, MD † ‡ ‡
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Sunil Sharma, MD †
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

John M. Skibber, MD ¶
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Constantinos T. Sofocleous, MD, PhD ϕ
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Elena M. Stoffel, MD, MPH ≠
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Eden Stotsky-Himelfarb, BSN, RN ¥
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Christopher G. Willett, MD §
Duke Cancer Institute

NCCN
Deborah Freedman-Cass, PhD
Kristina M. Gregory, RN, MSN, OCN

† 腫瘍内科学	‡ 内科学
§ 放射線療法/放射線腫瘍学	ϕ 放射線診断学/インターベンショナルラジオロジー
¶ 外科/腫瘍外科学	□ 消化器病学
≠ 病理学	¥ 患者支援者
‡ 血液学/血液腫瘍学	* 考察セクション執筆委員会

[NCCN肛門癌委員会メンバー](#)

[ガイドライン更新の要約](#)

[精査と治療—肛門管癌 \(ANAL-1\)](#)

[精査と治療—肛門辺縁病変 \(ANAL-2\)](#)

[フォローアップ療法とサーベイランス \(ANAL-3\)](#)

[化学療法の原則 \(ANAL-A\)](#)

[放射線療法の原則 \(ANAL-B\)](#)

[進行度分類 \(ST-1\)](#)

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設で実施されている臨床試験の[オンライン検索](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照。

NCCNガイドライン®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2016

NCCN 肛門癌ガイドライン 2016 年第 1 版から 2016 年第 2 版への更新内容は以下の通りである：

MS-1

- アルゴリズムの変更を反映させるべく考察の節が更新された。

NCCN 肛門癌ガイドライン 2015 年第 2 版から 2016 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

ANAL-1

- 精査：第 2 番の項目、下位項目の 1 番目が次のように変更された：「転移が疑わしいリンパ節は生検または FNA を考慮」
- 精査：第 3 番の項目が次のように変更された：「胸部/腹部/骨盤 CT または + 骨盤 CT または MRI」
- 精査：第 3 番の項目、下位項目の 1 番目が次のように変更された：「T2-4, N0 とすべての T, N+ の場合は PET を考慮」
- 脚注「c」が追加された：「CT では静注または経口造影剤を使用すべきである。骨盤 MRI では造影剤を使用する。」（ANAL-2 にも適用）
- 臨床的進行度：T および N カテゴリーが「局所（locoregional）」病変にまとめられた。

ANAL-2

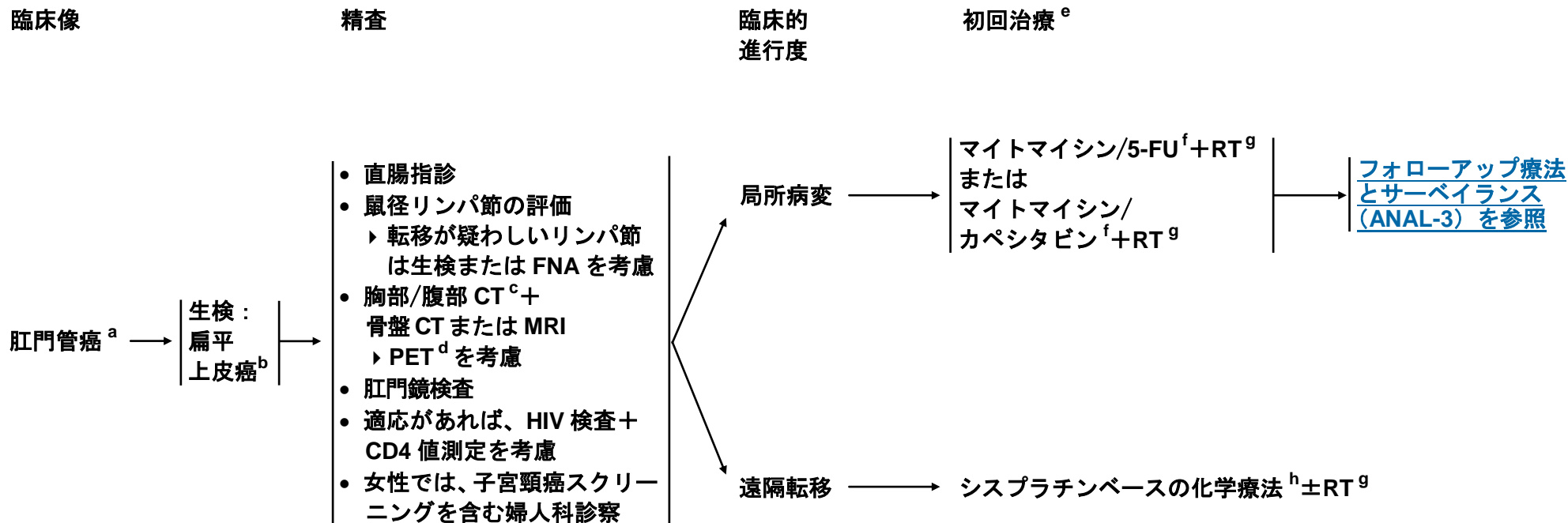
- 精査：第 2 番の項目、下位項目の 1 番目次のように変更された：「転移が疑わしいリンパ節は生検または FNA を考慮」
- 精査：第 3 番が次のように変更された：「胸部/腹部/骨盤 CT または + 骨盤 CT または MRI」
- 精査：第 3 番の項目、下位項目の 1 番目が次のように変更された：「T2-4, N0 とすべての T, N+ の場合は PET を考慮」

ANAL-3

- サーベイランス：肛門鏡検査のスケジュールが「5 年間は 3~6 カ月毎」から「6~12 カ月毎×3 年間」に変更された

ANAL-B

- 6 番目の項目が次のように変更された：「45Gy の照射後も腫瘍の残存がみられる T2 症例と、T3/4 症例または N1 症例では、9~14Gy を 1 回 1.8~2Gy で分割照射した後、当初の原発腫瘍に対する標的体積と転移リンパ節に 2~2.5cm のマージンを加えてブースト照射するのが通常である。」
- 7 番目の項目が次のように変更された：「肛門癌の治療には三次元原体放射線療法（IMRT）の方が望ましいを用いてもよいという見解が当委員会のコンセンサスである。いわゆる「marginal miss」による局所制御率の低下を回避するため、IMRT の施行時には高度の専門知識と慎重な標的設定が求められる。RTOG-0529 試験で採用された肛門癌の臨床標的体積については詳細な記載がある。RTOG-0529 試験の結果も報告されている。」
- 次の参考文献が追加された：「Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:27-33.」



^a 直腸との間を境界している機能的肛門管の上端は、肛門直腸輪（anorectal ring）を形成する肛門括約筋と恥骨直腸筋との触知可能な境界上縁と定義される。長さは 3~5cm 程度で、その下端は肛門の外口に一致する括約筋の最下縁である肛門縁である。

^b 組織所見が黒色腫であれば [NCCN Melanoma Guidelines](#)、腺癌であれば [NCCN 直腸癌ガイドライン](#) を参照。

^c CT では静注または経口造影剤を使用すべきである。骨盤 MRI では造影剤を使用する。

^d PET-CT は診断用 CT に代わるものではない。進行度分類または治療計画における PET-CT のルーチン使用には裏づけがない。

^e HIV の初発症状として肛門癌を呈した患者も、非 HIV 患者と同様のレジメンで治療できる。活動性の HIV/AIDS 関連合併症または合併症の既往を有する患者（例、悪性腫瘍、日和見感染症）は、full dose 療法やマイトマイシンに耐えられない可能性があり、用量調節やマイトマイシンを用いない治療が必要となりうる。

^f [化学療法の原則（ANAL-A）](#) を参照。

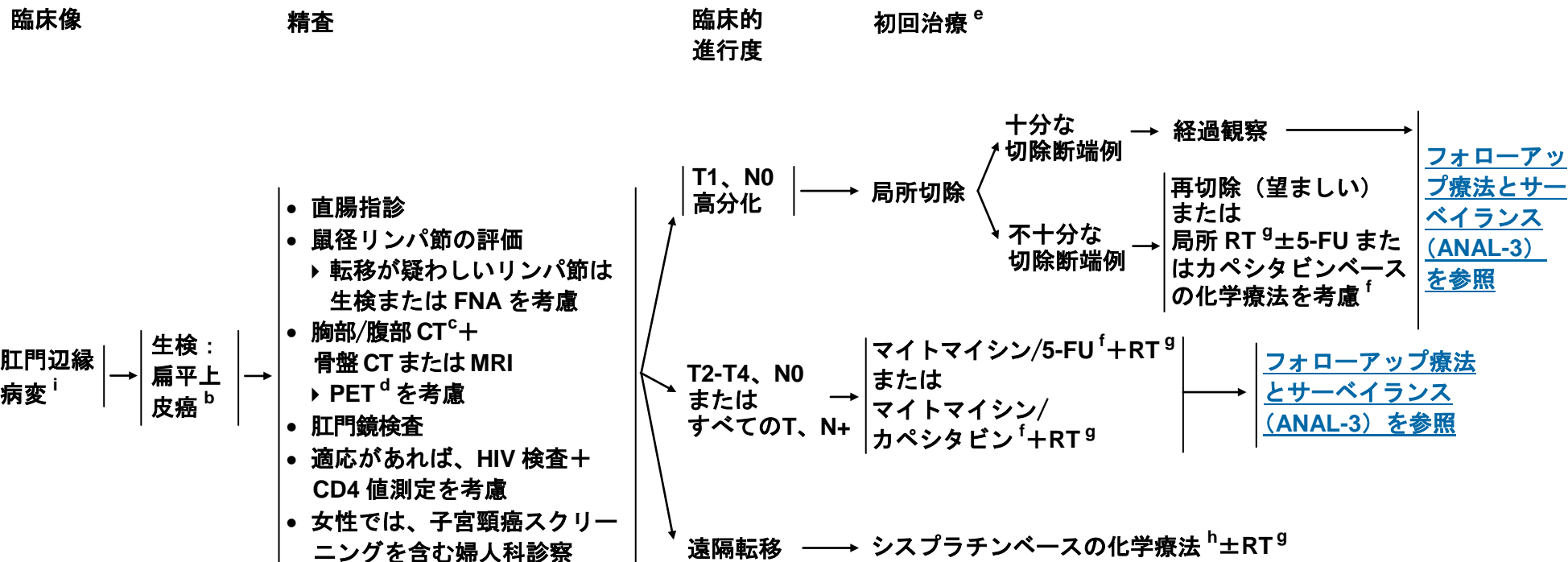
^g [放射線療法の原則（ANAL-B）](#) を参照。

^h 遠隔転移例にはシスプラチン/5-FU が推奨される。このレジメンが奏効しない場合に、有効性が立証されているレジメンは他にない。

[化学療法の原則（ANAL-A）](#) を参照。放射線療法で局所制御が得られる可能性がある。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^b 組織所見が黒色腫であれば [NCCN Melanoma Guidelines](#)、腺癌であれば [NCCN 直腸癌ガイドライン](#) を参照。

^c CT では静注または経口造影剤を使用すべきである。骨盤 MRI では造影剤を使用する。

^d PET-CT は診断用 CT に代わるものではない。進行度分類または治療計画における PET-CT のルーチン使用には裏づけがない。

^e HIV の初発症状として肛門癌を呈した患者も、非 HIV 患者と同様のレジメンで治療できる。活動性の HIV/AIDS 関連合併症または合併症の既往を有する患者（例、悪性腫瘍、日和見感染症）は、full dose 療法やマイトマイシンに耐えられない可能性があり、用量調節やマイトマイシンを用いない治療が必要となりうる。

