

# AJCC TNM 分期 8.0 版 肛管癌

---CSCO 翻译小组

译者：王晰程 曹彦硕 审校：李明

## 本章小结

### 适用于本分期系统的癌症

本分期系统适用于所有起源于肛管的癌症，包括起源于肛门直肠瘻以及肛门周围区域的癌症。高级别神经内分泌癌（小细胞神经内分泌癌以及大细胞神经内分泌癌）适用于本分期系统。

### 不适用于本分期系统的癌症

这些组织病理类型的癌症	适用的分期系统用于	位于以下章节
肉瘤	腹部及胸部内脏器官的软组织肉瘤	42
肛门黏膜黑色素瘤	无 AJCC 分期系统	不适用
分化良好的神经内分泌肿瘤	无 AJCC 分期系统	不适用

## 分期变化小结

变化	变化的详细内容	证据级别
解剖-原发病灶	澄清用于定义肛门以及肛门周围肿瘤的分界，并与结肠及直肠章节中的术语一致	IV
解剖-原发病灶	讨论了外阴以及肛门周围区域的分界，并提出了区分二者的分类，此分类将用于收集数据以用于后续回顾	IV
解剖-区域淋巴结	加入了新的关于引流区域的区域淋巴结术语，以保持与结肠及直肠章节的一致	IV
区域淋巴结定义（N）	去除 N2 和 N3 的分类，定义了新的 N1a、N1b 以及 N1c	II
AJCC 预后分期分组	根据新的 N 分期调整了分期分组	II

## ICD-O-3 解剖学编码

编码	描述
C21.0	肛门，NOS

C21.1	肛管
C21.8	跨越直肠、肛门以及肛管的病变

## WHO 肿瘤分类

编码	描述
8070	鳞状细胞癌, NOS
8077	上皮内鳞状细胞增生, 高级别 (曾称为 Bowen 病)
8051	疣状癌, NOS
8020	癌, 未分类, NOS
8140	腺癌, NOS
8542	Paget 病, 乳腺外
8480	粘液腺癌
8090	基底细胞癌, NOS
8246	神经内分泌癌
8041	小细胞神经内分泌癌
8013	大细胞神经内分泌癌
8244	混合性腺神经内分泌癌

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010.

## 引言

本分期适用于肛管及肛门周围 (旧称肛缘) 的癌症。肛管以及肛门周围分界的定义将在解剖部分阐述。本章节还包括了病理分类以及肛门周围区域癌症的分期。

肛门癌非常少见, 仅占美国所有新发癌症病例的 0.4%。女性发病率高于男性, 分别为 2.0/100,000 和 1.5/100,000, 总体发病率为 1.8/100,000。过去十年中, 美国的肛门癌发病率在男女性中都稳定增长, 每年约增长 2.2%。<sup>1</sup> 仅 2014 年一年, 美国预计有 7,210 例新发的肛门癌病例, 有 950 例死亡病例。<sup>1,2</sup> 与之相对的是, 2008 年全世界诊断的肛门癌病例仅 27,000 例。

本章节的一个关注点为进一步改善 TNM 分期, 以明确肛管和肛门周围癌的构成及区别, 并详细阐述对肛门周围及外阴区域的癌症可能有价值的其他考虑。例如, 累计会阴体部的鳞状细胞癌 (SCCs) 可能被归为肛门周围或者外阴, 然而两者的治疗策略截然不同。为此, 我们建议: 明确起源于外阴且延伸至会阴并可能侵及肛门的病灶应归为外阴。同理, 明确其源于远端肛门黏膜并延伸至会阴的病灶应归为肛门周围。局限于外阴但不能判断是起源于外阴还是肛门的病灶, 其归类应基于医生的临床印象。因此, 我们推荐应用以下术语: 近会阴

---

外阴倾向源于外阴及近会阴肛门周围倾向源于肛周。我们还建议请妇科肿瘤科、结直肠或普通外科、或肿瘤外科的同事会诊，因为分类对于治疗决策十分关键。

大部分肛管以及肛门周围区域的癌症为鳞状细胞癌。类似移行细胞或者泄殖腔源性癌的术语已经被弃用，因为这些肿瘤现在已都被归类为非角化型鳞状细胞癌。

### 鳞状细胞癌

起源于肛管的恶性肿瘤中最主要的组织类型即为鳞状细胞癌。估计这些癌症中 95% 由人类乳头瘤病毒（HPV）的致癌亚型引起，其中 HPV 16 与 89% 的病例相关。<sup>3-6</sup> 高危人群为与男性同性恋者以及免疫抑制人群。其死亡率也在升高，2001 年至 2010 年，以平均每年 1.7% 的速度增加。只有 65.5% 的患者生存时间达到 5 年或以上。<sup>1</sup> 非鳞状细胞肛门癌包括腺癌、基底细胞癌（BCCs）以及黑色素瘤（并未在此讨论）。

