



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

2017年第2版 — 2017年4月20日

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

Lynette Cederquist, MD ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

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

Dustin Deming, MD †
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Paul F. Engstrom, MD †
Fox Chase Cancer Center

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

Alessandro Fichera, MD
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

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

Sarah Hoffe, MD §
Moffitt Cancer Center

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

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

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

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

David Shibata, MD ¶
The University of Tennessee
Health Science Center

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

Christina S. Wu, MD
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

[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 GUIDELINES®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。©2017

NCCN 肛門癌ガイドライン 2017 年第 1 版から 2017 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 2016 年第 2 版から 2017 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

ANAL-1

- 局所病変：5-FU/シスプラチン+RT の治療選択肢がカテゴリー2B として追加された。
- 遠隔転移：シスプラチンベースの化学療法が 5-FU/シスプラチンに明確化された。（ANAL-2 および ANAL-3 にも適用）
- 遠隔転移：臨床試験が選択肢として追加された。（ANAL-2、ANAL-3 および ANAL-4 にも適用）
- 脚注「d」の 2 番目の文が削除された：「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。」（ANAL-2 にも適用）
- 脚注「h」が削除された：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。（ANAL-2、ANAL-3 および ANAL-4 にも適用）

ANAL-2

- 臨床的進行度：「T2-T4, N0」または「any T, N+」とともに「T1, N0；低分化」がカテゴリーとして追加された。
- 初回治療：
 - ▶ 臨床的進行度：T1, N0；高分化：不十分な切除断端例：
 - ◇ 「5-FU またはカペシタビンベースの化学療法」が「5-FU/マイトマイシンまたはカペシタビン/マイトマイシン」に明確化された。
 - ◇ 5-FU/シスプラチン（カテゴリー2B）が治療選択肢として追加された。
 - ▶ 「T1, N0；低分化」または「T2-T4, N0」または「any T, N+」
 - ◇ 5-FU/シスプラチン+RT の治療選択肢がカテゴリー2B として追加された。

ANAL-3

- この項では完全寛解を扱うように改変した。
- 局所再発後の APR と鼠径リンパ節再発後の鼠径リンパ節郭清術についてサーベイランスが追加された。

ANAL-4

- この項では進行および不変を扱うように改変した。
- 進行；局所再発：鼠径リンパ節陽性例の治療で APR に鼠径リンパ節郭清術が追加された。
- 連続した検査で退縮または無増悪：6 ヶ月後に生検が追加された。
- サーベイランス：画像検査が造影 CT に明確化された。

NCCN 肛門癌ガイドライン 2016 年第 2 版から 2017 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

[ANAL-A](#)

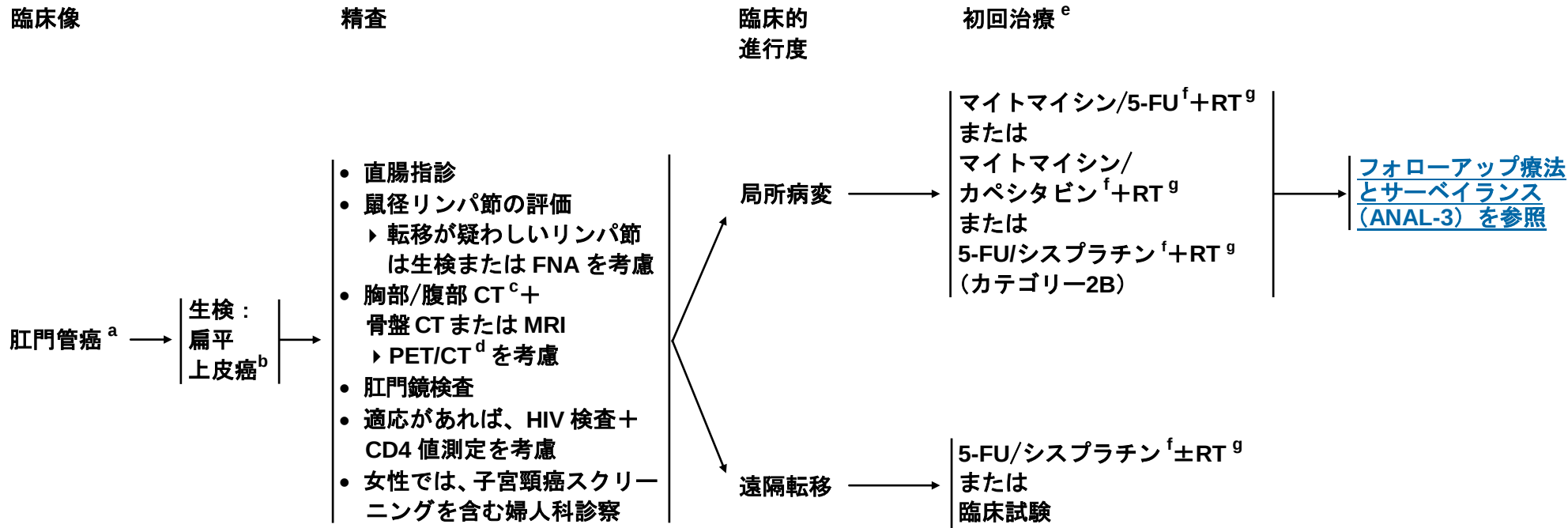
- 限局例について以下のレジメンが追加された：
 - ▶ 5-FU 1000mg/m²/日を 1～4 日目と 29～32 日目に持続静注；マイトマイシン 12mg/m²を 1 日目に投与（上限 20mg）放射線同時併用療法。
このレジメンに関する参考文献が追加された。
 - ▶ 5-FU＋シスプラチン；5-FU 1000mg/m²/日を 1～5 日目に持続静注；シスプラチン 100mg/m²を 2 日目に静注；4 週間毎に繰り返す。放射線同時併用療法（ANAL-B を参照）

