

Tumeurs et pseudotumeurs du canal anal et de l'an us

C. CUVELIER, L. FERDINANDE, P. DEMETTER

Academic Department of Pathology, University Hospital, Ghent (Belgium)

Tumours and tumour-like conditions of the anal canal and anus

RÉSUMÉ

Les tumeurs malignes anales sont rares. Par contre, les lésions tumorales anales en relation avec le *Papilloma Virus* telles que le condylome acuminé (géant) sont des lésions nettement plus fréquentes. Pour comprendre les cancers qui surviennent dans cette zone, il est nécessaire de connaître l'aspect histologique du canal anal et de l'an us.

En ce qui concerne les tumeurs malignes, une revue de notre série personnelle comme de la littérature montre clairement que l'adénocarcinome du bas rectum, et non celui des glandes anales, est le carcinome le plus fréquent de cette région. Vient ensuite mais son incidence augmente, le carcinome squameux du canal anal qui est parfois en relation avec l'HPV. Dans les carcinomes squameux, il est recommandé de tenir compte des aspects de la différenciation basaloïde, kératinisante ou en microkystes mucineux, ou de la notion de cancer intra-épithélial. Ces entités doivent être reconnues étant donné leurs pronostics biologiques différents.

La tumeur de Buschke-Löwenstein, localement infiltrante ou condylome géant ou le carcinome verruqueux, peut être porteuse d'HPV 6/11. Le carcinome basocellulaire peut se rencontrer dans la région anale ; il doit être différencié du carcinome squameux : son traitement étant purement local. La maladie de Paget primaire tend à récidiver fréquemment et à devenir invasive. Elle devrait être différenciée de la forme de maladie de Paget associée à un carcinome colorectal synchrone (cytokératine 20 positive). Les rares cas de mélanomes malins se développent le plus souvent chez des patients de race blanche et montrent des aspects jonctionnels similaires au mélanome cutané. Chez les patients porteurs du SIDA, des lymphomes B à grandes cellules ont été rapportés.

En ce qui concerne les néoplasies intra-épithéliales, la néoplasie intra-épithéliale anale de la zone squameuse ou de transition, la dysplasie squameuse de la marge anale ou la maladie de Bowen ou encore les papuloses bowénoïdes sont reconnues.

Les lésions bénignes incluent des naevus naevocellulaires, des papillomes squameux, des hidradénomes papillaires des glandes apocrines péri-anales, d'occasionnelles tumeurs mésenchymales ou nerveuses, l'hyperplasie fibro-épithéliale, les marisques ou encore le polype cloaco-génique inflammatoire associés à un prolapsus muqueux ou des hémorroïdes.

SUMMARY

Malignant anal tumours are rare but, in contrast, Human Papilloma Virus (HPV)-related tumour-like conditions, including (giant) condyloma acuminatum, of the anus are more common diseases. To understand the neoplasms that arise in this area it is necessary to be familiar with the histological features of the anal canal and anus.

With regard to the malignant tumours, a review of our personal series as well as literature data indicate that adenocarcinoma from the lower rectum, not from the anal glands, is the most common carcinoma in that region. It is not distinguishable from the classical colorectal adenocarcinoma. Second in frequency but rising in incidence is the group of squamous cell carcinomas (SCC) of the anal canal, which are often related with HPV infection. In the SCC it is advised to include statements on the presence of basaloid features or mucinous microcysts, keratinisation and intraepithelial neoplasia. Entities that should be recognized because of a different biological behaviour are SCC with mucinous microcysts and the small cell anaplastic (not neuroendocrine) carcinoma. The locally invasive Buschke-Löwenstein tumour or giant (malignant) condyloma or verrucous carcinoma may contain HPV 6/11. Basal cell carcinoma, the skin cancer, can be seen in the anal region and it should be distinguished from SCC as it can be treated by local excision alone. Primary Paget's disease tends to recur frequently and to become invasive and should be distinguished from Paget's disease associated with a synchronous or a metachronous colorectal carcinoma (cytokeratin 20 positive). The rare malignant melanoma occurs mainly in white patients and shows features like junctional activity similar to these of cutaneous melanoma. In AIDS patients large B-cell malignant lymphomas can be seen.

Amongst the intraepithelial neoplasia, anal intraepithelial neoplasia (AIN) in the transition and squamous zone, squamous dysplasia at the anal margin or Bowen's disease and Bowenoid papulosis are recognised.

Benign lesions include naevocellular naevi, squamous cell papilloma, papillary hidradenoma of the perianal apocrine glands, occasional reports of various mesenchymal or neurogenic tumours, the fibroepithelial hyperplasia or anal tag and the inflammatory cloacogenic polyp associated with rectal mucosal prolapse and /or haemorrhoids.

Tirés à part : P^r C. CUVELIER, Academic Department of Pathology, Ghent University, University Hospital, De Pintelaan 185, B-9000 Ghent (Belgium).

Mots-clés : anus, pseudotumeurs, tumeurs.

Key-words : anus, tumour-like conditions, tumours.

INTRODUCTION

En général, l'incidence des tumeurs anales est faible et, à ce jour, la plupart des tumeurs malignes de cette zone, aussi bien le carcinome squameux que le carcinome glandulaire, surviennent de lésions en relation avec l'HPV [1, 2]. Il est important de connaître l'histologie du canal anal pour comprendre la morphologie des tumeurs de cette région. Quelques entités spécifiques sont décrites.

Une des raisons de l'augmentation de la pathologie développée en rapport avec une contamination à l'HPV des tumeurs anales est le fait que l'anus ou le canal anal n'est pas seulement utilisé pour sa fonction de défécation mais également pour des relations sexuelles par pénétration soit d'organes sexuels mâles, soit de divers corps étrangers [3]. Ces facteurs contribuent à des traumatismes de degré variable du canal anal, provoquant secondairement des fistules, des abcès anorectaux, des hémorroïdes, des syndromes d'ulcère solitaire de même qu'une augmentation des maladies sexuellement transmissibles avec un risque significatif d'apparition d'un carcinome squamocellulaire durant ces 50 dernières années.

