

肛管癌的诊治现状与未来

刘为民¹,董旻昱²,许诗语³,陈创奇^{3*}

1.清远市第二人民医院(清新区人民医院) 普外科,广东 清远 511500

2.广州医科大学附属第一医院 消化内科,广东 广州 510120

3.中山大学附属第一医院 胃肠外科,广东 广州 510080

【摘要】 肛管癌是一种少见的恶性肿瘤,约占所有消化道恶性肿瘤的2%。肛管癌中最为常见的病理类型为鳞状细胞癌,近年来肛管鳞状细胞癌发病率在逐渐增加。人乳头瘤病毒感染和免疫抑制是肛管癌的主要危险因素。过去的几十年中,肛管癌的治疗取得了一定的进展,放化疗依然是大多数早期肛管癌患者治疗的主要方式。对于放化疗后肛管癌病灶复发或病灶仍然存在的患者可行挽救性手术。最新研究显示采用化疗加上免疫治疗能够改善进展期肛管癌患者的预后。本文全面回顾肛管癌的诊治现状,同时深入探讨肛管癌诊治的困境与未来。

【关键词】 肛管癌; 鳞状细胞癌; 诊断; 化疗; 放疗; 手术

The current status and future of diagnosis and treatment of anal canal cancer

Liu Weimin¹, Dong Minyu², Xu Shiyu³, Chen Chuangqi^{3*}

1. General Surgery, the Second People's Hospital of Qingyuan (Qingxin District People's Hospital), Qingyuan 511500, Guangdong, China

2. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China

3. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Chen Chuangqi, E-mail: chenchqi@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Anal cancer is a rare cancer that accounts for about 2% of all gastrointestinal tract malignancies. Among anal cancer, squamous cell cancer is the most common malignancy. The incidence of anal squamous cell cancer has been increasing recently. Human papillomavirus infection and immunosuppression are major risk factors for anal cancer. The management of anal cancer has evolved over the past several decades and continues to do so. Chemoradiation therapy remains the mainstay for treatment for most patients with early-stage disease, whereas systemic therapy is the primary treatment for patients with metastatic disease. Patients with persistent disease or recurrence following chemoradiation therapy are treated with salvage surgery. The latest research shows that using chemotherapy combined with immunotherapy can improve the prognosis of patients with advanced anal cancer. This article systematically reviews the current status of diagnosis and treatment of anal canal cancer, and discusses the current difficulties and future development of anal canal cancer treatment.

【Key words】 Anal cancer; Squamous cell anal cancer; Diagnosis; Chemotherapy; Radiation; Surgery

肛管癌属于一种较为少见的消化系统癌症,文献报道其发病率约占胃肠恶性肿瘤总发病率的2%,10年来其发病率呈现逐年上升的趋势,每年增长约2.7%^[1]。流行病学等研究发现肛管癌的发生

与患者高危的混乱的性行为方式密切相关^[2-4]。在过去的几十年中,肛管癌的治疗取得了一定的进展,其治疗策略主要包括人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)疫苗的预防,保留器官的根

* 通信作者:陈创奇, E-mail: chenchqi@mail.sysu.edu.cn

治性放化疗(chemoradiation therapy, CRT),以及对特定患者采取的保留器官的手术治疗^[1,3]。目前,随着近年来肛管癌全身治疗相关的循证医学证据的发展,包括晚期肛管癌的免疫治疗,以及特定病例的转移瘤切除术,进展期肛管癌患者的治疗方式也在不断发展。事实上,由于肛管癌发病率低,临床医生对其诊治认识不足容易造成过度治疗的遗憾。因此,笔者认为十分有必要对此类少见癌种的诊治策略进行系统阐述,为此类患者诊治提供最新的循证医学证据,以提高临床医生对此类疾病的认识和重视。

1 流行病学

肛管癌约占所有胃肠道恶性肿瘤的2%^[1,5]。目前在美国、西欧、澳大利亚和南美洲人群中,肛管癌发生率呈现增长趋势,而亚洲人群发病率相对稳定^[5]。在不同的西方国家中,肛管癌的发病率存在一定差异,在英国、荷兰、澳大利亚和美国发病率为每年(0.7~1.7)/10万。预计2023年美国新发癌症病例1 958 310例,其中肛管癌9760例(0.5%),其死亡率约占同年癌症死亡例数的0.3%^[6]。丹麦的一项流行病学调查研究资料显示1943年至1997年,肛管癌发生率由全部人群仅0.2/10万上升至男性0.5/10万和女性1.0/10万^[7]。在大多数国家中,女性发病率较高^[1]。根据1973年至2009年SEER数据库资料显示自1997年后美国肛管鳞状细胞癌(anal squamous cell cancer, ASCC)发生率急剧上升^[8]。自2001年至2015年,美国ASCC发生率每年上升2.7%^[9]。不同年龄阶段的ASCC发病率均有所增加,其中35~49岁人群的发病率上升最快,其次为50~64岁的人群^[8]。研究显示女性发病率最高的年龄为≥65岁者,其次为50~64岁人群^[8]。这一发病率增高的趋势主要是因为HPV感染率的增加^[3,10]。目前我国肛管癌的流行病学资料很少,多数为个案或回顾性病例报道,缺乏全国性的流行病学调查数据,但是我国此类疾病的发生率不容忽视。

2 危险因素

HPV是一种小的双链环状DNA病毒,基因组大约有8000个碱基对。HPV是最常见的性传播疾病病原体,估计全世界每年约有1400万人新感染HPV^[2]。目前研究显示HPV主要的致癌原

因是由于其E区编码的E6和E7蛋白分别抑制P53、pRb抑癌基因,从而抑制正常的细胞凋亡过程,破坏细胞黏附和上皮分化,降低通过干扰素应答进行的免疫反应^[2]。目前已经确认HPV感染与宫颈癌、口咽部癌、肛管癌、阴茎癌、外阴癌等多种恶性肿瘤密切相关^[1]。当HPV合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染,将明显增加癌变风险,两者均是常见的性传播疾病病原体^[4]。

高危不洁性行为与免疫抑制是罹患肛管癌的最重要的驱动因素^[1,12-15]。80%~85%的肛管癌病例中,HPV是主要危险因素,大多数与HPV16感染相关^[15]。有鉴于此,任何导致HPV持续性感染的因素均会增加肛管癌的发病率^[1,12-15]。比如,肛交和过多性伴侣均与HPV感染密切相关。高危肛管癌患病者包括HIV感染者、男性同性恋者、患有HPV相关的妇科癌症和/或癌前病变的女性、接受实体器官移植者(因患者需要长期使用免疫抑制剂,增加患病风险)或自身免疫性疾病患者^[12,14-15]。此外,高龄、女性、吸烟也被认为是罹患肛管癌的危险因素^[16-17]。

研究显示,与男性相比,女性肛管癌发病率较高。Deshmukh等^[8]根据美国癌症数据库,调查2001年至2015年美国ASCC发病趋势,结果发现ASCC每年发病率增加2.7%,约2/3的新确诊ASCC病例为女性,尤其是在50岁以后发病率增加明显。Coffey等^[19]进行了一项基于人群的前瞻性随访调查研究,他们对1996年至2001年登记的130万女性进行了随访调查,目的是寻找肛管癌的患病危险因素,结果发现:3级宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia grade 3, CIN3)、吸烟史和既往避孕药服用史是肛管癌的危险因素。此外他们还发现肛管癌在40岁以下的女性中并不常见,但是其发病率随年龄增长而增加^[19]。

Clifford等^[17]进行的一项荟萃分析计算了高危人群肛管癌发病率的估计值,HIV阳性的男同性恋人群中肛管癌的发病率为85/10万,而实体器官移植患者发病率仅为13/10万(表1)。高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)并未降低肛管癌发病率^[20]。一项系统回顾性研究发现,女性肛管癌发病率持续上升,特别是在HIV感染者中,即使行HAART者也不例外^[21]。由于患者罹患肛管癌的危险性会随着HIV感染时

间迁延而增加,故 HIV 感染者存活率的提高可能导致了肛门癌发病率的整体增加。

表 1 不同高危因素人群肛管鳞状细胞癌发病率汇总(例)^[17]

危险因素	每 10 万人每年发病例数 (95%CI)
HIV 阳性 MSM	85 (82~89)
HIV 阳性的男性非同性恋患者	32 (30~35)
HIV 阳性的女性	22 (19~24)
HIV 阴性 MSM	19 (10~36)
与 HPV 相关的妇科癌前病变 或癌变的妇女	
外阴病变	48(38~61)
子宫颈病变	9(8~12)
阴道病变	10 (3~30)
接受实体器官移植的患者	13 (12~15)
自身免疫性疾病患者	
红斑狼疮	10(5~19)
溃疡性结肠炎	6 (3~11)
克罗恩病	3 (2~4)

注:MSM,男性同性恋者;HPV,人乳头瘤病毒。

3 肛管癌病理解剖学特点

病理学活检是诊断肛管癌的金标准,也是后续治疗的关键依据。普通内镜活检难以明确肿瘤侵犯深度,当活检组织量不足时容易误诊为高级别上皮内瘤变或黏膜内癌,导致真正分期降低。对于腹股沟区淋巴结肿大病例,可行超声引导下穿刺活检,能够证实是否转移;而孤立淋巴结可行局部麻醉下手术切除送检。女性病例可行宫颈脱落细胞检查来与宫颈癌鉴别^[20]。