肛管癌的临床分期基于未经治疗的原发肿瘤大小和侵犯范围。肛管癌患者通常在就诊时通过以下检查分期：视诊、触诊以及肿块活检；区域淋巴结触诊（必要时活检）；以及胸、腹和盆腔的影像学检查。

高级别上皮内鳞状细胞瘤变（HSIL）并非恶性，因此不应按此编码。有直接证据支持 HSIL 可发展为鳞癌，但治疗对于其进展为癌症的影响目前正在 ANCHOR 研究中开展，该研究是一项多中心随机前瞻性的研究，比较随访和切除 / 毁损病变的价值<sup>7</sup>

肛管鳞癌的主要处理为非手术治疗，包括化疗结合放疗。幸运的是，联合治疗对于肛管局部鳞癌的效果很好，在一项美国的 III 期随机临床研究（RTOG 98-11）中，治疗组的 5 年总生存率为 78%。<sup>8</sup>

相反的是，对于肛管周围癌的处理仍较为混杂，需基于其对临近结构的侵犯、肿瘤大小以及原发病灶的组织类型选择采用手术或非手术的治疗方式。手术切除肛门周围原发肿瘤可能提供完整的病理分期。除此以外，肛门周围肿瘤区域淋巴结以及远处病灶的分期与肛门癌相符。

### 其他组织类型

#### 疣状癌

由于疣状癌明显的外生和内侵性的生长特点，已可从组织学上将其与尖锐湿疣相区分。<sup>9-11</sup> 然而，向内侵袭性生长特点实际上可能是沿着此前存在的隐窝生长而非实际的内生性侵犯，因为实际侵犯的证据非常少。一些疣状癌包含 HPV，最常见的类型为 HPV 6 和 HPV 11。这是与鳞癌另一个区别，因为鳞癌中多为 HPV 16。对于非侵袭性病灶的治疗主要为局部控制。然而，如存在任何侵袭性疾病或转移的组织学证据，应诊断为鳞癌并给予相应治疗。

#### 基底细胞癌

肛门周围基底细胞癌并不常见，报道中其发病率占有所有基底细胞癌的 0.1%，而在所有肛门直肠肿瘤中仅占 <1%。<sup>12-14</sup> 由于二者组织学特征的相似性，区分基底细胞样鳞癌和基底细胞癌非常具有挑战性。然而，鳞癌起源于一个已知的前驱病灶（肛管上皮内鳞状细胞瘤变），但基底细胞癌没有明确的前驱病灶。进一步区分二者还可基于：鳞癌多起源于肛管黏膜或肛门周围皮肤，而基底细胞癌多起源于肛门周围皮肤。极少数情况下基底细胞癌可从肛门周围皮肤侵犯至肛管。总体上，基底细胞癌复发率较低（0-29%），而且标准治疗为切缘阴性的局部切除，尤其是在较小病灶中。报道中，电干燥法和刮除术、Mohs 显微手术以及外

照射也有成功结果。<sup>15</sup>对于较大的病灶和复发的肿瘤，可能需要放疗和/或腹会阴切除术。

## 腺癌

肛门及肛门周围腺癌非常罕见，其通常归为三类：齿状线以上肿瘤向下侵犯，起源于深部的肛门直肠腺体或长期瘻病变，以及原发于肛门黏膜或肛门周围皮肤。<sup>16-18</sup>扩大局部切除术在选择性的肛门周围皮肤病灶的病例中可能适用。对于大部分肛门周围、肛门及直肠病灶侵犯肛门粘膜，多采用腹会阴联合切除术±新辅助放化疗与相同分期的鳞癌相比，所有其他组织类型，包括腺癌，的预后都更差（表. 21.1）。