Nous revoyons brièvement l'aspect anatomique micro et macroscopique du canal anal et de l'anus et discutons des tumeurs anales suivant la classification de l'OMS [4].

Anatomie et histologie du canal anal

Anatomiquement, le canal anal s'étend du plancher pelvien à l'orifice anal ou marge anale. Chez un adulte, il a une longueur approximative de 4,2 cm.

Histologiquement, il s'étend du bord supérieur au bord inférieur du sphincter anal interne et mesure environ 3 cm sur des pièces fixées au formol. L'épithélium du canal anal diffère suivant sa localisation.

La partie haute ou zone colorectale consiste en une muqueuse en continuité avec le rectum. Quelques

cryptes, irrégulières et plus courtes, sont en continuité avec la zone de transition anale [5]. La partie médiane ou zone de transition anale est caractérisée par un épithélium spécialisé contenant différents types cellulaires épithéliaux allant de l'épithélium squameux mature à l'épithélium squameux métoplasique ou l'urothélium.

La couche superficielle de l'épithélium peut contenir des cellules cuboïdales, polygonales, cylindriques. L'épithélium de la zone transitionnelle possède des cellules endocriniennes et occasionnellement des mélanocytes. La partie basse s'étend de la ligne dentée à la marge anale et est couverte par un épithélium squameux qui peut être en partie kératinisé. Les papilles de l'épithélium sont courtes ou inexistantes. Les mélanocytes augmentent en nombre et quelques cellules de Langerhans peuvent apparaître. La peau péri-anale se définit par l'apparition de glandes annexes et apocrines [6, 7]. Les glandes anales intramusculaires, présentes au sein du canal anal, sont recouvertes par le même épithélium que la zone de transition.

Le terme anus correspond à la partie externe du tractus alimentaire et, suivant la classification de l'OMS, les tumeurs de la marge anale sont classées comme des tumeurs cutanées.

Carcinome squamocellulaire

Le carcinome squamocellulaire est fréquemment associé à l'infection à HPV.

Tant d'un point de vue épidémiologique que par des études de biologie moléculaire ou d'immunohistochimie, il a été démontré que l'HPV a un rôle dans la pathogenèse du cancer anal [8]. Il existe un remarquable accroissement de l'incidence durant ces 50 dernières années avec une augmentation de 2,5 pour les hommes et de 5,0 pour les femmes au Danemark, les citadins étant davantage à risque que la population rurale. Aux USA, l'incidence du carcinome anal chez les homosexuels est estimée à 11-34 fois plus importante que dans la population générale mâle et d'autant plus si ils sont atteints de SIDA et approximativement avec une incidence quasi identique au cancer cervical avant l'introduction du screening cervical [4, 9].

Les facteurs de risque du carcinome squamocellulaire sont le nombre de partenaires sexuels, les relations sexuelles par le canal anal, avant l'âge de 30 ans et la transmission de maladies sexuellement transmissibles [8, 10]. Il a été démontré que le carcinome squamocellulaire du canal anal est plus fréquemment HPV positif que le carcinome péri-anal cutané [2]. Chez les femmes, mais pas chez les hommes, une corrélation avec la cigarette a été démontrée [10, 11]. Il est maintenant bien connu que les patients immuno-déprimés comme des patients transplantés ou des patients sidéens sont des patients à haut risque.

Les symptômes cliniques du cancer anal sont non spécifiques, ce qui explique que le diagnostic est fréquemment tardif. Ces symptômes incluent prurit,

TABLEAU I
CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE
DES TUMEURS DU CANAL ANAL OMS

Tumeurs épithéliales
- Néoplasie intra-épithéliale (dysplasie) Epithélium squameux ou transitionnel Glandulaire Maladie de Paget
- Carcinome Carcinome squamocellulaire Adénocarcinome Adénocarcinome mucineux Adénocarcinome à petites cellules Carcinome indifférencié Autres
- Tumeur carcinoïde
Mélanome malin
Tumeurs non épithéliales
Tumeurs secondaires

douleurs, inconfort lors de la position assise, incontinence, perte de sang, fissure ou fistules.

Le diagnostic est fait par la biopsie mais, chez les patients à risque, il peut être réalisé par une cytologie exfoliative avec une cytobrush.

Les aspects macroscopiques sont des petites ulcérations ou fissures, des aspects irréguliers de la peau anale, une dermatite chronique ou de larges ulcérations à bords bourgeonnants.

Le cancer squamocellulaire doit être gradé suivant la classification TNM.

Les aspects histologiques du cancer squamocellulaire du canal anal sont de différents types: le carcinome squamocellulaire bien différencié est constitué de cellules de grande taille, éosinophiles, formant des aspect de perles cornées (Fig. 1). Des aspects basaloïdes avec un palissadisme cellulaire et des noyaux à la périphérie des bourgeons tumoraux peuvent se rencontrer (Fig. 2). Ces amas cellulaires peuvent être nécrotiques en leur centre. Une différenciation en cellules étoilées ou tubulaires peut être présente de même qu'un infiltrat lymphocytaire. Ces différentes caractéristiques ne présentent pas de critère pronostique mais l'absence de kératinisation, la présence de structures basaloïdes ou la petite taille des cellules tumorales indiquent une infection à HPV [2].

Les tumeurs de type microkyste mucineux, tumeur constituée de kystes comblés de mucus (PAS diastase et bleu alcian positifs) (Fig. 3) et les tumeurs à composante à petites cellules anaplasiques, tumeur composée de cellules de petite taille, uniformes, siège de nombreuses mitoses, d'apoptose et d'une infiltration diffuse du tissu sont de mauvais pronostic. Ces tumeurs ne doivent pas être confondues avec le carcinome à petites cellules de type neuro-endocrine [12].