ASCC 占有肛管癌患者的 80%以上^[1, 3, 15, 18, 20]。病理组织学检查需要与以下几种癌种相鉴别:腺癌、淋巴瘤、胃肠道间质瘤、黑色素瘤及神经内分泌肿瘤^[20-21]。尤其值得关注的是肛管非鳞状细胞癌的患病危险因素和治疗策略与 ASCC 存在明显差异^[20]。

3.1 肛管解剖学特点

肛管可分为解剖学肛管和外科学肛管,解剖学肛管定义为齿状线到肛缘位置,平均长约 2 cm,外科学肛管则是指肛门直肠环平面到肛缘,长 3~5 cm^[20]。直肠黏膜的柱状上皮向下延伸到了齿状线上方约 1 cm 处,随后开始肛管移行区,表面为移行上皮,齿状线以下肛管上皮为鳞状上皮^[3]。肛门周围皮肤是指从肛缘至周围 5 cm 范围内皮肤

色素沉着的有毛皮肤^[22-24]。值得注意的是肛管癌分为在肛管直肠移行带黏膜发生的肿瘤(直肠型腺癌),以及在肛管的扁平上皮、肛门腺体或其导管发生的癌,如扁平上皮癌、肛门腺癌、痔瘘癌等^[23]。

肛管癌转移方式包括直接浸润、淋巴结转移及远处转移。肛管癌可以直接侵犯邻近脏器包括阴道、尿道、膀胱、直肠系膜周围软组织。其淋巴结转移途径与肿瘤部位密切相关,主要分为向上、向侧和向下方 3 个方向引流,可转移至腹股沟淋巴结、直肠侧方淋巴结,以及肠系膜下动脉根部淋巴结。齿状线以下肛管和肛周皮肤的淋巴引流主要是回流到腹股沟区淋巴结和髂外血管区域周围淋巴结,紧邻齿状线上方的肛管淋巴主要引流到阴部内血管区域淋巴结和髂内血管区域淋巴结^[3, 22]。了解肛管淋巴回流,对于判断临床分期和制定治疗计划至关重要。肛管癌远处转移最常为肝、肺,其次为脑、骨,罕见的转移部位为肛周皮肤。

3.2 鳞状细胞癌

ASCC 主要发生在鳞状上皮与柱状上皮的移行区,其发生率占肛管癌的 80%以上^[25]。鳞状细胞癌(squamous cell cancer, SCC)周围和内部的基底膜缺乏肌上皮层,与皮肤附件和唾液腺肿瘤非常相似^[25]。在超过 90%的病例中,存在明显的鳞状分化,伴有角化和细胞内桥接^[25]。起源于齿状线的 ASCC 被称为非角化癌。细胞角蛋白(cytokeratin, CK)5 和 6 常用于明确 SCC 的诊断,借此来排除低分化腺癌和高分化神经内分泌癌^[25]。免疫组织化学蛋白 P63 对 SCC 诊断具有高度特异性^[26]。P63 蛋白位于 3 号染色体长臂,这是 SCC 基因组频繁扩增的位点^[26]。值得注意的是,SCC 还包括一些亚型,如基底细胞癌、移行上皮癌和球状细胞癌^[26]。

ASCC 的基因表达谱显示磷酸肌醇-3-激酶途径相关基因(*PI3K/AKT/mTOR*)、*MLL2* 和 *MLL3* 的突变与 HPV 感染相关的基因差异表达相对常见^[27]。肿瘤抑制基因 *TP53* 与 *CDKN2A* 基因突变与 HPV 阴性病例存在明显相关性。研究发现在 HPV 阳性者中程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)的表达率(联合阳性分数 ≥ 1 分)约为 30%,而 HPV 阴性病例 PD-L1 的表达率为 40%^[27]。有研究表明与 HPV 阳性和 P53 野生型 ASCC 相比,HPV 阴性和 P53 异常的 ASCC 患者生存更差^[27-28]。然而,基因表达对肛管癌治疗方案疗效的预测作用尚不清楚。

3.3 腺癌

肛管腺癌并不常见,仅占肛管癌全部病例的5%~10%^[29]。尽管肛管腺癌的分期与ASCC相似,但是,肛管腺癌的治疗方案与直肠癌相似,包括卡培他滨或5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)与放疗的联合治疗,然后再行经腹会阴联合切除术(abdominoperineal resection, APR)^[29-30]。多项研究结果显示APR在肛管腺癌中的价值远远大于ASCC^[29-30]。部分肛管腺癌是直肠癌向下侵犯肛管所致,需要按照直肠腺癌进行诊治。

4 临床表现与诊断

肛管癌的早期诊断对改善预后至关重要。完整的病史、体格检查、肛检,以及女性患者进行妇科检查是重要的初期评估内容。为了掌握更加详细的术前临床分期,多种影像学检查至关重要,包括计算机断层扫描(computed tomography, CT)、盆腔磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),必要时行正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)或肛管内镜超声检查。

4.1 疾病史和家族史

HPV感染是肛管癌的主要病因,因此强调病史采集过程中询问患者性病史、治疗史,是否存在肛交或多个性伴侣等高危不洁的性行为。针对肛管癌其他危险因素进行病史采集,包括肛门疣、女性宫颈癌、女性外阴癌或阴道癌、男性阴茎癌、HIV感染、免疫低下、接受器官移植患者长期需要使用免疫抑制剂、长期使用激素、吸烟等均需要详细采集。另外,对于家族史尤其是肿瘤病史要详细采集。

4.2 临床表现和体格检查

肛管癌的临床表现为肛周肿物、肛周疼痛、瘙痒、肿瘤破溃伴出血,当肿瘤累及肛门括约肌可导致大便失禁。部分患者出现腹股沟区淋巴结转移,体表可以触及肿大淋巴结。体检强调直肠指检、腹股沟区淋巴结触诊,女性还需要做三合诊来明确有无阴道受累。

4.3 实验室检查

除常规抽血检查外,重点要对HPV和HIV感染状况进行检查。

4.4 影像学检查方法

目前国内外指南均建议采用胸腹盆3个部位的增强CT和盆腔MRI检查对肛管癌进行术前分期评估^[31-33]。研究报道MRI诊断肛管癌的敏感度

为90%~100%^[33]。MRI可以提供病变位置的准确信息,判断病变位于肛管还是肛缘^[33];同时可以评估肿瘤环周切缘是否被肿瘤累及;肿瘤是否侵犯邻近器官,以及评估淋巴结转移状况^[31-33]。如果医院不具备进行相控阵MRI检查条件时,可以行肛管内超声检查确定肛管癌侵犯括约肌复合体的深度^[34]。肛管内超声检查推荐作为早期肛管癌的常规检查项目,可与盆腔MRI联合确定临床分期,判断是否可行局部扩大切除手术。另外,对于临床怀疑肝转移的患者,可以行超声造影检查或肝脏普美显MRI检查,两者均具有良好的敏感度。

约98%的肛管肿瘤可以通过¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)PET检查得以确诊^[31-33]。PET可以提供临床分期的重要信息:原发肿瘤大小、淋巴结受累状况、远处转移情况。一项系统回顾与荟萃分析对PET或PET/CT与常规影像学检查进行了比较,结果显示PET或PET/CT识别原发肿瘤的敏感度为99%,而常规CT检查仅为67%^[35]。PET或PET/CT发现腹股沟区淋巴结的敏感度与特异度分别为93%和76%。值得注意的是,PET/CT检查可以使5.1%~37.5%的患者临床分期上调;但也有8.2%~26.7%的患者临床分期被下调^[35]。12.5%~59.3%患者因PET检查结果修订了治疗计划^[35]。与增强CT相比,PET发现异常淋巴结的敏感度更高^[35]。PET对肛管癌的诊断与分期准确有效,但价格昂贵并不推荐作为常规检查,但对病情复杂、常规检查不能确诊分期时,推荐使用^[20]。

5 TNM分期

目前肛管癌推荐采用美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的TNM分期(第8版),详细分期细则见下^[36]。

T是指原发肿瘤大小及侵犯的范围。T分期越高提示指肿瘤体积较大或肿瘤累及周围组织。

T_x:无法评估肿瘤侵犯深度;

T₀:未见肿瘤组织;

T_{is}:原位癌(鲍恩病),包括高级别鳞状上皮内病变[肛管上皮内瘤变(anal intraepithelial neoplasia, AIN) II~III期或高级别AIN];

T₁:肿瘤最大径<2 cm;

T₂:肿瘤最大径为2~5 cm;

T₃:肿瘤最大径>5 cm;

T₄: 不论肿瘤大小, 肿瘤侵及周围器官, 如阴道、尿道、膀胱; 直接侵犯直肠壁、肛门周围皮肤、皮下组织、括约肌群不纳入 T₄ 分期。

淋巴结(N)是指肿瘤引流区域的淋巴结。

N_x: 无法评估区域淋巴结转移;

N₀: 无区域淋巴结转移;

N₁: 区域淋巴结转移;

N_{1a}: 腹股沟区淋巴结、直肠系膜区域淋巴结、髂内淋巴结任意一个发生转移;

N_{1b}: 髂外淋巴结转移;

