

DOSSIER THÉMATIQUE : LE CANCER DU CANAL ANAL

Anatomie pathologique des cancers du canal anal

Pathology of anal canal cancers

Jean-François Fléjou

Hôpital Saint-Antoine, Groupe Hospitalier Est Parisien, AP-HP, Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, F-75012 Paris
jean-francois.flejou@sat.aphp.fr

■ Résumé

Même si les cancers de l'anus ne sont pas les tumeurs les plus fréquentes du tube digestif, ils posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques spécifiques. Il s'agit dans la grande majorité des cas de tumeurs malpighiennes, dans le développement desquelles l'infection anale à HPV (Human PapillomaVirus) joue un rôle central. On distingue classiquement, en fonction de l'origine et de la localisation tumorale, les cancers du canal anal et les cancers de la marge anale. Cette distinction repose généralement sur des données purement cliniques puisque l'aspect histologique ne permet pas de faire la différence entre ces 2 types tumoraux, notamment en cas d'étude de prélèvement

biopsiques. La classification histologique distingue : i) les lésions bénignes correspondant aux condylomes acuminés ; ii) les lésions précancéreuses, nommées AIN (pour *Anal Intraepithelial Neoplasia*), de bas grade ou de haut grade, généralement planes, mais parfois végétantes ; et iii) les cancers. La classification des cancers a été simplifiée, la distinction du sous-type « cloacogénique » ne figurant plus dans la récente classification de l'OMS. Par ailleurs, le carcinome verruqueux est désormais assimilé au condylome acuminé géant ou tumeur de Buschke-Lowenstein et le carcinome indifférencié correspond au seul sous-type histologique classé à part au sein des carcinomes épidermoïdes invasifs.

Mots-clés

Canal anal, Anus, Carcinome épidermoïde, HPV, Néoplasie intraépithéliale anale

■ Abstract

Anal cancers are relatively rare, but they raise specific diagnostic and therapeutic issues. The large majority of tumours develop from the squamous epithelium, and are related to anal HPV (human papilloma virus) infection. They are classically classified in two categories upon their location in the anal canal or the anal margin. This distinction is based on clinical features, as the histological aspect does not allow distinguishing between the two locations, especially on small bioptic samples. The histological classification comprises: i) benign lesions or condylomata

acuminatum; ii) precancerous lesions (AIN for Anal Intraepithelial Neoplasia) either low grade or high grade, and iii) cancers. The histological classification of squamous cell carcinoma has been simplified, as the "cloacogenic" subtype does not appear as a separate entity in the last WHO categories. Moreover, verrucous carcinoma is now considered as the same lesion as giant condylomata acuminatum or tumour of Buschke Lowenstein and undifferentiated carcinoma is the only histological sub-type of invasive squamous carcinomas of the anal canal.

Keywords

Anal canal, anus, squamous carcinoma, HPV, Anal intraepithelial neoplasia

■ Introduction

Comme souligné dans la récente 4^e édition de la classification de l'OMS des tumeurs digestives [1], le canal anal possède, en dépit de sa courte longueur, une structure anatomique et histologique complexe, qui explique la variété des types histologiques de tumeurs qui peuvent s'y développer. Ces tumeurs peuvent cependant être regroupées en fonction de la lignée cellulaire à l'origine de la prolifération, les différents groupes étant alors les suivants : (a) tumeurs malpighiennes qui comprennent le condylome acuminé, les lésions de néoplasie intra-épithéliale malpighienne et le carcinome épidermoïde et ses variantes ; (b) adénocarcinomes intra-épithéliaux (maladie de Paget) ou invasifs : adénocarcinomes de type colorectal le plus souvent ; beaucoup plus rarement adénocarcinomes « fistulo-végétants » ou adénocarcinomes des glandes anales ; (c) tumeurs neuroendocrines ; (d) mélanome malin ; (e) tumeurs mésenchymateuses ; (f) lymphome malin. La classification de l'OMS est rappelée dans le tableau 1.