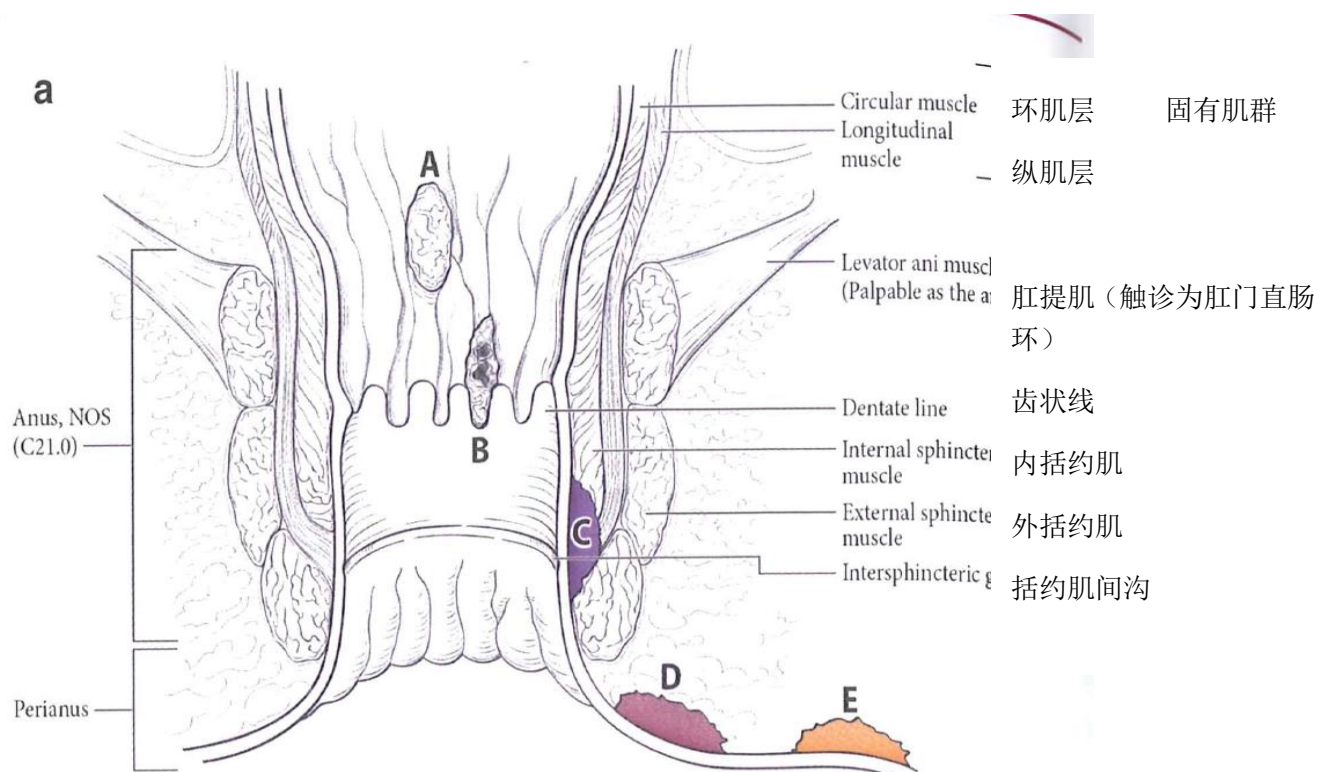
乳腺外 Paget 病是一种肛门周围腺癌的前驱疾病，或者可叫做原位腺癌。肛门 Paget 病可分为两类。约一半的病例与同时性或异时性结直肠恶性肿瘤相关，而另一半病例不与内生恶性肿瘤相关，但与局部高复发率和更倾向于发展为侵袭性癌相关。<sup>19</sup>肛门周围 Paget 病可采用扩大局部切除术治疗。<sup>20, 21</sup>

## 解剖

### 原发病灶

图. 21.1 为肛管解剖图解。肛管起始于直肠汇入耻骨直肠环处，即肛门括约肌复合物尖端，直肠指诊中可触及的肛管直肠环，约在齿状线近端 1-2cm；终止于鳞状细胞黏膜与肛门周围皮肤的结合处，此部位大致与可触到的括约肌间沟或内括约肌最外边界一致，经直肠超声可很容易显示。肛管包含了三种真性黏膜组织成分：腺状、移行性以及鳞状（分别为由近端至远端）。肛管最近端内衬结直肠黏膜，其中可能存在鳞状细胞化生。当发生化生时，此区域或被称为移行带。紧邻肉眼可见的齿状线近端的是一个可变的、多层移行黏膜组成的狭窄区域。在齿状线区域，肛管腺在黏膜下，通常穿透内括约肌至括约肌间平面。肛管远端从齿状线延伸至黏膜皮肤连结处与肛门周围皮肤结合，其内衬非角化性、无表皮附属物（毛囊、顶泌腺以及汗腺）的鳞状上皮。