N_{1c}: 除髂外淋巴结转移外, 还转移到 N_{1a} 所在区域的淋巴结的任意一个。

远处转移(M)指是否存在原发肿瘤的远处播散。

M₀: 无远处转移;

M₁: 存在远处转移。

根据 TNM 分期, 可将肛管癌分为 I 至 IV 期(表 2)。I 和 II 期为局限性癌症; III 期为局部进展期癌症; IV 期为转移性癌症。

表 2 肛管癌 AJCC TNM 分期^[37]

分期	T 分期	N 分期	M 分期
0 期	T _{is}	N ₀	M ₀
I 期	T ₁	N ₀	M ₀
II A 期	T ₂	N ₀	M ₀
II B 期	T ₃	N ₀	M ₀
III A 期	T ₁₋₂	N ₁	M ₀
III B 期	T ₄	N ₀	M ₀
III C 期	T ₃₋₄	N ₁	M ₀
IV 期	任一 T	任一 N	M ₁

6 局限性或局部进展期肛管癌的治疗进展

在 20 世纪 70 年代之前主要采用 APR 治疗 ASCC。文献报道 APR 死亡率约为 3%, 5 年总生存(overall survival, OS) 率为 40%~70%^[38]。在 1974 年, Nigro 等^[39] 对 3 例肛管癌患者在术前采用 5-FU 和丝裂霉素(mitomycin C, MMC) 化疗, 同时联合放疗, 结果均获得病理完全缓解。Leichman 等^[40] 研究发现, 45 例肛管癌患者接受了根治性 CRT 治疗, 病理完全缓解率 85%。显而易见, APR 对于此类肛管癌患者并不是必须的, 是否实施 APR 需要细致评估。20 世纪 90 年代早期, 一些研究者报道了多项应用 CRT 治疗肛管癌的单臂研究, 对那些残留或复发性的病变仍采用手术治疗, 这些研

究结果令人鼓舞^[41-42]。表 3 中一系列的 III 期随机对照临床研究, 论证了根治性 CRT 作为保全器官的治疗方法的价值。

6.1 同步放化疗研究进展

英国癌症研究协调委员会(UK Coordination Committee on Cancer Research, UKCCCR) 的一项 III 试验纳入了 585 例 ASCC 患者, 研究对接受根治性 RT 与 CRT 患者进行了对比^[43]。UKCCCR 研究结果发现在 RT 基础上增加 5-FU 和 MMC 联合化疗可使局部失败率整体降低 46%(RR=0.54, 95% CI 0.42~0.69), RT 局部失败率为 59%, CRT 局部失败率为 36%。5-FU/MMC+同步 CRT 组的 3 年局部控制率明显高于单纯的 RT 组(61%比 39%, P<0.0001), 而且, CRT 组肛管癌相关死亡率明显降低。RT 组 3 年肛管癌相关死亡率为 39%, 而 CRT 组仅为 28%(RR=0.71, 95% CI 0.53~0.95)^[43]。欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research and Treatment, EORTC) 将 110 例患者随机分为 RT 组或 CRT 组(5-FU/MMC+RT)^[44]。CRT 组局部控制率明显改善, 单纯 RT 组 3 年局部控制率为 39%, 而 CRT 组 3 年局部控制率达到 58%(P=0.02), 无结肠造口生存(colostomy-free survival, CFS) 率相差 32%^[44]。

中国恶性肿瘤整合诊治指南-肛管癌部分中推荐 I~III B 期 ASCC 的标准治疗是同步 CRT, 同时保留肛门功能, 化疗方案首选 5-FU/MMC, 其他有效的方案还包括 5-FU 或卡培他滨联合顺铂, 卡培他滨联合奥沙利铂, 对于不能耐受双药化疗方案者, 可以考虑单药 5-FU 或卡培他滨同步放疗的方式, 并不推荐放疗前行诱导化疗; 放疗方式推荐调强放疗^[20]。

6.2 化疗方案与序贯治疗方案研究进展

MMC 是肛管癌化疗方案中的重要组成部分。RTOG/ECOG 一项随机 III 期研究将 5-FU 联合 MMC 化疗与单独应用 5-FU 化疗进行了比较, 发现联合化疗组 4 年 CFS(71%比 59%, P=0.014) 率与 4 年无病生存(disease-free survival, DFS) 率(73%比 51%, P=0.0003) 明显提高^[45]。然而, 在 5-FU 基础上增加 MMC 会增加化疗毒性的风险(4 和 5 级毒性反应发生率 23% 比 7%, P<0.001)。因此, 目前国内外指南均推荐对于局限性 ASCC 采用 5-FU/MMC 方案的同步 CRT。另外, 2 项重要的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT) 对 MMC 与顺铂+

表3 肛管癌中有影响力的III期临床试验和主要研究结果

研究名称	例数	组别	研究时间段	随访月数	治疗有效率	局部失败率	生存率
UKCCR ^[43]	585	RT比CRT	1987年至1991年	42	6周临床良好反应率:59%比36%($P<0.0001$) 91%比92%(CR 30%比39%)	局部失败率相差18% ($P=0.002$)	3年死亡率39%比28%($P=0.02$);3年OS率58%比65% ($P=0.25$)
EORTC ^[44]	110	RT比CRT	1987年至1994年	60	CR 54%比80%	局部失败率相差18% ($P=0.002$)	所有组别5年生生存率56%
RTOC 87-04/ EORTC1289 ^[45]	310	MMC加5-FU比单独5-FU	1998年至1991年	48	治疗后活检阳性率:15% 比7.7%($P=0.13$)	结肠造口率9%比22% ($P=0.002$)	MMC加5-FU生存获益更明显,两组DFS率:73%比51% ($P=0.0003$)
RTOC-98-11 ^[46]	682	5-FU加MMC化疗联合同期放疗比5-FU加CDDP化疗联合同期放疗	1998年至2005年	60	NR	20%比26.4%($P=0.08$)	5年CFS率:71.9%比65.0% ($P=0.05$);5年DFS率:67.8% 比57.8%($P=0.006$);5年OS率: 78.3%比70.7%($P=0.026$)
ACTII ^[47]	940	2x2析因实验,分四组,5-FU+2MMC化疗联合放疗再加2个周期5-FU+CDDP维持化疗(A组)或者是无维持化疗(B组);5-FU+CDDP化疗联合放疗再加2个周期5-FU+CDDP维持化疗(C组)或者是无维持治疗(D组)	2001年至2008年	61	A组+B组的总有效率3年无造口生存率为73%,B组为90.5%;C组+D组的总有效率为89.6%	75%,C组为75%,D组为72%	A组+C组3年PFS率74% 比B组+D组73%($P=0.70$)。B组3年PFS率73%比D组72%;A组3年PFS率73% 比C组74%。 P 值未报道
ACCORD ^[48]	307	2x2析因实验,A组(1CT+1CRT+1SD)2个周期诱导化疗(5-FU+CDDP)随后同时性放疗,标准剂量放疗,B组(1CT+1CRT+1HD)2个周期诱导化疗(5-FU+CDDP)随后同时性放疗,高剂量放疗;C组(1CRT+1SD)同时性放疗,标准剂量放疗;D组(1CRT+1HD)同时性放疗,高剂量放疗	1999年至2005年	50	A、B、C、D四组的完全缓解或括约肌保留的主要病理缓解率分别为:92%、82.4%、97%、86%、94%	92%、82.4%、77.1%、72.7%	5年A、B、C、D四组的5年DFS率分别为70%、78%、67%、68%。5年OS率诱导化疗组(A组和B组)为74.5%比无诱导化疗组(C组和D组)的71%

注:5-FU,5-氟尿嘧啶;CDDP,顺铂;CFS率,无结肠造口生存率;CR,临床完全缓解;CRT,放疗;DFS率,无病生存率;HD,高剂量;1CT,诱导化疗;MMC,丝裂霉素;NR,未报道;OS率,总生存率;SD,标准剂量;临床良好反应率,肿瘤完全消失或缩小 $>50\%$ 。

5-FU 化疗方案进行了比较,但报道的结果相互冲突^[52-53]。美国胃肠道组间 RTOG 98-11 III 期临床试验将肛管癌患者随机分配到不同 CRT 组中,一组接受 5-FU/MMC 方案 2 个周期诱导化疗,一组接受 5-FU/顺铂方案的 2 个周期诱导化疗,诱导化疗后两组均接受了 5-FU/顺铂方案化疗再加上同步放疗。与 5-FU/顺铂联合方案相比,5-FU/MMC 联合化疗具有更好的 DFS 和 OS^[46]。5-FU/MMC 组 5 年 DFS 率可达 67.8%,而 5-FU/顺铂组 5 年 DFS 率仅为 57.8%;5-FU/MMC 组和 5-FU/顺铂组的 OS 率分别为 78.3%和 70.7%^[46]。然而,ACT II 研究采用 2×2 析因设计,将入组病例分为四组,其中两组分为 5-FU/MMC 化疗联合放疗再加 2 个周期 5-FU/顺铂维持化疗或者是无维持化疗;另外两组分为 5-FU/顺铂化疗联合放疗再加 5-FU/顺铂维持 2 个周期化疗或者无维持治疗。2 种方案的完全缓解率和毒性反应发生率,分别为 90%与 70%,DFS 率和 OS 率彼此相当^[47]。2 个周期维持 5-FU/顺铂化疗组与无维持化疗组相比,3 年无进展生存 (progression-free survival, PFS) 率分别为 74%和 73% ($P=0.70$)。5-FU/MMC 化疗同步放疗+无维持治疗组 3 年 OS 率为 86%,5-FU/顺铂化疗同步放疗+无维持治疗组 3 年 OS 率为 84%,5-FU/顺铂化疗同步放疗+维持治疗组 3 年 OS 率 83%,5-FU/MMC 化疗同步放疗+维持治疗组 3 年 OS 率 82%^[47]。