[ANAL-B 1 of 2](#)

- 2 番目の項目が変更された：「IMRT または多門式の三次元原体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。IMRT の標的体積、照射法、線量および分割についてのガイドラインの概要が参考文献 2～4 に示されている。」
- 4 番目の項目の 1 番目の文が変更された：「三次元原体照射では、初回照射野に鼠径リンパ節と骨盤、肛門、会陰を含めるべきである。」

[ANAL-B 2 of 2](#)

- 1 番目の項目が追加された：局所病変と遠隔転移を同時に有する未治療患者に対しては、プラチナベースのレジメンが標準治療となっており、局所制御に放射線療法を考慮することができる。放射線療法のアプローチについては、患者の全身状態（PS）と転移巣の進展範囲を考慮する。全身状態が良好で、転移巣が限定的な場合は、その病変部位に照射するとともに、5-FU/シスプラチンの投与計画に合わせて、原発巣と骨盤内の病変部位に 45～54Gy を照射する。肝臓に体積の小さい少数転移（oligometastases）がある患者では、全身療法後の反応に応じて、SBRT の照射スキームが適切となる場合がある。転移巣が広範で、期待余命が限られている場合は、同じく 5-FU/シスプラチンの投与計画に合わせて、上記と異なる放射線療法のスケジュールおよび線量を考慮すべきである。
- 2 番目の項目が追加された：通常みられる再発は、前治療で放射線療法と化学療法を受けた後に原発部位またはリンパ節で再発するというものである。この状況では、可能であれば手術を施行すべきであり、可能でなければ、症状、再発病変の範囲および前治療に基づいて緩和的放射線療法を考慮することができる。



^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。

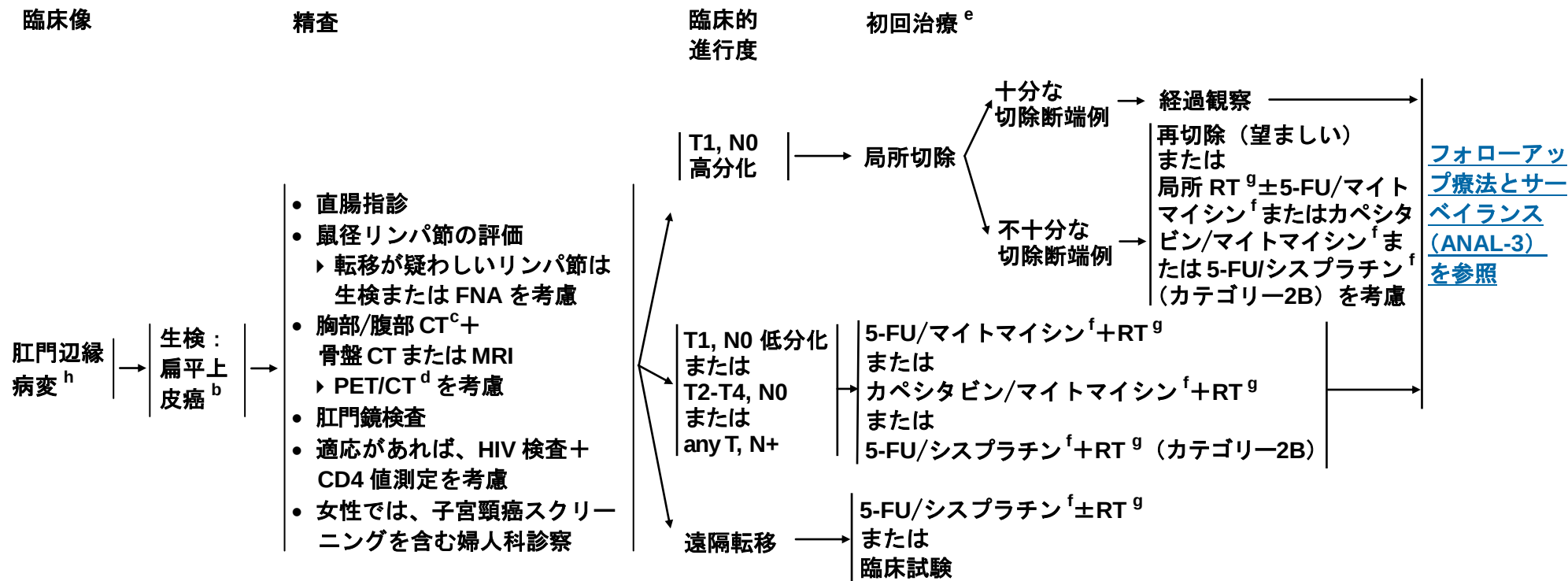
^e HIV の初発症状として肛門癌を呈した患者も、非 HIV 患者と同様のレジメンで治療できる。活動性の HIV/AIDS 関連合併症または合併症の既往を有する患者（例、悪性腫瘍、日和見感染症）は、full dose 療法やマイトマイシンに耐えられない可能性があり、用量調節やマイトマイシンを用いない治療が必要となりうる。