Le carcinome squameux de la marge anale a un meilleur pronostic que le carcinome squameux du canal anal. Dans le cas de tumeur squameuse de la marge anale, une résection locale simple est suffisante mais la distinction entre les deux types peut être difficile.

Le carcinome verruqueux, encore appelé « tumeur de Buschke-Löwenstein ou condylome géant » est un condylome qui grandit lentement et qui ne répond pas aux traitements classiques de la condylomatose. Il apparaît papillomateux avec une composante infiltrante et bourgeonnante. Cette tumeur présente des amas épithéliaux, papillomateux et acanthosiques avec des papilles très allongées, causant une infiltration tissulaire (Fig. 4). la dysplasie peut apparaître et les mitoses sont limitées le plus souvent à la zone basale [13]. L'HPV 6/11 peut être retrouvé au niveau de ces carcinomes verruqueux.

Précurseurs des lésions du carcinome squamocellulaire

Infection HPV

Les verrues péri-anales ou les condylomes du canal anal doivent être examinés en totalité pour exclure

une néoplasie intra-épithéliale. Les condylomes acuminés de la sphère génitale sont associés à l'HPV de type 6/11 (Fig. 5).

Néoplasie intra-épithéliale

Dans la zone transitionnelle et dans la zone squameuse, la néoplasie anale intra-épithéliale a été appelée dysplasie, carcinome *in situ* ou carcinome intra-épithélial squameux [9]. Dans la peau péri-anales, ces lésions portent le nom de maladie de Bowen.

La néoplasie intra-épithéliale anale est le plus souvent une découverte fortuite lors de l'étude de pièces chirurgicales pour d'autres indications. La dysplasie peut être légère, modérée et sévère.

La *maladie de Bowen* est caractérisée par une dysplasie de l'épithélium squameux, siège d'une dyskératose et d'une activité mitotique au sein des couches épithéliales. Il peut récidiver après traitement, mais n'aboutit que rarement au carcinome squamocellulaire. Dans la maladie de Bowen, l'HPV 16/18 peut être parfois trouvé.

La *papulose Bowenoid* est en relation avec l'HPV 16 et se présente comme de multiples papules ou nodules brun-rougeâtres objectivés chez des jeunes sexuellement actifs [14]. Histologiquement, la papulose Bowenoid est similaire à la maladie de Bowen et le diagnostic est fait en unissant aspects clinique et pathologique.

Carcinome du canal anal

L'adénocarcinome anal est un adénocarcinome qui infiltre l'épithélium du canal anal incluant les glandes anales et les bordures de trajets fistuleux. Les lésions précurseurs de carcinome sont les néoplasies intra-épithéliales glandulaires qui sont gradées comme dans le colon ou le rectum. Les aspects cliniques ne diffèrent pas du cancer squameux anal. Il s'agit fréquemment de zones ulcérées aux bords granulo-mateux. Moins fréquemment, on objective des tumeurs polypoïdes ou diffusément infiltrantes. L'adénocarcinome anal le plus fréquent est le *carcinome provenant du rectum* et s'étendant au canal anal. Son aspect histologique est le même que le type classique d'adénocarcinome colorectal.

L'*adénocarcinome péri-anal extramuqueux* est reconnu par un recouvrement de muqueuse non néoplasique qui peut être ulcérée.

Des carcinomes peuvent se développer dans des *fistules ou sinus anorectaux* préexistants, notamment ceux associés avec la maladie de Crohn. Habituellement, ces tumeurs sont des adénocarcinomes mucineux. Cependant, des adénocarcinomes tubuleux ou squameux peuvent être objectivés.

Les *adénocarcinomes des glandes anales* sont extrêmement rares. On peut affirmer cette origine si une transition de la forme *in situ* vers le carcinome invasif est démontrée au sein de l'épithélium glandulaire des glandes anales. Les cas rapportés sont des adénocarcinomes mucineux.

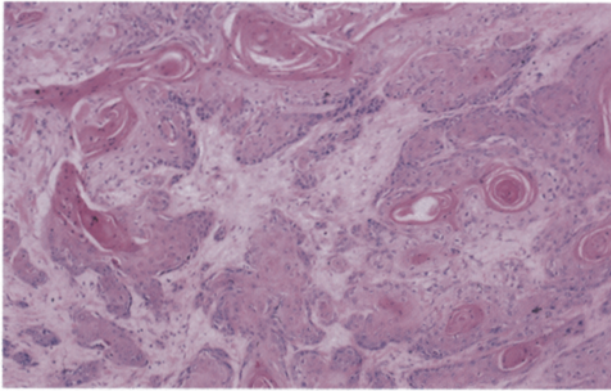


Figure 1

Carcinome squamocellulaire bien différencié. Amas de cellules épithéliales présentant centralement de larges globes cornés éosinophiles. HE 10x

Well-differentiated squamous cell carcinoma featuring broad epithelial tumour strands with central large eosinophilic horn pearls. (H & E, original magnification $\times 10$).

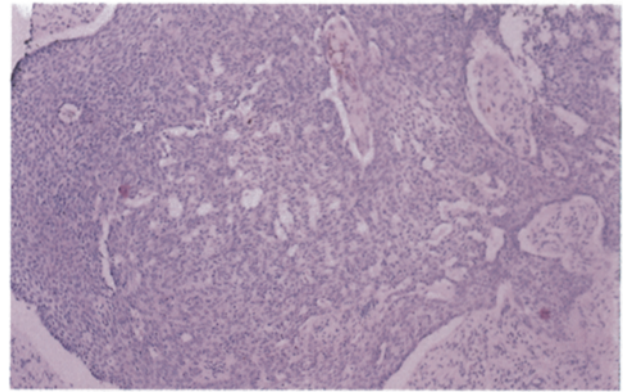


Figure 2

Carcinome squamocellulaire avec des aspects basaloïdes. Bourgeons de cellules présentant un palissadisme périphérique des cellules et de leur noyau. HE 10x.