^f [化学療法の原則 \(ANAL-A\) を参照](#)。

^g [放射線療法の原則 \(ANAL-B\) を参照](#)。

^h 遠隔転移例にはシスプラチン/5-FU が推奨される。このレジメンが奏効しない場合に、有効性が立証されているレジメンは他にない。

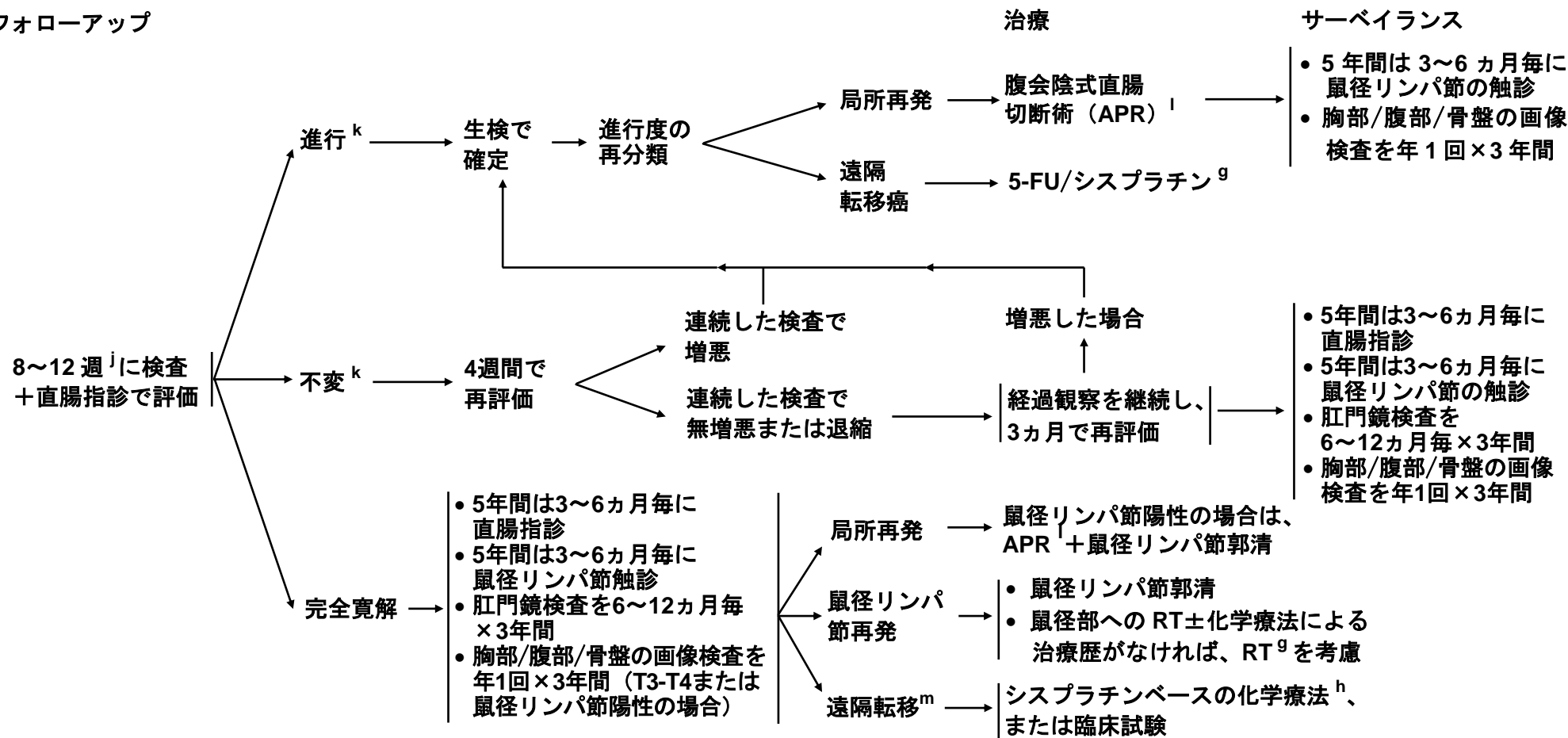
ⁱ [化学療法の原則 \(ANAL-A\) を参照](#)。放射線療法で局所制御が得られる可能性がある。

ⁱ 肛門辺縁は肛門縁から始まり、扁平上皮性の皮膚粘膜接合部から半径 5~6cm を覆う肛門周囲皮膚 (perianal skin) を含む。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

フォローアップ



^g 放射線療法の原則 (ANAL-B) を参照。

^h 遠隔転移例にはシスプラチン/5-FUが推奨される。このレジメンが奏効しない場合に、有効性が立証されているレジメンは他にない。

^j 当初は可動性が制限された腫瘍が、6週間のRTで可動性はあるが疑わしい腫瘍となった場合には、生検を考慮する。

^k ACT-II試験の結果に基づけば、臨床的に完全奏効が得られず不変と判定された肛門癌患者には、放射線療法および化学療法の終了後は、途中で進行所見が認められない限り最長6カ月間の経過観察が適切となる可能性がある。不変と判定された癌は、治療後26週の時点でも退縮を続けている場合がある。James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous cell carcinoma of the anus (Act II): a randomised, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. Lancet Oncol 2013;14:516-524.

^l 筋弁による再建を考慮する。

^m 遠隔転移巣の切除を支持するエビデンスはない。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

化学療法の原則

限局例

5-FU+マイトマイシン+RT¹

5-FU 1000mg/m²/日を1~4日目と29~32日目に持続静注
マイトマイシン 10mg/m²を1日目と29日目に急速静注
放射線同時併用療法 ([ANAL-Bを参照](#))

カペシタビン+マイトマイシン+RT^{2,3}

- RT 施行期間（一般的には28日間）を通じて、RTの施行日（月曜日から金曜日）にカペシタビン 825mg/m²を1日2回経口投与
マイトマイシン 10mg/m²を1日目と29日目に投与
放射線同時併用療法 ([ANAL-Bを参照](#))
または
- カペシタビン 825mg/m²を月曜から金曜まで1日2回経口投与×6週間
マイトマイシン 12mg/m²を1日目に急速静注
放射線同時併用療法 ([ANAL-Bを参照](#))

転移例

5-FU+シスプラチン⁴

5-FU 1000mg/m²/日を1~5日目に持続静注
シスプラチン 100mg/m²を2日目に静注
4週毎に繰り返す

¹ 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;299:1914-1921.

² Goodman KA, Rothenstein D, Cambridge L, et al. Capecitabine plus mitomycin in patients undergoing definitive chemoradiation for anal squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014 (in press).

³ Thind G, Johal B, Follwell M, & Kennecke HF. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. Radiation Oncology 2014;9:124.

⁴ Faivre C, Rouquier P, Ducreux M, et al. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. Bull Cancer 1999;86:861-5.

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則¹

- 多門照射法による高エネルギー照射（光子エネルギー6mV以上）により、原発巣に対して45Gy以上を1回1.8Gy（25分割、5週間）で照射すべきである。
- 治療計画ではPET-CTの利用を考慮すべきである。
- 初回照射野には鼠径リンパ節と骨盤、肛門、会陰を含めるべきである。照射野の上縁はL5-S1とし、下縁は肛門と腫瘍周囲に少なくとも2.5cmのマーシンをとりつつ肛門全体を含むように設定すべきである。外側縁には外側鼠径リンパ節を含めるべきである（画像検査または骨構造のランドマークで確定する）。大腿骨頭への照射量を低減するよう努めるべきである。
- 17回（30.6Gy）の照射を終えたら、照射野の上方部分を仙腸関節の下端まで縮小して追加の14.4Gyを8分割で照射すべきである。36Gy以降は照射野をさらに縮小して、転移陰性の鼠径リンパ節を照射野から外すべきである。この手順では、5週間にわたって総線量45Gyが25分割で照射される。
- 推奨される多門照射ではなく前後対向二門照射による治療を受けた患者では、後方からの照射野に合わせて前方から電子線の追加照射を行って、外側鼠径リンパ節領域に36Gy以上が照射されるようにすべきである。
- T2症例、T3/4症例またはN1症例では、9~14Gyを1回1.8~2Gyで分割照射した後、当初の原発腫瘍に対する標的体積と転移リンパ節に2~2.5cmのマーシンを加えてブースト照射するのが通常である。このブースト照射により、総線量54~59Gyを30~32分割で6~7.5週かけて照射したことになる。電子線または光子線による碎石位での会陰照射か光子線による多門照射（前後対向+両側方、後方+側方、その他）を選択できる。
- 肛門癌の治療には三次元原体放射線療法より強度変調放射線療法（IMRT）の方が望ましいという見解が当委員会のコンセンサスである²。いわゆる「marginal miss」による局所制御率の低下を回避するため、IMRTの施行時には高度の専門知識と慎重な標的設定が求められる³。RTOG-0529試験で採用された肛門癌の臨床標的体積については詳細な記載がある²。RTOG-0529試験の結果も報告されている⁴。RTOGによる輪郭設定の詳細については、http://atc.wustl.edu/protocols/rtoq-closed/0529/ANAL_Ca_CTVs_5-21-07_Final.pdfも参照のこと。
- 副作用の対処法：
女性患者には腔ダイレーターの使用を考慮するとともに、腔狭窄の症状について指導しておくべきである。
男性患者には不妊症のリスクについて説明するとともに、精子保存について情報を提供すべきである。
女性患者には不妊症のリスクについて説明するとともに、治療開始前の卵母細胞、卵子、または卵巣組織の保存について情報を提供すべきである。

¹ Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal. JAMA 2008;299:1914-1921.

² Myerson RJ, Garofolo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:824-830.

³ Pepek JM, Willett CG, Czito BG. Radiation therapy advances for treatment of anal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:123-129.

⁴ Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:27-33.

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

表1. TNM分類の定義

原発巣 (T)

- TX 原発巣の評価が不可能
- T0 原発巣を認めない
- Tis 上皮内癌（ポーエン病、高度扁平上皮内病変 [HSIL]、肛門上皮内腫瘍II~III [AIN II-III]）
- T1 最大径が2cm以下の腫瘍
- T2 最大径が2cmを超えるが5cm以下の腫瘍
- T3 最大径が5cmを超える腫瘍
- T4 大きさにかかわらず、周辺臓器（例、腔、尿道、膀胱）に浸潤する腫瘍*

*注：直腸壁、直腸肛門周辺皮膚、皮下組織、または肛門括約筋への直接浸潤はT4に分類しない。

所属リンパ節 (N)

- NX 所属リンパ節の評価が不可能
- N0 所属リンパ節に転移なし
- N1 傍直腸リンパ節に転移あり
- N2 片側の内腸骨リンパ節および/または鼠径リンパ節に転移あり
- N3 傍直腸リンパ節と鼠径リンパ節に転移あり、および/または両側の内腸骨リンパ節および/または鼠径リンパ節に転移あり

遠隔転移 (M)

- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり

表2. 解剖学的進行度/予後分類

進行度	T	N	M
0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
II期	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III A期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
III B期	T4	N1	M0
	すべてのT	N2	M0
	すべてのT	N3	M0
IV期	すべてのT	すべてのN	M1

イリノイ州シカゴの米国がん合同委員会（AJCC：American Joint Committee on Cancer）の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science+Business Media LLC（SBM社）発行のAJCC Cancer Staging Manual 第7版（2010年）である。（完全な情報および進行度分類表を裏づけるデータはwww.springer.comを参照。）本資料の引用についてはすべて、出典としてAJCCを明記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCCの代理人であるSpringer SBM社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

HIV/AIDS 患者における肛門癌の治療	MS-12
肛門管癌の初回治療の推奨	MS-13
肛門辺縁癌の初回治療の推奨	MS-13
遠隔転移巣を伴う肛門癌の治療	MS-13
初回治療後のフォローアップとサーベイランス	MS-14
局所進行または再発肛門癌の治療	MS-14
切除後のフォローアップとサーベイランス	MS-15
要約	MS-15
参考文献	MS-17

目次

概要	MS-2
文献検索の基準とガイドライン更新の方法	MS-2
危険因子	MS-2
リスク低減	MS-3
HPV 感染の予防接種	MS-4
解剖/組織学	MS-4
病理学	MS-5
進行度分類	MS-6
予後因子	MS-7
肛門癌の管理	MS-7
臨床像/評価	MS-7
遠隔転移巣のない肛門癌の初回治療	MS-8
化学療法	MS-8
放射線療法	MS-11

