

Clinicopathologic Features of Anal and Perianal Squamous Cell Carcinomas and Their Relationship to Human Papillomavirus

Jennifer Y. Ju, MD and Edward B. Stelow, MD

汇报人：克祯彧

肛管示意图

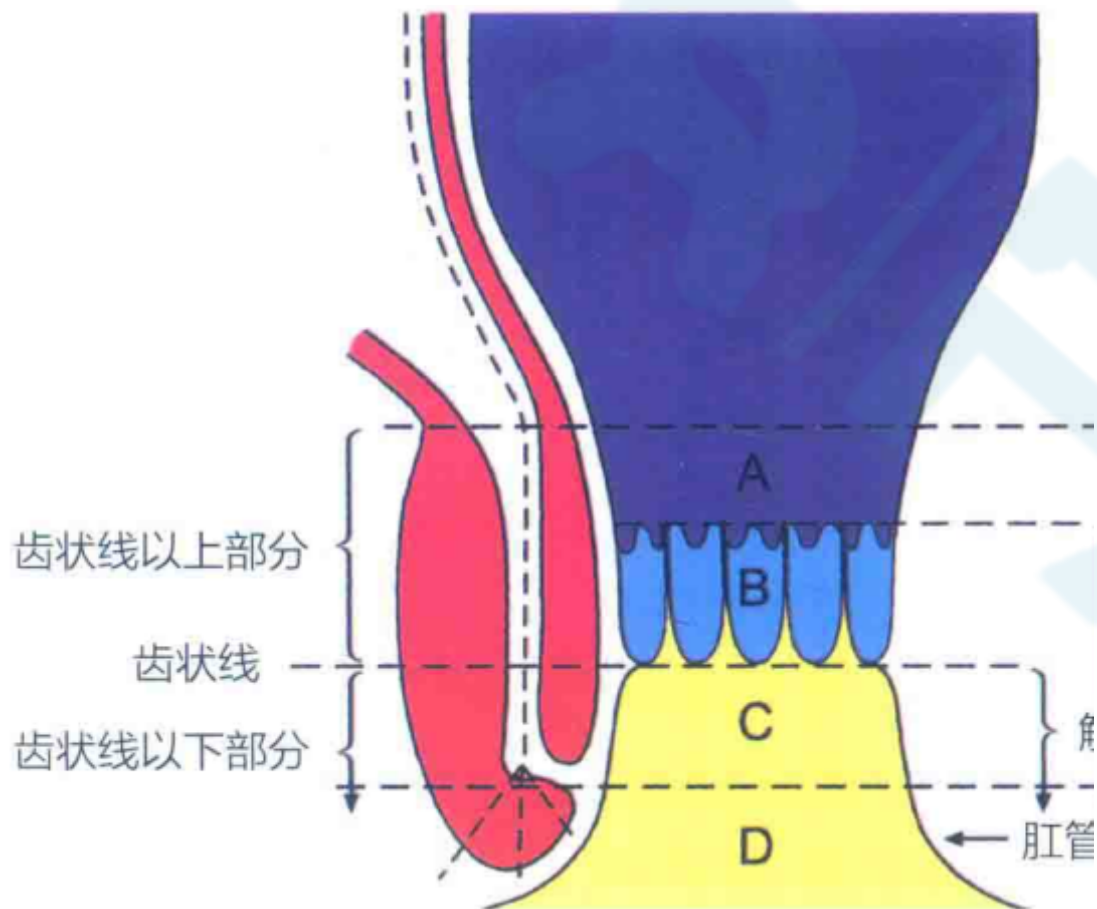


图 27.13 肛管示意图，显示不同的定义及分区。(A，结直肠区；B，ATZ；C，鳞状上皮区；D，肛周皮肤)，各区带范围是可变的

肛管内面有6-10条纵行的黏膜皱襞称**肛柱**。
各肛柱下端彼此借半月形黏膜皱襞相连，称**肛瓣**。

通常将各肛柱上端的连线称肛直肠线，下端与各肛瓣边缘的锯齿状环行线称**齿状线**。

齿状线以上，由内胚层的泄殖腔演化而来，其内面为黏膜，被覆单层柱状上皮；**齿状线以下**，由外胚层的原肛演化而来，其内面为皮肤，被覆复层扁平上皮。

通常远端直肠黏膜至齿状线部分，可以发生鳞化，从而形成转化区，使分界线变得模糊，称**肛管移行区 ATZ**，移行区对HPV特别易感。

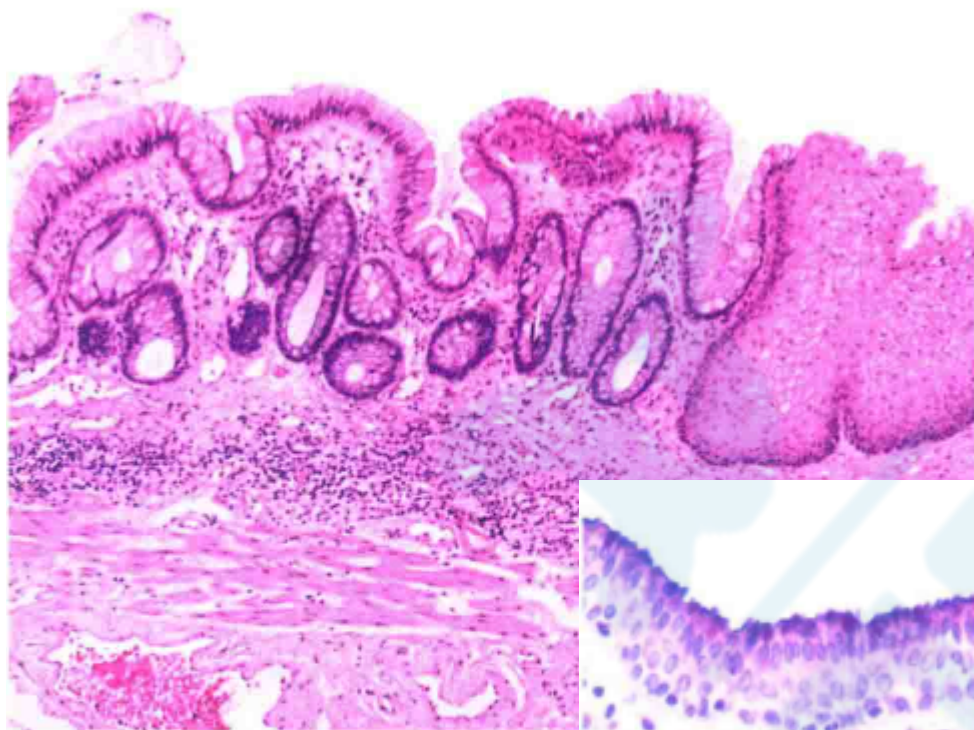


图 27.15 结直肠区与 ATZ 的过渡的隐窝(左侧), 后者被该区域黏膜肌层仍存在

肛管移行区 ATZ, 其上皮表现多样, 由4-9层细胞构成, 基底层细胞小, 核垂直于基底膜, 表层细胞可为柱状、立方形、多角形、或扁平状。

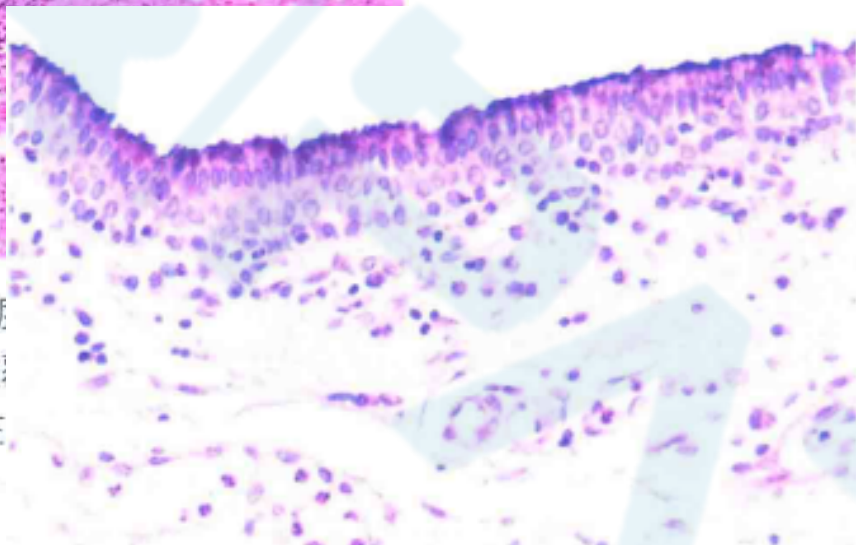


图 27.16 ATZ: 表面上皮细胞呈柱状, 有少量黏液产生(阿辛蓝 pH2.7, PAS)

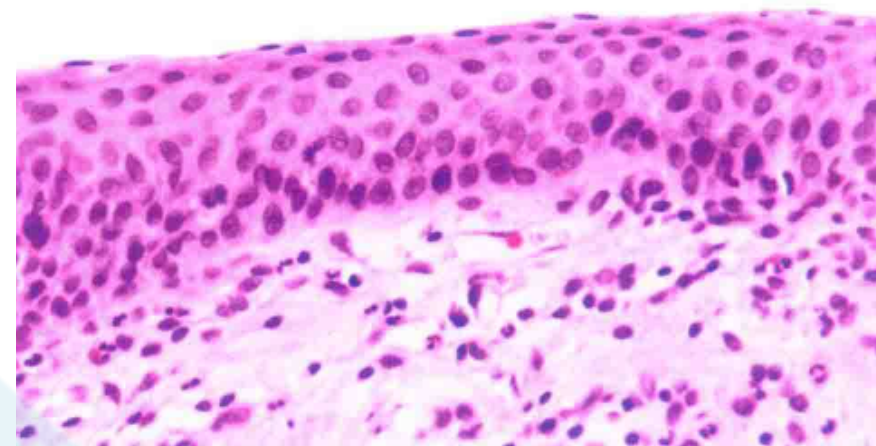


图 27.18 ATZ: 表面上皮细胞扁平, 类似鳞状上皮 (HE 染色)