Squamous cell carcinoma with basaloid aspect : broad sheets of tumour show peripheral palisading of cells and nuclei. (H & E, original magnification $\times 10$).

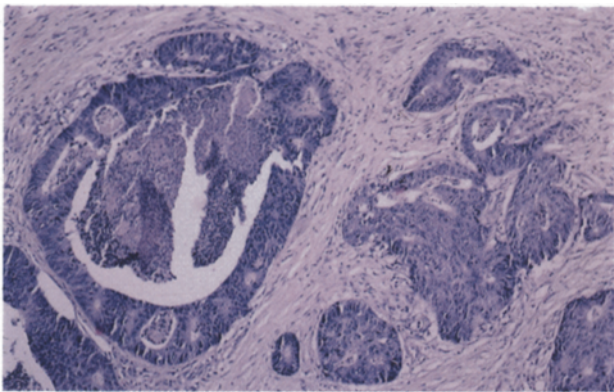


Figure 3

Carcinome squamocellulaire avec des aspects microkystiques mucineux. Au centre de la tumeur, on objective de larges plages nécrotiques. A la périphérie de la tumeur, à noter la présence de microkystes. HE 10x

Squamous cell carcinoma with mucinous microcysts : in the center of the tumour sheets large necrotic spaces occur. In the wall of the tumour strands microcysts are present. (H & E, original magnification $\times 10$).

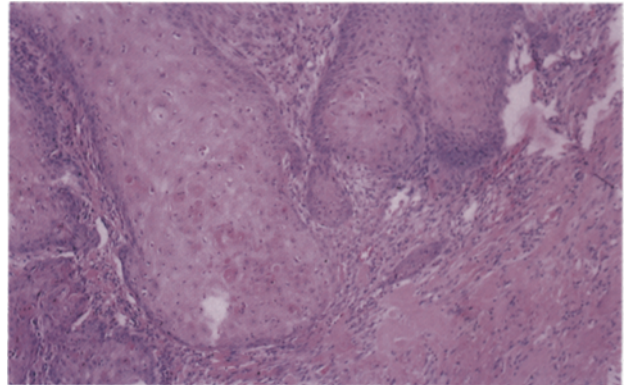


Figure 4

Carcinome verruqueux. Bourgeons épithéliaux d'aspect papillomateux et présentant des zones acanthosiques. A faible grossissement, des signes d'infection à HPV sont objectivés par une transformation de type koïlocytaire. HE 10x.

Verrucous carcinoma consisting of broad epithelial areas that exhibit papillomatous and acanthotic strands. Even at low magnification signs of HPV infection like koilocytic transformation may be recognizable. (H&E, original magnification $\times 10$).

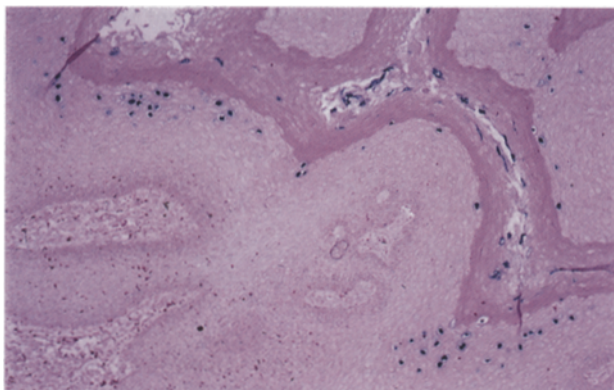


Figure 5

Hybridisation *in situ* positive pour un HPV de faible risque dans un condylome acuminé anal. Les noyaux des cellules infectées apparaissent en bleu et le tissu est contre-coloré avec des noyaux en rouge. 10x.

In situ hybridization (ISH) positive for low-risk HPV in anal condyloma acuminatum. The nuclei of the infected cells are stained in blue and the tissue is counterstained with nuclear fast red. (Original magnification $\times 10$).

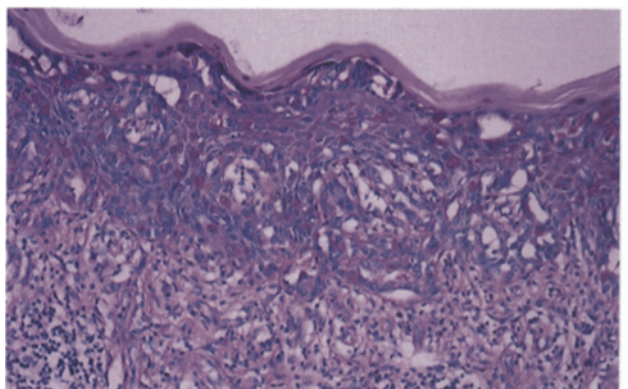


Figure 6

Maladie de Paget. Présence de nombreuses cellules PAS positif qui infiltrent l'épiderme soit isolées soit en amas. PAS 20x.

Paget's disease with numerous large PAS positive cells that infiltrate the epidermis, single or in clusters. (PAS, original magnification $\times 20$).