概要

米国では 2016 年に推定で 8,080 例（男性 2,920 例、女性 5,160 例）の肛門、肛門管、肛門直腸を含む肛門癌が新規に生じるとされ、これは消化器癌の約 2.6%に当たる¹。また、米国では 2016 年に 1,080 例が肛門癌によって死亡すると推測されている¹。まれな種類の癌であると考えられているが、米国における浸潤性の肛門癌の発生率は、1973～1979 年から 1994～2000 年までの間に男性で約 1.9 倍、女性で約 1.5 倍上昇しており、それ以降も上昇を続けている（下記の「危険因子」を参照）²⁻⁴。SEER データの解析によると、肛門扁平上皮癌の発生率は 1992 年から 2001 年までに年 2.9%のペースで上昇した⁵。

本稿では、肛門癌で最も頻度の高い組織型である肛門扁平上皮癌の管理に関する NCCN 診療ガイドラインについて要約する。なお、他のグループからも肛門扁平上皮癌の管理・治療法に関するガイドラインが発表されている⁶。肛門部に生じる別の種類の癌、例えば腺癌や黒色腫については、他の NCCN ガイドラインで取り上げる。肛門腺癌および肛門黒色腫は、それぞれ NCCN 直腸癌ガイドライン、NCCN Melanoma Guidelines に委ねる。これらのガイドライン内の推奨は、特に指定がない限りカテゴリー 2A に分類されており、比較的低レベルのエビデンスに基づいた NCCN の統一したコンセンサスが存在すること、その推奨が適切であることを意味する。当委員会は、標準治療または受け入れられた治療法よりも患者が臨床試験へ参加することを、全員で支持している。

文献検索の基準とガイドライン更新の方法

NCCN 肛門癌ガイドラインの本版の更新に先立ち、「anal cancer」または「anal squamous cell carcinoma」を検索語とし、2014 年 7 月 23 日から 2015 年 6 月 12 日までに発表された肛門癌に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した⁷。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、診療ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究とした。

PubMed での検索により 519 件の報告が特定され、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文に加え、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低レベルのエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN ウェブサイト (www.NCCN.org) で閲覧することができる。

危険因子

肛門癌は、ヒトパピローマウイルス（HPV）感染（肛門性器疣贅）、受動的肛門性交歴や性感染症歴、子宮頸癌、外陰癌、または腔癌の既

往、固形臓器移植後や HIV 感染後の免疫抑制、血液悪性腫瘍、ある種の自己免疫疾患、ならびに喫煙と関連づけられている⁸⁻¹⁴。

肛門癌と高リスク型 HPV（例、HPV-16、HPV-18）の持続感染との関連は特に強い^{9,15,16}。例えば、デンマークおよびスウェーデンの 60 カ所を上回る病理検査機関から集めた腫瘍標本の研究では、高リスク型 HPV の DNA が肛門癌標本の 84%に検出され、このうち 73%には HPV-16 が検出されたことが示された。これに対して、直腸癌では解析が行われたいずれの標本でも高リスク型 HPV は検出されなかった⁹。また、2007 年 7 月までに発表された HPV DNA の検出を含む査読済みの肛門癌研究 35 件に対する系統的レビューの結果、浸潤性の肛門癌患者の HPV-16/18 感染率は 72%であることが明らかにされた¹⁶。最近の集団および症例登録研究では、肛門癌組織標本での HPV 感染率も同程度であることが明らかになっている^{17,18}。米国疾病対策予防センターによる 2012 年の報告では、肛門癌の 86~97%が HPV 感染によるものであると推定された¹⁹。

免疫抑制剤の使用や HIV 感染による免疫系の抑制は、肛門部の持続的な HPV 感染を促進する可能性が高い^{20,21}。HIV 感染者集団での米国における肛門癌の標準化発生率は、1992~1995 年には 100,000 人年当たり 19.0 と推定されたが、2000~2003 年には 78.2 に上昇している²²。この結果は、高活性抗レトロウイルス療法（HAART）が予後を改善すること、HAART が肛門癌前駆病変の進行に影響を与えないことの両方を反映している可能性が高い。最近、北米における HIV 感染のある男性間性交渉者での発生率が 100,000 人年当たり 131 と報告された²³。最近行われた HIV に関する French Hospital Database の解析によると、HIV 陽性患者では、治療中で CD4 細胞数が高い患者も含めて、肛門癌リスクが大幅に増大することが明らかになった²⁴。このデータからも、

HIV 感染集団では肛門癌の発生率が経時的に上昇していることが明らかになった。

リスク低減

高度肛門上皮内腫瘍（AIN）は肛門癌の前駆病変である場合があり²⁵⁻²⁷、高度 AIN に対する治療により肛門癌の発生を予防できる可能性がある。AIN は細胞診、HPV 検査、直腸指診、高解像度肛門鏡検査、生検などで同定できる^{28,29}。しかしながら、男性間性交渉者を対象とした研究について最近実施された系統的レビューとメタアナリシスでの推定結果からは、前向きデータは限られてはいるものの、AIN から癌への進行率は非常に低いことが示唆されている³⁰⁻³³。さらに、高度 AIN の自然退縮率は不明である。

HIV 陽性患者や男性間性交渉者などの高リスク者に対して AIN のスクリーニングをルーチンに施行するアプローチについては、このようなスクリーニングプログラムが肛門癌の発生率および死亡率の低減に有効であることを示したランダム化比較試験の結果が得られていない一方、潜在的な有益性は非常に大きいと考えられることから、依然として見解の一致は得られていない³⁴⁻⁴⁰。大半のガイドラインは、現時点では高リスク者でさえ肛門癌スクリーニングを推奨しておらず、肛門細胞診が有益となる可能性があるとは記載していない^{39,41}。また、HIV 陽性者に対して直腸指診による肛門癌スクリーニングを推奨するガイドラインはほとんどない⁴²。

AIN の治療ガイドラインとしては、American Society of Colon and Rectal Surgeons など、いくつかのグループが策定したものが利用できる^{39,41,43,44}。この領域では高水準のエビデンスが限られていることから、治療に関する推奨は非常に多様となっている⁴³。男性間の性交渉を有する HIV 陽性の男性 246 例を対象としたランダム化比較試験により、AIN 全般の治療において電気焼灼術が外用イミキモドと外用フルオロウラシルのいずれよりも優れていることが明らかにされた⁴⁵。

肛門周囲 AIN のサブグループでは、肛門内 AIN とは対照的に、イミキモドに対する反応が良好なようであった。治療にもかかわらず再発率が高かったことから、入念なフォローアップが必要となる可能性が高い。実施中の大規模ランダム化第 III 相試験では、高度 AIN の HIV 陽性患者を対象に、外用または焼灼療法が積極的なモニタリングと比較されている。主要評価項目は肛門癌発症までの期間で、試験は 2022 年に完了すると想定されている (clinicaltrials.gov NCT02135419)。

HPV 感染の予防接種

4 価 HPV ワクチンは、女性の子宮頸部における HPV 6 型、11 型、16 型、18 型の持続感染の予防と、これらのウイルス株に関連した高度子宮頸部上皮内腫瘍の予防に使用でき、有効性も証明されている⁴⁶⁻⁴⁸。このワクチンはまた、若年男性における HPV 6 型、11 型、16 型、18 型の感染に関連した生殖器病変の予防にも有効である⁴⁹。大規模二重盲検試験の一環として最近実施された研究では、男性間性交渉者を対象として、HPV 6 型、11 型、16 型、18 型への感染に関連する AIN および肛門癌の予防について、同ワクチンの有効性が評価された⁵⁰。この研究では、16~26 歳の健康な男性間性交渉者 602 人がランダムにワクチン投与群とプラセボ群に割り付けられた。どちらの群でも 3 年間の追跡期間中に肛門癌の発生は認められなかったが、プロトコル適合集団で検討したところ、上記のワクチン株に関連した Grade 2/3 の AIN がワクチン群で 5 例、プラセボ群で 24 例確認され、77.5%の有効性が観察された (95%CI 39.6~93.3)。高度 AIN については肛門癌に進行する能力を有していることが知られており²⁵⁻²⁷、したがって上記の結果は、男性間性交渉者への 4 価 HPV ワクチンの使用によって同集団における肛門癌リスクを低減できることを示唆している。

HPV-16 と HPV-18 を対象とする 2 価 HPV ワクチンを使用することも可能である⁵¹。コスタリカの女性を対象としたランダム化二重盲検比

較試験では、初回の肛門 HPV 16/18 感染に対して 83.6%の有効性が認められた (95%CI 66.7~92.8)⁵²。また、若年女性における高度子宮頸部上皮内腫瘍の予防に有効であることも示された⁵³。ただし、肛門の前癌病変に対する効果はまだ報告されていない。

現在では、HPV6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型に有効な 9 価 HPV ワクチンも使用可能となっている⁵⁴。4 価ワクチンに含まれないウイルス株を標的とすることにより、さらに年間 464 例の肛門癌が予防されていると予測される⁵⁵。14,000 人を超える女性を対象とした国際共同ランダム化第 IIb-III 相試験で、このワクチンと 4 価ワクチンが比較された⁵⁶。9 価ワクチンは HPV 6 型、11 型、16 型、18 型に対する抗体反応について 4 価ワクチンに対する非劣性を示し、ワクチンに含まれる他のウイルス株に関連した感染および疾患を予防した。これらのウイルス株と関連した子宮、外陰または膣の高悪性度病変の予防における 9 価ワクチンの有効性は 96.7% (95%CI 80.9~99.8) と算出された。

Advisory Committee on Immunization Practices は、11~12 歳の男児および女児、予防接種歴のない 13~26 歳の女性および 13~21 歳の男性、ならびに予防接種歴のない 26 歳までの男性間性交渉者に対して上記 3 つのワクチンをルーチンに使用する方針を推奨している^{54,57}。このワクチン接種スケジュールには American Academy of Pediatrics も賛同している⁵⁸。

解剖/組織学

肛門部は肛門管 (anal canal) と肛門辺縁 (anal margin) から成り、肛門癌を 2 つのカテゴリーに分けている。肛門管は、肛門部のより近位の部分に当たる。肛門管には、特定の生理的/解剖学的標認点や組織学的特性に基づく様々な定義 (機能的/外科的な定義、解剖学的な定義、組織学的な定義) が存在する。

組織学的には、肛門管を覆う粘膜層は大部分が扁平上皮で構成されており、腺上皮で覆われている直腸粘膜とは対照的である^{11,59}。一方の肛門辺縁は皮膚に覆われている⁶⁰。組織学的な定義に従えば、肛門管の最上部は肛門上皮と直腸上皮の間にある1~2cmの輪状帯となり、そこでは直腸上皮、尿路上皮、扁平上皮の組織学的特徴が認められる^{11,59}。肛門管の最下部、ほぼ肛門縁に当たる部分は、非典型的な扁平上皮に覆われた粘膜から表皮に覆われた肛門辺縁に移行する領域に相当する。

解剖学的な肛門管は、肛門直腸輪から肛門縁（すなわち、肛門周囲の皮膚と接する扁平上皮の皮膚粘膜接合部）までの部分である^{60,61}。

機能的には、肛門管は括約筋によって規定される。直腸との間を境界している機能的肛門管の上端は、肛門直腸輪（anorectal ring）を形成する肛門括約筋と恥骨直腸筋との触知可能な境界上縁と定義される。長さは3~5cm程度で、その下端は肛門の外口に一致する括約筋の最下縁である肛門縁である^{11,59,62}。肛門管の機能的な定義は、主に肛門癌の根治手術に用いられており、本ガイドラインで複数の治療選択肢を区別する際にも、この定義を使用している。

肛門辺縁は肛門縁から始まり、扁平上皮性の皮膚粘膜接合部から半径5~6cmを覆う肛門周囲皮膚（perianal skin）を含む^{59,63}。肛門辺縁と肛門縁は、粘膜ではなく上皮に覆われている¹¹。腫瘍は肛門管と肛門辺縁の両方に及ぶ場合もある。