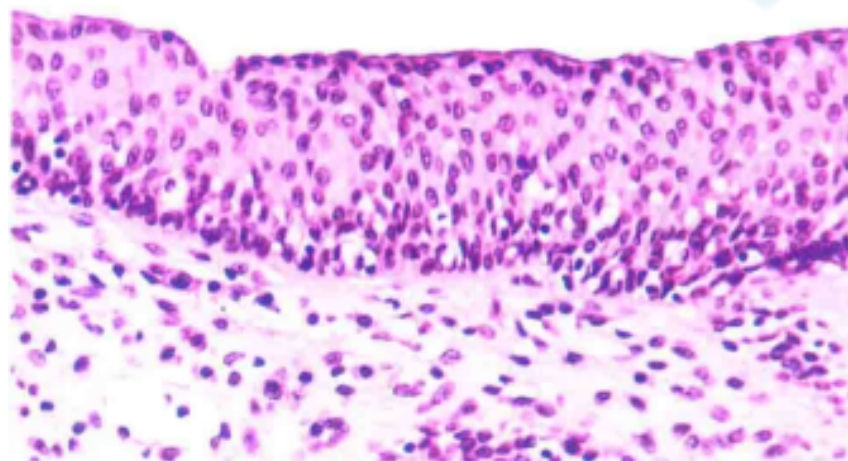


图 27.17 ATZ: 表面上皮细胞呈立方状或多角形 (HE 染色)

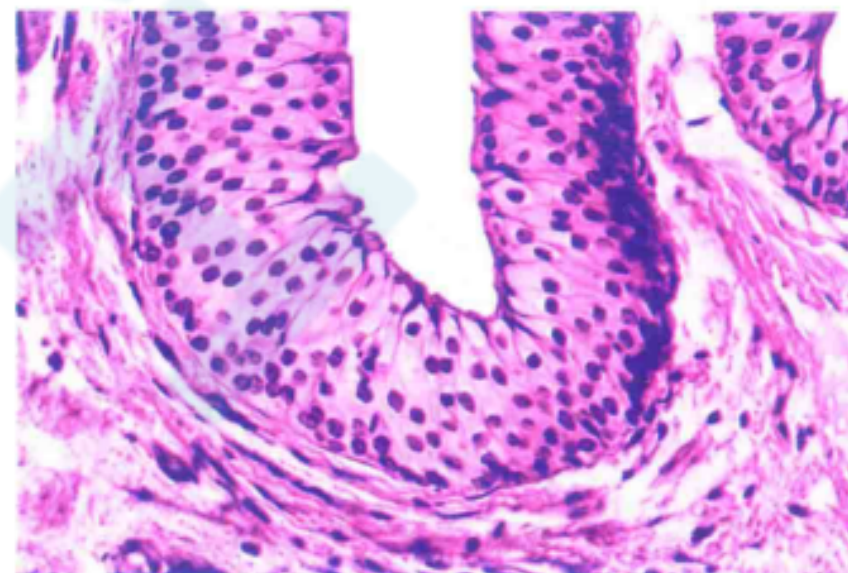
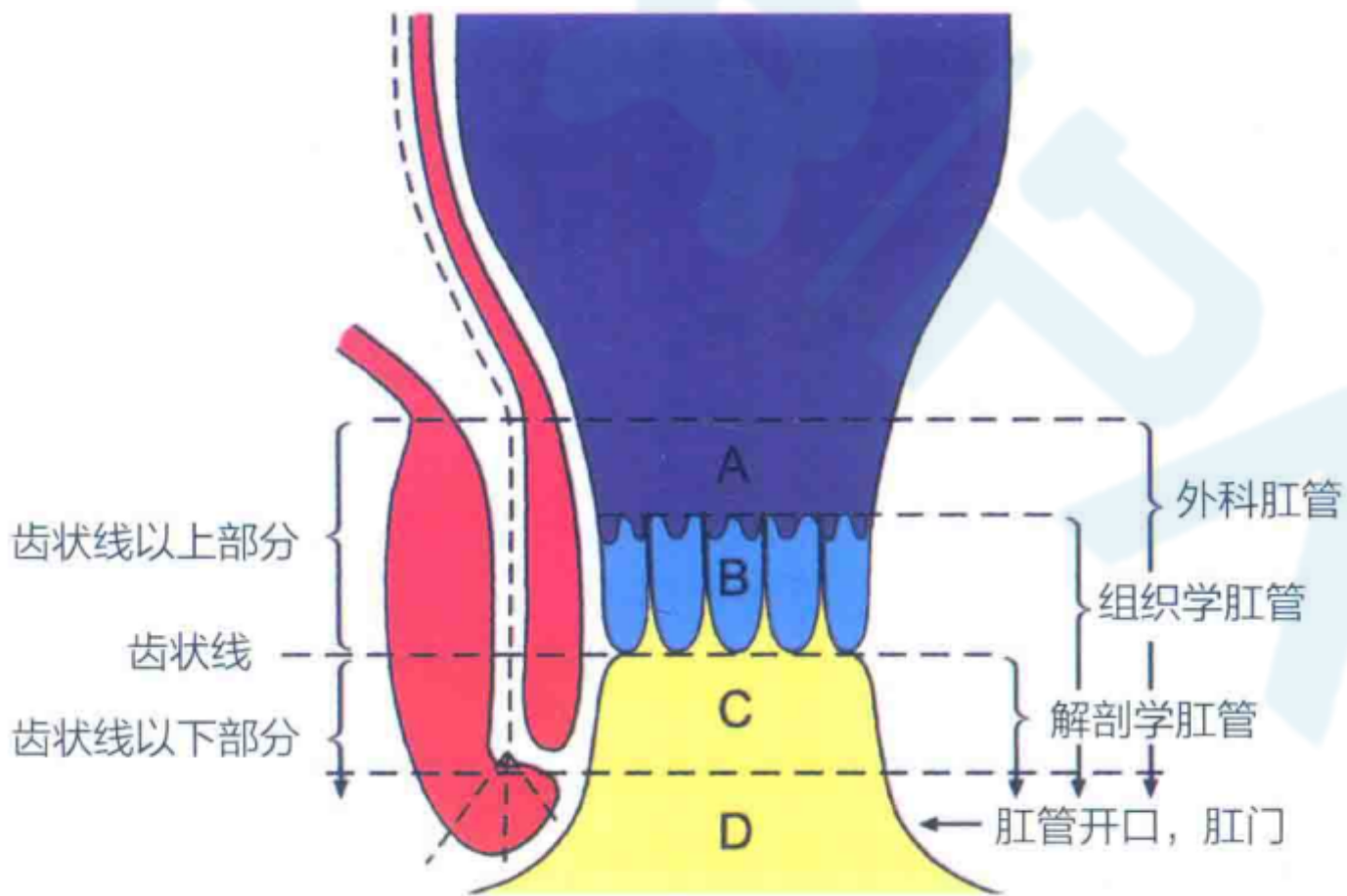


图 27.19 ATZ: 表面上皮细胞呈伞状, 类似尿路上皮, 表面上皮细胞很小 (HE 染色)