ACCORD III 期研究检测了 2 个周期 5-FU/顺铂诱导化疗,同时将放射剂量增加到 60 Gy 以上,探讨该方案对 CFS 率的改善情况。该研究进一步证实诱导化疗和增加放疗剂量并不能使患者获益^[48]。CFS 作为本研究的重要研究终点,诱导化疗组 5 年 CFS 率为 76.5%,未诱导治疗组为 75% ($P=0.37$)。同样,高剂量放疗加化疗组的 5 年 CFS 率为 77.8%,而标准剂量放疗+化疗组的 5 年 CFS 率为 73.7% ($P=0.067$)^[48]。

在 2 项 II 期临床试验中,无论患者是否存在 HIV 感染,抗表皮生长因子受体抑制剂单克隆抗体西妥昔单抗均未能显示出更好的结果^[49-50]。CRT 治疗可能会引起急性不良反应,包括:血细胞减少症、感染、胃肠道或皮肤毒性反应;也可以引起其他不良反应,包括中到重度大便失禁、勃起功能异常、性交困难、不孕不育和慢性直肠疼痛^[51]。RTOG-0529 是一项 II 期临床研究,它对调强放疗

(intensity-modulated radiation therapy, IMRT) 联合 5-FU/MMC 化疗,与 RTOG 9811 研究中的常规 CRT 治疗效果进行了比较,结果显示 IMRT 在严重皮肤病和胃肠道毒性方面的发生率分别为 26%和 15%,相比常规 CRT 方案明显得到改善;中度至重度血液毒性发生率下降了 12%,两者的长期疗效相当^[52-53]。

总而言之,根治性 CRT 结合 5-FU/MMC 方案对局限性或局部进展期 ASCC 是最佳治疗选择,其局部区域控制率为 68%~84%;CFS 率为 65%~75%;5 年 OS 率为 65%~79%。推荐外照射剂量为 50.4 Gy。对局部进展期患者其中包括 T_{3/4} 期肿瘤或淋巴结阳性病变患者,推荐放疗剂量为 55~59 Gy,并给予 2 个周期的 5-FU/MMC 化疗^[52-53]。除了临床研究情况下,不推荐行 2 个周期的 5-FU/顺铂诱导化疗;或 2 个周期 5-FU/顺铂的维持治疗方案。一些非随机临床研究支持用卡培他滨作为 5-FU 替代治疗^[61-62]。

中国恶性肿瘤整合诊治指南-肛管癌部分也推荐 5-FU/MMC 方案作为目前同步 CRT 的标准治疗方案^[20]。值得注意的是,目前一些研究正在评估免疫治疗结合 CRT 能否减少局部或远处复发的危险性,期待这些研究结果带来新的突破。

6.3 放疗靶区范围与剂量

随着放疗技术的发展,IMRT 广泛应用于临床,对比常规放疗,它能够更好地保护小肠、膀胱和股骨头等邻近周围器官。肛管癌相关靶区勾画可以参考 RTOG 专家共识和 AGITG 共识^[54-55],RTOG 专家共识中预防性放疗包括的区域淋巴结范围包含以下 3 个方面:临床靶区(clinical target volume, CTV)A 包括髂内、骶前和直肠周围淋巴结;CTVB 包括髂外淋巴结区域;CTVC 包括腹股沟区域淋巴结^[54]。

目前 ASCC 最佳放疗剂量无统一标准,中国整合医学恶性肿瘤治疗指南推荐放疗靶区原则包括:原发肿瘤、肛管、盆腔、腹股沟区淋巴结,一般放疗剂量为 45~60 Gy,其中并未阐述清楚具体部位和具体剂量^[20]。有文献报道:T₁N₀ 期患者推荐放疗剂量为 45 Gy/25F;T₂N₀ 期患者的原发肿瘤放疗剂量 50.4 Gy/28F,分次剂量为 1.8 Gy,淋巴结区域剂量为 42 Gy/28F,分次剂量为 1.5 Gy;T₃₋₄N₀ 期患者原发肿瘤放疗剂量 54 Gy/30F,分次剂量为 1.8 Gy,淋巴结区域剂量为 45 Gy/30F,分次剂量为 1.5 Gy;对于淋巴结阳性病例,推荐原发肿瘤放疗剂量 54 Gy/30F,分次剂量为 1.8 Gy,考虑转移淋巴结最

大径 ≤ 3 cm者,受累区域淋巴结剂量为50.4 Gy/30F,分次剂量为1.68 Gy;如果受累淋巴结最大径大于3 cm,受累区域淋巴结放射剂量增加到54 Gy/30F,分次剂量为1.8 Gy^[3]。

6.4 放疗反应评估

在同步CRT后肛管癌会缓慢退缩,定期对肿瘤退缩情况进行评估十分重要,主要手段包括肛门指检,以及CT、MRI或PET等影像学检查。由于CRT后局部组织出现水肿和纤维化,不推荐在CRT结束后8~12周进行局部活检评估肿瘤是否完全缓解^[3]。ACT II研究显示在CRT结束后6个月内,只要疾病没有进展,对没有达到临床缓解的病例,定期观察是合适的选择。残留病灶甚至在CRT结束后26周还可继续退缩,因此推荐CRT治疗结束后第26周进行疗效终点评估。如果此时评估肿瘤未能完全消退,在病理检查确定肿瘤残存情况下,需要考虑行挽救性手术^[47]。

6.5 手术治疗

与传统APR数据相比,由于CRT具有良好的预后,对新确诊的肛管癌患者应尽可能采用CRT治疗。APR和结肠末端造口术大多被用于下列情况的挽救性治疗:复发、CRT后肿瘤发生进展或不能行根治性CRT治疗的患者^[36]。另外,低危I期患者局部切除也是一种较好的选择^[57]。仅有少量I期患者被纳入涉及CRT治疗的III期研究中。T₁期患者的局部切除具有良好的预后,且并发症发生率很低^[58-60]。Chai等^[59]回顾性分析美国国家癌症数据库2004年至2012年T₁N₀M₀期的ASCC患者数据,目的是比较此类患者接受局部切除治疗与标准CRT治疗方案总生存上是否有差异。此项回顾性病例队列研究一共纳入2243例T₁期ASCC患者,研究结果发现22.4%的患者接受了局部切除,2004年局部切除率为17.3%,到了2012年局部切除率达30.8%,局部切除的病例数正逐渐增加,局部切除手术指征也从最初的原发病灶 ≤ 1 cm,逐渐增加到原发病灶 ≤ 2 cm;接受局部切除的患者5年OS率为85.3%,而接受CRT治疗者为86.8%($P=0.93$),两者的疾病死亡风险相似。另外一项小样本病例回顾性研究中发现HIV感染者和病灶较小的高分化ASCC患者中,局部切除术后4年内均未见复发^[60]。然而,一项包括23项研究的系统回顾性分析对T₁期的ASCC患者进行分析,结果发现接受局部切除手术患者的5年总体复发

率为37%,5年OS率为69%^[61]。Leon等^[62]回顾性分析93例T₁₋₂N₀M₀期ASCC患者的临床资料,一组单独接受手术切除治疗(59例),另外一组患者手术后接受RT/CRT治疗(34例),其中86例接受局部切除手术,7例患者接受APR(均为单纯手术病例)。单纯手术患者术后局部复发率明显高于手术后辅助RT/CRT患者(36%比9%, $P=0.006$),局部切除后辅以RT/CRT的患者3年无复发生存率(84.2%比52.7%, $P<0.001$)和3年OS率(87.2%比70%, $P=0.026$)明显优于单纯手术患者。然而,由于缺乏前瞻性随机对照研究,此方案的证据水平较低。

中国恶性肿瘤整合诊治指南-肛管癌部分中推荐肛管癌局部切除的适应证包括:①病灶 < 2 cm、肿瘤主要位于肛缘皮肤,能够通过局部切除获得 > 5 mm以上的安全切缘,同时能够保全肛门括约肌功能。②表浅的ASCC,局部切除能够获得阴性切缘者,局部切除后应满足基底受侵 ≤ 3 mm,且肿瘤沿肛管纵径侵犯 ≤ 7 mm,否则考虑追加CRT。③中分化以上的T₁N₀期ASCC,局部切除应获得 ≥ 1 cm的阴性切缘。④局部切除标本质量和准确的病理分期对于指导后续治疗和评估预后至关重要^[20]。

6.6 其他特殊情况下的治疗策略

6.6.1 HIV阳性患者

多项队列研究显示,与HIV阴性患者相比,接受HAART的HIV阳性患者中,包括5-FU和MMC在内的CRT治疗是一种安全有效的治疗方法^[63]。而且,目前证据并不支持较低的CD4⁺T细胞计数和较高CRT相关并发症发生率之间存在负相关^[64]。因此,无论HIV阳性还是阴性,均应接受同样的治疗方案。然而,对合并有活动性HIV相关并发症的患者可以调整治疗剂量来提高治疗的耐受性^[65]。