病理学

肛門管原発癌の大部分は、扁平上皮癌の組織所見を呈する^{59,60}。肛門癌のWHO分類第2版では、肛門管の扁平上皮癌のすべてを総排泄腔原性癌とし、亜型を大細胞角化型、大細胞非角化型（移行上皮型）、類基底細胞型と定めた⁶⁴。肛門管のより近位部に生じた扁平上皮癌は、非角化型で分化度が低い場合が多いと報告されている¹¹。しかし、総排泄腔原性、移行上皮型、角化型、類基底細胞型といった用語はWHO肛門管癌分類の第3版および第4版からは削除されて^{65,66}、すべての亜型が扁平上皮癌という単一の包括的項目にまとめられている^{63,65}。この変更の理由として、総排泄腔原性腫瘍（類基底細胞腫瘍という用語が用いられる場合もある）と移行上皮型腫瘍の両者が現在では非角化型腫瘍とみなされていること、角化型腫瘍と非角化型腫瘍のいずれも似たような自然経過と予後を示すと報告されていること⁶⁵、細胞型が混在することが肛門管扁平上皮癌の組織標本をしばしば特徴づけること、などが挙げられる^{59,65,67}。本ガイドラインでは、肛門管の扁平上皮腫瘍を細胞型によって区別していない。本ガイドラインで取り扱っていない発生頻度の低いその他の肛門管腫瘍には、直腸粘膜や肛門腺の腺癌、小細胞（退形成性）癌、未分化癌、黒色腫などがある⁵⁹。

肛門辺縁の扁平上皮癌は、肛門管のそれよりも分化度が高く角化した大細胞型の癌である場合が多いが⁶⁸、本ガイドラインではこうした癌を細胞型に基づいて特徴づけることは行っていない。肛門辺縁腫瘍は、皮膚付属器（例、毛胞や汗腺）の存在によって肛門管腫瘍と鑑別可能である。しかし、腫瘍が両方の領域に及ぶ場

合があるので、肛門管と肛門辺縁の扁平上皮癌は常に区別できるわけではない。

肛門癌のリンパ流は、肛門部における腫瘍の位置に依存する^{59,63}。肛門周囲皮膚および歯状線よりも遠位の肛門管にある癌は、主に浅鼠径リンパ節に流れる。歯状線部および歯状線よりも近位のリンパ流は、肛門直腸リンパ節、直腸周囲リンパ節、傍脊椎リンパ節、ならびに一部の内腸骨系リンパ節に向かう。さらに近位の癌では、直腸周囲リンパ節および下腸間膜系リンパ節に流れる。したがって、遠位の肛門癌では鼠径リンパ節転移の発生率が高い。ただし、肛門管全体のリンパドレナージ系はそれぞれが分離しているわけではないため、近位の肛門癌でも鼠径リンパ節転移が発生する可能性はある⁵⁹。

College of American Pathologists から、肛門腫瘍の病理学的検査と報告に関するプロトコルが公開されている。最新版は 2012 年 6 月に公開された⁶⁰。

進行度分類

米国がん合同委員会 (AJCC) が作成した肛門管癌の TNM 進行度分類システムの詳細をガイドライン中に示す⁶³。肛門管癌の初回治療に関する最近の推奨には外科的切除が含まれないので、大半の腫瘍では、直接的な検査と組織学的な確定によって決定される原発腫瘍の大きさにより、臨床的進行度が分類される⁶³。腫瘍の生検が必要である。腫瘍の深達度を測定するための直腸超音波検査は、肛門癌の進行度分類には用いない (下記の「臨床像/評価」を参照)。

過去にはガイドラインで肛門辺縁癌の進行度分類に皮膚癌の AJCC の TNM 分類が用いられたことがあり、これは 2 種の癌が類似の生物学的態度を呈するからであった。しかし、皮膚扁平上皮癌の進行

度分類は、AJCC Cancer Staging Manual の最新の追記によって大幅に変更され⁶³、肛門辺縁癌の進行度分類にあまり適さなくなった。さらに、多くの肛門辺縁癌では、肛門管にも病変があるか、あるいは肛門管に高度前癌病変が存在する。保存的な治療 (単純切除) を検討している場合には特に、こうした肛門管の関与を検索することが重要となるが、多くの患者、とりわけ HIV 陽性患者では、治療がかなり不十分となる可能性がある。こうした理由から本ガイドラインでは、肛門管と肛門辺縁のいずれの腫瘍に対しても肛門管の進行度分類を採用している。

肛門癌の予後には、原発腫瘍の大きさとリンパ節転移の有無が関係する¹¹。1999 年から 2006 年までの SEER のデータベースによれば⁶⁹、肛門癌の 50% は診断時点で限局しており、それらの患者における 5 年生存率は 80% であった。診断時に所属リンパ節転移が認められた肛門癌患者は全体の約 29% であり、それらの患者における 5 年生存率は 60% であった。診断時に遠隔転移を認めた患者の割合は 12% で、その 5 年生存率は 30.5% であった⁶⁹。1980 ~ 1996 年に放射線療法を受けた肛門管癌患者 270 例を対象とした後ろ向き研究では、同時性の鼠径リンパ節転移が認められた患者の割合は、T1 または T2 症例で 6.4%、T3 または T4 症例で 16% であった⁷⁰。N2-N3 の癌を有する患者の生存期間にはリンパ節転移の程度よりも T 分類との関連性の方がより強く、T1-T2 症例と T3-T4 症例における 5 年生存率はそれぞれ 72.7% と 39.9% であった。ただし、これは少数例での解析結果である⁷⁰。RTOG 98-11 試験に参加した遠隔転移巣のない肛門癌患者 600 例以上を対象とした最近の解析でも、全生存期間 (OS)、無病生存期間 (DFS)、人工肛門造設術失敗率などの臨床成績に TN 因子が影響

を及ぼすことが明らかになり、T4, N0 例と T3-4, N+例が最も予後不良であった⁷¹。

肛門管癌の進行度分類では、リンパ節分類は転移リンパ節の部位に基づいて行われる。N1 は 1 個以上の直腸周囲リンパ節転移である。N2 は片側の内腸骨リンパ節および/または鼠径リンパ節の転移である。N3 は「直腸周囲リンパ節と鼠径リンパ節」および/または「両側の内腸骨リンパ節」および/または「両側の鼠径リンパ節」への転移である⁶³。しかし、肛門癌の初回治療には一般的に手術が含まれず、臨床評価や放射線学的評価では実際のリンパ節の状態を正確に決定できない場合がある。鼠径リンパ節への転移が疑われるときには、リンパ節の穿刺吸引（FNA）生検を考慮する。腹会陰式直腸切断術（APR）を実施した肛門癌患者の解析では、骨盤リンパ節転移は 0.5cm 未満のものが多く指摘されており⁷²、リンパ節転移の確定における CT および PET を用いたルーチンの放射線学的評価は信頼性が低いことがあると示唆されている（下記の「臨床像/評価」で詳細に考察している）。

予後因子

RTOG 98-11 試験のデータを用いた多変量解析により、5-FU と放射線療法に加えてマイトマイシンとシスプラチンのどちらかによる治療を受けた肛門癌患者では、男性であることとリンパ節転移陽性であることが無病生存期間（DFS）についての独立した予後因子であることが明らかにされた⁷³。男性であること、リンパ節転移陽性、5cm を超える腫瘍の大きさが、OS の短縮を独立して予測していた。さらに同試験の二次解析では、腫瘍径が人工肛門造設率と人工肛門造設までの時間に対する予後因子であることも示された⁷⁴。これらの結果は、EORTC 22861 試験での過去の解析において、男性であること、リンパ節転移、

皮膚の潰瘍形成が生存期間の短縮および局所制御率の低下に対する予後因子として示されたことと一致している⁷⁵。同様に、ACT I 試験のデータを用いた最近の多変量解析でも、リンパ節転移陽性であることと男性であることが、局所再発率および肛門癌死亡率の上昇と OS の短縮に対する予後因子であることが示されている⁷⁶。

最近のデータから、肛門癌患者では HPV および/または p16 陽性が OS 改善の予後因子であることが示唆されている^{77,78}。143 個の腫瘍検体を調査した後ろ向き研究において、p16 陽性は OS に関する独立した予後因子であった（HR 0.07 ; 95%CI 0.01~0.61 ; P=0.016）⁷⁸。95 例の患者を対象とした別の研究でも同様の結果が明らかにされた⁷⁷。

肛門癌の管理

臨床像/評価

肛門癌患者の約 45%には直腸の出血、約 30%には疼痛または直腸腫瘍感がみられる¹¹。まず生検によって扁平上皮癌の確定を行うべきであるとする NCCN 肛門癌ガイドライン委員会が推奨する臨床評価法は、肛門管癌の場合と肛門辺縁癌の場合で非常に類似している。

当委員会は、入念な直腸指診、肛門鏡検査、鼠径リンパ節の触診を含めた徹底的な診察/評価と、臨床的または放射線学的な検査で腫大が認められたリンパ節の FNA 生検および/または切除生検の施行を推奨する。骨盤 CT または MRI による骨盤リンパ節の評価も推奨される。これらの検査により、他の腹部/骨盤内臓器への腫瘍の進展に関する情報も得られる。ただし、T 分類の評価は主に身体診察を通じて行う。さらに播種性転移の可能性を評価するために、腹部 CT が推奨される。肛門領域の静脈は全身循環につながる静脈網の一部であるため⁵⁹、胸部 CT にて肺転移を評価する。HIV 陽性患者では肛門癌のリスクが高い

と報告されているため、HIV 検査および CD4 値の測定が勧められている¹³。肛門癌と HPV の関連から、女性患者には子宮頸癌スクリーニングを含む婦人科検査が勧められている⁹。

治療前に進行度分類を確からしくするために、PET/CT を考慮してもよい。PET/CT は、たとえ CT でリンパ節の大きさが正常の肛門管癌患者であっても、骨盤リンパ節の評価に有用であると報告されている⁷⁹⁻⁸⁴。7 つの後ろ向き研究と 5 つの前向き研究を対象とした系統的レビューとメタアナリシスでは、PET/CT によるリンパ節転移の感度および特異度の推定値が統合解析により算出され、それぞれ 56% (95% CI 45~67%) および 90% (95% CI 86~93%) であった⁸⁰。別の系統的レビューとメタアナリシスでは、PET/CT により 28% の患者でリンパ節の評価結果に変更がみられ、約半数で進行度が上方修正され、約半数で下方修正されていた⁸⁵。当委員会は PET/CT を診断用 CT の代替法とはみなしていない。さらに当委員会は、進行度分類における PET/CT のルーチン使用についてはまだ確証が得られていないとしている。

遠隔転移巢のない肛門癌の初回治療

過去には、浸潤性の肛門癌の患者には腹会陰式直腸切断術による治療がルーチンに行われていたが、局所再発率が高く、5 年生存率はわずか 40% から 70% で、永久的人工肛門に伴う合併症もかなりのものであった¹¹。1974 年に Nigro らは術前に 5-フルオロウラシル (5-FU) をベースにマイトマイシンかポルフィロマイシンを含む化学療法と放射線療法の同時併用 (化学放射線同時併用療法) を受けた肛門癌患者の一部で腫瘍の完全退縮を認め、手術や永久的人工肛門造設を行わなくても肛門癌を根治できることを示した⁸⁶。この結論は、その後に行われた同様のレジメン、種々の用量・線量での化学放射線療法を用いた非ランダム化試験でも支持された^{87,88}。化学放射線療法の有効性と

安全性を評価したランダム化試験は、肛門癌治療におけるこの併用療法を支持している¹⁴。肛門癌患者を対象とした複数の臨床試験をまとめた要約が発表されており^{89,90}、いくつかの重要な試験については以下で考察している。

化学療法

EORTC の第 III 相試験において、肛門癌の治療として化学放射線療法 (5-FU+マイトマイシン) と放射線療法単独が比較された。その結果、化学放射線療法群における 5 年時の局所制御率が 18% 高く、人工肛門なしで過ごせる期間が 32% 長いことが示された⁷⁵。United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) のランダム化 ACT I 試験では、3 年時の OS には有意差はみられなかったものの、5-FU とマイトマイシンを用いた化学放射線療法は放射線単独よりも局所制御の有効性が高いことが確認された (相対リスク 0.54、95% CI 0.42~0.69、 $P < 0.0001$)⁹¹。これらの患者の追跡研究が最近発表され、化学放射線療法の明らかな有益性は 13 年後まで持続し、OS の延長効果も維持されることが実証された⁹²。生存期間の中央値は放射線療法群で 5.4 年、化学放射線療法群で 7.6 年であった。肛門癌による死亡リスクも低下していた (HR=0.67、95% CI 0.51-0.88、 $P=0.004$)。