肛管示意图

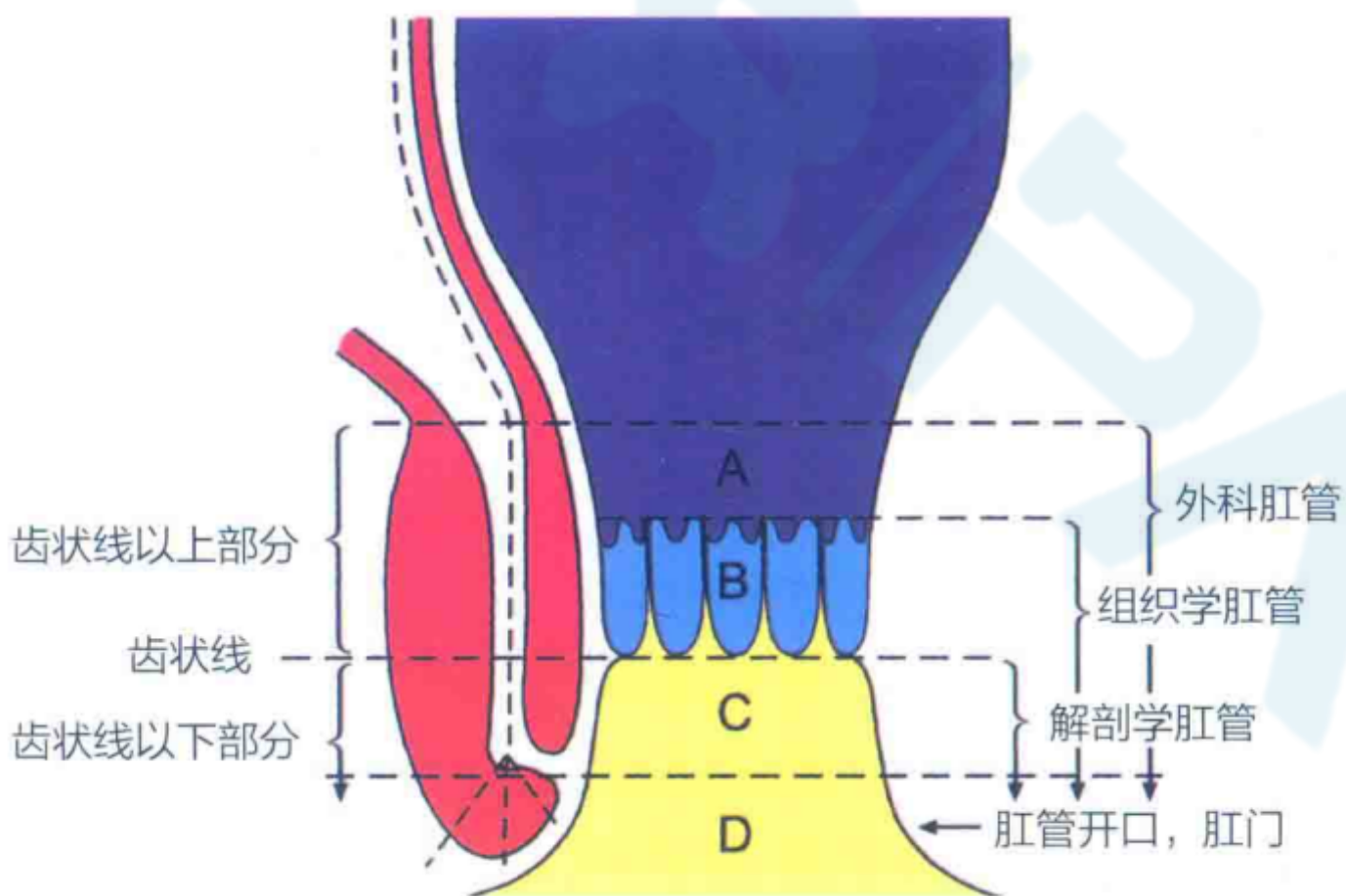


鳞状上皮区被覆高度特化的非角化鳞状上皮，缺乏毛囊、大汗腺与小汗腺。**肛周皮肤**的标志就是这些皮肤附属器的出现。

解剖学肛管是指齿状线与肛门开口之间的部位。此定义将肛管移行区及其发生的肿瘤和肛腺均排除在肛管之外，因此，已被大多数研究者弃用。

图 27.13 肛管示意图，显示不同的定义及分区。（A，结直肠区；B，ATZ；C，鳞状上皮区；D，肛周皮肤），各区带范围是可变的

肛管示意图



组织学肛管，指肛管移行区和鳞状上皮区，直至肛周皮肤。按照这个定义，在显微镜下对肛管的识别相当简单，该区域特有肿瘤的起源组织均可在肛管内找到。缺点是临床医师不能评估肛管的范围。

外科学肛管，指大肠末端，其上边界定义为连接直肠的肛管直肠环最近端，通常在齿状线上1-2cm。该定义被WHO采用。

图 27.13 肛管示意图，显示不同的定义及分区。（A，结直肠区；B，ATZ；C，鳞状上皮区；D，肛周皮肤），各区带范围是可变的

肛管示意图

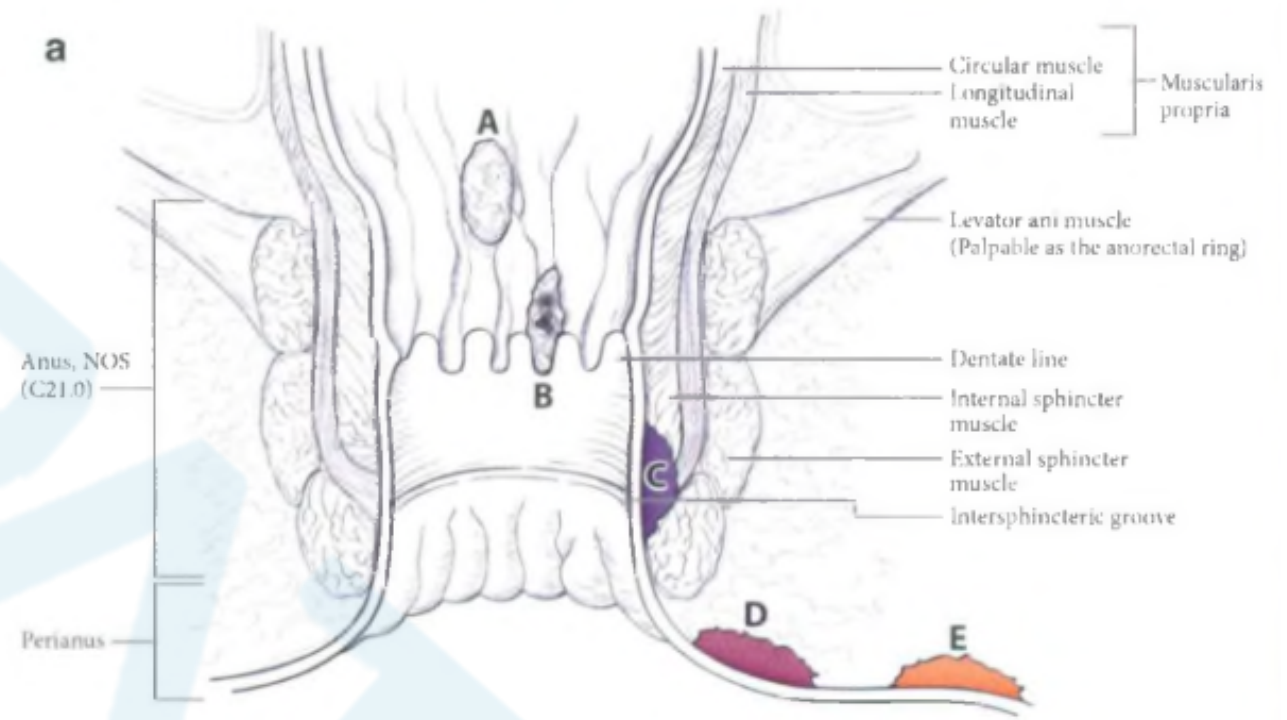
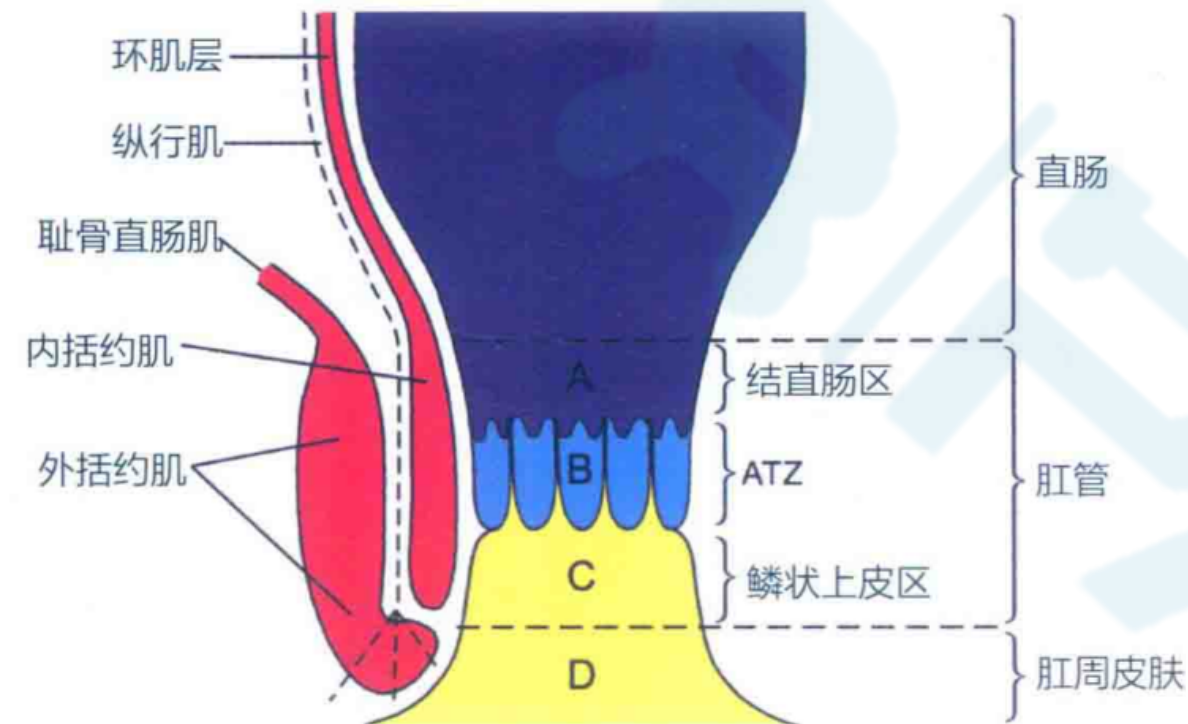


Fig. 21.1a-b Anal cancer (A–C), perianal cancer (D), and skin cancer (E) as visualized with gentle traction placed on the buttocks