轻拉臀部不能显示、起源于黏膜的肿瘤（此三种类型中任一种）被称为**肛门癌**，而那些起源于皮肤或鳞状细胞黏膜皮肤连结处远端、在轻拉臀部时可完整显示、并且在肛门 5cm 以内的肿瘤被称为**肛门周围癌**。



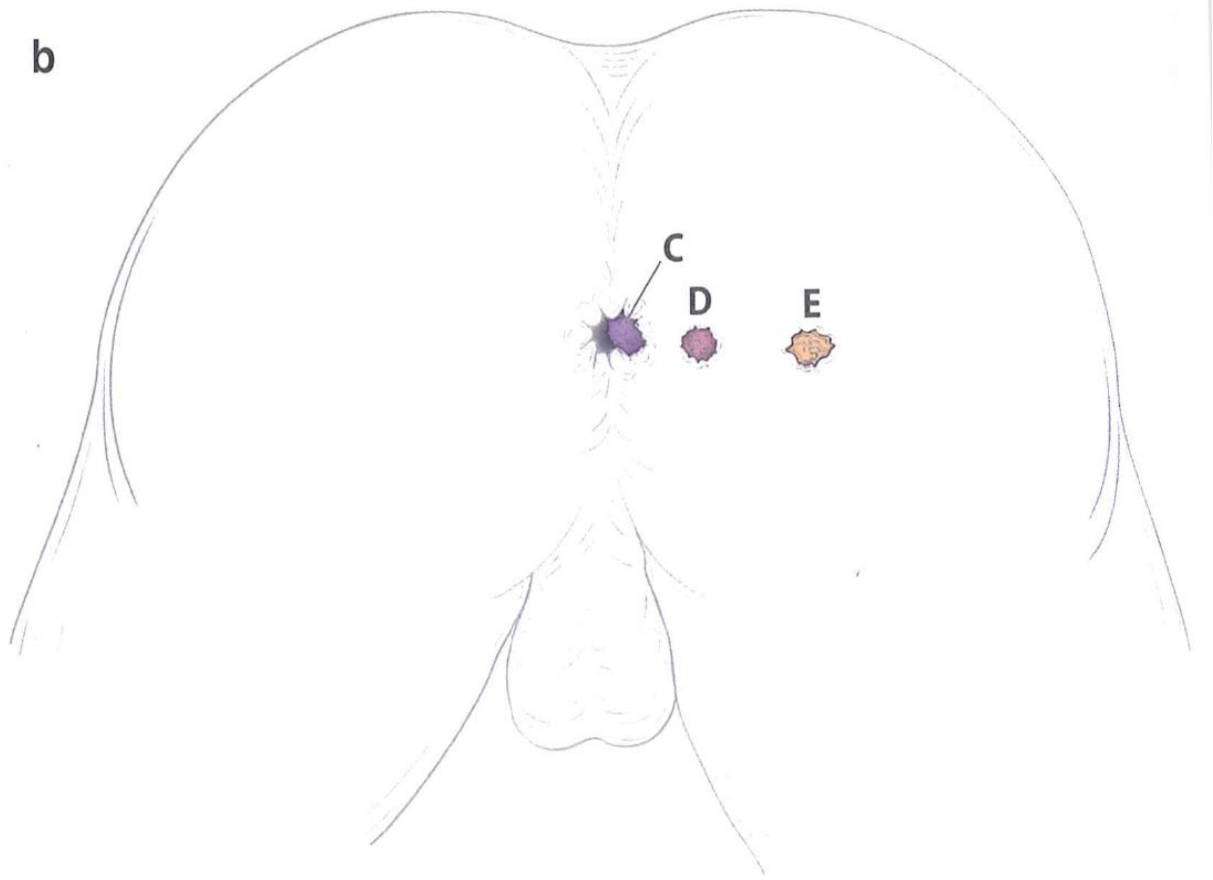


图. 21.1a-b 肛门癌 (A-C)、肛门周围癌 (D)、皮肤癌 (E); 轻拉臀部显示



图. 21.2 会阴以及外阴病灶，自上至下。最顶端的病灶归为肛门周围，中间两个病灶归为会阴，而最底部的病灶归为外阴。

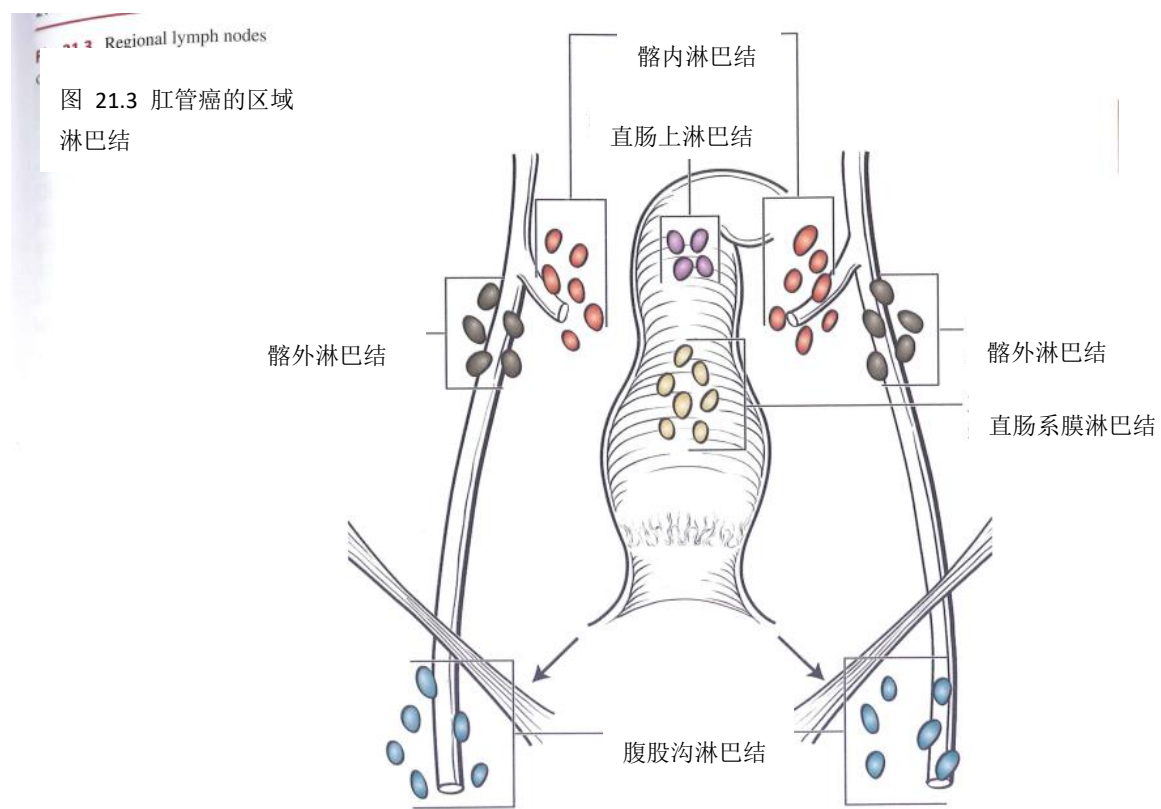


表 21.1 US GI 协作组 RTOG 98-11 III 期放化疗试验中 TN 分期对生存、复发和结肠造瘘率的影响\*

TN 组别	患者人数, n	OS		DFS		LRF		DM		CF	
		TD	5-y, %**	TF	5-y, %	TF	5-y, %	TF	5-y, %	TF	3-y, %
T2N0	323	76	82	110	72	57	17	38	10	36	11
T3N0	96	30	74	45	61	17	18	13	14	15	13
T4N0	31	14	57	16	50	11	37	7	21	8	26
T2N1-3	99	38	70	50	57	26	26	28	27	11	11
T3N1-3	46	20	57	29	38	20	44	11	24	12	27
T4N1-3	25	16	42	18	31	15	60	6	24	6	24
P 值		<0.0001		<0.0001		<0.0001		0.0011		0.01	

缩写: DM, 远处转移 (distant disease); CF, 结肠造瘘失败 (colostomy failure); DFS, 无病生存期 (disease-free survival); LRF, 局部复发 (locoregional failure); OS, 总生存期 (overall survival); TD, 总死亡数 (total deaths); TF, 总失败数; 5-y, 5 年 (5-year); 3-y, 3 年 (3-year)

\*: 引自 Gunderson LL et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 87:638-645