少数の試験において、肛門癌に対する化学放射線療法レジメンに含まれる個々の化学療法剤の有効性と安全性が検討されている^{73,93,94}。Intergroup による第 III 相試験では、5-FU とマイトマイシンを併用した化学放射線療法を受けた患者で、5-FU 単独の化学放射線療法を受けた患者と比べて人工肛門造設率が低く (9% 対 22%、 $P=0.002$)、4 年無病生存率は高くなったことから (73% 対 51%、 $P=0.0003$)、肛門癌治療においてマイトマイシンが化学放射線療法の重要な構成要素であることが示された⁹⁴。しかしながら、再発例に対し追加の化学放射線療法

法または腹会陰式直腸切断術による治療が可能であることを反映して、4年OS率は両群間で等しかった。

カペシタビンは、フッ化ピリミジン系の経口プロドラッグで、結腸癌および直腸癌の治療では5-FUの代替薬として受け入れられている⁹⁵⁻⁹⁸。そのためカペシタビンは、遠隔転移巣のない肛門癌に対する化学放射線療法レジメンにおける5-FUの代替薬として評価されている⁹⁹⁻¹⁰²。後ろ向き研究において、カペシタビン投与を受けた患者58例と5-FU持続静注を受けた患者47例が比較された。両群とも同時にマイトマイシンの投与と放射線療法も受けていた¹⁰¹。これらの2群間では、臨床的な完全奏効率、3年局所制御率、3年OS率、人工肛門回避生存率のいずれにも有意差は認められなかった。別の後ろ向き研究では、カペシタビンの投与を受けた患者27例と5-FU持続静注を受けた患者62例が比較された。他の研究と同様に、両群とも同時にマイトマイシンの投与と放射線療法を受けていた¹⁰⁰。Grade 3/4の血液毒性がカペシタビン群で有意に少なかったが、腫瘍に関する転帰は報告されなかった。第II相試験では、カペシタビンおよびマイトマイシンの併用化学放射線療法は安全で、限局性肛門癌患者における6ヵ月時の局所制御率が86% (95%CI 0.72~0.94)であったことが示された¹⁰³。このレジメンについてはデータが限られているが、当委員会は、Stage I~IIIの肛門癌ではマイトマイシン/5-FU+放射線療法の代替法としてマイトマイシン/カペシタビン+放射線療法を推奨する。

5-FUの代替薬としてのシスプラチンの評価が第II相試験で行われ、その結果、シスプラチンを含む化学放射線療法と5-FUを含む化学放射線療法が局所進行肛門癌の治療法として同等である可能性が示唆された⁹³。

マイトマイシンの代わりにシスプラチンを使用する治療法の有効性も検討されている。第III相試験であるUK ACT-II試験では、シスプラチ

ンとマイトマイシンが比較され、さらに化学放射線療法の終了後に維持化学療法を追加した場合の効果も検討された。ACT-II試験は肛門癌患者を対象とした過去最大の試験であり、その結果は最近発表された¹⁰⁴。この試験では、新規に診断された900名を超える肛門癌患者が、初回治療において放射線療法に加え、5-FU/マイトマイシンか5-FU/シスプラチンのいずれかにランダムに割り付けられた。両群とも連続して50.4Gyの照射を行い（すなわち、治療を休止せずに）、さらに両群の患者を2サイクルの5-FUとシスプラチンによる維持療法を行う群と行わない群にランダムに割り付けた。中央値で5.1年間追跡した時点で、いずれの群も主要評価項目である完全奏効率に差はなく、維持療法の有無による比較でも主要評価項目の無増悪生存に差はなかった。さらに、副次評価項目である人工肛門造設は、化学放射線療法を構成する化学療法剤による差はなかった。こうした結果から、肛門癌患者では化学放射線療法でマイトマイシンの代わりにシスプラチンを用いても完全奏効率には影響は生じず、維持療法を施行しても化学放射線療法による初回治療後の再発率は低下しないことが示された。

遠隔転移巣のない肛門癌に対するマイトマイシンの代替薬としてのシスプラチンの使用については、ランダム化第III相試験であるIntergroup RTOG 98-11試験でも評価が行われた。ここでは導入化学療法の役割も評価された。この試験では、682例が1) 5-FUとシスプラチンによる導入療法2サイクルに続いて5-FU+シスプラチンによる化学放射線同時併用療法を受ける群と、2) 5-FU+マイトマイシンによる化学放射線同時併用療法を受ける群にランダムに割り付けられた^{73,105}。主要評価項目の5年無病生存率に有意差がみられ、マイトマイシン群の方が良好であった(57.8%対67.8%、 $P=0.006$)¹⁰⁵。5年OS率もマイトマイシン群で有意に良好であった(70.7%対78.3%、 $P=0.026$)¹⁰⁵。さらに、人工肛門回避5年生存率(5-year colostomy-free survival)にも統計学的

に有意な傾向がみられ（65.0%対 71.9%、 $P=0.05$ ）、この指標もマイトマイシン群の方が良好であった。RTOG 98-11 試験の2つの治療群は、化学放射線同時併用療法での薬剤がシスプラチンかマイトマイシンかという点に加えて、シスプラチン使用群では導入化学療法が施行されたという点でも差があるため、上記の差がシスプラチンをマイトマイシンに変更したことに起因するのか、導入化学療法を施行したことに起因するのかを識別するのが困難である^{89,106}。しかしながら、ACT II 試験によってこれら2つの化学放射線療法レジメンの同等性が実証されていることから、RTOG 98-11の結果は導入化学療法がおそらく有益でないことを示唆したものであるとの見解もある¹⁰⁷。

ACCORD 03の結果も化学放射線療法の前に施行する化学療法が有益でないことを示唆している¹⁰⁸。この試験では、局所進行肛門癌の患者が5-FU/シスプラチンによる導入療法に続いて化学放射線療法を受ける群と、導入療法を受けずに化学放射線療法を受ける群にランダムに割り付けられた（さらにブースト照射の有無についてもランダム化された）。完全奏効率、部分奏効率、人工肛門回避3年生存率、局所制御率、無イベント生存率、3年OS率に差はみられなかった。最近になってACCORD 03試験の最終解析が発表された¹⁰⁹。中央値で50ヵ月間の追跡が行われたが、導入化学療法（またはブースト照射）の優越性は観察されず、過去の研究結果と一致していた。ランダム化試験の系統的レビューでも、1コースの導入化学療法に有益性が認められなかった¹¹⁰。

しかしながら、最近実施された後ろ向き解析では、化学放射線療法前の導入化学療法がT4の肛門癌という一部の集団に対して有益である可能性が示唆されている¹¹¹。5-FU/シスプラチンによる導入療法を受けたT4患者では、これを受けなかった患者と比べて、人工肛門回避5年生存率が有意に良好であった（100%対38±16.4%、 $P=0.0006$ ）。

5-FU+マイトマイシンC+シスプラチンの併用療法も第II相試験で検討されているが、毒性が強すぎる事が判明している¹¹²。さらに、限局性肛門癌の治療として放射線療法を併用したカペシタビン/オキサリプラチンの安全性および有効性を評価する試験が完了しているが、最終結果はまだ報告されていない（clinicaltrials.gov NCT00093379）。この試験の予備調査結果は有望なようである¹¹³。

セツキシマブは上皮成長因子受容体（EGFR）阻害薬であり、その抗腫瘍活性は野生型KRASの有無に依存する¹¹⁴。肛門癌ではKRAS変異は非常にまれのため^{115,116}、セツキシマブなどのEGFR阻害薬の使用は有望な研究対象とみなされるようになった。2012年には、第II相ECOG 3205試験とAIDS Malignancy Consortium 045試験の結果が報告された¹¹⁷。これらの試験では、免疫機能が正常な肛門扁平上皮癌患者（E3205）とHIV陽性の肛門扁平上皮癌患者（AMC045）を対象として、セツキシマブ+シスプラチン/5-FUと放射線療法の安全性および有効性が評価された。主要評価項目である3年局所再発率の低下を評価するには被験者の更なる追加と追跡が必要であるが、これらの試験での予備的な検討の結果、毒性は許容可能であり、免疫正常者とHIV陽性患者における2年の無増悪生存率がそれぞれ92%（95%CI 81~100%）と80%（95%CI 61~90%）という有望な結果が得られている¹¹⁷。しかしながら、第II相試験であるACCORD 16試験では、シスプラチン/5-FUおよびセツキシマブによる化学放射線療法を施行したときの奏効率を評価するようデザインされたが、重篤な有害事象の発生率が極めて高かったため、早期に中止された¹¹⁸。ACCORD 16試験で評価可能となった患者15例における4年DFS率は53%（95%CI 28~79）で、計画された治療を完了した5例中2例で局所再発がみられた¹¹⁹。セツキシマブを5-フルオロウラシル、シスプラチンおよび放射線療法と併用した第I相試験でも、毒性の発生率が高いことが示された

¹²⁰。E3205 試験と AMC045 試験の長期成績は、2016 年の ASCO Annual Meeting で発表される予定である（ClinicalTrials.gov 識別コード：NCT00316888 および NCT00324415）。

放射線療法

肛門癌に対する放射線療法の至適線量と至適スケジュールが検討されており、多数の非ランダム化試験で評価されている。進行度の低い（T1 または Tis）肛門管癌患者を対象とした試験では、Tis は 40～50Gy、T1 は 50～60Gy で治療され、大半の患者で効果がみられた¹²¹。大部分の患者が Stage II/III の肛門管癌であった別の試験では、放射線療法の線量が 50Gy を上回った患者はそれよりも少ない線量を照射された患者よりも高い局所制御率を示した（86.5%対 34%、P=0.012）¹²²。T3、T4 またはリンパ節転移陽性の患者を対象とした 3 つ目の試験では、線量 54Gy 以上の放射線療法をあまり中断せずに（60 日未満で）実施した場合に、局所制御率の上昇がみられた¹²³。線量をさらに増やした場合の効果については、ACCORD-03 試験において人工肛門回避 3 年生存率を主要評価項目として評価された¹⁰⁸。線量増加による有効性は認められなかった。これらの結果は、かなり前に実施された RTOG 92-08 試験の結果¹²⁴と一致しており、肛門癌の患者には 59Gy を超える増量は有効でないことを示唆している。

治療の中断は、計画されたものであっても、治療関連毒性により必要となったものでも、治療の有効性を損なう恐れがある⁸³。第 II 相試験である RTOG 92-08 試験では、肛門癌患者の化学放射線療法実施時に 2 週間の治療休止期を計画的に設けたところ、重度の皮膚毒性の際にのみ治療を休止した患者と比較して、局所再発率は上昇し、人工肛門回避生存率は低下したが¹²⁵、この試験は特定の比較を行うようには設計されていなかった。さらに、ACT-II 試験では計画的な治療休止期を

設けなかったことが、同試験で観察された高い人工肛門回避生存率に少なくとも部分的には寄与していたと考えられた（3 年で 74%）¹⁰⁴。その他の試験も化学放射線療法をより短い期間で行うことの有益性を支持する結果であったが¹²⁶⁻¹²⁸、化学放射線療法関連毒性はごく普通にみられ、化学放射線療法実施中には 80%に及ぶ患者で治療休止が必要となる¹²⁸。例えば、肛門癌に対する初回化学放射線療法として 30Gy を 3 週間で照射した患者の 1/3 に急性の直腸肛門炎と会陰部皮膚炎が生じると報告されており、これは 54～60Gy を 6～7 週間で照射する場合には患者の 1/2～2/3 に増加する⁵⁹。