肛管肿瘤 定义为在臀部略微牵拉不能看到全部或完全无法见到的肿瘤。

肛周肿瘤 定义为肛门5cm之内的肿瘤或在肛门轻微牵拉可完整看到的肿物。

肛管黏膜区带：细胞类型及相应的肿瘤

区带 ^a	细胞类型	肿瘤
A. 结直肠区	结直肠型细胞	同结肠和直肠肿瘤
B. 肛管移行区	肛管移行区上皮	不同类型的鳞状细胞癌 源于肛腺的腺癌？ ^b
	鳞状上皮	普通的鳞状细胞癌
	结直肠型细胞	腺癌，结直肠型
	内分泌细胞	内分泌肿瘤
	黑色素细胞	恶性黑色素瘤
	肛腺	腺癌，肛腺型
C. 鳞状上皮区	鳞状上皮	普通的鳞状细胞癌
	黑色素细胞	恶性黑色素瘤
D. 肛周皮肤	鳞状上皮	普通鳞状细胞癌
		基底细胞癌
	黑色素细胞	恶性黑色素瘤
	大汗腺	大汗腺肿瘤
	肛管乳腺样腺体	多种肿瘤，见参考文献 ^[70]
	其他附属器	同皮肤肿瘤

注：a，A-D 对应分区见图 27.1 和 27.13。

b，肛腺型腺癌，通常认为来自肛腺，但 ATZ 上皮与肛腺大致为同一类型。（ATZ，肛管移行区）。

肛管鳞状细胞癌

【定义】肛管的鳞癌为恶性上皮性肿瘤，常与慢性HPV感染相关。

ICD-0 编码： 8070/3

【流行病学】好发于50-60岁间，但也可发生于年轻患者。女性在各年龄段均易罹患，且基底细胞样肿瘤更为明显，性发育、HPV感染与性激素在女性多发中起关键作用。

【病因学】HPV感染、HIV血清学阳性导致的免疫缺陷、低CD4+T淋巴细胞比例、器官移植后的免疫抑制、肛交与吸烟等。

- HPV感染：女性HPV相关的妇科肿瘤（宫颈、外阴、阴道癌）与肛管癌明显相关。
- 低级别肛管上皮内肿瘤中可检测出低危HPV亚型
- 高级别上皮内肿瘤或浸润性癌则检出高危HPV亚型
- 高危HPV亚型较少累及肛周皮肤病变

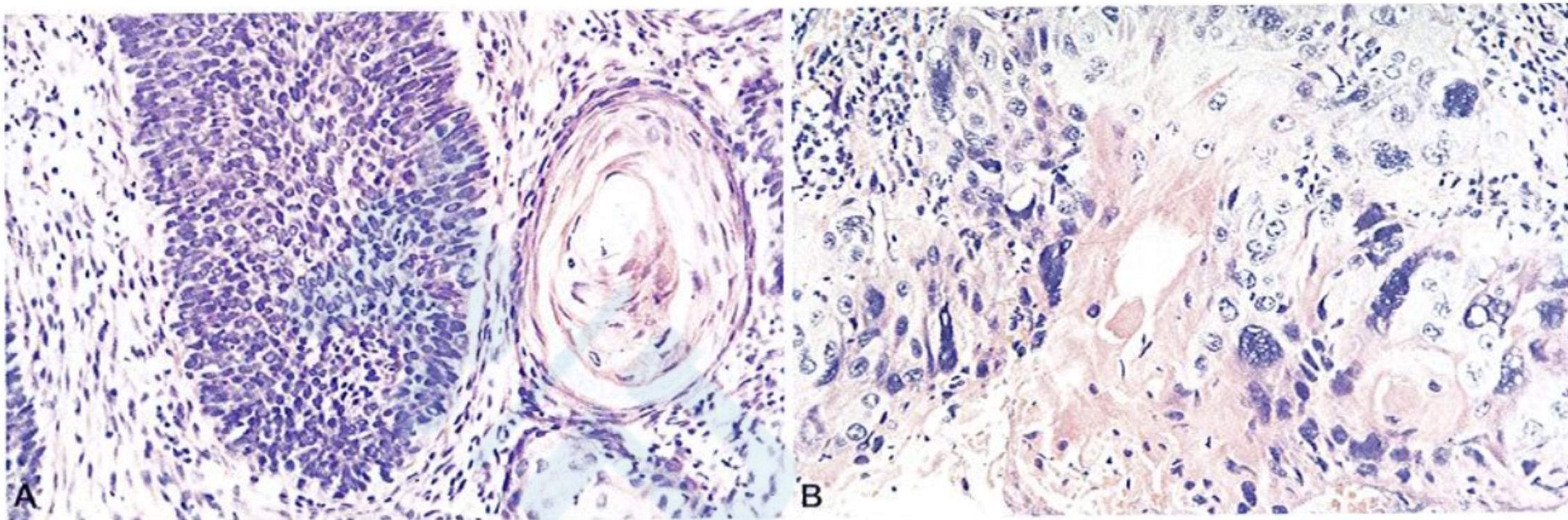


图 9.05 肛门鳞癌。A 肿瘤显示基底细胞样特征与角化混合。B 注意分化很差的大细胞。

【肛管鳞状细胞癌】

分化可一致，但大部分由不同组织学特点构成。

一种是细胞较大，胞质淡染，出现层状角化或单个细胞角化；另一种是细胞小，肿瘤细胞岛周围细胞核排列成栅栏状。后者中央常有嗜酸性坏死。

肿瘤细胞可呈管状或梭形细胞分化。边缘可清楚或不规则，淋巴细胞浸润可显著或缺乏。

肛管鳞状细胞癌

✓ 肛管鳞状细胞癌WHO第2版分类包括：**大细胞角化型、大细胞非角化型和基底细胞样型**（往往指粉刺型癌）。

✓ 但是近些年，这种分类受到了质疑。

主要原因：许多肿瘤不止出现一种亚型，一致性差；

多项研究显示，组织学亚型与预后无显著关联。

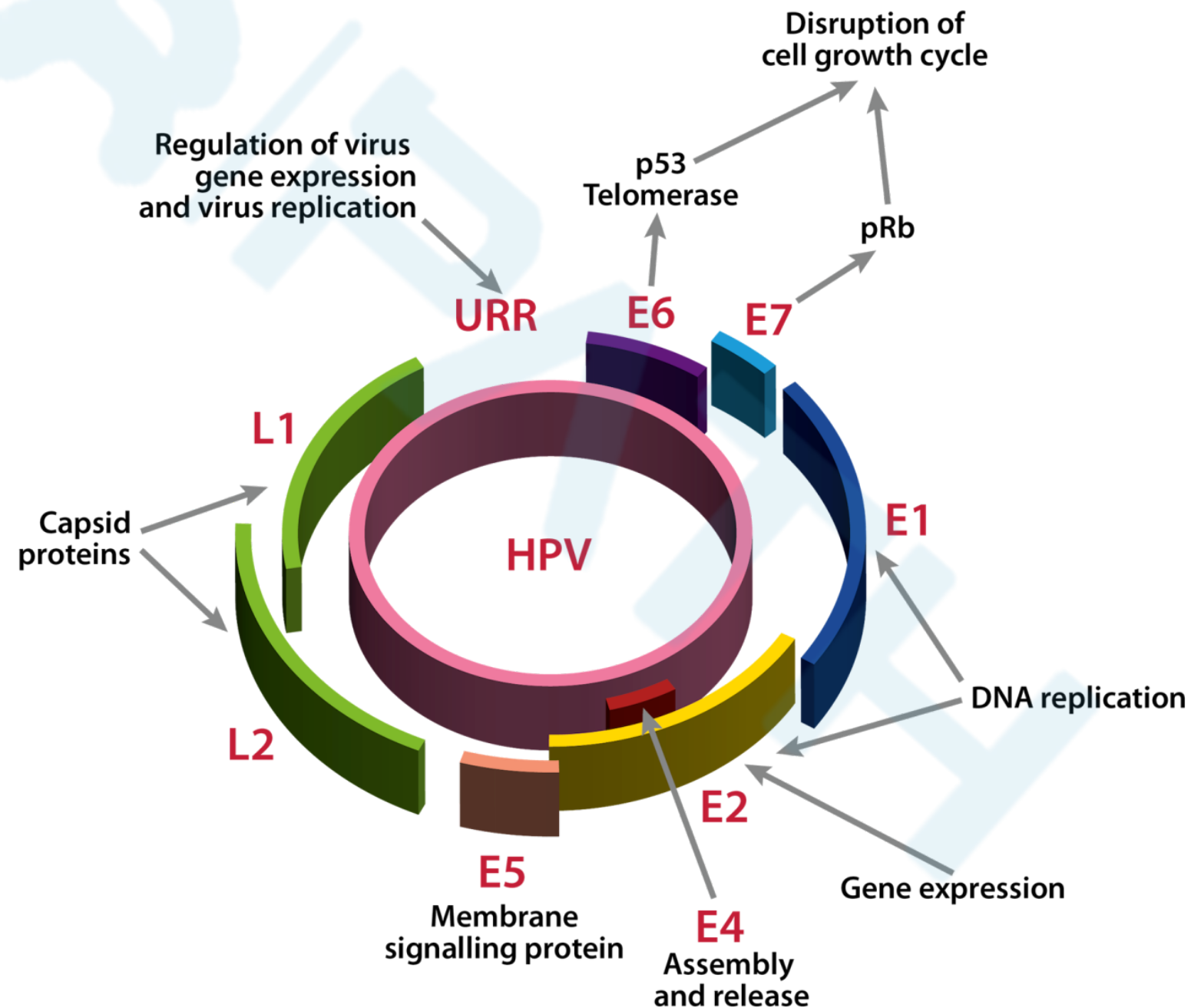
✓ **推荐普遍使用“鳞状细胞癌”，同时加上注解**，描述可能影响预后的组织学病理学特点，如主要肿瘤细胞的大小、基底细胞样特点、角化程度、邻近的鳞状上皮内肿瘤或黏液微囊肿、肿瘤分化程度。