\*\*注：一些组别的样本量较少，故其 5 年估计数据可能是不稳定的；因为到第 5 年出现终点事件风险样本太少。

\*\*\*OS 和 DFS 使用 Log-rank 检验，LRF、DM 和 CF 使用 Gray 检验

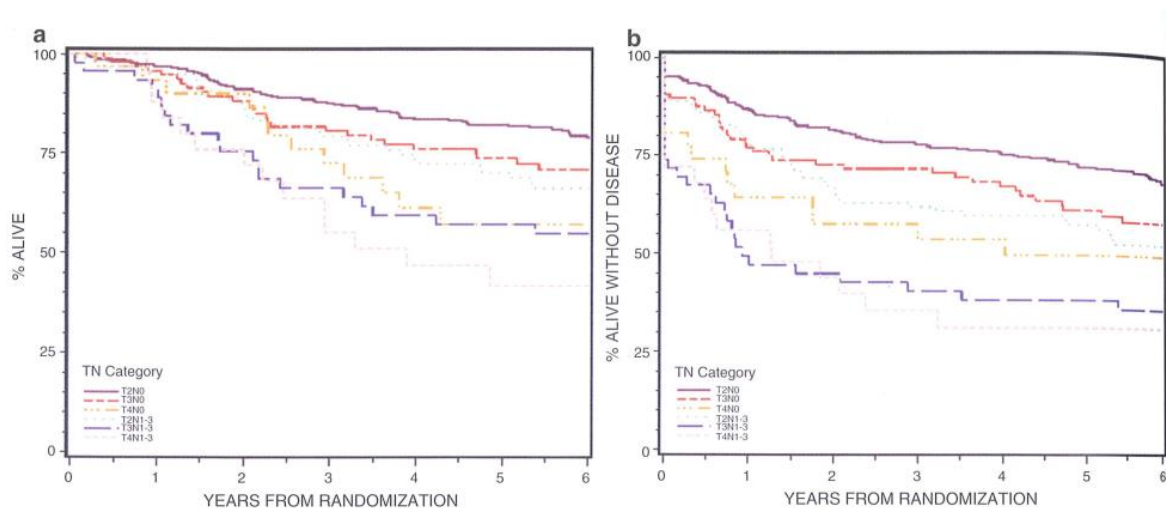


图 21.4a-b US GI 协作组 RT0G 98-11 III 期放化疗试验中 Kaplan-Meier 曲线显示 TN 分期对生存期的影响：(a) OS ( $p < 0.0001$ ), (b) DFS ( $p < 0.0001$ ) (引自 Gunderson LL et al.<sup>22</sup>)

## 区域淋巴结

肛管癌的淋巴引流和受累的淋巴结常由原发肿瘤的部位决定。在齿状线以上的肿瘤主要播散至直肠系膜淋巴结和髂内淋巴结，而齿状线以下者也可能同时播散至腹股沟浅淋巴结和髂外淋巴结（腹股沟深淋巴结）。

区域淋巴结如下（图 21.3）

- 直肠系膜淋巴结
- 腹股沟淋巴结：浅组，深组
- 直肠上淋巴结（直肠区）
- 髂外淋巴结
- 髂内淋巴结（下腹区）

所有其他的淋巴结均为远处转移。

## 转移部位

肛管癌可以转移至任何器官，但肝和肺是最常受累的脏器。

---

## 分类原则

### 临床分类

临床评估主要根据病史、体格检查、影像学检查、内镜检查和组织病理学确诊进行。对于存在危险因素的患者应行 HIV 检测。考虑到播散途径，应对包括腹股沟及股部在内的淋巴结进行全面的检查。如有可能，可对腹股沟区可疑的肿大淋巴结进行活检来进一步明确诊断和分期（一般使用细针抽吸）；这对 HIV 阳性的人群尤为重要，因为这部分人群经常出现淋巴结的反应性增生。对于女性患者，应该进行妇科检查：阴道检查以明确肿瘤是否侵及阴道后壁或存在阴道瘘，宫颈检查以明确是否存在生殖系统恶性肿瘤。

### 影像评估

放射学检查应该包括胸部 X 平片，CT（胸、腹、盆），MRI 和 PET/CT。在初始评估中，这些可以同时进行。需要注意的是，HIV 阳性患者在 PET 显像中可能出现假阳性结节。

影像学检查是诊断不可扪及的淋巴结转移和远处转移的主要手段。影像学上表现出的非区域淋巴结或盆腔外器官受累都应视为 M1 疾病。

### 病理分类

因为肛管鳞癌的首选治疗手段通常为联合放化疗而非手术，所以经常无法获得完整的手术切除标本（除非放化疗后肿瘤仍存在或复发）以进行全面的病理学评估（pTNM）。对于进行了初始临床分期但放化疗后肿瘤仍存在或复发的患者，应该在手术切除（经常为腹会阴联合切除术）后进行修正的病理分期，并在分期前标注 y（ypTNM）。对于未行新辅助放化疗而直接手术切除、且术前未行临床分期者，应根据切除标本的病理检查确定 pTN，并与手术医师沟通后确定是否存在残余病变来确定 c/pM。