Tableau 1. Classification OMS des tumeurs du canal anal [1]

Tumeurs épithéliales	
Lésions précancéreuses	Néoplasie intraépithéliale (dysplasie) anale, bas grade Néoplasie intraépithéliale (dysplasie) anale, haut grade Maladie de Bowen Maladie de Paget
	Carcinome épidermoïde Carcinome verruqueux Carcinome indifférencié Adénocarcinome Adénocarcinome mucineux
Carcinome	Tumeurs neuroendocrines (NET) – NET G1 (carcinoïde) – NET G2 Carcinome neuroendocrine (NEC) – à grandes cellules – à petites cellules Carcinome mixte adéno-neuroendocrine
Néoplasies neuroendocrines	
Tumeurs mésenchymateuses	
Tumeurs secondaires	

Bien que les tumeurs de l'anus ne représentent que 1 à 2 % des tumeurs digestives, elles constituent un groupe d'intérêt particulier, dont le facteur étiologique principal est connu (infection anale à HPV), dont la prise en charge est différente de celle des autres tumeurs digestives, et qui posent aux pathologistes des problèmes diagnostiques spécifiques. Dans ce texte, ne seront exposées que les données principales sur la classification et l'aspect anatomo-pathologique des tumeurs malpighiennes de l'anus, qui constituent de loin le groupe le plus fréquent. Les lésions précancéreuses seront également présentées, en particulier leur classification, qui a évolué récemment.

■ Canal anal ou marge anale ?

La plupart des classifications distinguent les tumeurs du canal anal et celles de la marge anale. Dans la dernière édition du traité de l'OMS, seules les tumeurs du canal anal font l'objet d'une classification histologique spécifique, les tumeurs de la marge anale étant assimilées aux tumeurs cutanées et relevant de la même classification qu'elles [1]. Il faut cependant noter qu'il n'est pas toujours facile de savoir si une lésion est développée initialement dans le canal anal ou au niveau de la marge anale, en particulier pour les tumeurs de grande taille. La dernière classification de l'OMS propose de distinguer ces deux entités à partir de critères cliniques simples [1] : une tumeur du canal anal est une tumeur qui ne peut pas être vue en totalité, ou n'est pas vue du tout, quand une traction douce est appliquée sur les fesses. Un cancer est dit « périanal » (ou « de la marge anale »), lorsqu'il est situé dans un rayon de 5 cm autour de l'anus, et qu'il peut être vu entièrement quand une traction douce est exercée sur l'anus. Pour le pathologiste, cette distinction repose en pratique sur les renseignements cliniques lorsque le matériel d'étude correspond, comme dans la majorité des cas, à des biopsies. Dans les cas minoritaires où le patient est opéré, les repères anatomiques et histologiques classiques doivent être pris en compte, mais ces repères peuvent être difficiles à voir, et éventuellement modifiés, en cas de tumeur volumineuse.

■ Rappel d'anatomie et d'histologie normales du canal anal

Le canal anal peut être défini chirurgicalement ou histologiquement. Dans la classification anatomo-pathologique des tumeurs anales, c'est la définition histologique qui est la plus importante [2]. Au plan microscopique, le canal anal est divisé en 3 zones en fonction du type d'épithélium de revêtement : de haut en bas, cet épithélium est de type glandulaire colorectal, puis « transitionnel » au niveau de la zone de transition anale (ATZ pour « *Anal Transitional Zone* » dans la littérature anglo-saxonne), et enfin, malpighien non kératinisé. La limite supérieure du canal anal est difficile à situer avec précision, la muqueuse glandulaire du haut canal anal étant identique à celle du bas rectum. L'AJCC la définit arbitrairement comme située 1 à 2 cm au-dessus de la ligne pectinée. L'épithélium transitionnel a fait l'objet de nombreux travaux et plusieurs dénominations sont utilisées dans la littérature pour le désigner. Ainsi parle-t-on également d'épithélium « intermédiaire » ou « cloacogénique ». Sur le plan embryologique, il résulte de la fusion de 2 épithéliums d'origine différente, endodermique pour la partie supérieure et ectodermique pour la partie inférieure. Il s'étend sur une hauteur variée, de quelques millimètres le plus souvent jusqu'à plus de 2 centimètres ; il peut être absent chez certains sujets. L'aspect histologique de cet épithélium est variable, mais le plus souvent assez proche de celui de l'urothélium, c'est-à-dire pluristratifié avec des petites cellules basales et des cellules superficielles qui peuvent être cylindriques, cubiques ou aplaties (Fig. 1). Cette zone peut aussi comporter des cryptes de type colorectal et des zones d'épithélium