6.6.2 腹主动脉旁淋巴结受累患者

对腹主动脉旁存在孤立淋巴结转移患者的最佳治疗方案尚不清楚。这类患者发生其他部位远处转移的风险性很高。一些小样本、单中心研究报告,对一些腹主动脉旁淋巴结受累的患者,扩大CRT治疗范围有可能治愈疾病,且治疗相关毒副反应可控^[66-67]。因此,对于身体状况良好且伴有孤立的腹主动脉旁淋巴结受累的患者,扩大CRT照射范围,将累及的腹主动脉淋巴结包括在内是一

种合理的选择^[67]。

6.6.3 直肠鳞状细胞癌

直肠鳞状细胞癌较为罕见,仅占有直肠癌病例的0.3%^[68]。大多数为ASCC延伸至直肠所致,或为腺鳞癌。其治疗方法与ASCC相似,即包括5-FU和MMC的CRT治疗^[68]。

6.6.4 肛管腺癌

肛管腺癌(adenocarcinoma of the anal canal, AAC)占肛管癌的5%~10%^[69]。AAC对比直肠癌具有其自身诊治的特点。Kounalakis等^[69]回顾了SEER数据库1988年至2004年的165例无转移的AAC患者临床资料,比较了APR(30例),APR加放疗(42例),以及单纯放疗(93例)的疗效差异,三组5年OS率分别为58%、50%、30%,证明APR能够给患者生存带来获益。Schaffzin等^[70]回顾文献分析认为APR联合术后辅助CRT能够给AAC患者带来生存获益。李力人和万德森^[71]回顾性分析了49例AAC病例资料,结果显示对比单纯放疗或化疗,APR联合术后辅助CRT的患者疗效更好。Park等^[72]分析了SEER数据库2010年至2016年经病理确诊为AAC的I~III期患者的临床资料,共计393例患者纳入分析,将其分为五组:68例接受CRT;16例接受单纯放疗或化疗;108例患者接受单纯手术治疗;137例接受术前放疗或化疗,再实施手术治疗;64例先行手术,术后接受辅助放疗或化疗。3年病因特异性生存率(cause-specific survival rates, CCS)接受CRT治疗者为63.9%,接受单纯放疗或化疗者为35.7%,单纯手术治疗者77.7%,接受术前放疗或化疗加手术者为80.3%,手术后接受辅助放疗或化疗者为65.8%。多因素分析发现术前放疗或化疗再手术治疗能够提高患者CCS。对于I期患者接受手术者3年CCS为81.5%,未行手术者为87.5%,而II/III期患者接受手术者3年CCS为74.4%,未行手术者为57.3%。因此笔者认为术前新辅助治疗再联合手术能够最大程度提高患者生存率,虽然单纯CRT对于早期病例是适宜的,但对于进展期患者需要手术联合CRT。

随着放疗理念和技术的进步,挽救性手术是否需要实施目前仍然是争议问题。Wegner等^[73]回顾性分析了2004年至2015年美国国家癌症数据库中分期为I~III期AAC患者的临床资料,共计1729例患者资料纳入分析,1028例接受了手术治

疗,701例接受了根治性CRT,全部患者中位生存期55个月,5年OS率55%,未行手术患者的预后差于手术治疗患者(中位生存期45个月比87个月,5年OS率42%比55%,均 $P<0.05$),进一步分层分析发现单纯手术、手术联合术后辅助CRT、新辅助CRT联合手术、单纯CRT四组患者的中位生存期分别为78个月、83个月、92个月、46个月。经过倾向评分调整后的多因素分析确定未行手术是导致预后变差的重要原因之一。此项研究是目前样本量最大的回顾性病例对照研究,进一步佐证了以手术为主的综合治疗方案在AAC中的治疗价值。

因为AAC属于少见疾病,缺乏相关临床研究,根据中国恶性肿瘤整合诊治指南-肛管癌部分推荐AAC诊治同直肠癌^[20]。有关靶向治疗和免疫治疗相关进展可参考直肠癌^[20]。

7 复发与转移性肛管癌的治疗策略

7.1 局部复发病例的挽救性经腹会阴联合切除术

大约30%的肛管癌患者会局部复发,从而导致严重并发症、远处转移复发风险增高以及死亡率的上升^[46-48]。局部进展期病变患者复发风险较高,包括 $T_{3/4}$ 期和淋巴结阳性患者。ACT II研究结果显示患者对CRT治疗依从性差与复发率升高具有相关性,其中包括化疗剂量减少、未行第2个周期化疗以及治疗延迟 >42 d^[74]。另外,CRT治疗后残留的HPV循环肿瘤细胞DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)是复发的危险因素^[75]。

局部复发病变可以采用挽救性APR,接受挽救手术的患者中约60%可达到盆腔局部控制的结果。挽救性手术同样可以获得30%~60%的5年OS率^[76]。一项系统分析共纳入39项观察性研究共1388例患者,结果显示,复发患者挽救性手术后5年DFS率为38.3%,OS率为45%,严重手术并发症发生率与术后死亡率分别为27.7%与1.7%^[56]。CRT治疗后局部复发患者放疗作用有限。同样,术前或术后全身治疗的益处,包括使用化疗或免疫疗法来降低疾病复发的风险,其效果尚不清楚,需要进一步研究。

7.2 转移性肛管癌的全身治疗

7.2.1 化疗

全身治疗是新发转移癌和复发转移癌治疗的主要措施。10%~20%的患者在CRT后会出现远处

转移, <10%的患者出现新发转移性疾病^[21]。目前顺铂/5-FU方案依然是转移性ASCC的一线治疗方法^[77]。尽管初次接受化疗的患者具有较高的治疗反应率,但是这些研究大多随访时间较短,其长期疗效仍需观察^[78]。Rao等^[79]在2013年至2017年进行的一项国际多中心随机II期临床研究,共60个研究中心参与,91例患者纳入研究,比较了卡铂+紫杉醇(45例)和顺铂+5-FU(46例)两种方案用于进展期肛管癌的治疗效果,中位随访时间28.6个月,结果显示,与顺铂+5-FU方案相比,卡铂+紫杉醇方案具有较长的PFS期(8.1个月比5.7个月)和OS期(20个月比12.3个月)。而且,与卡铂+紫杉醇方案相比,使用顺铂+5-FU方案的患者严重毒副反应发生率更高(62%比36%, $P=0.016$)。基于这项研究结果,卡铂+紫杉醇化疗被认为是进展期ASCC患者的一线标准治疗方法之一(图1)。一项法国的II期临床研究对69例初始化疗的进展期ASCC患者使用多西他赛、顺铂与5-FU(DCF方案)的安全性及有效性进行了评估,对老年患者则采用改良方案(mDCF方案)。结果发现DCF方案与mDCF方案获益相似^[80]。随访11个月总的治疗反应率与中位PFS率分别为83%与89%。然而接受mDCF方案患者的治疗反应更加持久,耐受性也更胜一筹^[80]。DCF方案治疗后HPV ctDNA廓清率是一项重要的预后指标^[81]。

总而言之,对新确诊为进展期ASCC的患者,采用含有铂类环合物与紫杉烷类药物的联合治疗

或mDCF治疗是一种有效的方案。这些方案具有较高的客观反应率,治疗后PFS期>6个月,是全身状况良好患者的首选方法。

7.2.2 免疫治疗

很多肿瘤细胞表达免疫检查点表面受体以对抗T细胞的抗肿瘤活性,包括程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)^[82]。在一些实体肿瘤中,部分PD-1或PD-L1抑制剂可表现出持续临床反应,其中也包括与HPV感染相关的恶性肿瘤,并且它们对非病毒感染相关的恶性肿瘤也具有相似的效果^[77]。免疫检查点抑制剂对不能切除的转移性ASCC患者同样有效^[83-85]。在不考虑PD-L1表达情况下,一项II期临床试验对抗PD-1单抗纳武利尤单抗的作用进行评估,共纳入37例手术不可切除或转移性ASCC患者,这些患者既往至少接受了1次的一线全身治疗,结果发现客观有效率为24%,未出现严重不良反应,中位生存期为4.1个月,6个月PFS率为38%,中位OS期为11.5个月,1年OS率为48%^[84]。一项多中心Ib期研究KEYNOTE-028研究共纳入20组PD-L1阳性实体瘤患者,在24例PD-L1阳性的进展期ASCC患者和先前接受1次标准治疗失败的患者中,研究对另外一种抗PD-1单抗帕博利珠单抗的疗效进行评估。研究发现,全组患者的客观有效率为17%,疾病控制率为58%^[85]。