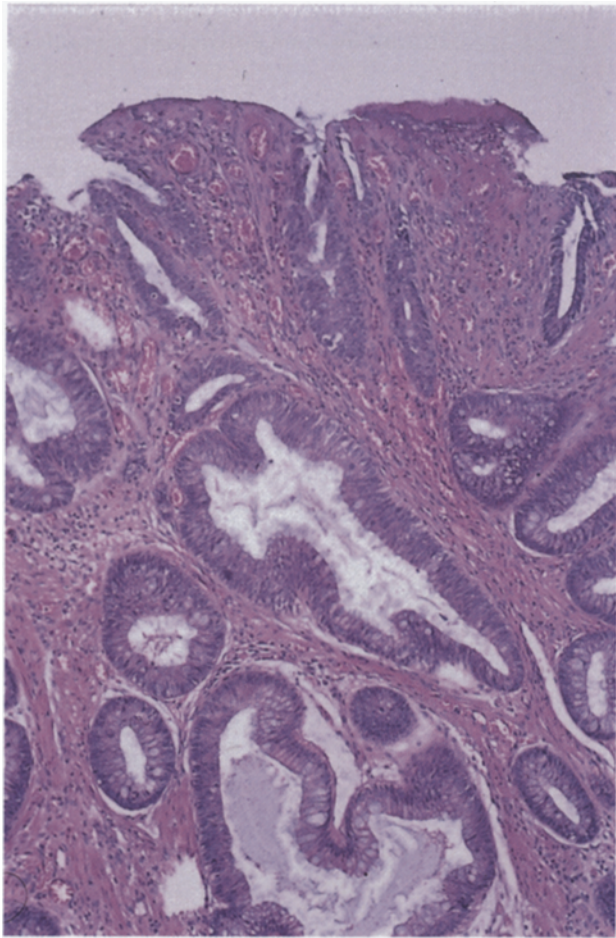


Figure 7

Polype cloacogénique inflammatoire avec surface érodée, cryptes dilatées, irrégulières entourées par un stroma fibromusculaire inflammatoire congestif. HE 10 x.

Inflammatory cloacogenic polyp with eroded surface and underlying irregular dilated crypts surrounded by hyperemic inflamed fibromuscular stroma. (H & E, original magnification x 10).

L'adénocarcinome anal se grade de la même manière que l'adénocarcinome colorectal. Son pronostic est en relation avec le stade et habituellement plus mauvais que celui du carcinome squamocellulaire [15].

Carcinome basocellulaire de la marge anale

L'aspect histologique de ce carcinome est identique à celui rencontré au niveau de la peau. Il peut avoir un aspect solide ou adénoïde. Le diagnostic différentiel doit être fait avec le carcinome squameux dans lequel apparaissent des zones basaloïdes. Dans le carcinome squameux, il existe moins d'aspect palissadique et les zones de nécrose sont présentes. D'un point de vue immunohistochimique, le carcinome squamocellulaire est positif pour la cytokératine 13/19 alors que le profil de cytokératine est contraire dans le carcinome basocellulaire [16].

Maladie de Paget

La maladie de Paget extra mammaire survient plus souvent au niveau de la peau du scrotum, du pénis ou

de la vulve qu'au niveau de la région péri-anale. Elle est associée à un carcinome viscéral ou annexiel sous-jacent dans environ la moitié des cas. Ces cellules malignes sont cytokératine 20 positive. Dans l'autre moitié, la maladie de Paget se rencontre chez des patients âgés et se présente comme des plages érythémateuses, siège d'ulcérations. L'aspect histologique est celui d'une infiltration de l'épiderme par de grandes cellules pâles, soit isolées, soit agencées en amas ou cordons (Fig. 6). Ces cellules sont habituellement PAS positif. La plupart sont cytokératine 7 positives.

Mélanome malin

Le mélanome malin de la région du canal anal est rare. Son diagnostic est en général tardif car il peut ressembler à une hémorroïde thrombosée, une marisque ou un polype. Son pronostic est mauvais, la survie à 5 ans étant inférieure à 10 % [17]. Histologiquement, la tumeur ressemble à un mélanome malin cutané. Différents types cellulaires peuvent être présents tels que les cellules épithélioïdes, à petites cellules ou à cellules effilées. La découverte d'une composante jonctionnelle adjacente permet de diagnostiquer une tumeur primitive d'une tumeur métastatique.

Autres tumeurs malignes

Des cas occasionnels de tumeurs telles que des léiomyosarcomes, des rhabdomyosarcomes, des fibrosarcomes ou des histiocytomes fibreux malins ont été rapportés dans cette région. Chez le patient atteint de SIDA, des sarcomes de Kaposi dans la région péri-anale ont également été décrits [18], de même que des lymphomes primitifs de type B-cell et ce, particulièrement chez des hommes homosexuels [19].

Les tumeurs carcinoïdes sont très rares.

Métastases

Des métastases tumorales à ce niveau sont rares mais ont été publiées.

Autres tumeurs

Le papillome squameux peut se rencontrer. Il est fréquemment HPV positif mais, s'il est négatif, il peut être considéré comme un condylome traité.

TABLEAU II
TUMEURS BÉNIGNES ET CONDITIONS
PSEUDOTUMORALES DE LA RÉGION ANALE

Naevus naevocellulaire
Papillome squamocellulaire
Hidradénome papillaire des glandes apocrines périanales
Tumeurs mésenchymales ou neurogéniques (cas occasionnels)
Hyperplasie fibro-épithéliale ou marisque
Polype cloacogénique inflammatoire associé à un prolapsus muqueux rectal et/ou des hémorroïdes

L'hydroadénome papillaire se présente comme un nodule bien circonscrit d'1 cm de diamètre, rencontré chez la femme d'âge moyen. L'aspect histologique est une zone kystique comblée par une masse papillaire. Les papilles sont couvertes par une double couche de cellules épithéliales et myo-épithéliales.

Lésions pseudotumorales

Polype fibro-épithélial (polype fibreux, marisques)

C'est une lésion anale fréquente qui consiste en un polype recouvert par un épithélium squameux hyperplasique irrégulier qui peut ou non être ulcéré. Le tissu sous-jacent est un tissu pauvre en stroma fibroblastique. Le polype fibro-épithélial peut être associé à des fissures ou des fistules. Dans approximativement 1/3 des cas de maladie de Crohn, des granulomes peuvent être objectivés au niveau des marisques anales.