## 预后因素

对于肛管鳞癌，根据国家癌症数据库（National Cancer Data Base, NCDB）2003-2006 年的数据，不同分期患者的 5 年生存率不同：I 期（n=1516），76.9%；II 期（n=3214），66.7%；IIIA 期（n=735），57.7%；IIIB 期（n=1117），50.7%；IV 期（n=364），15.2%。表 21.1 展示了不同病期的 5 年生存期；这些数据仅仅反应了住院病人的数据，因此，考虑到大多数早期肿瘤患者并未住院治疗，所以这些数据存在一定的不准确性。

对于首选放化疗的 SCC 患者而言，TN 分期对于生存（OS 和 DFS）、是否需结肠造瘘以及疾病复发（局部复发[locoregional failure, LRF]和远处转移[distant metastasis, DM]）有着重要影响<sup>22</sup>。最近 US GI 协作组的 III 期临床研究 RTOG 98-11 中，682 位随机分组的患者中共有 620 位可以根据 TN 分期分析预后，该研究共比较了 6 个不同分期的预后：T2N0, T3N0, T4N0, T2N1-3, T3N1-3, T4N1-3；在这些分期中，所有的研究终点都具有统计学意义（表 21.2，图 21.4a-b）；T2N0 和 T3N0 的患者有着最佳的 OS、DFS 和 LRF，而 T4N0 和 T3-4N+ 的患者预后最差；正如在结直肠癌患者中观察到的一样，肛管癌 T2N+ 患者的生存期和 LFR 介于 T3N0 和 T4N0 患者之间<sup>22</sup>；结肠造瘘率在 T2N0 和 T2N+ 中最低（均为 11%），在 T4N0、T3N+ 和 T2N+ 中最高（分别为 26%、27%和 24%）。总之，T2N+ 患者的预后与 T2-3N0 患者更相近，而 T3N+

---

与 T4N0 和 T4N+患者更相近。

肛管鳞癌最重要的危险因素是 HPV 感染，主要为 16 和 18 亚型。这些高危 HPV 亚型的病毒蛋白能够介导肛管鳞状上皮细胞的癌变转变<sup>23, 24</sup>。近期的研究显示，尽管每种 HPV 亚型对于肿瘤的影响程度并不完全清晰，但目前证据提示理论上所有肛管鳞癌都与 HPV 感染相关<sup>6</sup>。最近的一篇 meta 分析显示，与宫颈癌相比，肛管鳞癌的 HPV16 亚型较多（75%），18 亚型较少（10%）<sup>25</sup>。与头颈鳞癌不同的是，似乎不能根据 HPV 感染状态把肛管鳞癌划分为生物学行为和预后完全不同的两个疾病亚型。

肛管鳞癌的其他已知危险因素包括：性传播疾病，多个性伴侣，肛交——这些都可能较易出现 HPV 感染<sup>26, 27</sup>。肛管鳞癌在女性中更常见，但男性患者的预后更差<sup>2, 27</sup>；男性预后差的结论在三个 III 期临床试验中也得到了证实：US GI intergroup 98-11<sup>8, 28</sup>，European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）22861<sup>29</sup> 和 United Kingdom ACT I<sup>30</sup>。长期免疫抑制——可能由 HIV 感染或器官移植（服用抗排异药物）和吸烟也是肛管癌的重要因素<sup>26, 31-33</sup>。

肛管非鳞癌包括腺癌，粘液腺癌，高级别神经内分泌肿瘤和未分化癌；其 5 年生存率比鳞癌要低。表 21.1 显示，无论何种分期，鳞癌患者的生存率均高于同期的非鳞癌患者。但经组织学确认的不同亚型鳞癌，如角化型大细胞癌、非角化型大细胞癌和基底细胞癌，却没有预后的差异。因此，WHO 建议对于所有的肛管鳞状细胞肿瘤统称为鳞癌（squamous cell carcinoma）。如前所述，肛周的基底细胞癌复发风险较低，预后较好。

## 分期所需的预后因素

除了用于进行 T、N、M 分期的因素外，无需其他因素进行分期。

## 临床实践中推荐的其他考量因素

### 肿瘤位置

肿瘤位置决定了易受累的淋巴引流区域和治疗方式的选择。对于肛管病变，外照射野与肛周病变不同。肛周肿瘤应该按照身体其他部位的皮肤癌进行治疗：通常只进行肿瘤区域的集中照射而不包括区域淋巴结，除非肿瘤浸润较深时需要包括腹股沟淋巴结。肛管肿瘤的照射野通常包括原发肿瘤和所有易受累的区域淋巴结（腹股沟、直肠系膜区/直肠上、髂内和髂外淋巴结）。应该报告肿瘤部位为肛管、肛周还是会阴部的，并注明肿物位于左边、右边、前方、后方还是侧方；这些信息应该记录在病例和病例摘要中记录。AJCC 证据级别为 I 级。