^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。](#)

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。

^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 [化学療法原則（ANAL-A）](#) を参照。

^g [放射線療法原則（ANAL-B）](#) を参照。

^h 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。

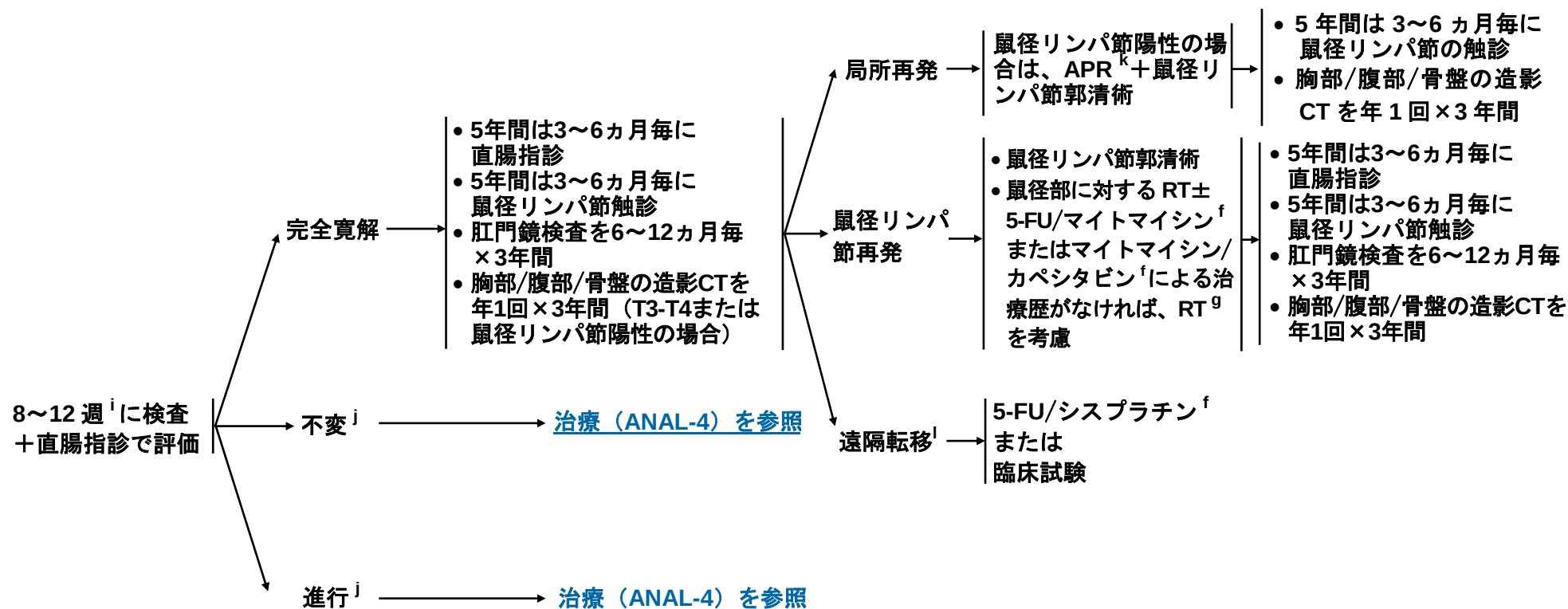
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

フォローアップ

サーベイランス

治療

サーベイランス



^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。

ⁱ 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。

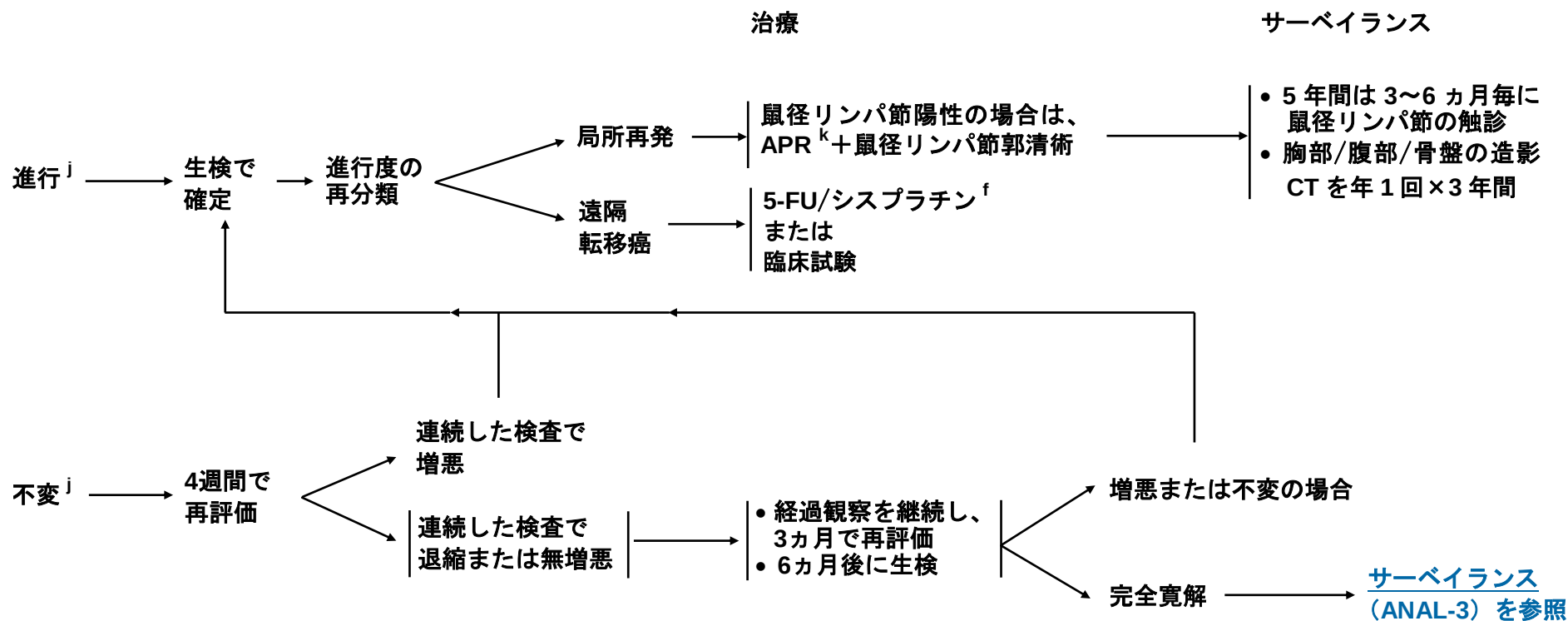
^j ACT-II試験の結果に基づけば、臨床的に完全奏効が得られず不変と判定された肛門癌患者には、放射線療法および化学療法の終了後は、途中で進行所見が認められない限り最長6ヵ月間の経過観察が適切となる可能性がある。不変と判定された癌は、治療後26週の時点でも退縮を続けている場合がある。James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous cell carcinoma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