化学放射線療法の晩期副作用として報告されているものには、便意切迫と頻便、会陰部の慢性皮膚炎、性交時疼、性交不能などがある^{129,130}。一部の症例では、肛門の潰瘍、狭窄、壊死といった重度の晩期合併症によって人工肛門造設を伴う手術が必要となることがある¹³⁰。さらに、SEER 登録のデータを用いた後ろ向きコホート研究からは、肛門癌に対して放射線療法を受けた高齢女性は、受けなかった高齢女性よりも、骨盤骨折のリスクが 3 倍高くなること示された¹³¹。

放射線照射技術の進歩によって、毒性を軽減できることを示唆する文献が増えている^{83,132-142}。強度変調放射線療法（IMRT）は、標的体積に合わせた精細な線量分布によって正常組織の被曝を抑制する¹⁴¹。複数のパイロット試験で、IMRT の使用によって局所制御を維持しつつ毒性を緩和できることが示された。例えば、5-FU/マイトマイシン化学療法と IMRT を同時併用した肛門癌患者 53 名を対象とした多施設試験と、従来の 3-D 放射線療法を用いた RTOG 98-11 ランダム化試験の 5-FU/マイトマイシン群と比較したクロス研究比較では、Grade 3/4 の皮膚毒性発生率は IMRT で治療された患者では 38%と 0%、従来の放射線療法を受けた患者では 43%と 5%であった^{73,141}。症例が少なく追跡期間が短いため、これらの比較から導き出される結論には限界があ

るものの、IMRT による治療効果の低下や局所制御率の低下は観察されなかった。IMRT と従来の放射線療法を比較したある後ろ向き研究では、IMRT の方が毒性が低く、3 年 OS 率、局所制御率および無増悪生存率について良好な有効性が認められた¹⁴³。より大規模な後ろ向き研究では、IMRT を受けた患者と三次元原体照射療法を受けた患者で比較が行われ、IMRT 群の方が N 病期の平均が高かったにもかかわらず、2 年時の局所無再発生存率、無遠隔転移生存率、人工肛門回避生存率、OS 率に有意差は認められなかった¹⁴⁴。

肛門癌を対象として IMRT の評価を行った前向き試験は、dose painting IMRT の第 II 相試験として実施された RTOG 0529 試験のみである。この試験では、従来の放射線療法が施行された RTOG 98-11 試験の化学放射線療法+5-FU+マイトマイシン群との比較で、泌尿生殖器と消化管を併せた Grade 2 以上の急性有害事象が 15%以上減少するという主要評価項目の基準が満たされなかった¹⁴⁵。評価可能であった 52 例における泌尿生殖器と消化管を併せた Grade 2 以上の急性有害事象発生率は 77%であり、RTOG 98-11 試験での発生率も 77%であった。しかしながら、Grade 2 以上の血液関連有害事象（73%対 85%、 $P=0.032$ ）、Grade 3 以上の消化管関連有害事象（21%対 36%、 $P=0.008$ ）、Grade 3 以上の皮膚関連有害事象（23%対 49%、 $P < 0.0001$ ）に有意な減少が認められた。今後、臨床転帰が報告される予定であり、高度の原体照射に伴う辺縁部での過少照射（marginal miss）のリスクがあることから、その結果には強い関心が寄せられている¹⁴⁵。

放射線療法の線量に関する推奨は、RTOG 98-11 試験で採用された多門照射法に従っている⁷³。治療計画には PET/CT を考慮すべきである¹⁴⁶。全例に対して 45Gy 以上の線量で原発巣への照射を行うべきである。骨盤、肛門、会陰および鼠径リンパ節に対する推奨初回線量は 30.6Gy であり、大腿骨頭への照射量を低減するよう努めるべきである。また、

30.6Gy の照射後に照射野の上縁部を、36Gy の照射後に転移陰性の鼠径リンパ節を照射野から外すことが推奨される。多門照射ではなく前後対向（AP-PA）照射による治療を受けた患者では、後方からの照射野に合わせて前方から電子線の追加照射を行って、外側鼠径リンパ節領域に 36Gy 以上が照射されるようにすべきである。臨床診断による進行度がリンパ節転移陽性または T2-T4 の患者には、さらに 9~14Gy の追加照射を行うべきである。当委員会では、肛門癌の治療には三次元原体放射線療法よりも IMRT の方が望ましいという見解でコンセンサスを得ている¹⁴⁷。ただし、marginal miss による局所制御率の低下を回避するため、IMRT の施行時には高度の専門知識と慎重な標的設定が求められる⁸³。RTOG-0529 試験で採用された肛門癌の臨床標的体積については詳細な記載がある¹⁴⁷。RTOG による輪郭設定の詳細については、http://atc.wustl.edu/protocols/rtog-closed/0529/ANAL_Ca_CTVs_5-21-07_Final.pdfと <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/Anorectal.aspx> も参照のこと。

HIV/AIDS 患者における肛門癌の治療

前述のように（「危険因子」を参照）、HIV/AIDS 患者は肛門癌のリスクが高いとされている^{13,14,148,149}。肛門癌を化学放射線療法で治療した HIV/AIDS 患者の治療成績を評価した試験の大半は後ろ向き研究であるが¹⁴、肛門癌を初発症状とする HIV/AIDS 患者（特に CD4 数 $\geq 200/\text{mm}^3$ の者）を HIV 陰性患者と同じレジメンで治療できることがエビデンスから示されている^{150,151}。

HIV 陽性の肛門癌患者での治療成績に関するエビデンスは、大半が後ろ向きの比較研究から得られたものであるが、そのうちいくつかでは HIV 陽性群の転帰が比較的不良であることが示された^{152,153}。例えば、

HIV 陽性の肛門管癌患者 40 名と HIV 陰性の肛門管癌患者 81 名を対象とした最近のコホート比較では、3 年局所再発率は HIV 陽性群で 4 倍高く（62%対 13%）、重度の急性皮膚毒性の発生率も HIV 感染患者で有意に高いことが示された¹⁵³。しかしながら、この研究では完全奏効率と 5 年 OS 率には群間差が認められなかった。一方で、大半の研究では HIV 陽性集団と HIV 陰性集団で治療成績は同程度であると示されている¹⁵⁴⁻¹⁵⁶。1998 年から 2004 年までに肛門の扁平上皮癌と診断された退役軍人 1,184 名（うち 15%が HIV 検査陽性）を対象とした後ろ向きコホート研究では、HIV 感染陽性群と HIV 検査陰性群との比較で、受けた治療内容と 2 年生存率に差がみられなかった¹⁵⁴。免疫正常患者 19 名と免疫不全患者 17 名（HIV 陽性患者 14 名）を含む 36 名の連続する肛門癌患者を対象とした別の研究では、化学放射線療法の有効性および毒性に差は認められなかった¹⁵⁵。癌患者約 200 万人（そのうち 6,459 名が HIV 感染者）を対象とした最近の集団ベース研究では、HIV 陽性患者に肛門癌特異的死亡率の上昇は認められなかった¹⁵⁷。

HAART のコンプライアンスが良好になるほど、肛門癌に対する化学放射線療法後の治療成績が改善するのかは不明である^{14,158,159}。活動性の HIV/AIDS 関連合併症または合併症の既往を有する患者（例、悪性腫瘍、日和見感染症）は、標準用量療法に耐えられず、用量調節を要する場合がある。

肛門管癌の初回治療の推奨

現時点では、遠隔転移巢のない肛門管癌の初回治療として推奨されるのは化学放射線同時併用療法である。具体的には、マイトマイシンおよび 5-FU またはマイトマイシンおよびカペシタビンの投与を放射線療法と同時に行う^{73,100-102}。大半の試験では、5-FU は放射線療法の 1 週目および 5 週目に 96~120 時間かけて持続静注し、マイトマイシンは一般的に 5-

FU の投与の 1 日目または 2 日目に急速静注している⁵⁹。カペシタビンは 4 または 6 週間にわたって月曜日から金曜日まで経口投与し、マイトマイシンを急速静注するとともに、放射線療法を同時併用する^{100,102}。

放射線療法は有意な副作用を伴う。患者には不妊症のリスクに関するカウンセリングを受けさせ、治療の開始前に精子、卵母細胞、卵子または卵巣組織の保存に関する情報を提供すべきである。さらに女性患者には、腔ダイレーターの使用を考慮し、腔狭窄の症状について指導すべきである。

肛門辺縁癌の初回治療の推奨

肛門辺縁癌は、臨床的進行度に応じて局所切除または化学放射線療法のいずれかで治療できる。T1、N0 の高分化肛門辺縁癌患者の初回治療は、十分な切除断端を確保した局所切除である。ASCRS は、十分な切除断端を 1cm と定義している⁴¹。切除断端が十分でない場合に望ましい治療選択肢は再切除である。切除断端が不十分な場合の代替治療選択肢としては、局所放射線療法単独または局所放射線療法と 5-FU 持続静注またはカペシタビンをベースとした化学療法の併用も考慮される。上記以外の進行度を示す肛門辺縁癌に対する治療選択肢は、肛門管癌の場合と同じである（前記を参照）¹⁶⁰。

遠隔転移巢を伴う肛門癌の治療

肛門癌の骨盤外転移の好発部位としては、肝、肺、骨盤外リンパ節が報告されている¹⁶¹。肛門癌はまれな癌であり、さらに骨盤外転移を来す肛門癌患者は全体の 10~20%に過ぎないことから¹⁶¹、この患者集団に関するデータは限られている。それでも、フッ化ピリミジン系薬剤をベースとしたレジメンにシスプラチンを追加する化学療法が遠隔転移巢のある肛門癌患者にいくらか有益であることを示すエビデンスが存在する¹⁶⁰⁻¹⁶⁴。一方、転移巢の切除を支持するエビデンスは存在しない。

遠隔転移を来した患者での治療法の選択は個別化すべきであるが、転移例に対する治療法はシスプラチンベースの化学療法となるのが通常である¹⁶⁰。他のレジメンの有効性も評価されている^{165,166}。臨床試験への参加も選択肢の1つである。例えば、第II相国際多施設共同試験であるInterAACT試験（clinicaltrials.gov NCT02051868）では、肛門扁平上皮癌の切除不能局所再発例または遠隔転移例を対象として、シスプラチン+5-FUとカルボプラチン+パクリタキセルが比較されている。大きな原発巣によって症状が引き起こされている転移例には、症状緩和を目的とした放射線療法（プラチナ製剤を併用した5-FUまたはカペシタビンをベースとする化学療法とともに施行するのが最良）で局所制御を得ることも可能である¹⁴⁶。シスプラチンベースの化学療法が奏効しない場合、ほかに有効性が示されているレジメンはない。

初回治療後のフォローアップとサーベイランス

遠隔転移のない肛門癌の初回治療後に施行すべきサーベイランスとフォローアップ治療に関する推奨事項は、肛門辺縁癌と肛門管癌とで同一である。化学放射線療法の終了後8週から12週の間、直腸指診による再評価を行う。再評価後に、完全寛解、不変または進行のいずれかに分類する。病勢が不変で進行所見が認められない患者については、綿密なフォローアップ（4週間）によって、更なる退縮がみられないか経過を観察してもよい。

National Cancer Research InstituteのACT II試験では、複数の化学放射線療法レジメンが比較されたものの、OS率や無増悪生存率に差は認められなかった¹⁶⁷。興味深いことに、この試験に参加した患者のうち29%では11週の時点では完全奏効は得られていなかったが、26週までに完全奏効が得られていた。当委員会は以上の結果に基づき、臨床的に完全奏効が得られず不変と判定された肛門癌患者には、放射線

療法および化学療法の終了後は、途中で進行所見が認められない限り最長6ヵ月間の経過観察が適切となる可能性があると考えている。不変と判定された患者についても、治療後26週の時点でも腫瘍の退縮が続いている場合があり、それにより腹会陰式直腸切断術を回避できる可能性がある。生検により癌の進行が確認された場合は、強力な追加治療の適応となる（下記の「局所進行または再発肛門癌の治療」を参照）。