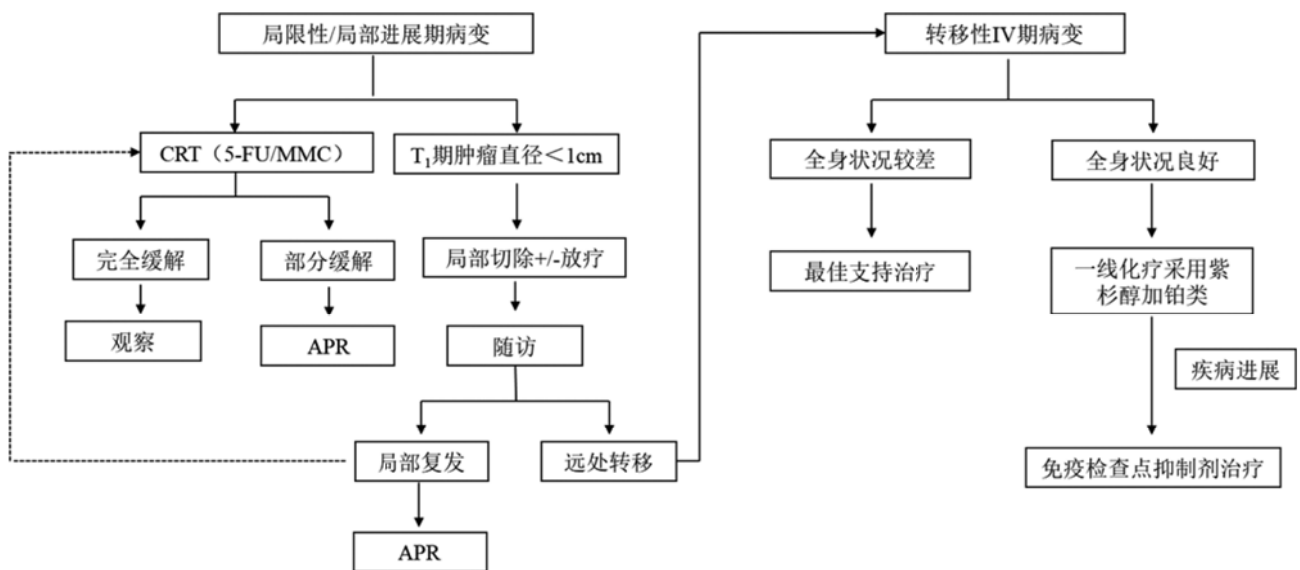


图1 局限性和进展期肛管鳞状细胞癌诊治流程

注:5-FU,5-氟尿嘧啶;APR,经腹会阴联合切除术;CRT,放疗;MMC,丝裂霉素。

一项全球Ⅱ期临床研究 KEYNOTE-158, 纳入112例标准治疗失败或不耐受治疗的晚期ASCC患者接受了帕博利珠单抗治疗, 其中67%的患者为PD-L1阳性患者, PD-L1阳性肿瘤治疗有效率为15%; 而阴性者仅为3%。总体3~4级不良反应发生率为18%; 未发生治疗相关死亡。中位生存期为2.1个月, 中位OS期为11.9个月^[86]。SCARCE研究评估了肛管癌患者接受免疫检查点抑制剂联合化疗的疗效^[87]。在此项Ⅱ期随机研究中, 97例未接受过治疗的转移性或局部进展期ASCC患者被以1:2的比例随机分配到mDCF组或mDCF+阿替利珠单抗组(1种PD-1抑制剂), 两组间预后没有差别。mDCF与mDCF+阿替利珠单抗两组的有效率、12个月PFS率、12个月OS率分别为74.6%比78.1%、44.2%比43.2%、77.7%比80.8%。目前双特异性抗体、疫苗以及过继T细胞疗法等新技术正在进行临床试验, 我们相信未来免疫疗法将成为进展期肛管癌新的治疗突破点^[88]。

总而言之, 尽管免疫检查点抑制剂可以使经过一线化疗方案治疗后发生进展的不可切除或转移性ASCC的亚组患者获益, 然而, 对未经治疗患者, 免疫检查点抑制剂联合化疗的作用尚不清楚。对原来接受过治疗的进展期ASCC患者, 免疫检查点抑制剂是一种恰当的选择。然而, 欲将免疫治疗作为肛管癌的主流治疗方式, 仍然需要进一步前瞻性随机对照临床研究予以证实。

7.2.3 靶向治疗

各种靶向治疗已经在进展期肛管癌患者中进行了评估^[88]。在CARACASⅡ期研究中, 60例难治性ASCC患者被随机分配到PD-L1抑制剂组(阿维单抗组)与抗表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)单克隆抗体+PD-L1抑制剂组(西妥昔单抗+阿维单抗组)中, 结果显示, 两组有效率、疾病控制率和中位PFS期分别为: 17%比10%、57%比50%和3.9个月比2.0个月, 联合治疗方案显示出更好的疾病控制效果。然而, 西妥昔单抗+阿维单抗组中位OS期为7.8个月, 阿维单抗组为13.9个月^[89]。

一项Ⅱ期研究对以往接受过治疗的患者使用PD-L1抑制剂(阿替利珠单抗)和抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单抗(贝伐珠单抗)联合治疗效果进行了评估, 结果显示有效率为11%、中位PFS期为4.1个月、OS期

为11.6个月。然而, 3/4级不良反应发生率高达35%^[90]。应用抗EGFR单抗、抗VEGF单抗和其他靶向药物治疗的研究尚处于起步阶段, 仍需要进一步探索。

7.3 转移灶切除

肛管癌常见的转移部位为主动脉旁淋巴结、肝、肺、皮肤^[74]。全身治疗是这些患者的标准治疗方法。目前, 关于Ⅳ期肛管癌转移瘤切除术获益的资料很少, 且大多是回顾性研究^[91-92]。美国国家癌症数据库的一项回顾性研究收录了2004年至2014年2000多例转移性肛管癌患者, 结果显示, 肝转移患者行转移灶切除对比未行转移灶切除的患者具有更好的预后, 中位OS期为34个月比16个月($P<0.0001$)^[92]。然而, 其他部位的转移瘤是否切除的生存率组间差异无统计学意义。根据其他回顾性研究报道, 转移性ASCC患者, 接受多模式治疗后也有较好的预后, 治疗方法包括转移灶切除和/或消融^[92]。对身体状况良好且局限于肝脏的转移灶患者, 可以考虑行转移灶切除或其他针对肝脏转移瘤的治疗。

8 随访计划

完成CRT治疗之后, 建议在开始治疗后3个月和6个月进行初步全面的临床治疗反应的评估。ACTⅡ期研究事后分析显示, 在CRT开始11周仍未达到临床完全缓解的患者中, 72%患者在治疗后第26周达到临床完全缓解^[93]。由于临床缓解延迟, 如果病灶仍持续存在, 病理活检可以推迟到CRT治疗6个月后进行^[76]。对完成CRT治疗后6个月未达到临床完全缓解的患者需要行挽救性手术治疗。一旦获得临床完全缓解, 则应每3~6个月进行1次监测, 维持2年; 然后每6个月1次, 维持3年^[94]。

对病变的评估包括直肠指检和腹股沟区淋巴结触诊。前3年内, 可以通过肛门镜或直肠镜进行评估。对T₃₋₄期或淋巴结阳性的局部进展期患者, 前3年内考虑每年1次胸、腹和盆腔CT。ACTⅡ期研究结果显示, 3年后复发率低于1%^[94]。对可疑病变才需要行活检和进一步影像学检查, 如MRI或PET。与影像学检查技术相比, 临床检查方法能更彻底地发现疾病复发或残留, 以及局部复发^[71]。定期评估对疾病复发的监测至关重要, 还能解决复发转移患者治疗过程中出现的其他问题, 包括

相关慢性并发症的治疗、性健康和全身体力状态等问题^[95]。

9 预防与筛查

HPV 属于无包膜 DNA 病毒,是引起 ASCC 最重要的单一致病因素^[96]。AIN 是一种与 HPV16、HPV18 和 HPV31 感染相关的癌前病变^[96]。在携带 HIV 的男性患者中 AIN 非常常见,这些患者常存在 CD4⁺T 细胞计数低于 500 个/mm³^[96]。有证据显示,HPV 疫苗具有较好的效果,在年轻患者中有较好的成本效益比。II 或 III 级 AIN 患者尚无需常规进行肛管癌筛查,也不需要为了降低肛管癌的风险进行治疗。降低肛管癌和肛门尖锐湿疣风险最重要的长期策略是接种 HPV 疫苗^[97]。

一项 RCT 研究纳入了 60 例健康男性同性恋者,研究了四价 HPV 疫苗对由 HPV6、HPV11、HPV16 或 HPV18 感染引起的 AIN 的安全性和有效性。结果显示 HPV 疫苗预防 HPV 相关的 II 或 III 级 AIN 的有效性约为 75%^[98]。为了减少 HPV6 和 HPV11 相关的外生殖器疣和 HPV6、HPV11、HPV16 或 HPV18 相关的外生殖器病变和肛门异常增生性病变,另一项为期 10 年的国际多中心 RCT 研究为 1803 例男性同性恋者和男性异性恋者进行早期和追加接种四价 HPV 疫苗,结果显示了该方法有效且安全^[99]。一项包括 20 项 RCT 研究的荟萃分析共纳入 31 940 例参与者,结果显示两剂和三剂 HPV 疫苗具有相当的免疫原性,九价和四价疫苗具有相似的功效^[100]。目前推荐在 12~15 岁之间接种 HPV 疫苗;推荐女性截至 26 岁、男性至 21 岁、特定人群至 26 岁追加免疫接种^[97]。