^k 筋弁による再建を考慮する。

^l 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。



^f 化学療法原則（ANAL-A）を参照。

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 ヶ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.

筋弁による再建を考慮する。

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ—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+RT^{1,2}

- 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](#))
または
- 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 12mg/m²を1日目に投与 (上限 20mg)
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^{3,4}

- 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を月曜日から金曜日まで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](#))

5-FU+シスプラチン⁵

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週間毎に繰り返す
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⁵

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週間毎に繰り返す

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 James RD, Glynn-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.

³ 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).

⁴ 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.

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

注：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ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 (1 of 2)

- 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。
- IMRT または多門式の三次元原体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。IMRT の標的体積、照射法、線量および分割についてのガイドラインの概要が参考文献 2~4 に示されている。
- 治療計画では PET/CT の利用を考慮すべきである。
- 三次元原体照射では、初回照射野に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 のマージンをとって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ブースト照射を行って、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 のマージ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。

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, 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.

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。

放射線療法の原則¹ (2 of 2)

- 局所病変と遠隔転移を同時に有する未治療患者に対しては、プラチナベースのレジメンが標準治療となっており、局所制御に放射線療法を考慮することができる。放射線療法のアプローチについては、患者の全身状態（PS）と転移巣の進展範囲を考慮する。全身状態が良好で、転移巣が限定的な場合は、その病変部位に照射するとともに、5-FU/シスプラチンの投与計画に合わせて、原発巣と骨盤内の病変部位に 45～54Gy を照射する。肝臓に体積の小さい少数転移（oligometastases）がある患者では、全身療法後の反応に応じて、SBRT の照射スキームが適切となる場合がある。転移巣が広範で、期待余命が限られている場合は、同じく 5-FU/シスプラチンの投与計画に合わせて、上記と異なる放射線療法のスケジュールおよび線量を考慮すべきである。
- 通常みられる再発は、前治療で放射線療法と化学療法を受けた後に原発部位またはリンパ節で再発するというものである。この状況では、可能であれば手術を施行すべきであり、可能でなければ、症状、再発病変の範囲および前治療に基づいて緩和的・化学放射線療法を考慮することができる。
- 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, 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.

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（ボーエン病、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
IIIA期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB期	T4	N1	M0
	any T	N2	M0
	any T	N3	M0
IV期	any T	any 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。

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-14
遠隔転移巣を伴う肛門癌の治療	MS-14
初回治療後のサーベイランス.....	MS-14
局所進行または再発肛門癌の治療.....	MS-15
再発治療後のサーベイランス	MS-16
サバイバーシップ.....	MS-16
要約.....	MS-17
参考文献.....	MS-18

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-5
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
HIV/AIDS 患者における肛門癌の治療	MS-13

概要

米国では 2017 年に推定で 8,200 例（男性 2,950 例、女性 5,250 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 2017 年に 1,100 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。

本考察では、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を扱った 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ている。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と NCCN Melanoma Guidelines に委ねる。本ガイドラインに記載された推奨は、特に指定がない限りカテゴリー 2A に分類されており、これは、比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その推奨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ことを意味する。当委員会では、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、2015 年 6 月 12 日から 2016 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 24 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²¹。この結果は、高活性抗レトロウイルス療法（HAART）が生存期間を改善すること、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。北米における HIV 陽性の男性間性交渉者での肛門癌の発生率が 100,000 人年当たり 131 例、HIV 陽性の女性では 100,000 人年当たり 3.9~30 例と報告された^{22,23}。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。しかしながら、長期の HAART（24 カ月以上）が高度肛門上皮内腫瘍（AIN）の発生率低下につながる可能性を示唆したエビデンスもある²⁵。