Polype cloacogénique inflammatoire

Ces polypes, qui surviennent au niveau de la zone de transition anale et qui se présentent comme une formation polypoïde de muqueuse rectale irrégulière,

peuvent être exulcérés ou couverts par l'épithélium de zone transitionnelle ou l'épithélium squameux (Fig. 7).

Les cryptes sont dilatées, tortueuses, parfois kystiques, entourées par une composante stromale contenant des fibres musculaires verticalisées, développées en trousseaux, associées à des vaisseaux congestifs et dilatés, des cellules inflammatoires et un tissu de granulation [20]. Ce polype est objectivé dans le cadre de prolapsus muqueux et peut accompagner des hémorroïdes.

CONCLUSION

Bien que le cancer anal soit relativement rare, son incidence est en augmentation dans le monde depuis les années 60 spécialement dans les zones urbaines. Il existe une corrélation certaine avec des pratiques homosexuelles et une histoire de condylome acuminé. Des pratiques sexuelles anales avant l'âge de 30 ans et le tabac sont des facteurs de risque comme les patients immunodéprimés tels que des patients transplantés ou des patients infectés d'HIV.

RÉFÉRENCES

1. WILLIAMS G.R., LU Q.L., LOVE S.B. *et al.* — Properties of HPV-positive and HPV-negative anal carcinomas. *J. Pathol.*, 1996, 180, 378-382.
2. FRISCH M., FENGER C., van den BRULE A.J.C. *et al.* — Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to Human Papillomaviruses. *Cancer Res.*, 1999, 59, 753-757.
3. MORSON B.C., DAWSON I.M.P. — Chapter 34, Mechanical disorders, 577. *In*: Gastrointestinal Pathology, 2nd ed., Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1979.
4. FENGER C., FRISCH M., MARTI M.C., PARC R. — Tumours of the anal canal, 145-155. *In*: WHO Classification of tumours: Pathology and genetics of Tumours of the Digestive System, SR Hamilton, LA Aaltonen, IARC Press, Lyon, 2000.
5. FENGER C. — The anal transition zone. *APMIS* 1987, 289, 1-42.
6. FENGER C. — Chapter 31, Anal canal, 607-623. *In*: Histology for pathologists, SS Sternberg, Raven press, New York, 1992.
7. HEENEN P.G. — Chapter 43, Other tumours of the anal canal, 935-953. *In*: Gastrointestinal and esophageal pathology, R Whitehead, 2nd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.
8. FRISCH M., GLIMELIUS B., van den BRULE A.J. *et al.* — Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 1350-1358.
9. PALEFSKY J.M., HOLLY E.A., RALSTON M.L. *et al.* — High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS*, 1998, 12, 495-503.
10. HOLMES F., BOREK D., OWEN K.M. *et al.* — Anal cancer in women. *Gastroenterology*, 1888, 95, 107-111.
11. FRISCH M., GLIMELIUS B., WOLHFAHRT J. *et al.* — Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma: an antiestrogenic mechanism? *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999, 91, 708-715.
12. SHEPHERD N.A., SCHOLEFIELD J.H., LOVE S.B. *et al.* — Prognostic factors in anal squamous carcinoma: a multivariate analysis of clinical, pathological and flow cytometric parameters in 235 cases. *Histopathology*, 1990, 12, 545-555.
13. BOGOMOLETZ W.V., POTET F., MOLAS G. — Condylomata acuminata, giant condyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumour) and verrucous squamous carcinoma of the perianal and anorectal region: a continuous precancerous spectrum? *Histopathology*, 1985, 9, 1155-1169.
14. IKENBERG H., GISSMAN L., GROSS G. *et al.* — HPV-type-16 DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis. *Int. J. Cancer*, 1983, 32, : 563-565.
15. KLAS J.V., ROTHENBERGER D.A., WONG W.D., MADOFF R.D. — Malignant tumours of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer*, 1999, 85, 1686-1693.
16. LEVY R., CZERNOBILSKY B., GEIGER B. — Cytokeratin polypeptide expression in a cloacogenic carcinoma and in the normal anal canal epithelium. *Virchows Arch.*, A 1991, 418, 447-455.
17. COOPER P.H., MILLS S.E., ALLEN M.S. Jr. — Malignant melanoma of the anus: report of 12 patients and analysis of 255 additional cases. *Dis. Colon Rectum*, 1982, 25, 693-703.
18. BARRETT W.L., CALLAHAN T.D., ORKIN B.A. — Perianal manifestations of human immunodeficiency virus infection: experience with 260 patients. *Dis. Colon Rectum*, 1998, 41, 606-611.
19. IOACHIM H.L., ANTONESCU C., GIANCOTTI F. *et al.* — EBV-associated anorectal lymphomas in patients with AIDS. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997, 21, 997-1006.
20. LOBERT P.F., APPELMAN H.D. — Inflammatory cloacogenic polyp. A unique inflammatory lesion of the anal transitional zone. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1981, 5, 761-766.

INTRODUCTION

In general, the incidence of anal tumours is low and nowadays, most malignant tumours in that area arise from HPV-related lesions, squamous as well as glandular cell carcinomas [1, 2]. With regard to the different types of tumours, some specific entities exist and it is important to have knowledge of the histology of the anal canal to understand the morphology of these neoplasms.

One of the reasons for an increase of anal tumour-like or HPV-related pathology is that the anus and anal canal are not only used for their defecation function but also for the sake of sexual gratification by insertion of, among other things, male sexual organs and a great variety of foreign bodies [3]. Both factors contribute to various degrees of traumatic damage to the anal canal resulting in diseases like anal fistula, anorectal abscess, solitary ulcer syndrome, haemorrhoids, and to an increased susceptibility of sexually transmitted diseases with a significant rise in squamous cell carcinoma incidence over the last 50 years.