高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)是 ASCC 的先兆病变。一项包括 4459 例 HIV 患者的 RCT 研究显示,与单纯进行主动监测相比,针对 HSIL 进行治疗可以使其进展至 ASCC 的比例下降 57%^[101]。对 ≥35 岁的 HIV 携带者,无论是否接种 HPV 疫苗,均推荐进行肛管癌和其他 HPV 相关肛门或会阴增生病变筛查^[101]。当前尚缺乏针对肛管癌的健康女性筛查成本效益比相关研究。可以考虑对肛管癌高危女性包括免疫抑制、生殖器恶性肿瘤病史或宫颈涂片检

查证实感染 HPV 的女性,开展此项筛查。

10 展望

尽管肛管癌的治疗取得了一些进展,但是我们对早期和进展期肛管癌治疗方面的认知仍然不足。为了降低 ASCC 不断上升的疾病负担,预防是关键步骤。对早期病变患者,有必要寻找相关生物标志物,来识别哪些患者会在肿瘤降级治疗中获益;同时为了减少复发,哪些患者需要加大治疗强度。针对降低或缓解 CRT 治疗的晚期不良反应的相关措施或研究是提高患者生存质量的关键。一些研究正对高危患者在接受 CRT 治疗后进行维持免疫治疗的疗效进行评估,同时也对化疗剂量的增减进行探讨。如何识别哪些肛管癌患者能够在免疫联合化学治疗中受益是未来研究的方向之一。对于进展期患者,我们尚需寻求利用基因组学分析改善预后的新药物。目前,一些关于肛管癌治疗的临床试验正在进行中,期待这些研究针对各种问题给出答案。

11 结论

尽管肛管癌比较少见,但其发生率正在逐步上升。ASCC 是肛管癌最常见的一种类型,大多数病例与 HPV 相关。总体而言,20 年来,肛管癌的治疗取得了一些进展。然而,CRT 联合 5-FU/MMC 治疗依然是早期和局部进展期患者的主流治疗方式。单纯靶向或免疫治疗,以及与 CRT 联合治疗的作用尚不清楚。小部分低危 T₁ 亚组癌症患者可采用局部切除进行治疗。20%~30% 的患者会出现复发,并需要行挽救性 APR。含铂化合物与紫杉烷类药物联合化疗是远处转移患者的主流治疗方法。对于进展期肛管癌患者,免疫检查点抑制剂是一种有效的安全的治疗方法,未来将有更多的循证医学证据来论证。对病变局限于肝脏的特定转移患者,可以考虑行肝转移瘤切除术,肝转移瘤切除指征可参考肠癌肝转移治疗指南。HPV 疫苗是降低 HPV 感染相关肛管癌的重要长期策略。由于存在治疗相关并发症和复发,为了改善肛管癌患者的预后,实施个体化治疗至关重要,治疗方法主要包括治疗强度的增减。

参考文献

- [1] CONDAL TA, CHAUDHARY N, BAJWA H, et al. Anal Cancer: The Past, Present and Future [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(3): 3232-3250.
- [2] 靳大川, 左雨点, 武淑芳, 等. HPV 与 HIV 感染相互影响的研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(4): 135-139.
- [3] 徐姣珍, 张曲, 徐小静, 等. 肛管鳞状细胞瘤的治疗进展[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(S1): 264-266.
- [4] 丁晓燕, 孙巍, 李勤涛, 等. HIV 感染合并肛管鳞癌患者的临床特征和治疗 [J]. *中国艾滋病性病*, 2022, 28(5): 593-595.
- [5] ISLAMI F, FERLAY J, LORTET-TIEULENT J, et al. International trends in anal cancer incidence rates [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(3): 924-938.
- [6] SOCIETY AC. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2023 [EB/OL]. American Cancer Society, 2023. (2023-01-12) [2023-03-05]. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>.
- [7] MARTIN FT, KAVANAGH D, WALDRON R. Squamous cell carcinoma of the anal canal [J]. *Surgeon*, 2009, 7(4): 232-237.
- [8] NELSON RA, LEVINE AM, BERNSTEIN L, et al. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(12): 1569-1575.
- [9] NATIONAL CANCER INSTITUTE: SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS PROGRAM. Cancer Stat Facts: Anal Cancer [EB/OL]. [2023-03-10]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>.
- [10] 闫晨涛. NCCN HIV 感染者恶性肿瘤临床指南(2019 第 1 版)解读与实践体会 [J]. *上海医药*, 2019, 40(20): 6-8.
- [11] 李宁, 金晶. 肛管癌治疗进展 [J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2016, 5(1): 27-32.
- [12] GRULICH AE, VAN LEEUWEN MT, FALSTER MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis [J]. *Lancet HIV*, 2007, 370 (9581): 59-67.
- [13] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 487-500.
- [14] GILBERT DC, WAKEHAM K, LANGLEY RE, et al. Increased risk of second cancers at sites associated with HPV after a prior HPV-associated malignancy, a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(2): 256-268.
- [15] ALBUQUERQUE A, STIRRUP O, NATHAN M, et al. Burden of anal squamous cell carcinoma, squamous intraepithelial lesions and HPV16 infection in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(12): 3520-3528.
- [16] FRISCH M, GLIMELIUS B, WOHLFAHRT J, et al. Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma: An antiestrogenic mechanism? [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(8): 708-715.
- [17] CLIFFORD GM, GEORGES D, SHIELS MS, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(1): 38-47.
- [18] DESHMUKH AA, SUK R, SHIELS MS, et al. Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001-2015 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(8): 829-838.
- [19] COFFEY K, BERAL V, GREEN J, et al. Million Women Study Collaborators. Lifestyle and reproductive risk factors associated with anal cancer in women aged over 50 years [J]. 2015, 112(9): 1568-1574.
- [20] 中国抗癌协会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南-肛管癌部分 [J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2022, 11(1): 13-18.
- [21] RAO S, GUREN MG, KHAN K, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1087-1100.
- [22] WIETFELDT ED, THIELE J. Malignancies of the anal margin and perianal skin [J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2009, 22(2): 127-135.
- [23] 所剑, 孙璇, 李伟. 第 9 版日本《大肠癌处理规约》更新要点解读 [J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(7): 687-690.
- [24] 日本大肠癌研究会. 大肠癌取扱い規約 [M]. 東京: 金原出版株式会社, 2018.
- [25] HOFF PM, COUDRY R, MONIZ CMV. Pathology of anal cancer. *Surg Oncol Clin North Am* [J]. 2017, 26(1): 57-71.
- [26] OWENS SR, GREENSON JK. Immunohistochemical staining for p63 is useful in the diagnosis of anal squamous cell carcinomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2007,