リスク低減

高度 AIN は肛門癌の前駆病変である場合があり²⁶⁻²⁹、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³⁰。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^{31,32}。高度 AIN の自然退縮率は不明であるが、推定によると男性間性交渉者における AIN から癌への進行率は非常に低い可能性が示唆されている³³⁻³⁶。しかしながら、HIV 陽性の男性間性交渉者 550 人を対象としたプロスペクティブコホート研究では、治療を行っても、高度 AIN から肛門癌への移行率は追跡期間中央値 2.3 年で 18%（7/38）であったことが判明した²⁹。この研究では、スクリーニングによりコホートの 8%の患者で高度 AIN および/または肛門癌が同定された。

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³⁷⁻⁴³。大半のガイドラインは、現時点では高リスク者に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^{42,44}。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⁴⁵。

AIN の治療ガイドラインとしては、American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) など、いくつかのグループが策定したものが利用できる^{42,44,46,47}。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⁴⁶。男性間性交者である 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⁴⁸。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⁴⁹⁻⁵¹。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⁵²。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⁵³。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²⁶⁻²⁸、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⁵⁴。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)^{55,56}。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⁵⁷。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⁵⁸。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⁵⁹。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⁶⁰。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、13~26 歳の女性、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 4 価または 9 価ワクチンのいずれかをルーチンに使用する方針を推奨している^{61,62}。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⁶³。ASCO はワクチン接種率の向上を目標に、癌予防のための HPV ワクチン接種に関する提言を公表している⁶⁴。

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^{11,65}。一方の肛門辺縁は皮膚に覆われている⁶⁶。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^{11,65}。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^{66,67}。

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^{11,65,68}。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^{65,69}。肛門辺縁と肛門辺縁は、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^{65,66}。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⁷⁰。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^{71,72}、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^{69,71}。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⁷¹、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^{65,71,73}。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⁶⁵。

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ことが多いが⁷⁴、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。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^{65,69}。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ュ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⁶⁵。

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⁶⁶。

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⁶⁹。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⁶⁹。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⁶⁹、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⁷⁵、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⁷⁵。1980～1996 年に放射線療法を受けた肛門管癌患者 270 例を対象としたレトロスペクティブ研究では、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⁷⁶。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⁷⁶。RTOG 98-11 試験に参加した遠隔転移のない肛門癌患者 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⁷⁷。

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⁶⁹。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）を受け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⁷⁸、リンパ節転移の確定における CT および PET/CT 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⁷⁹。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⁸⁰。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⁸¹。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⁸²。

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^{83,84}。143 個の腫瘍検体を調査したレトロスペクティブ研究において、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）⁸⁴。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⁸³。

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。肛門部の静脈は全身循環につながる静脈網の一部であるため⁶⁵、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⁸⁵⁻⁹⁰。7つのレトロスペクティブ研究と5つのプロスペクティブ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、リンパ節転移に対する PET/CT 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⁸⁶。別の系統的レビューとメタアナリシスでは、PET/CT によって、それぞれ 21% および 41% の患者でリンパ節の評価結果と TNM 分類が変更されていた⁹¹。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。

遠隔転移巣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、永久人工肛門造設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⁹²。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^{93,94}。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^{95,96}、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⁸¹。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、 $P<0.0001$)⁹⁷。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⁹⁸。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^{79,99,100}。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¹⁰⁰。しかしながら、再発例に対し追加の化学放射線療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¹⁰¹⁻¹⁰⁴。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¹⁰⁵⁻¹⁰⁸。レトロスペクティブ研究において、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¹⁰⁷。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。別のレトロスペクティブ研究では、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¹⁰⁶。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 ヶ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¹⁰⁹。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⁹⁹。

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¹¹⁰。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、いずれの群も主要エンドポイント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、副次エンドポイント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。そ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^{79,111}。主要エンドポイントの 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%、 $P=0.006$ ）¹¹¹。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%、 $P=0.026$ ）¹¹¹。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^{95,112}。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 試験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¹¹³。

ACCORD 03 試験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¹¹⁴。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。中央値で 50 ヶ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¹¹⁵。

しかしながら、最近実施されたレトロスペクティブ解析では、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¹¹⁶。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¹¹⁷。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¹¹⁸。

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¹¹⁹。肛門癌では KRAS 変異は非常にまれのため^{120,121}、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。第 II 相試験である ECOG 3205 試験と AIDS Malignancy Consortium 045 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。2012 年に報告されたこれらの試験の予備的検討の結果、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¹²²。2017 年に E3205 と AMC045 の長期結果が公表された。E3205 試験の事後解析では、Kaplan-Meier 法で推定された 3 年局所再発率が 21%（95%CI、7%～26%）であった¹²³。このレジメンに関連した毒性は重大であり、試験対象集団の 32%で Grade 4 の毒性がみられ、3 例の治療関連死（5%）が生じた。AMC045 では、Kaplan-Meier 法で推定された 3 年局所再発率が 20%（95%CI、10%～37%）であった¹²⁴。Grade 4 の毒性と治療関連死の頻度は E3205 と同程度であった（それぞれ 26%および 4%）。この状況でセツキシマブの使用を評価した他の 2 試験でも、セツキシマブが毒性を増強することが認められており、その

うち一方はセツキシマブをフルオロウラシル、シスプラチン、放射線療法と併用する第Ⅰ相試験であった¹²⁵。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¹²⁶。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¹²⁷。