Here, we will briefly review the macro- and micro-anatomical aspects of the anal canal and anus and discuss the anal tumours according to the recent classification of the WHO [4].

ANATOMY AND HISTOLOGY OF THE ANAL CANAL

Anatomically, the anal canal extends from the pelvic floor (anorectal ring) to the anal opening or anal verge. In a living adult it has a length of approximately 4.2 cm. Histologically it reaches from the upper to the lower border of the internal anal sphincter and measures on average 3 cm on formalin fixed specimens. The anal canal epithelium differs according to its localization.

The upper part or colorectal zone consists of a mucosa in continuity with the rectum and some crypt irregularities and shortenings can be found adjacent to the anal transitional zone (ATZ) [5]. The middle part or ATZ is characterized by a specialized epithelium containing different epithelial cell types like mature squamous epithelium but also the so-called ATZ epithelium that can mimic metaplastic squamous epithelium or urothelium. Its surface epithelial cell layer can comprise columnar, cuboidal, polygonal or umbrella-shaped cells. The ATZ epithelium possesses endocrine cells and occasional melanocytes. The lower part extends from the dentate line to the anal verge and is covered by squamous epithelium, which may be partly keratinized. Papillae are short or not existing, melanocytes increase in number, and Langerhans' cells occur. The perianal skin is defined by the appearance of skin appendages and apocrine glands [6, 7]. Anal intramuscular glands, present in all anal canals, are covered with the same epithelium as the ATZ.

The term anus means the external aperture of the alimentary tract and according to the WHO tumours of the anal margin are classified as skin tumours.

TABLE I
WHO HISTOLOGICAL CLASSIFICATION
OF TUMOURS OF THE ANAL CANAL

Epithelial tumours
- Intraepithelial neoplasia (dysplasia)
Squamous or transitional epithelium
Glandular
Paget's disease
- Carcinoma
Squamous cell carcinoma
Adenocarcinoma
Mucinous adenocarcinoma
Small cell adenocarcinoma
Undifferentiated carcinoma
Others
- Carcinoid tumour
Malignant melanoma
Non-epithelial tumours
Secondary tumours

Squamous cell carcinoma

Squamous cell carcinoma (SCC) is frequently associated with HPV infection. Epidemiologically as well as by immunohistochemical and molecular biological studies it has been shown that there is a role for HPV in the pathogenesis of anal cancer [8]. There has been a remarkable increase in incidence during the past half century with a 2.5-fold increase for men and a 5-fold increase for women in Denmark and thereby urban dwellers are more at risk than rural populations. In the USA the incidence of anal carcinoma in homosexual men is estimated 11-34 times higher than in the general male population and approximately as high as the incidence of cervical cancer before introducing cervical cancer screening! Moreover, HIV infected homosexual men are at particular risk [4, 9]. Sexual factors that are strongly associated with SCC comprise the number of sexual partners, receptive anal intercourse, anal sex before the age of 30 and the occurrence of sexually transmitted diseases [8, 10]. It was shown that anal canal SCC were more often high-risk HPV positive than perianal skin SCC [2]. In women but not in men, a correlation with tobacco smoking has been shown [10, 11]. It is also well known that immunosuppressed patients like transplant recipients and HIV infected persons are at increased risk.

The clinical symptoms of anal cancer are non-specific and explain why the diagnosis is often late. They include pruritus, pain, discomfort when sitting, incontinence, bleeding, and fissures or fistulas.

The diagnosis is made by biopsy but in patients at increased risk it may be made by exfoliative cytology with a cytobrush.

Macroscopic appearances are small ulcerations or fissures, irregular thickening of the anal skin and chronic dermatitis or larger ulcers with everted edges.

Staging should be done according to the TNM classification.

The histological features of SCC of the anal canal comprise mostly a mixture of patterns. Well-differentiated SCC contains large eosinophilic cells that keratinize in horn pearls or in an individual cell (Fig. 1). In addition basaloid features with palisading of cells and nuclei in the periphery of tumour strands can occur (Fig. 2). These tumour cell groups can have central necrotic areas. Tubular or spindle cell differentiation can be present as well as a lymphocytic infiltrate. These characteristics have no prognostic meaning but the lack of keratinization, presence of basaloid structures and a small size of the tumour cells indicate an infection with high-risk HPV [2].

A worse biological behaviour is observed in both rare tumour types, the SCC with mucinous microcysts, a tumour featuring cystic spaces filled with mucin (PAS diastase and Alcian blue positive) (Fig. 3), and the small cell (anaplastic) carcinoma, a tumour composed of uniform small cells with numerous mitoses, apoptosis and diffuse infiltration of the tissue. This tumour may not be confused with the small cell carcinoma, which is a poorly differentiated neuroendocrine carcinoma [12].

SCC of the anal margin has a better prognosis than the SCC of the anal canal as local resection of anal margin tumours can be possible, but distinction of both types may be difficult.

The verrucous carcinoma or Buschke-Löwenstein tumour or giant (malignant) condyloma is a slow growing large condyloma that does not respond to the classical treatment of condylomata. It features a cauliflower-like morphology with both a protuberant and an infiltrating component. The tumour consists of broad epithelial areas with papillomatosis and acanthosis and downward growth of papillae (pushing margin) and horn cysts causing tissue damage (Fig. 4). Dysplasia can occur and mitoses are limited to the basal zones [13]. HPV 6/11 can be found in some verrucous carcinomas.

Precursor lesions of SCC

HPV infection

Perianal warts and anal canal condylomas should be examined completely to exclude intraepithelial neoplasia. Genital condylomata acuminata are associated with HPV type 6/11 (Fig. 5).

Intraepithelial neoplasia

In the ATZ and squamous zone, anal intraepithelial neoplasia (AIN) has been called dysplasia, carcinoma in situ and anal squamous intraepithelial lesion (ASIL) [9]. In the perianal skin, these lesions are named Bowen's disease.