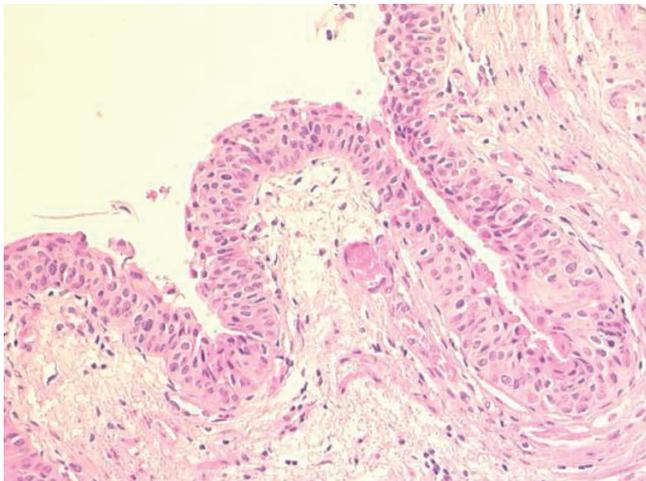


Figure 1
Muqueuse transitionnelle anale (ATZ), faite d'un épithélium pluristratifié dont l'aspect rappelle l'urothélium (hématoxyline – éosine \times 250)

malpighien mature, et comporter des cellules mucosécrétantes, des cellules endocrines et des mélanocytes. Enfin, c'est à son niveau que s'ouvrent les canaux excréteurs des glandes anales, à travers le sphincter interne de l'anus.

■ Caractéristiques générales des tumeurs malpighiennes du canal anal

Ces tumeurs se développent à partir de l'épithélium « transitionnel » de la « ATZ », ou à partir de l'épithélium malpighien non kératinisé qui lui succède. Les variantes histologiques de carcinome malpighien, décrites à ce niveau sous des termes variés, tels que carcinome transitionnel, basaloïde, cloacogénique etc. sont à rapprocher de la variabilité des caractéristiques histologiques de l'épithélium de la muqueuse transitionnelle normale. Ces variantes ne figurent cependant plus comme des types distincts dans la dernière version de la classification de l'OMS des tumeurs anales [1].

Le carcinome épidermoïde est de loin le type le plus fréquent des cancers de l'anus puisqu'il représente environ 80 % des cas en France. Il est souvent précédé de lésions précancéreuses, décrites dans le paragraphe suivant. Le staging du cancer anal est basé sur la taille de la tumeur et l'extension ganglionnaire, qui se fait selon un drainage lymphatique unique à cette région anatomique.

■ Lésions précancéreuses

Condylomes acuminés avec dysplasie-néoplasie intra-épithéliale

Bien que la plupart des condylomes de l'anus, en particulier ceux de la marge anale, correspondent à des tumeurs bénignes

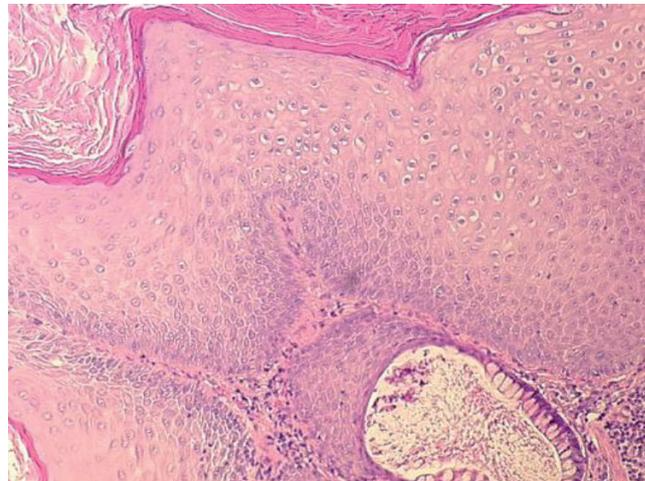


Figure 2
Condylome acuminé du canal anal, avec épithélium papillomateux et comportant des signes d'infection à HPV, sous la forme de koilocytes dans les couches intermédiaires. À noter l'hyperkératose de surface. La localisation dans le canal anal est prouvée par la présence de glandes colonisées par le condylome en profondeur (hématoxyline – éosine \times 250)