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も検討が続けられており、いくつか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¹²⁸。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%、 $P=0.012$)¹²⁹。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¹³⁰。照射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 年生存率を主要エンドポイントとして評価された¹¹⁴。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¹³¹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れ、治療関連毒性により必要になったものであれ、治療の有効性を損なう恐れがあることを示すエビデンスが存在する⁸⁹。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¹³²、この比較は同試験で予め計画されたものではなかった。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%)¹¹⁰。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¹³³⁻¹³⁵、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最大 80% に及ぶ患者で治療休止が必要となる¹³⁵。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⁶⁵。

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、便秘と頻便、会陰部の慢性皮膚炎、性交痛、性交不能などがある^{136,137}。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¹³⁷。さらに、SEER 登録のデータを用いたレトロスペクティブ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 倍高くなることが示された¹³⁸。

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^{89,139-149}。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爆を抑制する¹⁴⁸。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^{79,148}。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レトロスペクティブ研究では、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¹⁵⁰。より大規模なレトロスペクティブ研究では、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 因子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¹⁵¹。

肛門癌を対象として IMRT の評価を行ったプロスペクティブ研究は、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エンドポイントの基準が満たされなかった¹⁵²。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¹⁵²。

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⁷⁹。治療計画には PET/CT を考慮すべきである¹⁵³。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ブースト照射を行って、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 のブースト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¹⁵⁴。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⁸⁹。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¹⁵⁴。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と <http://www.rtoq.org/CoreLab/ContouringAtlases/Anorectal.aspx> も参照のこと。

局所病変と遠隔転移を同時に有する未治療患者に対しては、本ガイドラインに記載されているように、局所制御に化学放射線療法を考慮することができる。前治療で化学放射線療法を受けた後の原発部位またはリンパ節での再発に対しては、可能であれば手術を施行すべきであり、可能でなければ、症状、再発病変の範囲および前治療に基づいて緩和的放射線療法を考慮することができる。

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^{13,14,155,156}。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レトロスペクティブ研究であるが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^{157,158}。

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、大半がレトロスペクティブ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^{159,160}。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¹⁶⁰。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¹⁶¹⁻¹⁶³。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）を対象としたレトロスペクティブコホート研究では、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¹⁶¹。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¹⁶²。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¹⁶⁴。

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^{14,165,166}。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/5-FU またはマイトマイシン/カペシタビンの投与を放射線療法と同時に行う^{79,106-108}。あるいは、5-FU/シスプラチンの投与を放射線療法と同時に行う（カテゴリー 2B）¹⁶⁷。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⁶⁵。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^{106,108}。

National Cancer Data Base の解析では、Stage I の肛門管癌患者のうち本ガイドラインで推奨している化学放射線療法を受けていた割合は 61.5% にすぎないことが判明した¹⁶⁸。男性、高齢者、腫瘍が比較的小さいか悪性度が低い患者、または学術施設で評価を受けた患者では、それ以外の患者と比べて切除のみの治療を受ける割合が高かった。National Cancer Data Base を用いた別の解析では、Stage II/III の肛門管癌患者の 88% が化学放射線療法を受けていた¹⁶⁹。男性、黒人、複数の併存症を有する患者、学術施設で治療を受けた患者は併用療法を受ける割合が低かった。

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るべきである。

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 of 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⁴⁴。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もしくは局所放射線療法と 5-FU/マイトマイシン、マイトマイシン/カペシタビンまたは 5-FU/シスプラチン持続静注の併用（カテゴリー 2B）も考慮される。上記以外の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）^{79,106-108,167}。

遠隔転移巣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¹⁷⁰。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¹⁷⁰、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巣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^{167,170-173}。一方、転移巣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 5-FU/シスプラチンとなるのが通常である¹⁶⁷。他のレジメンの有効性も評価されている^{174,175}。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¹⁵³。

ある単群多施設共同第 II 相試験において、治療抵抗性の転移例を対象として抗 PD-1 抗体ニボルマブの安全性および有効性が評価された¹⁷⁶。投与を 1 回でも受けた登録被験者 37 例のうち完全奏効が 2 例、部分奏効が 7 例で認められ、奏効率は 24%（95%CI、15%～33%）であった。KEYNOTE-028 試験は、PD-L1 陽性の肛門管扁平上皮癌患者を対象とした抗 PD-1 抗体ペムブロリズマブのマルチコホート第 Ib 相試験である¹⁷⁷。被験者の 80%が治療抵抗例、進行再発例または遠隔転移例であった。完全奏効が 1 例、部分奏効が 4 例で認められ、奏効率は 20%（95%CI、7%～41%）であった。両試験とも毒性は管理可能で、それぞれ 13%と 2%の被験者で Grade 3 の有害事象が発生した。PD-1/PD-L1 阻害薬については更なる研究が必要である。

初回治療後のサバイランス

遠隔転移巣のない肛門癌の初回治療後に施行すべきサバ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 週の間に、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¹¹⁰。興味深いことに、この試験に参加した患者のうち 72%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¹⁷⁸。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 ヶ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。このような患者では、6 ヶ月後に生検を施行すべきである。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 ヶ月毎に 5 年間行うことを推奨する。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、腹部および骨盤の造影 CT 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^{179,180}。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）¹⁸¹。

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/CT 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¹⁸⁰。

最近実施された複数施設のレトロスペクティブコホート研究では、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¹⁸²。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¹⁸³。

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^{179,180,184-186}。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¹⁸⁰。

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¹⁸⁷。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レトロスペクティブ解析では、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¹⁸⁸。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。

鼠径リンパ節郭清術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術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、鼠径部への放射線療法を単独もしくは 5-FU/シスプラチン、5-FU/マイトマイシンまたはマイトマイシン/カペシタビンとの併用で考慮できる。