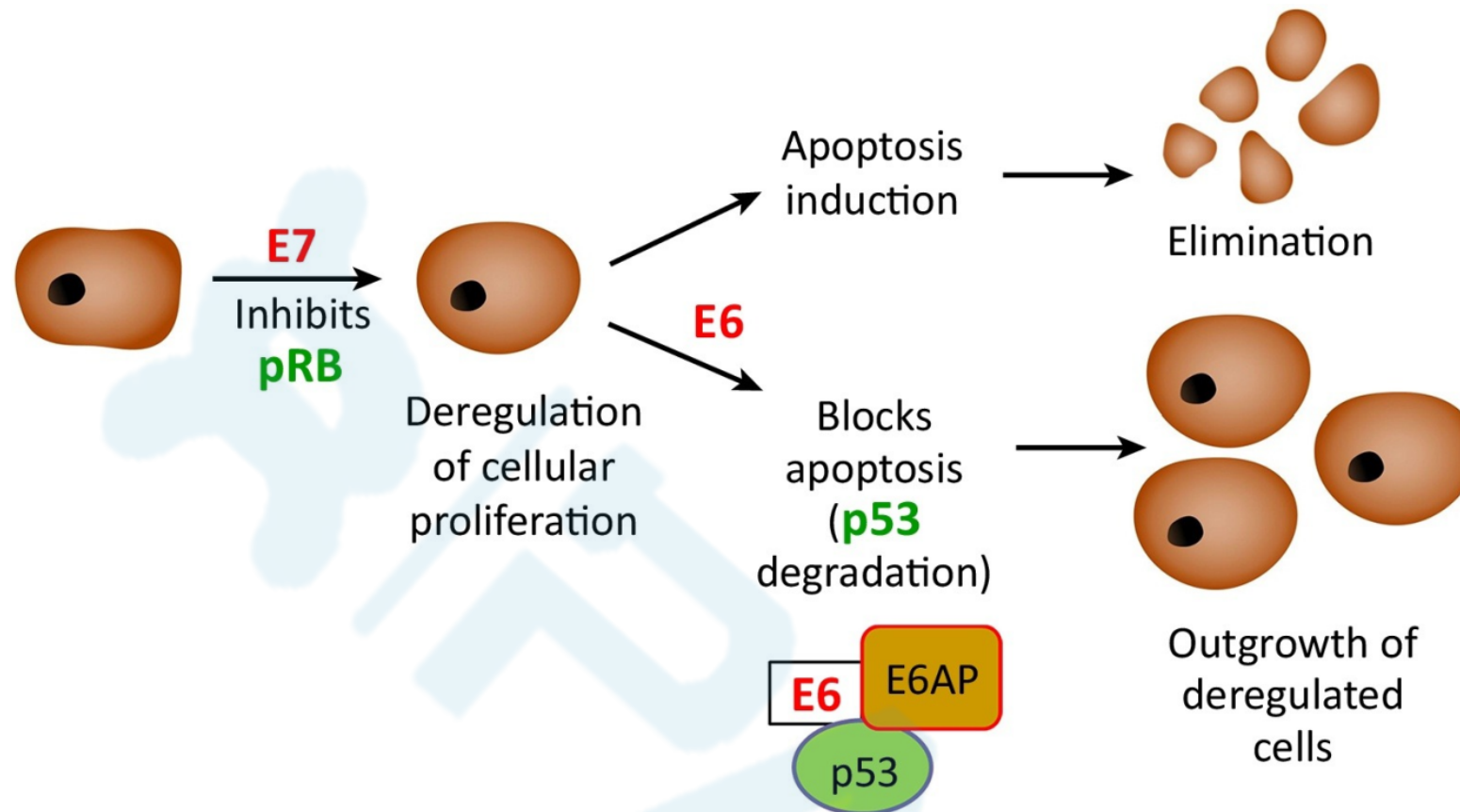
【肛周鳞状细胞癌】

区分肛周及肛管鳞癌非常困难，因为诊断肿瘤时往往已浸润两个部位。但**肛周鳞状细胞癌的预后一般要好于肛管鳞状细胞癌**，尤其进行局部切除患者尤为明显。肛周鳞状细胞癌常为大细胞亚型。

【分子病理学】大部分肛管鳞状细胞癌可检出 HPV DNA。

✓ HPV是具有大约8kb的环状双链DNA，编码8个基因，其中E6和E7具有转化特性。病毒E6和E7癌蛋白是恶性转化所必需的。





- ✓ 肿瘤抑制蛋白**p53失活**在肛管和肛门生殖区鳞状细胞癌中具有重要作用。
- ✓ p53失活可能发生在**基因水平**，多数是由点突变引起，少数是染色体17p相关区域的缺失。
- ✓ 更典型的是p53失活发生在**蛋白水平**，在**病毒蛋白E6**（高危型HPV表达）和细胞蛋白之间形成复合物，当它与p53结合就导致了p53蛋白迅速分解。从而阻断细胞凋亡，导致细胞增生。
- ✓ 高危HPV型**E7蛋白**与视网膜母细胞瘤蛋白pRb结合，干扰正常情况下限制基底细胞层增生的信号。
- ✓ 这是高危HPV增加肛门生殖器癌发生危险性的两个中心机制。

肛管鳞状细胞癌

【分子病理学】

其他基因改变似乎与肿瘤进展和浸润有关。如*MYC*基因扩增，染色体3q、17、19扩增与4p、11q、13q、18q缺失，*APC*、*DCC/SMAD4*、*D2S123*基因的杂合子缺失、肿瘤抑制基因*TSLC1*的表观遗传学改变，具有高发趋势。

【预后】

- 最近研究显示，最重要的预后因素是肿瘤分期及淋巴结状况。
- 肛周鳞状细胞癌的预后稍好，仅与腹股沟淋巴结情况有关。
- DNA倍体具有独立预后意义。
- 表达p53、cyclin A、出现肿瘤出芽及肿瘤区T细胞浸润具有预后意义。

Background

Although anal squamous cell carcinomas (ASCCs) represent only 2% of all gastrointestinal malignancies, **the incidence has increased** over the past few decades for both men and women.

Studies have shown that 68% to 88% of ASCCs are infected with human papillomavirus (HPV), **most commonly high-risk (HR-) HPV type 16**.

Interestingly, some ASCCs appear to be **infected with lowrisk (LR-) HPV types**, typically without co-infection with HR-HPV. The biological significance of this is not currently understood.

Overexpression of **p16** shown by immunohistochemical (IHC) staining is often used as a surrogate for HR-HPV status. However, p16 overexpression is **not always specific** to HR-HPV infection.

Background

While **PCR** is often considered the gold-standard for HPV testing, it is costly, time-consuming, and often nonspecific for tumor cell infection.

HPV RNA in situ hybridization (RISH) assays have been developed as alternative methods for HPV assessment and have been shown to garner robust results.

Indeed, **HR-HPV RISH has shown a >97% sensitivity** for squamous cell carcinomas and intraepithelial lesions that are positive for both p16 IHC overexpression and HR-HPV PCR amplification.

Most studies thus far have focused on squamous cell carcinomas of the oropharynx and cervix. **This study seeks to further examine the use of HPV RISH in cases of ASCC,** as well as investigate **the clinicopathologic features** of these uncommon tumors.

MATERIALS AND METHODS

- 50 cases (the University of Virginia Department of Pathology database (Citrix Copath); between 1992 and 2016)
- **The HR-HPV RISH** targets E6/E7 specific to HR-HPV types 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, and 82.
- **The LR-HPV RISH** targets LR-HPV types 6, 11, 40, 42, 43, and 44.
- IHC : p16 (E6H4 clone)
- Morphology was assessed on hematoxylin and eosin (H&E) slides and cases were typed as “**typical keratinizing**,” “**typical nonkeratinizing**,” and “**warty**”.