associées à une infection anale par des HPV à faible risque (HPV 6 ou 11), il existe une augmentation du risque de cancer chez les patients présentant des condylomes de l'anus, le risque étant estimé à 3-4 %, et étant en augmentation. Même si l'histoire naturelle et l'importance du risque de progression d'un condylome acuminé anal vers des lésions de « dysplasie-néoplasie intra-épithéliale » sont débattues, il est admis que certaines de ces lésions présentent un risque d'évoluer vers le cancer. Ce sont les condylomes associés à une co-infection anale par des HPV à faible risque et par des HPV oncogènes (par exemple HPV 16), qui peuvent évoluer vers la malignité. Ceci est particulièrement vrai chez les patients immunodéprimés [3].

La lésion histologique caractéristique du condylome acuminé est la présence de koilocytes, dans une lésion en relief faite de papilles revêtues par un épithélium souvent hyperkératosique (Fig. 2). Il faut cependant noter que dans certains cas, les koilocytes peuvent manquer. En l'absence de dysplasie, la lésion est appelée « condylome acuminé » sans autre précision. En cas d'anomalies cytologiques et architecturales limitées au tiers profond de l'épithélium, le terme de condylome acuminé avec dysplasie-néoplasie intra-épithéliale de bas grade (ou de grade 1, voir plus loin) est employé.

Lésion de dysplasie-néoplasie intraépithéliale en muqueuse plane

Les lésions planes de néoplasie intra-épithéliale malpighienne de l'anus sont généralement associées à une infection anale par des HPV à haut risque [4]. La terminologie et la classification de ces lésions ont été modifiées à plusieurs reprises depuis leur description, ce qui a abouti à une certaine confusion dans la

littérature. Il est maintenant admis que les termes de dysplasie et de néoplasie intra-épithéliale sont pratiquement synonymes et qu'ils peuvent être employés indifféremment dans le tube digestif [5]. En pratique, les termes les plus employés varient selon la localisation digestive. Ainsi au niveau anal, la terminologie et la classification sont maintenant calquées sur celles du col de l'utérus. C'est donc le terme de néoplasie intra-épithéliale anale (ou AIN pour *Anal Intraepithelial Neoplasia*) qui est le plus employé, par analogie à celui de néoplasie intra-épithéliale cervicale (ou CIN pour *Cervical Intraepithelial Neoplasia*) utilisé pour les lésions du col de l'utérus [6,7]. Au plan morphologique, les lésions associent des anomalies cellulaires et des modifications architecturales. C'est en fonction de l'extension des lésions dans la hauteur de l'épithélium que la sévérité des lésions est gradée. Un système à 3 grades a été longtemps préconisé (AIN 1/AIN 2/AIN 3) selon le nombre de tiers de l'épithélium atteint. Une classification en 2 grades a été récemment recommandée dans laquelle les lésions de bas grade correspondent au type AIN 1 et les lésions de haut grade correspondent aux types AIN 2 et 3 (Fig. 3). Initialement, la terminologie d'AIN était réservée aux lésions du canal anal, les lésions de la marge anale étant généralement désignées sous le terme de maladie de Bowen, ou plus