- 31(2): 285–290.
- [27] ZHU X, JAMSHED S, ZOU J, et al. Molecular and immunophenotypic characterization of anal squamous cell carcinoma reveals distinct clinicopathologic groups associated with HPV and TP53 mutation status [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(5): 1017–1030.
- [28] MEULENDIJKS D, TOMASOA NB, DEWIT L, et al. HPV–negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53 [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(8): 1358–1366.
- [29] LUKOVIC J, KIM JJ, KRZYZANOWSKA M, et al. Anal adenocarcinoma: A rare malignancy in need of multidisciplinary management [J]. *JCO Oncol Pract*, 2020, 16(10): 635–640.
- [30] LI R, SHINDE A, FAKIH M, et al. Impact of surgical resection on survival outcomes after chemoradiotherapy in anal adenocarcinoma [J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2019, 17(10): 1203–1210.
- [31] CIOMBOR KK, ERNST RD, BROWN G. Diagnosis and diagnostic imaging of anal canal cancer [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2017, 26(1): 45–55.
- [32] DUROT C, DOHAN A, BOUDIAF M, et al. Cancer of the anal canal: Diagnosis, staging and follow–up with MRI [J]. *Korean J Radiol*, 2017, 18(6): 946–956.
- [33] TONOLINI M, BIANCO R. MRI and CT of anal carcinoma: A pictorial review [J]. *Insights Imaging* 2013, 4(1):53–62.
- [34] PARIKH J, SHAW A, GRANT LA, et al. Anal carcinomas: The role of endoanal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging, response evaluation and follow–up [J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(4): 776–785.
- [35] MAHMUD A, POON R, JONKER D. PET imaging in anal canal cancer: A systematic review and meta–analysis [J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1080):20170370.
- [36] AMIN MB, GREENE FL, EDGE SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: Continuing to build a bridge from a population–based to a more “personalized” approach to cancer staging [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):93–99.
- [37] AMIN MBE, GREENE FL, BYRD DR, et al. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*, 8th ed. Springer: Cham, Switzerland, 2017.
- [38] SCHRAUT WH, WANG CH, DAWSON PJ, et al. Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment [J]. *Cancer*, 1983, 51(7):1291–1296.
- [39] NIGRO ND, VAITKEVICIUS VK, CONSIDINE B JR. Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report [J]. *Dis Colon Rectum*, 1974, 17 (3): 354–356.
- [40] LEICHMAN L, NIGRO N, VAITKEVICIUS VK, et al. Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy [J]. *Am J Med*, 1985, 78(2): 211–215.
- [41] MARTEENSON JA, LIPSITZ SR, LEFKOPOULOU M, et al. Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). An Eastern cooperative oncology group study [J]. *Cancer*, 1995, 76(10):1731–1736.
- [42] PEIFFERT D, SEITZ J F, ROUGIER P, et al. Preliminary results of a phase II study of high–dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5–fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal canal cancer: A French cooperative study [J]. *Ann Oncol*, 1997, 8(6): 575–581.
- [43] UKCCCR ANAL CANCER TRIAL WORKING PARTY. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5–fluorouracil, and mitomycin. UK Coordinating Committee on Cancer Research [J]. *Lancet*, 1996, 348(9034): 1049–1054.
- [44] 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]. *J Clin Oncol*. 1997, 15(5): 2040–2049.
- [45] 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]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(9):2527–2539.
- [46] 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(35): 4344–4351.
- [47] 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 × 2 factorial trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 516–524.
- [48] PEIFFERT D, TOURNIER R L, GERARD J, 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1941–1948.
- [49] SPARANO JA, LEE J, PALEFSKY J, et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy for HIV-associated anal carcinoma: A phase II AIDS malignancy consortium trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7):727–733.
- [50] MADHUR GARG, LEE Y, LISA A, et al. Phase II trials of cetuximab (CX) plus cisplatin (CDDP), 5fluorouracil (5FU) and radiation (RT) in immunocompetent (ECOG 3205) and HIVpositive (AMC045) patients with squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC): Safety and preliminary efficacy results [J]. *J Clin Oncol*, 2012,30: abstr 4030.
- [51] KNOWLES G, HAIGH R, MCLEAN C, et al. Late effects and quality of life after chemo-radiation for the treatment of anal cancer [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2015,19 (5): 479–485.
- [52] KACHNIC LA, WINTER KA, MYERSONET RJ, et al. Long-term outcomes of NRG Oncology/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 anal canal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(1): 146–157.
- [53] 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 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(1):27–33.
- [54] MYERSON RJ, GAROFALO MC, NAQA IE, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(3):824–30.
- [55] NG M, LEONG T, CHANDER S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) Contouring Atlas and Planning Guidelines for Intensity-Modulated Radiotherapy in Anal [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(5):1455–1462.
- [56] DAVID PC, PAUL S, EVANGELIA T. Outcomes of salvage surgery for anal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl.15): 3571.
- [57] MULITA F, TEPETES K, VERRAS GI, et al. Perineal colostomy: Advantages and disadvantages [J]. *Prz Gastroenterol*, 2022, 17(2):89–95.
- [58] CHAKRABARTI S, JIN Z, HUFFMAN BM, et al. Local excision for patients with stage I anal canal squamous cell carcinoma can be curative [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(2):171–178.
- [59] CHAI C, CAO H, AWAD S, et al. Management of stage I squamous cell carcinoma of the anal canal [J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(3):209–215.
- [60] ALFA-WALI M, PRIA AD, NELSON M, et al. Surgical excision alone for stage T1 anal verge cancers in people living with HIV [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42 (6): 813–816.
- [61] PEDERSEN TB, KILDSIG J, SERUP-HANSEN E, et al. Outcome following local excision of T1 anal cancers—a systematic review [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(9) : 1663–1671.
- [62] LEON O, HAGBERG O, JOHNSSON A. Primary surgery with or without postoperative radiotherapy in early stage squamous cell carcinoma in the anal canal and anal margin [J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(9): 1209–1215.
- [63] OEHLER-J?NNE C, HUGUET F, PROVENCHER S, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: A multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2550–2557.
- [64] 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 [J]. *Int J Radiat Oncol BiolPhys*, 2009, 75(1):143–149.
- [65] EDELMAN S, JOHNSTONE PA. Combined modality therapy for HIV-infected patients with squamous cell carcinoma of the anus: Outcomes and toxicities [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(1):206–211.
- [66] HODGES JC, DAS P, ENG C, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of squamous cell anal cancer with para-aortic nodal involvement [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3):791–794.
- [67] HOLLIDAY EB, LESTER SC, HARMSEN WS, et al. Extended-field chemoradiation therapy for definitive treatment of anal canal squamous cell carcinoma

- involving the para-aortic lymph nodes [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(1): 102-108.
- [68] ASTARAS C, BORNAND A, KOESSLER T. Squamous rectal carcinoma: A rare malignancy, literature review and management recommendations[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(4): 100180.
- [69] KOUNALAKIS N, ARTINYAN A, SMITH D, et al. Abdominal perineal resection improves survival for nonmetastatic adenocarcinoma of the anal canal[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(5): 1310-1315.
- [70] SCHAFFZIN DM, STAHL TJ, SMITH LE, et al. Perianal mucinous adenocarcinoma: unusual case presentations and review of the literature [J]. *Am Surg*, 2003, 69(2): 166-169.
- [71] 李力人, 万德森. 肛管腺癌 49 例的临床特点以及期待治疗[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 9(5): 402-404.
- [72] PARK H. Survival Outcomes After Initial Treatment for Anal Adenocarcinoma: A Population-Based Cohort Study [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2020, 19(3): e75-e82.
- [73] WEGNER RE, WHITE RJ, HASAN S, et al. Anal adenocarcinoma: Treatment outcomes and trends in a rare disease entity [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(8): 3855-3863.
- [74] GLYNNE-JONES R, MEADOWS HM, LOPES A, et al. ACTII Study Group. Impact of compliance to chemoradiation on long-term outcomes in squamous cell carcinoma of the anus: Results of a post hoc analysis from the randomised phase III ACT II trial [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(10): 1376-1385.
- [75] CABEL L, JEANNOT E, BIECHE I. Prognostic impact of residual HPV ctDNA detection after chemoradiotherapy for anal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(22): 5767-5771.
- [76] ADAMS R. Surveillance of anal canal cancers [J]. *Surg Oncol Clin North Am*, 2017, 26(1): 127-132.
- [77] TCHELEBI LT, ENG C, MESSICK CA, et al. Current treatment and future directions in the management of anal cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72 (2): 183-195.
- [78] ENG C, CHANG G, YOU Y, 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 [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22): 11133-11142.
- [79] RAO S, SCLAFANI F, ENG C, et al. International rare cancers initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAAAct [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(22): 2510-2518.
- [80] KIM S, FRANÇOIS E, ANDRÉ T, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): A multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(8): 1094-1106.
- [81] BERNARD-TESSIER A, JEANNOT E, GUENAT D, et al. Clinical validity of HPV circulating tumor DNA in advanced anal carcinoma: An ancillary study to the epitopes-HPV02 trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2109-2115.
- [82] ROBERT C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3801.
- [83] MARABELLE A, CASSIER PA, FAKIH M, et al. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: Results from the non-randomised, multicohort, multicentre, phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(5): 446-454.
- [84] MORRIS VK, SALEM ME, NIMEIRI H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): A multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 446-453.
- [85] OTT PA, PIHA-PAUL SA, MUNSTER P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5): 1036-1041.
- [86] MARABELLE A, CASSIER PA, FAKIH M, et al. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: Results from the non-randomised, multicohort, multicentre, phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(5): 446-454.
- [87] KEYNOTE-158 study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(5): 446-454.
- [88] KIM S, BUECHER B, ANDRÉ T, et al. Atezolizumab plus modified DCF (docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil) as first-line treatment for metastatic or locally advanced squamous cell anal carcinoma: A SCARCE-PRODIGE 60 randomized phase II study (abstract) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (Suppl. 16): 3508.
- [89] FARIAS JPF, RANGEL DA SILVA MHC, JÁCOME AA. Emerging and experimental agents for anal cancer: What is new? [J]. *J Exp Pharmacol*, 2021, 13(1): 433-440.
- [89] LONARDI S, PRETE AA, MORANO F, et al. Randomized phase II trial of avelumab alone or in combination with cetuximab for patients with previously

- treated, locally advanced, or metastatic squamous cell anal carcinoma: The CARACAS study [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e002996.
- [90] MORRIS VL, JOHNSON B, PRASAD S, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab for patients with unresectable/metastatic anal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S412.
- [91] EVESQUE L, BENEZERY K, FOLLANA P, et al. Multimodal therapy of squamous cell carcinoma of the anus with distant metastasis: A single -institution experience [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60 (8): 785-791.
- [92] GOLDNER M, PLATOFF R, BETANCES A, et al. Role of metastasectomy for liver metastasis in stage IV anal cancer [J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 221(4): 832-838.
- [93] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 347-356.
- [94] GLYNNE -JONES R, NILSSON PJ, ASCHELE C, et al. Anal cancer: ESMO -ESSO -ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow -up [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 111(3): 330-339.
- [95] SAVOIE MB, LAFFAN A, BRICKMAN C, et al. A multi -disciplinary model of survivorship care following definitive chemoradiation for anal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 906.
- [96] ASSI R, REDDY V, EINARSDOTTIR H, et al. Anorectal human papillomavirus: Current concepts [J]. *Yale J Biol Med*, 2014, 87(4): 537-547.
- [97] MEITES E, SZILAGYI PG, CHESSON HW, et al. Human papillomavirus vaccination for adults: Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68(32): 698-702.
- [98] PALEFSKY JM, GIULIANO AR, GOLDSTONE S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (17): 1576-1585.
- [99] GOLDSTONE SE, GIULIANO AR, PALEFSKY JM, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: Results of an open -label, long -term extension of a randomised, placebo -controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22 (3): 413-425.
- [100] BERGMAN H, BUCKLEY BS, VILLANUEVA G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV -related disease in females and males [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(11): CD013479.
- [101] PALEFSKY JM, LEE J, JAY N, et al. Treatment of Anal High -Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (24): 2273-2282.

收稿日期: 2024-01-30