MATERIALS AND METHODS

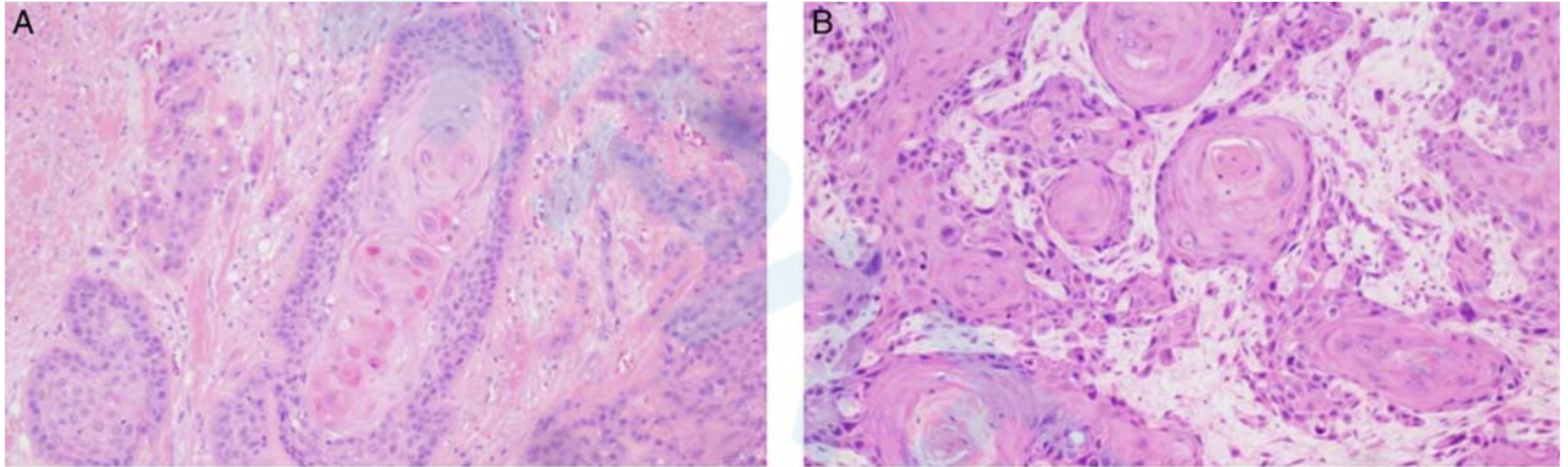


FIGURE 1. Morphology was categorized on hematoxylin and eosin staining as **typical keratinizing** (A, B). Typical keratinizing morphology was characterized by nests of tumor cells with maturation toward the center of the nests and the presence of extracellular or intracellular keratin.

MATERIALS AND METHODS

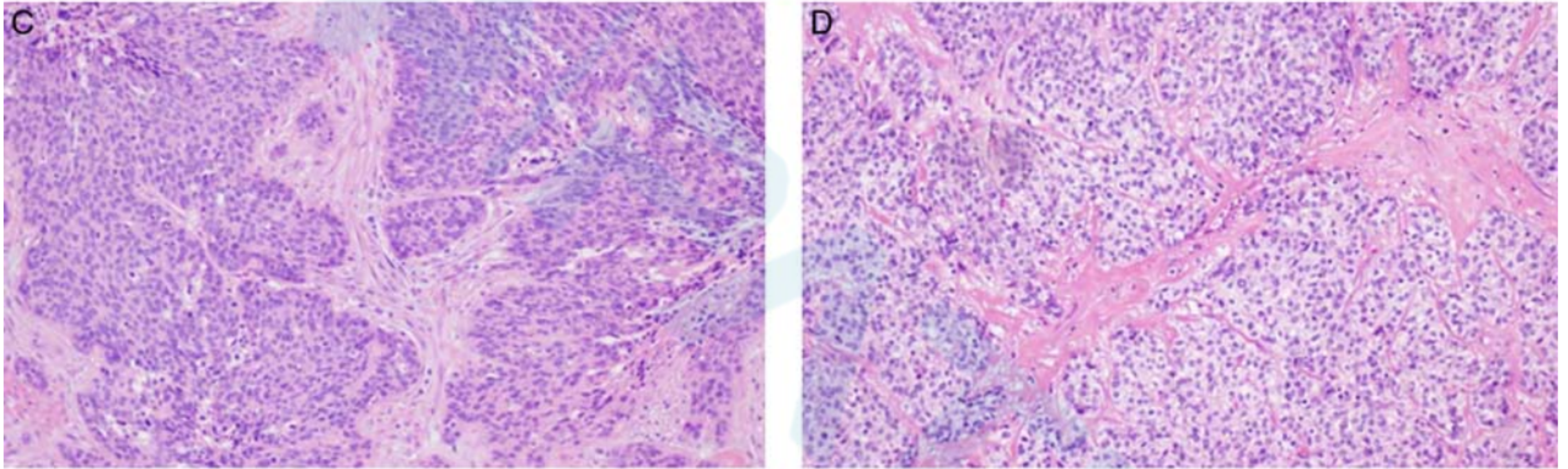


FIGURE 1. Morphology was categorized on hematoxylin and eosin staining as **typical nonkeratinizing** (C, D). Typical nonkeratinizing morphology was defined by nests of tumor cells with similar maturation throughout and no extracellular keratin.

This category encompasses basaloid and cloacogenic squamous cell carcinomas.

MATERIALS AND METHODS

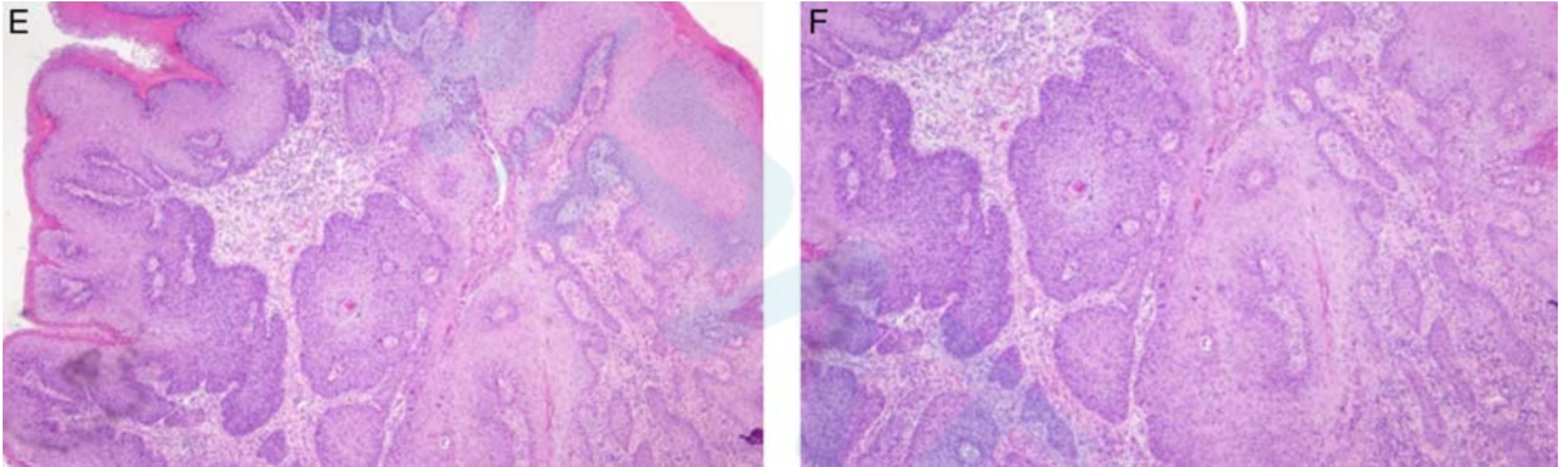


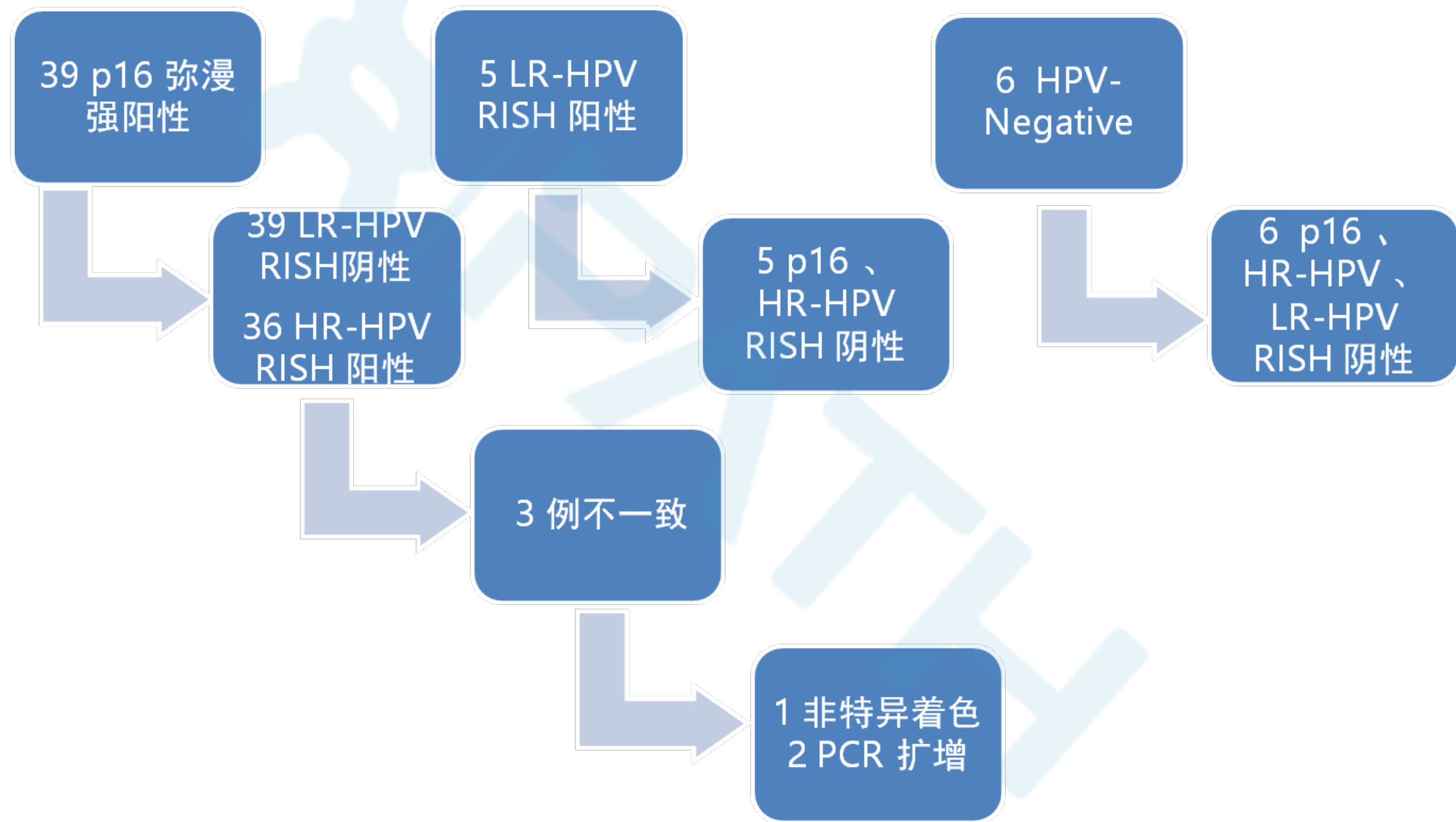
FIGURE 1. Morphology was categorized on hematoxylin and eosin staining as **warty** (E, F). Warty morphology resembled ribbon-like high-grade squamous intraepithelial lesions, though with desmoplastic invasion, showing folds, papillary formation, limited maturation, and variable extracellular keratin.