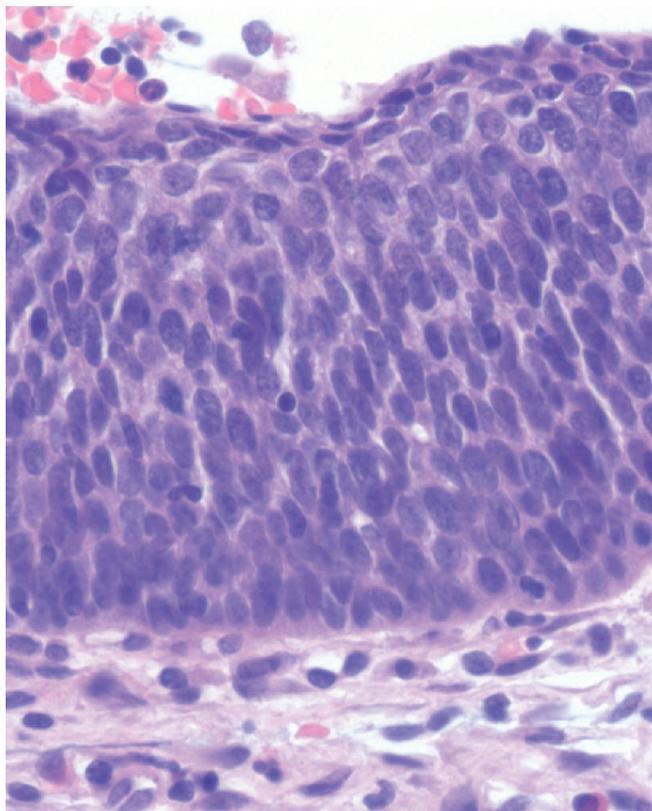


Figure 3
Néoplasie intra-épithéliale de haut grade (AIN de grade III), avec des cellules anormales au noyau verticalisé, présentes sur toute la hauteur de la muqueuse (hématoxyline – éosine × 400)

récemment sous celui de PSIN pour *Perianal Skin Intraepithelial Neoplasia*. Ces lésions de la marge anale sont cependant identiques au plan morphologique à celles du canal anal de telle sorte qu'il est maintenant recommandé d'utiliser le terme générique de « lésions intra-épithéliales malpighiennes » (ou SIL pour *Squamous Intraepithelial Lesion*) de bas grade (LSIL pour *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*) ou de haut grade (HSIL pour *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*) pour les lésions du canal anal ou de la marge anale. Le terme de maladie de Bowen est maintenant plutôt réservé à la description clinique des lésions de la marge anale, classiquement récidivantes, mais n'évoluant que dans un faible pourcentage de cas vers un cancer invasif [1].

Cette même terminologie de LSIL et de HSIL est recommandée pour classer les lésions reconnues par l'examen cytologique de frottis de l'anus, maintenant assez largement employé dans certains centres pour dépister les lésions dans des populations à risque. La classification cytologique globale des lésions malpighiennes de l'anus est d'ailleurs la même que celle des lésions du col de l'utérus, avec les catégories de ASC-US (atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée, ou *Atypical Squamous Cells of Unknown Significance*) et de ASC-H (atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale malpighienne de haut grade, ou *Atypical Squamous Cells cannot exclude High grade squamous intraepithelial lesion*) [7].

Les marqueurs immunohistochimiques qui peuvent être employés pour conforter un diagnostic d'AIN, en complément de l'étude histologique standard, sont les mêmes que pour les lésions du col de l'utérus, même s'ils ont été moins étudiés au niveau de l'anus. Il s'agit en pratique du marqueur de prolifération Ki67, qui est exprimé jusque dans le tiers superficiel de l'épithélium en cas de lésion de haut grade, et surtout de la protéine p16, qui présente un marquage nucléaire (et cytoplasmique) intense sur toute la hauteur épithéliale en cas de lésion de haut grade (Fig. 4) [8]. Ce marqueur est utile pour affirmer la néoplasie intra-épithéliale, et la distinguer de modifications régénératives.

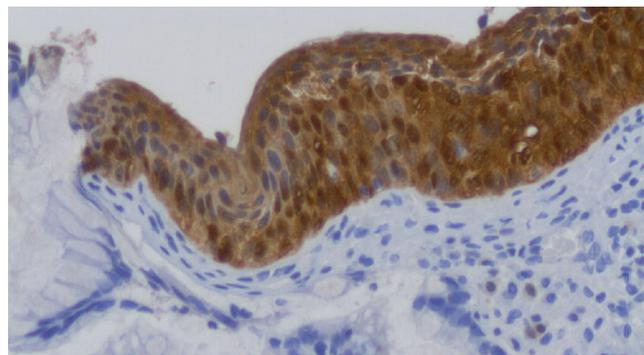


Figure 4
Expression nucléaire et cytoplasmique intense de la protéine p16 au niveau d'une zone d'AIN de haut grade (immunopéroxydase × 400)