再発治療後のサーベイランス

腹会陰式直腸切断術を受けた患者には、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 ヶ月毎に 5 年間にわたり行うべきである。さらに、胸部、腹部および骨盤の造影 CT 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 年までに腹会陰式直腸切断術を受けた肛門管癌患者 105 例を対象としたレトロスペクティブ研究では、腹会陰式直腸切断術施行後の全再発率が 43%であった¹⁸⁹。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。腹会陰式直腸切断術施行後の 5 年生存率は 60～64%と報告されている^{189,190}。

鼠径リンパ節再発の治療後には、直腸指診と鼠径リンパ節の触診を 3～6 ヶ月毎に 5 年間行うべきである。さらに、肛門鏡検査を 6～12 ヶ月毎、胸部、腹部および骨盤の造影 CT を年 1 回の頻度で 3 年間行うことが推奨される。

サバイバーシップ

当委員会は、サバイバーシップのための取り組みとプライマリケア医へのケアの引き継ぎを文書化することを推奨する¹⁹¹。腫瘍医とプライ

マリケア医は、サーベイランス期間中の役割を定めておき、その役割を患者に伝えておくべきである。ケアの計画には、その患者が受けたすべての手術、放射線療法および化学療法を含めて、治療の全体的な概要を記載すべきである。急性毒性が消失するまでの予想期間、治療の長期的な効果、および考えられる治療の晩期後遺症を記載すべきである。最後に、サーベイランスおよび健康促進行動の推奨をケア計画に組み込むべきである。

予防接種のような疾患の予防対策、二次癌（例えば、乳癌、子宮頸癌、前立腺癌）に対する定期的スクリーニングによる癌の早期発見、およびルーチンの良好な医学的ケアやモニタリングが推奨される（www.NCCN.org で入手可能な NCCN Guidelines for Survivorship を参照）。プライマリケア医の診療下で適応がある場合は、追加的な健康モニタリングを施行すべきである。生存者には、生涯にわたってプライマリケア医と治療上の関係を維持することが勧められる¹⁹²。

その他の推奨としては、肛門癌または肛門癌治療の晩期後遺症に対するモニタリングが含まれる。骨盤照射の晩期毒性には腸管機能不全（頻便、便失禁、鼓腸、便意切迫）、泌尿器の機能障害、性機能障害（性交不能、性交痛、性欲減退）などがある¹⁹³⁻¹⁹⁶。肛門癌の生存者は、疲労、呼吸困難、疼痛、不眠などの身体症状の頻度増加による全般的な生活の質の著しい低下も報告する^{193,197,198}。

NCCN Guidelines for Survivorship（www.NCCN.org で入手可能）では、癌生存者専門クリニックとプライマリケア施設の医療従事者を含めた、治療後の期間に成人発症の癌の生存者を担当する医療専門職の助けになるよう、癌や癌治療により一般的にもたらされる事象に対するスクリーニング、評価、治療について推奨を提示している。NCCN Guidelines for Survivorship には、不安、抑うつ、苦痛、認知機能障害、

疲労、疼痛、性機能不全、健康的な生活様式、予防接種など、大腸癌生存者に重要となりうる多くのトピックが取り上げられている。雇用、保険、身体障害に関する懸念についても考察されている。

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、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、5-FU/シスプラチンをベースとする化学放射線療法（カテゴリー2B）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を行うべきである。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術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、5-FU/シスプラチンで治療するか、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, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>.
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 March 28, 2017.
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 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>.

22. 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>.

23. Stier EA, Sebring MC, Mendez AE, et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2015;213:278-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797230>.

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. Libois A, Feoli F, Nkuize M, et al. Prolonged antiretroviral therapy is associated with fewer anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive MSM in a cross-sectional study. Sex Transm Infect 2017;93:15-17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27030607>.

26. 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>.

27. 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>.

28. 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>.

29. Tinmouth J, Peeva V, Amare H, et al. Progression from perianal high-grade anal intraepithelial neoplasia to anal cancer in HIV-positive men who have sex with men. Dis Colon Rectum 2016;59:836-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505112>.

30. Gautier M, Brochard C, Lion A, et al. High-grade anal intraepithelial neoplasia: progression to invasive cancer is not a certainty. Dig Liver Dis 2016;48:806-811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103359>.

31. 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>.

32. 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>.

33. 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>.

34. 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>.

35. 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>.

36. 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>.

37. Barroso LF. Anal cancer screening. Lancet Oncol 2012;13:e278-279; author reply e280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748260>.

38. 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>.

39. 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>.

40. 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>.

41. 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>.

42. 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>.

43. Wentzensen N. Screening for anal cancer: endpoints needed. Lancet Oncol 2012;13:438-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445258>.

44. 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>.

45. 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>.

46. 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>.

47. 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>.
48. 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>.
49. 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>.
50. 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>.
51. 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>.
52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. 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>.
56. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, et al. Multisite HPV16/18 vaccine efficacy against cervical, anal, and oral HPV infection. J Natl Cancer Inst 2016;108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467666>.
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.