進行の臨床評価には組織学的な確認が必要であるが、生検で立証しなくても臨床的に癌の所見がなければ完全寛解に達したと分類できる。当委員会は、こうした患者に対して、直腸指診、肛門鏡検査、鼠径リンパ節の触診といった評価を3~6ヵ月毎に5年間行うことを推奨する。緩徐な退縮がみられた患者と当初から局所進行（T3/T4）またはリンパ節転移を来していた患者には、胸部、腹部および骨盤の画像検査を年1回の頻度で3年間行うことが推奨される。

局所進行または再発肛門癌の治療

肛門癌の初回治療に化学放射線療法は有効であるものの、局所再発率は10~30%に上ると報告されている^{168,169}。化学放射線療法後の高い再発率と関連する肛門癌の特徴として、T進行度やN進行度が高いことが挙げられる（前記の「予後因子」の節も参照）¹⁷⁰。

直腸指診で進行所見が認められた場合は、生検を行った後、CTおよび/またはPETによる進行度の再評価を行うべきである。生検で局所進行が確認された場合は、腹会陰式直腸切断術と人工肛門造設術による根治手術の適応となる¹⁶⁹。

最近実施された複数施設の後ろ向きコホート研究では、1995～2003年に放射線療法または化学放射線療法による治療を受けた肛門癌患者235人を対象として、原因別の人工肛門造設率が調査された¹⁷¹。腫瘍および治療を原因とした人工肛門造設の5年累積発生率は、それぞれ26% (95%CI 21～32%)と8% (95%CI 5～12%)であった。腫瘍の大きさ(6cm超)は腫瘍特異的な人工肛門造設の危険因子であり、放射線療法施行前の局所切除は治療法特異的な人工肛門造設の危険因子であった。ただし、これらの患者が受けた化学療法と放射線療法は比較的古いレジメンによるものであり、人工肛門造設率が高かった理由はこの事実からも説明できることに注意する必要がある¹⁷²。

肛門癌に対して腹会陰式直腸切断術を受けた患者を25例以上含む研究では、39～64%の5年生存率が観察されている^{168,169,173-175}。これらの研究の一部では、高い合併症発生率が報告された。腹会陰式直腸切断術後の予後不良に関連する因子としては、初診時のリンパ節転移陽性と原発巣に対する放射線療法の線量が55Gy未満であることなどが挙げられる¹⁶⁹。

放射線療法に続いて腹会陰式直腸切断術を受ける患者では、腹直筋皮弁再建を用いた会陰創閉鎖が会陰創の合併症の減少につながることを示されている¹⁷⁶。したがって、この領域に対して大量の放射線照射を受けた患者では、筋弁による会陰再建を考慮すべきである。

腹会陰式直腸切断術と同時に術中放射線療法(IORT)が施行された14例の医療記録による最近の後ろ向き解析では、IORTによって局所制御率の改善や生存期間の延長が得られる可能性は低いことが明らかにされた¹⁷⁷。したがって、肛門癌の再発例に対する手術時のIORTは推奨されない。

鼠径リンパ節郭清はその領域に再発が生じたときにのみ行い、再発が鼠径リンパ節に限局している症例では腹会陰式直腸切断術を行わずに鼠径リンパ節郭清を施行することもできる。鼠径リンパ節転移を有し腹会陰式直腸切断術を受けていない患者では、過去に鼠径部への放射線療法が行われていなければ、化学療法併用または非併用の鼠径部への放射線療法を検討できる。

切除後のフォローアップとサーベイランス

APRを受けた患者には、リンパ節転移の臨床評価(鼠径リンパ節の触診)を含めた再評価を3～6ヵ月毎の間隔で5年間にわたり行うべきである。さらに、胸部、腹部および骨盤部の画像検査を年1回の頻度で3年間行うことが推奨される。1996年から2009年までにAPRを受けた肛門管癌患者105例を対象とした後ろ向き研究では、APR施行後の全再発率が43%であった¹⁷⁸。T3/4または切除断端陽性の患者では、再発の可能性がより高かった。APR施行後の5年生存率は60～64%と報告されている^{178,179}。

要約

NCCN 肛門癌ガイドライン委員会は、肛門癌患者の治療には消化器病学、腫瘍内科学、腫瘍外科学、放射線腫瘍学、放射線学などを専門とする医師による集学的アプローチが必要であると考えている。肛門辺縁癌および肛門管癌に推奨される初回治療は極めて類似しており、大半の症例では、5-FU 持続静注/マイトマイシンをベースとする化学放射線療法とカペシタビン/マイトマイシンをベースとする化学放射線療法が挙げられる。例外は小さな高分化型の肛門辺縁病変であり、これは切除断端陰性となる局所切除のみで治療できる。根治目的の追加治療が可能であることから、すべての肛門癌患者に継続的な臨床評価が推奨される。初回治療後の生検で局所の進行所見が確定した患者には

腹会陰式直腸切断術行うべきである。癌の完全寛解後に局所再発した患者は、鼠径リンパ節転移の臨床所見があれば鼠径リンパ節郭清を伴う腹会陰式直腸切断術で治療するべきである。また、完全寛解後に鼠径リンパ節に再発が認められた患者は鼠径リンパ節郭清で治療することができ、過去に鼠径部への放射線療法が行われていない場合には化学療法併用または非併用の放射線療法も考慮する。骨盤外転移の所見がある患者は、シスプラチンをベースとする化学療法で治療するか、臨床試験に登録すべきである。当委員会は、標準または受け入れられている治療法よりも臨床試験による治療を優先するという考え方を支持している。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>.
2. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:175-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297039>.
3. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101:281-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241824>.
4. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, et al. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31:1569-1575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509304>.
5. Shiels MS, Kreimer AR, Coghill AE, et al. Anal cancer incidence in the United States, 1977-2011: distinct patterns by histology and behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1548-1556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26224796>.
6. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2014;111:330-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947004>.
7. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed April 26, 2016.
8. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241823>.
9. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1350-1358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9358129>.
10. Jimenez W, Paszat L, Kupets R, et al. Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed with anal cancer in the province of Ontario. *Gynecol Oncol* 2009;114:395-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501390>.
11. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792-800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717015>.
12. Sunesen KG, Norgaard M, Thorlacius-Ussing O, Laurberg S. Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. *Int J Cancer* 2010;127:675-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960431>.
13. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1500-1510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995805>.
14. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist* 2007;12:524-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522240>.
15. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:1626-1636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115209>.
16. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial

lesions. Int J Cancer 2009;124:2375-2383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189402>.

17. Ouhoumane N, Steben M, Coutlee F, et al. Squamous anal cancer: patient characteristics and HPV type distribution. Cancer Epidemiol 2013;37:807-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139594>.

18. Steinau M, Unger ER, Hernandez BY, et al. Human papillomavirus prevalence in invasive anal cancers in the United States before vaccine introduction. J Low Genit Tract Dis 2013;17:397-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609590>.

19. Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61:258-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513527>.

20. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. J Infect Dis 1998;177:361-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9466522>.

21. Patel HS, Silver AR, Northover JM. Anal cancer in renal transplant patients. Int J Colorectal Dis 2007;22:1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16133005>.

22. 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;148:728-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490686>.

23. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. Clin Infect Dis 2012;54:1026-1034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291097>.

24. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. J Clin Oncol 2012;30:4360-4366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091098>.

25. Berry JM, Jay N, Cranston RD, et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. Int J Cancer 2014;134:1147-1155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934991>.

26. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Br J Surg 2005;92:1133-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044425>.

27. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, et al. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. ANZ J Surg 2006;76:715-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916390>.

28. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, et al. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Dis Colon Rectum 2009;52:239-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279418>.

29. Jay N. Elements of an anal dysplasia screening program. J Assoc Nurses AIDS Care 2011;22:465-477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035526>.

30. Fuchs W, Wieland U, Skaletz-Rorowski A, et al. The male ScreenING Study: prevalence of HPV-related genital and anal lesions in an urban cohort of HIV-positive men in Germany. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26833895>.

31. Jin F, Grulich AE, Poynten IM, et al. The performance of anal cytology as a screening test for anal HSILs in homosexual men.

Cancer Cytopathol 2016. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26915346>.

32. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:487-500. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445259>.

33. Schofield AM, Sadler L, Nelson L, et al. A prospective study of anal cancer screening in HIV positive and negative men who have sex with men; results of Analogy. *AIDS* 2016. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26836788>.

34. Barroso LF. Anal cancer screening. *Lancet Oncol* 2012;13:e278-279; author reply e280. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748260>.

35. Goldstone SE, Johnstone AA, Moshier EL. Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. *Dis Colon Rectum* 2014;57:316-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509453>.

36. Palefsky J, Berry JM, Jay N. Anal cancer screening. *Lancet Oncol* 2012;13:e279-280; author reply e280. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748261>.

37. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:126-133. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461117>.

38. Roark R. The need for anal dysplasia screening and treatment programs for HIV-infected men who have sex with men: a review of the literature. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2011;22:433-443. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035523>.

39. Scholefield JH, Harris D, Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. *Colorectal Dis* 2011;13 Suppl 1:3-10.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251167>.

40. Wentzensen N. Screening for anal cancer: endpoints needed. *Lancet Oncol* 2012;13:438-440. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445258>.

41. Steele SR, Varma MG, Melton GB, et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2012;55:735-749.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706125>.

42. Ong JJ, Chen M, Grulich AE, Fairley CK. Regional and national guideline recommendations for digital ano-rectal examination as a means for anal cancer screening in HIV positive men who have sex with men: a systematic review. *BMC Cancer* 2014;14:557. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081485>.

43. Alam NN, White DA, Narang SK, et al. Systematic review of guidelines for the assessment and management of high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN II/III). *Colorectal Dis* 2016;18:135-146.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559167>.

44. Hartschuh W, Breitkopf C, Lenhard B, et al. S1 guideline: anal intraepithelial neoplasia (AIN) and perianal intraepithelial neoplasia (PAIN). *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:256-258. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208377>.

45. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, et al. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:346-353. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499546>.

46. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-1927. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>.

47. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647284>.
48. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-1943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494926>.
49. 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;364:401-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288094>.
50. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-1585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029979>.
51. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:626-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508593>.
52. Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011;12:862-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865087>.
53. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2011;13:69-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075171>.
54. Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:300-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811679>.
55. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925419>.
56. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693011>.
57. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63:1-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167164>.
58. HPV vaccine recommendations. *Pediatrics* 2012;129:602-605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371460>.
59. Cummings BJ, Ajani JA, Swallow CJ. Cancer of the anal region. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al., eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Eighth Edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
60. Tang LH, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Anus. 2012. Available at: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Anus_12protocol_3200.pdf.
61. Pandey P. Anal anatomy and normal histology. *Sex Health* 2012;9:513-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380234>.

62. Nivatvongs S, Stern HS, Fryd DS. The length of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1981;24:600-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7318624>.
63. Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A., ed AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th Edition). New York: Springer; 2010.
64. Jass JR, Sobin LH. *Histological Typing of Intestinal Tumours*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1989.
65. Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. Tumours of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *WHO Classification of Tumours, Volume 2: Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press; 2000:145-155.
66. Welton ML, Lambert R, Bosman FT. Tumours of the Anal Canal. In: Bosman FT, Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N.D., ed. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010:183-193.
67. Fenger C. Prognostic factors in anal carcinoma. *Pathology* 2002;34:573-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12555997>.
68. Oliver GC, Labow SB. Neoplasms of the anus. *Surg Clin North Am* 1994;74:1475-1490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7985077>.
69. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/.
70. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer* 2001;92:77-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443612>.
71. Gunderson LL, Moughan J, Ajani JA, et al. Anal carcinoma: impact of TN category of disease on survival, disease relapse, and colostomy failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:638-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035327>.
72. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:238-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2672386>.
73. 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;299:1914-1921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18430910>.
74. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009;27:1116-1121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139424>.
75. 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;15:2040-2049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164216>.
76. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in anal cancer: generating hypotheses from the mature outcomes of the first United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial (ACT I). *Cancer* 2013;119:748-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011911>.