■ Condylome géant – tumeur de Buschke-Lowenstein – carcinome verruqueux

Considérés longtemps comme deux entités différentes, le condylome géant ou tumeur de Buschke-Lowenstein et le carcinome verruqueux sont maintenant décrits dans le même paragraphe de la classification de l'OMS des tumeurs de l'anus [1]. Le terme recommandé est maintenant plutôt celui de carcinome verruqueux. Il désigne une lésion végétante « en choux fleur », de grande taille, qui présente, contrairement au condylome acuminé habituel, une croissance à la fois exophytique et endophytique (Fig. 5). Cette croissance endophytique atteste du comportement invasif localement malin de cette tumeur, par ailleurs très bien

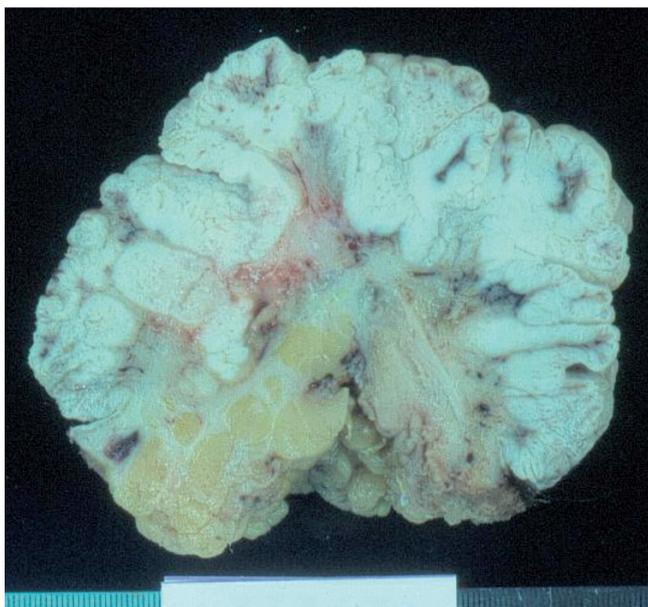


Figure 5
Aspect macroscopique d'un carcinome verruqueux de l'anus, fait d'une volumineuse tumeur bourgeonnante blanchâtre

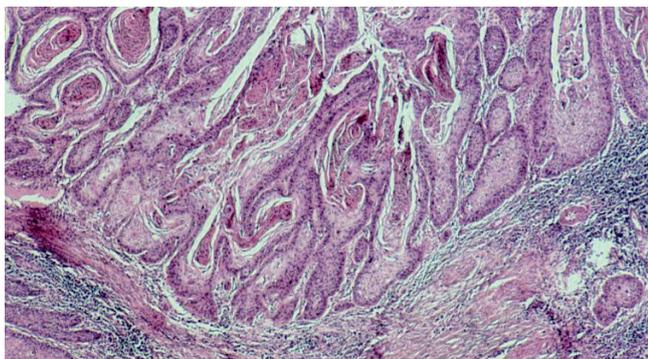


Figure 6
Aspect histologique d'un carcinome verruqueux de l'anus. La tumeur très bien différenciée comporte une prolifération endophytique, avec quelques lobules carcinomateux en profondeur (hématoxyline – éosine × 100)

différenciée au plan cytologique, et donc d'aspect bénin sur des biopsies superficielles [9] (Fig. 6). Ces lésions sont généralement associées à des HPV 6 ou 11 et sont considérées comme un aspect intermédiaire entre condylome acuminé et carcinome épidermoïde habituel. L'évolution clinique est classiquement faite d'une invasion locale destructrice sans métastase. Si des anomalies cytologiques importantes sont présentes ou si des métastases apparaissent, la lésion doit être considérée comme un carcinome épidermoïde classique et traitée comme tel.