In addition, the presence of lichen sclerosus within the surrounding squamous epithelium was noted.

MATERIALS AND METHODS

- Patient demographics
- human immunodeficiency virus (**HIV**) test results
- **history of other HPV-related anogenital diseases** (anal condylomas, penile, vulvar, vaginal or cervical squamous intraepithelial lesions or squamous cell carcinomas), and tumor locations were recorded.
- **Tumor location** was categorized as anal canal (including “anorectal” and unspecified anal), anal verge, or perianal (including perineum and posterior vulva).
- The presence of **lymph node or other metastases** identified pathologically or radiographically was also noted by chart review.

RESULTS



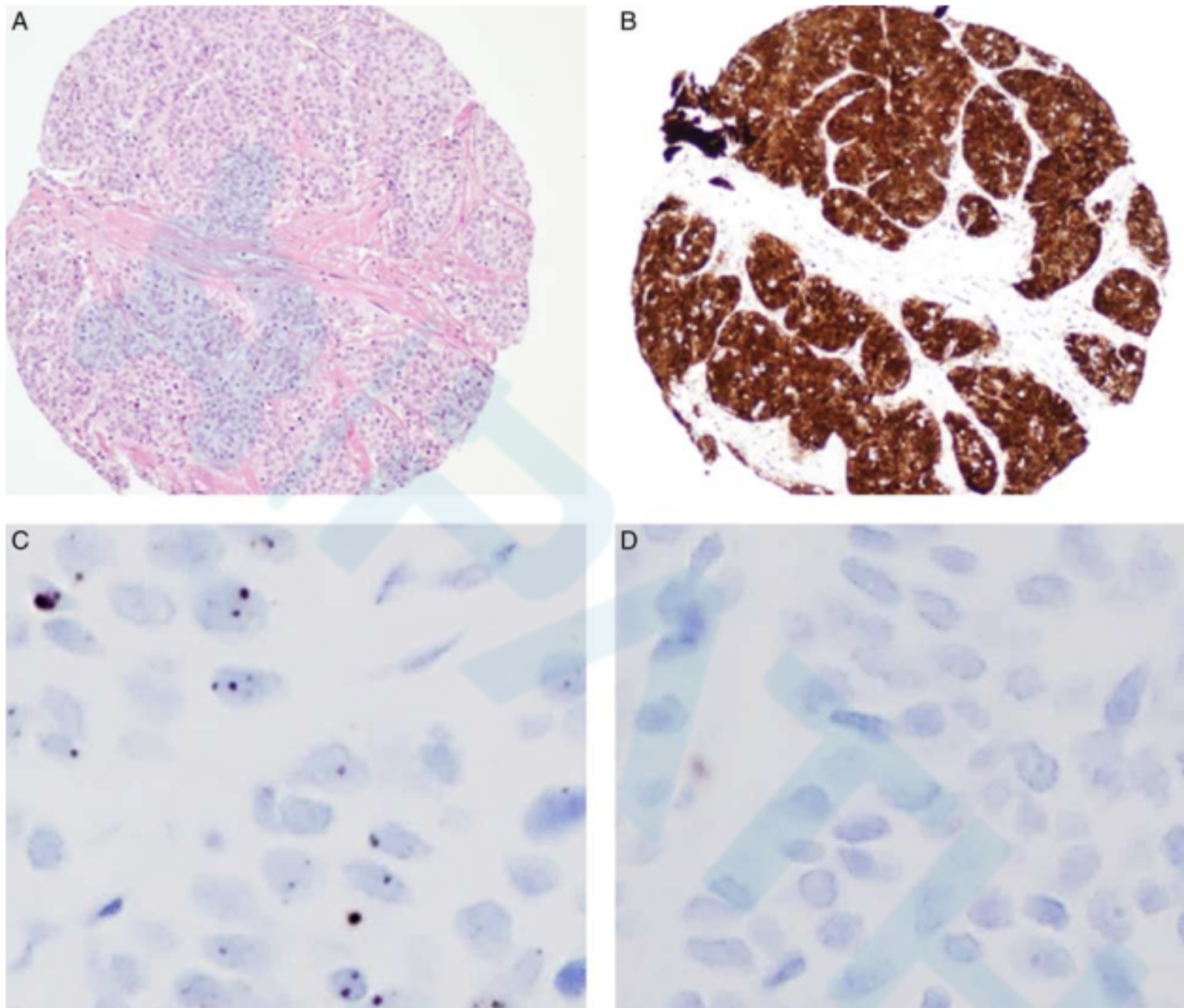


FIGURE 2. An example of **HR-HPV-related ASCC with typical nonkeratinizing morphology** on hematoxylin and eosin (A), diffusely positive p16 on immunohistochemistry (B), punctate amplification of HR-HPV RISH (C), and negative LR-HPV RISH (D).

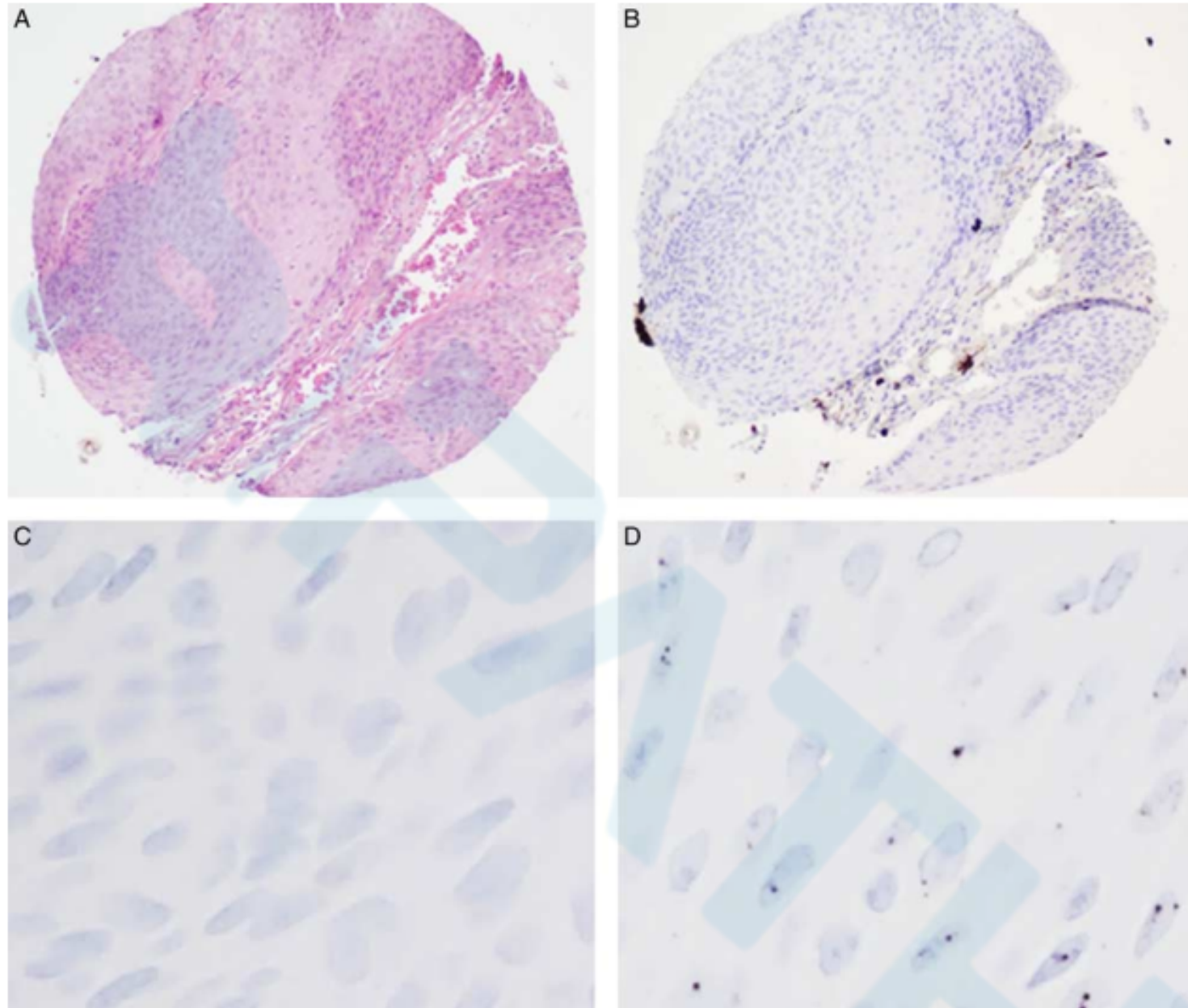


FIGURE 3. An example of **LR-HPV ASCC with warty morphology** on hematoxylin and eosin staining (A), negative p16 on immunohistochemistry (B), negative HR-HPV RISH (C), and punctate amplification of LR-HPV RISH (D).