AIN is mostly a coincidental finding at examination of small surgical specimens for other indications. It can feature mild, moderate or severe dysplasia.

Bowen's disease is characterized by dysplasia of the squamous epithelium, dyskeratocytes and mitotic figures throughout the epithelial layer. It can often

recur after treatment but it is rare to become a SCC. In Bowen's disease HPV 16/18 DNA can sometimes be found.

Bowenoid papulosis is mostly related to HPV 16 and presents as multiple reddish-brown papules or plaques in sexually active youngsters [14]. Histologically, it is similar to Bowen's disease and the diagnosis is made on clinical and pathological findings combined.

Carcinoma of the anal canal

Anal adenocarcinoma is an adenocarcinoma that arises in the epithelium of the anal canal, including anal glands and lining of fistulous tracts. Their precursor lesions are glandular intraepithelial neoplasia that can be graded like in the colorectum. The clinical features do not differ from those of an anal SCC and most often they are ulcerated and have everted edges. Less frequent are polypoid or diffusely infiltrating tumours.

The most common anal adenocarcinoma is the carcinoma arising from the rectum and spreading directly into the anal canal. Its histological aspects are the same as in the classical type of colorectal adenocarcinoma.

The extramucosal perianal adenocarcinoma is recognized by an overlying non-neoplastic mucosa that may be ulcerated.

In pre-existing anorectal sinuses or fistulae carcinomas may develop, sometimes associated with Crohn's disease. Usually these tumours are mucinous adenocarcinomas but tubular adenocarcinomas or squamous cancers can be seen.

Adenocarcinomas of the anal glands are extremely rare and their origin can only be confirmed if a transition from in situ to invasive carcinoma is demonstrable in the glandular epithelium. The reported tumours are mucinous adenocarcinomas.

Anal adenocarcinomas are graded similar to colorectal adenocarcinomas. Their prognosis is related to the stage at diagnosis and is poorer than that for SCC [15].

Basal cell carcinoma of the anal margin

The histological features are similar to these elsewhere in the skin and mostly they have a solid or adenoid pattern. The differential diagnosis has to be made with SCC in which basaloid areas occur. In SCC, however, there is less conspicuous palisading and necrotic areas are present. Immunohistochemically, the SCC is positive for cytokeratins 13/19 whereas in basal cell carcinomas the cytokeratin pattern is opposite [16].

Paget's disease

Extramammary Paget's disease occurs more in the scrotal, penile or vulvar skin than in the perianal region. There it is associated with an underlying adnexal or visceral carcinoma in about half cases. These cells are cytokeratin 20 positive. In the other

half it is seen in older patients as erythematous plaques that show crusts or ulcerations. The histological appearances are the infiltration of the entire epidermis by large pale cells that are single or arranged in clusters or sheets (Fig. 6). These cells are usually PAS positive and mostly they are stained with cytoke-ratin 7.

Malignant melanoma

Malignant melanoma of the anal canal is rare. Its diagnosis is often delayed because it can resemble thrombosed haemorrhoids, tags or polyps. Its prognosis is poor and the 5-years survival is less than 10% [17]. Histologically, the tumour resembles the cutaneous malignant melanoma and different types of cells can be present like spindle shape, epithelioid or small naevoid. The finding of an adjacent junctional component gives evidence that the tumour is primary and not metastatic.

Other malignant tumours

Occasional reports include different tumours like leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma and malignant fibrous histiocytoma. In patients with AIDS Kaposi sarcoma of the perianal zone can occur [18].

Also in AIDS patients, particularly homosexual men, primary malignant lymphomas of the B-cell type can be seen [19].

Carcinoid tumours are very rare.

Metastases

Metastatic tumours are rare but have been reported.

Other tumours

Squamous papillomas can occur. They should be tested for HPV and, if negative, they may be considered as "burned-out" condylomas.

The papillary hidradenoma presents as a well-circumscribed nodule of 1 cm in diameter, in middle aged women that features a cystic space filled with a papillary mass. The papillae are covered with a bilayer of epithelial and myoepithelial cells.

TABLE II
BENIGN TUMOURS AND TUMOUR-LIKE
CONDITIONS OF THE ANAL REGION

Naevocellular naevi
Squamous cell papilloma
Papillary hidradenoma of the perianal apocrine glands (Occasional reports of) various mesenchymal or neurogenic tumours
Fibroepithelial hyperplasia or anal tag
Inflammatory cloacogenic polyp associated with rectal mucosal prolapse and /or haemorrhoids

Tumour-like lesions

Fibroepithelial polyp (fibrous polyp, anal skin tag)

This is a very frequent anal lesion consisting of a polyp covered with irregular, hyperplastic squamous epithelium that may or may not be ulcerated. The underlying tissue is a loose fibroblast-rich stroma. Fibroepithelial polyps can be associated with fissures or fistulas. In approximately one third of cases of Crohn's disease granulomas can be found in anal skin tags.

Inflammatory cloacogenic polyp

This polyp arises in the ATZ and shows a mass of irregular rectal mucosa that can be eroded and covered with ATZ type epithelium or squamous epithelium (Fig. 7). Underneath are irregular, often cystic dilated tortuous crypts surrounded by a stroma that contains bundles of vertically oriented fibro-muscular cells, congested and dilated blood vessels, inflammatory cells and granulation tissue [20]. This polyp is often seen in mucosal prolapse and accompanying haemorrhoids.

CONCLUSIONS

Although anal cancer is still relatively rare, its incidence is rising worldwide since the sixties, especially in urban areas. There is a strong correlation with male homosexuality and a history of condylomata acuminata. Anal sex before the age of 30 and smoking are risk factors, as are immune suppressed patients such as transplant patients and HIV infected persons.