■ Carcinome épidermoïde invasif

La classification actuelle recommandée par l'OMS ne distingue plus de véritables sous-types au sein des carcinomes épidermoïdes invasifs de l'anus [1]. Il est cependant utile de rappeler que les classifications précédentes distinguaient trois types histologiques, à grandes cellules kératinisantes, à grandes cellules non kératinisantes, et basaloïde, souvent aussi appelé cloacogénique (Fig. 7, 8). Ce dernier type, caractérisé par des cellules de taille petite ou moyenne, disposées en palissade à la périphérie de lobules d'assez grande taille ne présentant pas de maturation

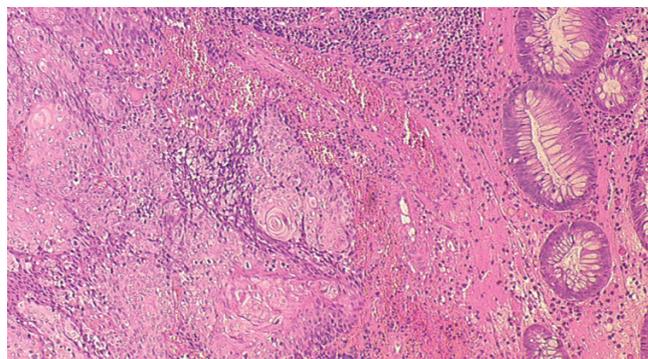


Figure 7
Carcinome épidermoïde bien différencié du canal anal. Les lobules tumoraux dont certains sont centrés par un globe corné infiltrent sous la muqueuse glandulaire anorectale (hématoxyline – éosine × 250)

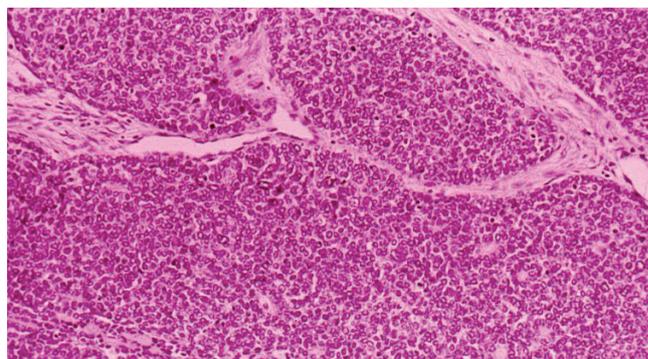


Figure 8
Carcinome épidermoïde de l'anus, de sous-type « cloacogénique », faits de larges lobules tumoraux dont les cellules prennent un aspect palissadique en périphérie, et qui ne présentent pas de maturation cornée (hématoxyline – éosine × 250)

cornée, était considéré comme se développant à partir de la muqueuse anale transitionnelle (ATZ). L'abandon de cette classification en sous-types est justifié par différentes raisons : i) la difficulté de leur diagnostic, mal reproductible entre observateurs ; ii) la fréquente association de plusieurs sous-types histologiques au sein de la même tumeur, qui n'est en outre, généralement documentée en histologie que par une biopsie très partielle ; et surtout iii) l'absence de signification pronostique des différents type histologiques. Il reste recommandé de préciser au moment du diagnostic le degré de différenciation tumorale (en trois grades : bien, moyennement et peu différenciés), et la présence éventuelle de microkystes mucineux au centre des lobules tumoraux, qui serait un marqueur pronostique défavorable.

Un seul sous-type histologique particulier continue de figurer séparément dans la classification de l'OMS, le *carcinome indifférencié*, fait de petites cellules uniformes, avec de nombreuses mitoses et des cellules en apoptose, et une infiltration diffuse des tissus avoisinants. Cette tumeur de très mauvais pronostic doit être distinguée du carcinome neuro-endocrine peu différencié à petites cellules.

Ces descriptions histologiques s'appliquent davantage aux cancers du canal anal qu'à ceux de la marge anale. Ceux-ci sont plus souvent bien différenciés, correspondant au sous-type à grandes cellules kératinisantes dans la classification précédente de l'OMS. Ils seraient de meilleur pronostic que ceux du canal anal, en particulier si une exérèse locale est possible. Mais il faut rappeler qu'il est souvent difficile de préciser de façon certaine le point de départ d'une tumeur volumineuse.