61. 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>.
62. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66:136-138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28182599>.
63. HPV vaccine recommendations. Pediatrics 2012;129:602-605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371460>.
64. Bailey HH, Chuang LT, duPont NC, et al. American Society of Clinical Oncology statement: human papillomavirus vaccination for cancer prevention. J Clin Oncol 2016;34:1803-1812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069078>.
65. 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.
66. 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.
67. Pandey P. Anal anatomy and normal histology. Sex Health 2012;9:513-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380234>.
68. 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>.
69. 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.
70. Jass JR, Sobin LH. Histological Typing of Intestinal Tumours: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1989.
71. 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.
72. 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.
73. Fenger C. Prognostic factors in anal carcinoma. Pathology 2002;34:573-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12555997>.
74. 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>.
75. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/.
76. 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>.
77. 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>.

78. 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>.

79. 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>.

80. 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>.

81. 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>.

82. 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>.

83. 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>.

84. 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>.

85. Bhuva 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>.

86. 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>.

87. 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>.

88. 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>.

89. 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>.

90. 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>.

91. 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>.

92. 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>.

93. 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>.

94. 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>.

95. 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>.

96. 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>.

97. 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>.

98. 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>.

99. Crehan 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>.

100. 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>.

101. 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>.

102. 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>.

103. 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>.

104. 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>.

105. 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>.

106. 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).

107. 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>.

108. 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>.

109. 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>.

110. 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>.

111. 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>.

112. 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>.

113. 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>.

114. 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>.

115. 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>.

116. 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>.

117. 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>.

118. 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 [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2009;27:4116. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/35105-65>.

119. Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125084s262lbl.pdf. Accessed March 28, 2017.

120. 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>.

121. 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>.

122. 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://meetinglibrary.asco.org/content/95820-114>.

123. Garg MK, Zhao F, Sparano JA, et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy in immunocompetent patients with anal carcinoma: a phase II Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group trial (E3205). J Clin Oncol 2017;35:718-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28068178>.

124. Sparano JA, Lee JY, Palefsky J, et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy for HIV-associated anal carcinoma: a phase II AIDS Malignancy Consortium trial. J Clin Oncol 2017;35:727-733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27937092>.

125. 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>.

126. 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>.

127. 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>.

128. 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>.

129. 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>.

130. 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>.

131. 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>.

132. 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>.

133. 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>.

134. 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>.

135. 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>.

136. 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>.

137. 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>.

138. 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>.

139. 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>.

140. 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>.

141. 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>.

142. 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>.

143. 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>.

144. 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>.

145. 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>.

146. 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>.

147. 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>.

148. 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>.

149. 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>.

150. 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>.

151. Dasgupta T, Rothenstein D, Chou JF, et al. Intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy in the treatment of anal squamous cell carcinoma: a propensity score analysis. Radiother Oncol 2013;107:189-194. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692961>.

152. 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>.

153. 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>.

154. 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>.

155. 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>.

156. 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>.

157. 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>.

158. 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>.

159. 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>.

160. Oehler-Janine C, Huguier 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>.

161. 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>.

162. 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>.

163. 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>.

164. 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>.

165. 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>.

166. 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>.

167. 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>.

168. Kole AJ, Stahl JM, Park HS, et al. Predictors of nonadherence to NCCN guideline recommendations for the management of stage I anal canal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2017;15:355-362. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275036>.

169. Geltzeiler CB, Tsikitis VL, Kim JS, et al. Variation in the use of chemoradiotherapy for stage II and III anal cancer: analysis of the National Cancer Data Base. Ann Surg Oncol 2016;23:3934-3940. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444107>.

170. Cummings BJ. Metastatic anal cancer: the search for cure. Onkologie 2006;29:5-6. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514247>.

171. 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>.

172. 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>.

173. 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>.

174. 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>.
175. 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>.
176. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223062>.
177. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Pembrolizumab (MK-3475) for PD-L1-positive squamous cell carcinoma (SCC) of the anal canal: preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028 [abstract]. The European Cancer Congress 2015 2015:500. Available at: <http://www.ecccongress.org/Vienna2015/Scientific-Programme/Abstract-search?abstractid=21370>.
178. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:347-356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209296>.
179. 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>.
180. 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>.
181. 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>.
182. 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>.
183. 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>.
184. 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>.
185. 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>.
186. 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>.
187. 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>.
188. 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>.

189. 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>.

190. 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>.

191. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E, eds. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Committee on Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life, Institute of Medicine and National Research Council: National Academy of Sciences; 2006. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11468.html>.

192. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. CA Cancer J Clin 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348643>.

193. Bentzen AG, Guren MG, Vonen B, et al. Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: long-term results of a national cohort. Radiother Oncol 2013;108:55-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891095>.

194. Mirabeau-Beale K, Hong TS, Niemierko A, et al. Clinical and treatment factors associated with vaginal stenosis after definitive chemoradiation for anal canal cancer. Pract Radiat Oncol 2015;5:e113-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424587>.

195. Sunesen KG, Norgaard M, Lundby L, et al. Long-term anorectal, urinary and sexual dysfunction causing distress after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cross-sectional questionnaire study. Colorectal Dis 2015;17:O230-239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218674>.

196. Knowles G, Haigh R, McLean C, Phillips H. Late effects and quality of life after chemo-radiation for the treatment of anal cancer. Eur J Oncol Nurs 2015;19:479-485. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911268>.

197. Jephcott CR, Paltiel C, Hay J. Quality of life after non-surgical treatment of anal carcinoma: a case control study of long-term survivors. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004;16:530-535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630846>.

198. Badin S, Iqbal A, Sikder M, Chang VT. Persistent pain in anal cancer survivors. J Cancer Surviv 2008;2:79-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648976>.