77. Rodel F, Wieland U, Fraunholz I, et al. Human papillomavirus DNA load and p16 expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24839133>.
78. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, et al. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 2014;32:1812-1817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821878>.
79. Bhuvu NJ, Glynne-Jones R, Sonoda L, et al. To PET or not to PET? That is the question. Staging in anal cancer. *Ann Oncol* 2012;23:2078-2082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294527>.
80. Caldarella C, Annunziata S, Treglia G, et al. Diagnostic performance of positron emission tomography/computed tomography using fluorine-18 fluorodeoxyglucose in detecting locoregional nodal involvement in patients with anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal* 2014:196068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672298>.
81. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:720-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626889>.
82. Mistrangelo M, Pelosi E, Bello M, et al. Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:66-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592047>.
83. Pepek JM, Willett CG, Czito BG. Radiation therapy advances for treatment of anal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:123-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064294>.
84. Trautmann TG, Zuger JH. Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol* 2005;7:309-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16028002>.
85. Jones M, Hruby G, Solomon M, et al. The role of FDG-PET in the initial staging and response assessment of anal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3574-3581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25652048>.
86. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4830803>.
87. 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* 1991;21:1115-1125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1938508>.
88. Papillon J, Chassard JL. Respective roles of radiotherapy and surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. Series of 57 patients. *Dis Colon Rectum* 1992;35:422-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568392>.
89. Czito BG, Willett CG. Current management of anal canal cancer. *Curr Oncol Rep* 2009;11:186-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336010>.
90. Glynne-Jones R, Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1290-1301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414513>.
91. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348:1049-1054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874455>.

92. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer* 2010;102:1123-1128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354531>.
93. Crehange G, Bosset M, Lorchel F, et al. Combining cisplatin and mitomycin with radiotherapy in anal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2007;50:43-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089083>.
94. Flam M, John M, Pajak TF, 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;14:2527-2539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823332>.
95. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503032>.
96. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927-1934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799484>.
97. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012;23:1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896539>.
98. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918>.
99. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, et al. EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:119-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472366>.
100. Goodman K, Rothenstein D, Lajhem C, et al. Capecitabine plus mitomycin in patients undergoing definitive chemoradiation for anal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:S32-S33. Available at: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(14\)00792-5/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(14)00792-5/fulltext).
101. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014;111:1726-1733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167226>.
102. Thind G, Johal B, Follwell M, Kennecke HF. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014;9:124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885554>.
103. Oliveira SC, Moniz CM, Riechelmann R, et al. Phase II study of capecitabine in substitution of 5-FU in the chemoradiotherapy regimen for patients with localized squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Cancer* 2016;47:75-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691173>.
104. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14:516-524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578724>.

105. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI Intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30:4344-4351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150707>.
106. Eng C, Crane CH, Rodriguez-Bigas MA. Should cisplatin be avoided in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the anal canal? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:16-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047998>.
107. Abbas A, Yang G, Fakih M. Management of anal cancer in 2010. Part 2: current treatment standards and future directions. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:417-424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20480740>.
108. Conroy T, Ducreux M, Lemanski C, et al. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): Definitive analysis of the intergroup ACCORD 03 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (suppl 15s):4033. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/34304-65>.
109. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gerard JP, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:1941-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529257>.
110. Spithoff K, Cummings B, Jonker D, et al. Chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the anal canal: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:473-487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721444>.
111. Moureau-Zabotto L, Viret F, Giovaninni M, et al. Is neoadjuvant chemotherapy prior to radio-chemotherapy beneficial in T4 anal carcinoma? *J Surg Oncol* 2011;104:66-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21240983>.
112. Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, et al. Three cytotoxic drugs combined with pelvic radiation and as maintenance chemotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the anus (SCCA): long-term follow-up of a phase II pilot study using 5-fluorouracil, mitomycin C and cisplatin. *Radiother Oncol* 2012;104:155-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857859>.
113. Eng C, Chang GJ, Das P, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiation therapy (XELOX-XRT) for squamous cell carcinoma of the anal canal. *ASCO Meeting Abstracts* 2009;27:4116. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/4116>.
114. Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125084s262lbl.pdf. Accessed April 26, 2016.
115. Van Damme N, Deron P, Van Roy N, et al. Epidermal growth factor receptor and K-RAS status in two cohorts of squamous cell carcinomas. *BMC Cancer* 2010;10:189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20459770>.
116. Zampino MG, Magni E, Sonzogni A, Renne G. K-ras status in squamous cell anal carcinoma (SCC): it's time for target-oriented treatment? *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;65:197-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19727729>.
117. Garg M, Lee JY, Kachnic LA, et al. Phase II trials of cetuximab (CX) plus cisplatin (CDDP), 5-fluorouracil (5-FU) and radiation (RT) in immunocompetent (ECOG 3205) and HIV-positive (AMC045) patients with squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC): Safety and preliminary efficacy results [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:4030. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/4030.

118. Deutsch E, Lemanski C, Pignon JP, et al. Unexpected toxicity of cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Ann Oncol* 2013;24:2834-2838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24026540>.
119. Levy A, Azria D, Pignon JP, et al. Low response rate after cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: long-term results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Radiother Oncol* 2015;114:415-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769380>.
120. Olivatto LO, Vieira FM, Pereira BV, et al. Phase 1 study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy in patients with locally advanced anal canal carcinoma. *Cancer* 2013;119:2973-2980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674135>.
121. Ortholan C, Ramaioli A, Peiffert D, et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or =10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:479-485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890590>.
122. Ferrigno R, Nakamura RA, Dos Santos Novaes PER, et al. Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1136-1142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752894>.
123. Huang K, Haas-Kogan D, Weinberg V, Krieg R. Higher radiation dose with a shorter treatment duration improves outcome for locally advanced carcinoma of anal canal. *World J Gastroenterol* 2007;13:895-900. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352019>.
124. John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996;2:205-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166533>.
125. Konski A, Garcia M, Jr., John M, et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:114-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472363>.
126. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, et al. 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. *J Clin Oncol* 2010;28:5061-5066. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956625>.
127. Graf R, Wust P, Hildebrandt B, et al. Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology* 2003;65:14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837978>.
128. Roohipour R, Patil S, Goodman KA, et al. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome. *Dis Colon Rectum* 2008;51:147-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180997>.
129. Allal AS, Sprangers MA, Laurencet F, et al. Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Br J Cancer* 1999;80:1588-1594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408404>.
130. de Bree E, van Ruth S, Dewit LGH, Zoetmulder FAN. High risk of colostomy with primary radiotherapy for anal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:100-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066231>.
131. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005;294:2587-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304072>.

132. Call JA, Prendergast BM, Jensen LG, et al. Intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: results from a multi-institutional retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401669>.
133. Chen YJ, Liu A, Tsai PT, et al. Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:274-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16111597>.
134. Chuong MD, Freilich JM, Hoffe SE, et al. Intensity-modulated radiation therapy vs. 3D conformal radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Gastrointest Cancer Res* 2013;6:39-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23745158>.
135. DeFoe SG, Beriwal S, Jones H, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal carcinoma--clinical outcomes in a large National Cancer Institute-designated integrated cancer centre network. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:424-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075444>.
136. Franco P, Mistrangelo M, Arcadipane F, et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost combined with concurrent chemotherapy for the treatment of anal cancer patients: 4-year results of a consecutive case series. *Cancer Invest* 2015;33:259-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25950188>.
137. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:153-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095071>.
138. Lin A, Ben-Josef E. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of anal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:716-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039425>.
139. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:354-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168830>.
140. Mitchell MP, Abboud M, Eng C, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for anal cancer: outcomes and toxicity. *Am J Clin Oncol* 2014;37:461-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466576>.
141. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007;25:4581-4586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925552>.
142. Yates A, Carroll S, Kneebone A, et al. Implementing intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for anal cancer: 3 year outcomes at two Sydney institutions. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27:700-707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26382849>.
143. Bazan JG, Hara W, Hsu A, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 2011;117:3342-3351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287530>.
144. Rothenstein DA, Dasgupta T, Chou JF, et al. Comparison of outcomes of intensity-modulated radiotherapy and 3-D conformal radiotherapy for anal squamous cell carcinoma using a propensity score analysis [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):3555. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/78333-102>.
145. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:27-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154075>.

146. Benson AB, 3rd, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:449-454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22491045>.

147. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:824-830. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117696>.

148. Cunin L, Alfa-Wali M, Turner J, et al. Salvage surgery for residual primary and locally recurrent anal squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy in HIV-positive individuals. Ann Surg Oncol 2014;21:527-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24242676>.

149. Fraunholz IB, Haberl A, Klauke S, et al. Long-term effects of chemoradiotherapy for anal cancer in patients with HIV infection: oncological outcomes, immunological status, and the clinical course of the HIV disease. Dis Colon Rectum 2014;57:423-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608297>.

150. Fraunholz I, Weiss C, Eberlein K, et al. Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for invasive anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1425-1432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744801>.

151. Hoffman R, Welton ML, Klencke B, et al. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:127-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219805>.

152. Grew D, Bitterman D, Leichman CG, et al. HIV infection is associated with poor outcomes for patients with anal cancer in the

highly active antiretroviral therapy era. Dis Colon Rectum 2015;58:1130-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26544809>.

153. Oehler-Janne C, Huguet F, Provencher S, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol 2008;26:2550-2557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427149>.

154. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. J Clin Oncol 2008;26:474-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202423>.

155. Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL, et al. Outcomes of chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203845>.

156. White EC, Khodayari B, Erickson KT, et al. Comparison of toxicity and treatment outcomes in HIV-positive versus HIV-negative patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. Am J Clin Oncol 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25513996>.

157. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. J Clin Oncol 2015;33:2376-2383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077242>.

158. Duncan KC, Chan KJ, Chiu CG, et al. HAART slows progression to anal cancer in HIV-infected MSM. AIDS 2015;29:305-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686679>.

159. Klencke BJ, Palefsky JM. Anal cancer: an HIV-associated cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:859-872. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12852659>.
160. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, et al. [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer* 1999;86:861-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10572237>.
161. Cummings BJ. Metastatic anal cancer: the search for cure. *Onkologie* 2006;29:5-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514247>.
162. Ajani JA, Carrasco CH, Jackson DE, Wallace S. Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *Am J Med* 1989;87:221-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2527006>.
163. Eng C, Chang GJ, You YN, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget* 2014;5:11133-11142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373735>.
164. Jaiyesimi IA, Pazdur R. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol* 1993;16:536-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256774>.
165. Kim S, Jary M, Mansi L, et al. DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:3045-3050. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114858>.
166. Kim R, Byer J, Fulp WJ, et al. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology* 2014;87:125-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012155>.
167. Glynne-Jones R, James R, Meadows H, et al. Optimum time to assess complete clinical response (CR) following chemoradiation (CRT) using mitomycin (MMC) or cisplatin (CisP), with or without maintenance CisP/5FU in squamous cell carcinoma of the anus: Results of ACT II [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:4004. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cqi/content/abstract/30/15_suppl/4004.
168. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2780-2789. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638059>.
169. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, et al. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007;14:478-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103253>.
170. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:794-800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379452>.
171. Sunesen KG, Norgaard M, Lundby L, et al. Cause-specific colostomy rates after radiotherapy for anal cancer: a danish multicentre cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29:3535-3540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825256>.
172. Ozsahin M, Santa Cruz O, Bouchaab H, et al. Definitive organ-sparing treatment of anal canal cancer: can we afford to question it? *J Clin Oncol* 2012;30:673-674; author reply 674-675. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278906>.
173. Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA, et al. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer* 1999;86:405-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430247>.

174. Ellenhorn JD, Enker WE, Quan SH. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol* 1994;1:105-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7834434>.

175. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 2002;89:1425-1429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390386>.

176. Chessin DB, Hartley J, Cohen AM, et al. Rectus flap reconstruction decreases perineal wound complications after pelvic chemoradiation and surgery: a cohort study. *Ann Surg Oncol* 2005;12:104-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15827789>.

177. Wright JL, Gollub MJ, Weiser MR, et al. Surgery and high-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent squamous-cell carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1090-1097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825888>.

178. Lefevre JH, Corte H, Tiret E, et al. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4186-4192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825769>.

179. Harris DA, Williamson J, Davies M, et al. Outcome of salvage surgery for anal squamous cell carcinoma. *Colorectal Dis* 2013;15:968-973. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23522325>.