Le pronostic des cancers de l'anus dépend essentiellement du stade d'évolution locorégional de la tumeur et de son éventuelle extension ganglionnaire. Ces données doivent être exprimées en utilisant le système TNM, dont la 7^e édition, publiée en 2009, est rappelée dans le tableau 2 [10]. Il faut noter que cette

classification ne comprend pas, pour les petites tumeurs, de stade « micro-invasif » à l'intérieur du stade T1, contrairement à la classification des tumeurs du col de l'utérus. D'autres marqueurs ont été signalés comme potentiellement utiles pour évaluer le pronostic, tels que l'ADN-ploïdie, l'expression de la protéine p53, de la cycline A, mais aucun n'a fait la preuve de son intérêt en pratique courante.

Le traitement du cancer de l'anus étant maintenant le plus souvent non chirurgical, il est rare d'avoir à analyser des pièces d'exérèse carcinologique étendue (amputation abdomino-périnéale). Une difficulté importante est de diagnostiquer une maladie résiduelle ou récidivante après traitement non chirurgical (radio-chimiothérapie). Il n'est habituellement pas recommandé de faire des biopsies dans cette situation, car elles peuvent entraîner l'apparition d'ulcères douloureux et difficiles à traiter. Les formes localement évoluées envahissent le bas rectum et les organes de voisinage, dont la cloison recto-vaginale, la vessie, la prostate, et l'urètre postérieur, parfois avec abcédation et fistules. L'extension ganglionnaire des tumeurs situées au dessus de la ligne pectinée se fait vers les chaînes iliaques internes et les ganglions péri-aortiques, alors que les tumeurs situées sous la ligne pectinée métastasent aux ganglions des chaînes inguinales et fémorales.

■ Références

1. Welton ML, Lambert R, Bosman FT. Tumours of the anal canal. In: WHO classification of tumours of the digestive system. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. IARC, Lyon 2010;185-93.
2. Fenger C. Anal canal. In: Histology for Pathologists. Third edition. Mills SE, ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007; 663-83.
3. Oon SF, Winter DC. Perianal condylomas, anal squamous intraepithelial neoplasms and screening: a review of the literature. J Med Screen 2010;17:44-9.
4. 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;12:136-3.
5. Odze RD, Riddell RH, Bosman FT. Premalignant lesions of the digestive system. In: WHO classification of tumours of the digestive system. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. IARC, Lyon 2010;10-2.
6. Scholefield JH, Harris D, Radcliffe A. Guidelines for the management of anal intraepithelial neoplasia. Colorectal Disease 2011; 13(Suppl. 1):3-10.
7. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: key differences. Cancer Cytopathology 2011;119:5-19.
8. Bean SM, Eltoun J, Horton DK, et al. Immunohistochemical expression of p16 and Ki67 correlates with degree of anal intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol 2007;31:555-61.
9. Longacre TA, Kong CS, Welton ML. Diagnostic problems in anal pathology. Adv Anat Pathol 2008;15:263-78.
10. AJCC cancer staging handbook. Edge SB et al., eds. Springer 2009.

Tableau 2. Classification TNM des cancers du canal anal [10]

T : Tumeur primitive

TX : tumeur qui ne peut pas être évaluée
 T0 : pas de tumeur primitive
 Tis : carcinome *in situ*, maladie de Bowen, HSIL, AIN II-III
 T1 : tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension
 T2 : tumeur de plus de 2 cm et de moins de 5 cm dans sa plus grande dimension
 T3 : tumeur de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension
 T4 : tumeur de toute taille envahissant un ou des organes de voisinage, tels que le vagin, l'urètre, la vessie (l'invasion directe de la paroi rectale, de la peau périnéale, du tissu sous-cutané ou du sphincter n'est pas considérée comme T4).

N : Ganglions lymphatiques régionaux

NX : les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués
 N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
 N1 : métastase(s) ganglionnaire(s) lymphatique(s) péirectale(s)
 N2 : métastase(s) unilatérale(s) iliaque(s) interne(s) et/ou inguinales
 N3 : métastase(s) péirectale(s) et inguinale(s) et/ou iliaque(s) interne(s) bilatérales et/ou inguinales bilatérales.

M : Métastase(s) à distance

M0 : pas de métastase à distance
 M1 : métastase(s) à distance