### HIV 状态

HIV 感染对于预后的影响还未完全明确。有研究认为，与 HIV 阴性患者相比，HIV 阳性者对于放化疗的耐受性更差且预后更差；但这一观点仍存在争议。对于使用高效的抗逆转录病毒方案而控制良好的 HIV 感染者预后似乎与 HIV 阴性者相同。对于 HIV 状态的细化描述是有必要的<sup>34-36</sup>。应该将 HIV 的状态报告为阳性或阴性，并在病例和病例摘要中记录。AJCC 证据级别为 I 级。

### 性别

---

男性是不良预后因素。尽管肛管鳞癌在女性中更常见，但男性患者的预后更差<sup>2,27</sup>——这已经在三个 III 期临床试验中也得到了证实：US GI intergroup 98-11<sup>8, 28</sup>，European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）22861<sup>29</sup>和 United Kingdom ACT I<sup>30</sup>。应该将性别报告为男性或女性，并在病例和病例摘要中记录。AJCC 证据级别为 I 级。

### 肿瘤级别

肛管高级别（分化差）鳞癌或腺癌较低级别者预后差。肿瘤级别应该报告为高分化（G1）、中分化（G2）、低分化（G3）和未分化（G4），并在病例和病例摘要中记录。AJCC 证据级别为 I 级。

### HPV 状态及 p16 和 p18 表达

肛管鳞癌最重要的危险因素是肛管、宫颈或外阴的 HPV 感染（主要是 16 和 18 亚型）。近期研究显示尽管每种 HPV 亚型对于肿瘤的影响程度并不完全清晰，但目前的证据提示理论上所有肛管鳞癌都与 HPV 感染相关<sup>6</sup>。最近的一篇 meta 分析显示，与宫颈癌相比，肛管鳞癌的 HPV16 亚型较多（75%），18 亚型较少（10%）<sup>25</sup>。HPV 状态应该报告出其具体亚型，并在病例和病例摘要中记录。AJCC 证据级别为 I 级。

## 风险评估模型

AJCC 近期制定了指南来评估已发表的统计预测模型以保证这些模型的临床认可度<sup>37</sup>。尽管对于精准医学而言这是非常重要的一步，但这项工作近期才刚刚发表。因此，目前已发表的或已经应用于临床的肛管癌风险模型都尚未被 AJCC 精准医学中心评估。将来，肛管癌的统计预测模型会被评估，其中符合 AJCC 标准的模型将被认可和支持。

## AJCC TNM 定义

### 原发肿瘤（T）定义

---

T 分期	T 标准
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤证据
Tis	高级别鳞状上皮内病变（曾称为原位癌，Bowen 病，上皮内瘤变 II-III 级，高级别肛管上皮内瘤变）
T1	肿瘤 ≤ 2cm
T2	2cm < 肿瘤 ≤ 5cm
T3	肿瘤 > 5cm
T4	无论肿瘤大小，侵及临近器官，如阴道、尿道或膀胱

---

---

## 区域淋巴结（N）定义

---

N 分期    N 标准

---

NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结证据
N1	腹股沟、直肠系膜、髂内或髂外淋巴结转移
N1a	腹股沟、直肠系膜、髂内淋巴结转移
N1b	髂外淋巴结转移
N1c	髂外淋巴结伴任何 N1a 淋巴结转移

---

## 远处转移（M）定义

---

M 分期    M 标准

---

M0	无远处转移
M1	有远处转移

---

## AJCC 预后分期组别

---

T	N	M	分期
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	IIIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIIA
T3	N0	M0	IIB
T3	N1	M0	IIIC
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIC
任何 T	任何 N	M1	IV

---

---

## 临床登记资料收集变量

1. 肿瘤部位：肛管、肛周或会阴部；左边、右边、前方、后方或侧方
2. HIV 状态
3. 性别
4. 肿瘤级别
5. HPV 状态及 p16 和 p18 表达

## 组织学分级

---

G	G 定义
GX	无法确定分级
G1	高分化（低级别）
G2	中分化（低级别）
G3	低分化（高级别）
G4	未分化（高级别）

---

## 组织学分类

鳞状细胞癌

腺癌

基底细胞癌

疣状癌

粘液腺癌

未分化癌

高级别神经内分泌癌

小细胞神经内分泌癌

大细胞神经内分泌癌