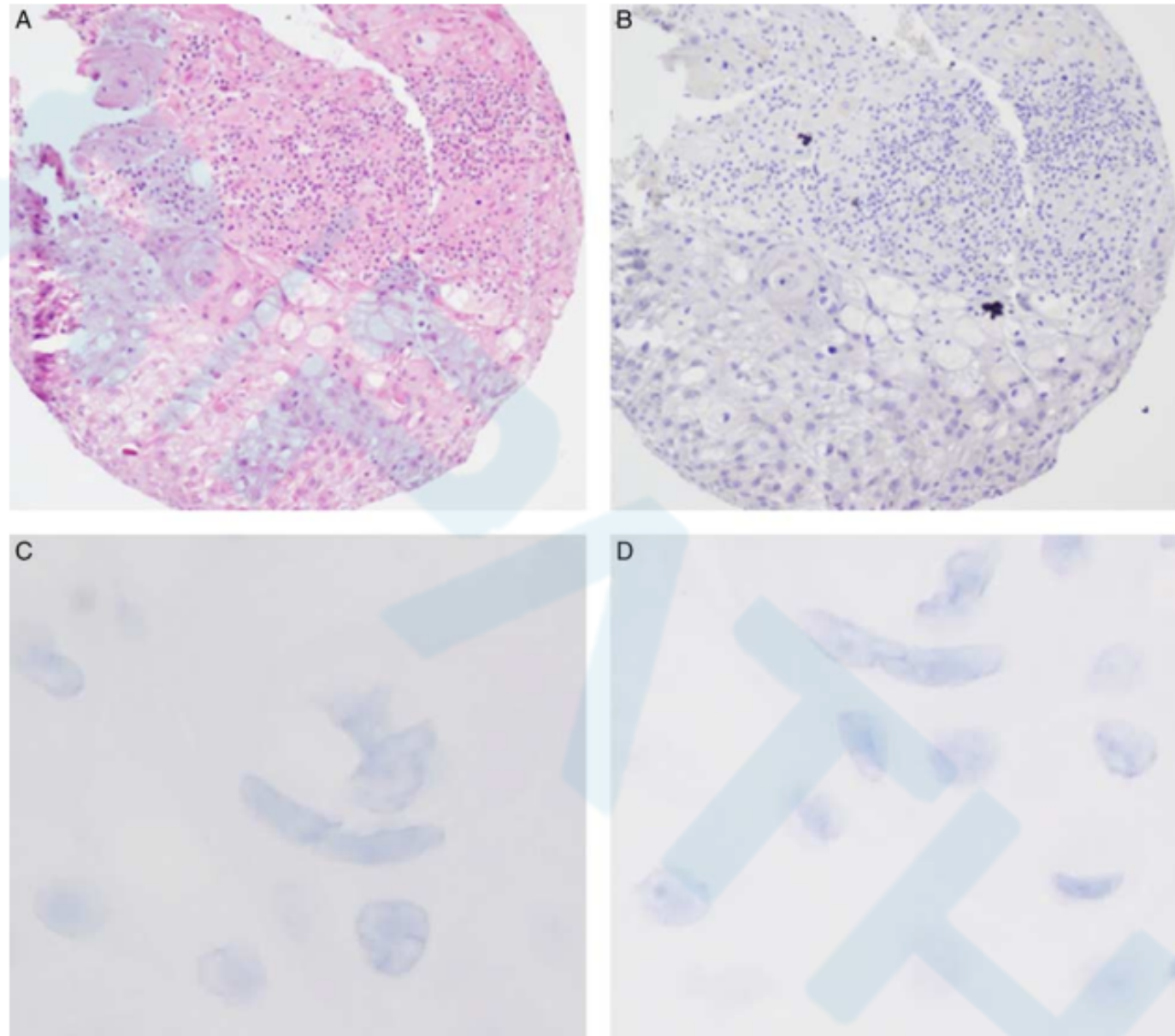


FIGURE 4. An example of **HPV-negative ASCC with typical keratinizing morphology** on hematoxylin and eosin (A), negative p16 staining on immunohistochemistry (B), negative HR-HPV RISH (C), and negative LR-HPV RISH (D).

RESULTS

TABLE 1. A Summary of Our Study Results as Number of Cases Unless Otherwise Specified

	n (%)		
	HR-HPV (n = 39)	LR-HPV (n = 5)	HPV-Negative (n = 6)
Age (mean; range) (y)	57; 31-88	46; 37-51	63; 46-77
Sex (male:female)	12:27	4:1	4:2
Other anogenital HPV lesions	6 (15)	3 (60)	0
Lichen sclerosus	0	0	0
Location			
Canal	35 (90)	2 (40)	4 (67)
Verge	3 (8)	1 (20)	0
Perianal	1 (3)	2 (40)	2 (33)
Morphology			
Typical keratinizing	6 (15)	2 (40)	3 (50)
Typical nonkeratinizing	20 (51)	0	1 (17)
Warty	13 (33)	3 (60)	2 (33)
Known metastases	7 (18)	1 (20)	4 (67)
Death within 2 y	8 (21)	0	4 (67)
Average follow-up (y)	3	2	2

总的来说，女性偏多（60%）。

HR-HPV 阴性的患者男性明显高于女性（ $p=0.02$ ）。

HR-HPV ASCC 位于肛管的概率明显高于低级别HPV型和HPV-negative

HPV-negative ASCC 更易出现转移（ $P=0.04$ ）和复发（ $P=0.07$ ）。
ASCC 更易发生于肛管（ $p=0.06$ ）。
后2年内死亡（ $P=0.02$ ）。

DISCUSSION

- ✓ 本研究显示，HPV RISH 和 p16 IHC在ASCC中的一致性达96%（48/50例），这与其他口咽和肛门生殖器鳞状细胞癌的研究中达到的69%至97%一致性高。
- ✓ 本研究发现78%的ASCC为HR-HPV阳性，10%为LR-HPV阳性，12%为HPV阴性，与目前文献中报道的68%至88%的HPV感染率一致。
- ✓ 本研究显示 LR-HPV ASCC 与 HR-HPV 无共感染的证据。
- ✓ 虽然LR-HPV由于缺乏与宿主基因组的整合以及E6/E7与p53/pRb的结合不良，传统上不被认为是致癌的。但一项研究发现LR-HPV 42/70 RISH可以与pRb结合并且可能是致癌的。
- ✓ 本研究虽然不能显示LR-HPV是否驱动肿瘤的发生或者仅是伴随感染，但是我们认为这种特异性与邻近的良性鳞状细胞相比，提高了肿瘤细胞扩增的可能性。
- ✓ 本研究 HPV阴性ASCC患者没有其他HPV相关肛门生殖器病变（如肛门尖锐湿疣或子宫颈鳞状细胞病变）的病史。
- ✓ 此外，本研究所有患者，即使是HPV阴性ASCC的患者，都没有硬化性苔藓。

DISCUSSION

- ✓ 与其他部位的鳞状细胞癌相似，与HR-HPV无关的ASCC更可能具有典型的角化形态（ $P = 0.05$ ），更可能涉及肛周区域（ $P = 0.006$ ）。
- ✓ 值得注意的是，特别是LR-HPV ASCC 病例通常具有疣状形态，但细胞异型性比疣状癌的细胞异型性大。
- ✓ HPV 阴性ASCC更具侵袭性，预后比 HPV 阳性ASCC更差。此结果与口咽及宫颈鳞状细胞癌相似。
- ✓ LR-HPV ASCC 似乎具有低转移潜力，尽管无显著差异（ $P = 1.0$ ）。本研究只有一名患者（20%）有转移，需要更长的随访时间来确定 LR-HPV ASCC的其他患者是否最终发生转移。
- ✓ 此外，HPV RISH 不进行定量分析，我们无法评估病毒载量对预后的影响。
- ✓ 鉴于本研究 LR-HPV 和 HPV阴性ASCC病例较少，需要进一步研究。

CONCLUSIOIN

- ✓ HPV 阳性 ASCC 患者预后较好。
- ✓ HPV RISH 是测试HPV 状态的可靠方法。
- ✓ HR-HPV 阴性 ASCC 患者男性明显多于女性（ $P = 0.02$ ）。
- ✓ HR-HPV ASCC 好发于肛管（ $p=0.02$ ），更易出现非角化形态（ $P = 0.02$ ）。
- ✓ LR-HPV 和 HPV 阴性 ASCC 好发于肛周（ $p=0.006$ ）。
- ✓ LR-HPV ASCC 通常具有疣状形态，但细胞异型性比疣状癌的皮肤异型性大。
- ✓ HR-HPV 阴性 ASCC更易出现角化型（ $P = 0.05$ ）。
- ✓ 应用 p16 IHC 和 LR-HPV RISH 可以实现最简单的分类。



THANK YOU