

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Cytologi			
Dokumentnamn: Gastrointestinal patologi – Anus och perianal vävnad			
Framtagen av: Hampus Nobin GI KVA	Utgåva: 2.1	Fastställt: 2020-01-20	Sida: 1(5)

ANUS OCH PERIANAL VÄVNAD

I. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Biopsier fixeras omedelbart i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd). Vid operationspreparat av analcancer är det av fördel om rektum klipps upp fram till ca 1 cm proximalt om tumörområdet men ej igenom detta. Det är också viktigt att orienteringen av preparatet framgår tydligt eftersom det efter fixering och uppklippning kan vara svårt att orientera sig i ett resektat.

II. Anamnestisk remissinformation

Insändaren anger indikation för provtagning (anamnes inklusive symptom och sjukdomsduration, diagnos, typ av behandling och frågeställning). Endoskopiska fynd anges, liksom andra kliniska fynd och en bedömning. Om biopsier tas från olika delar av analkanalen ska tagställen noggrant anges.

I remissen som medföljer resektatet anges förklaringen till eventuella markeringar som gjorts i operationspreparatet. Eventuell preoperativ tumörbehandling anges i förekommande fall.

III. Utskärningsanvisningar

Polyper bäddas i sin helhet vid polypektomi. Mått anges och fokala förändringar beskrivs. Operationspreparat vid analcancer är sällsynta. Färska operationspreparat kan med fördel klippas upp. Själva tumörområdet bör dock lämnas ouppklippt och lumenfyllande material bör läggas in för att säkerställa bra luminal fixering. Kirurgiska resektionsytor i närheten av tumören tuschas. Tumören skivas lämpligen transversellt och minst ett storsnitt rekommenderas.

När strålbehandling har givits kan eventuell kvarvarande tumör vara mycket svår att identifiera, såväl makro- som mikroskopiskt. För att fastställa komplett respons (ypT0) måste hela det tumörsuspekta området bäddas. För en säker bedömning av lymfkörtelstatus bör minst 12 perirektala lymfkörtlar identifieras. Tumörens stadium bestäms enligt gällande TNM-klassifikation.

IV. Analyser

Antalet inkomna biopsier antecknas som laboratorieanteckning. Biopsierna orienteras. Materialet paraffinbäddas och färgas med hematoxilin-eosin.

Vid nydiagnostiserad skivepitelcancer skall en immunfärgning för p16 utföras (se nedan). Vid

skivepiteldysplasi, dvs en intraepitelial skivepitellesion (SIL), kan en immunfärgning för p16 övervägas men rekommenderas inte som rutin.

En färgning med Ki67 kan vara till hjälp vid bestämmande av dysplasigraden men har endast ett begränsat värde utöver p16. För immunhistokemisk reaktivitetsprofil i olika anala tumörer se tabell nedan.

p16

Omkring 70 till 80 % av alla skivepitelcancer visar en positiv immunfärgning för p16, vilket enligt de flesta studier korrelerar mycket bra med positivitet för HPV. HPV-protein E6 inaktiverar p53 och E7 leder indirekt via en permanent frikoppling av transkriptionsfaktorn E2F från retinoblastomproteinet till en ohämmad transkription och translation av p16. En positiv p16-immunfärgning betraktas således som en surrogatmarkör för en HPV-relaterad cancer.

Därutöver har färgningsresultat med p16 en prognostisk och prediktiv betydelse och skall utföras på alla nydiagnostiserade fall av skivepitelcancer. P16 är en tumörsuppressor vars bortfall förekommer hos många tumörer utan samband med HPV-infektion. Enligt den betydande majoriteten av publikationer innebär bortfall av p16, dvs ett negativt färgningsresultat, en mycket sämre prognos och kan i vissa fall leda till intensifiering av behandling.

I LAST-projektet fastställs att endast stark och utbredd blockfärgning av p16 bör betraktas som positiv. I skivepitel definieras detta som en sammanhängande stark kärn- och cytoplasmatisk färgning av basalcellsskiktet med förlängning uppåt engagerande hela eller åtminstone en tredjedel av epitelets tjocklek. Alla övriga mönster inklusive fläckvis mosaikfärgning eller avsaknad av färgning ska betraktas som negativa. Fokal eller ojämn kärnfärgning är ospecifik och kan ses vid reaktiv skivepitelmetaplasi liksom LSIL.

I LAST-projektet beskrivs majoriteten av fall med HSIL vara positiva för p16 (80 till 90 % AIN II och nära 99 % AIN III). Positivitet för p16 utesluter dock inte LSIL som är positiv i åtminstone 30 % av fallen. Att särskilja hög- och lågradig sjukdom enbart baserat på utfallet av p16 rekommenderas därför inte. Det finns uppföljningsstudier som talar för att LSIL positiv för p16 i högre utsträckning tenderar att progrediera mot höggradig sjukdom men bevisen är ännu otillräckliga.

Färgning med p16 rekommenderas således inte rutinmässigt och bör aldrig utföras om den morfologiska bilden är normal, övertygande för LSIL eller övertygande för HSIL. I nedan differentialdiagnostiska situationer kan dock kompletterande färgning vara av värde.

- Skilja mellan HSIL och svårvärderade benigna tillstånd (såsom metaplasi, reaktiva epitelförändringar, atrofi).
- Om man överväger HSIL(AIN II) som differentialdiagnos till LSIL, talar positiv p16 för HSIL och negativ p16 för LSIL.
- Om konsensus inte råder kring tolkningen av ett fall och HSIL är en av differentialdiagnoserna kan positiv p16 stödja det senare.

V. Information i remissens svarsdel

Följande förändringar i anal och perianal vävnad blir oftast föremål för histopatologisk undersökning:

- Fissurer och fistlar
- Fibroepiteliala polyper
- Haemorrojder
- Solitärt ulcus/kloakogen polyp
- Ektopisk vävnad (vanligen gastrisk mukosa alternativt prostatisk vävnad)

Följande neoplasier blir oftast föremål för histopatologisk undersökning:

- Låg- respektive höggradig intraepitelial skivepitellesion (LSIL/HSIL).
- Skivepitelcancer
- Adenocarcinom
- Pagets sjukdom
- Melanom
- Neuroendokrin tumör/neuroendokrint carcinom (NET/NEC)

VI. Klassificering av tumören

LSIL/HSIL

Skivepiteldysplasi i anus orsakas nästan uteslutande av HPV-infektion (humant papillomvirus). HPV är ett DNA-virus utan hölje som infekterar skivepitelceller och kan orsaka vårtbildningar eller cellförändringar med risk för cancerutveckling.

De flesta HPV-infektioner är övergående och läker ut inom två år, ofta utan att ha orsakat symtom. Hos vissa individer blir infektionen persistent, vilket kan leda till neoplastisk transformation av den infekterade cellen och cancerutveckling.

Det finns ett hundratal olika HPV-typer beskrivna, varav vissa infekterar hud och andra slemhinna. Ungefär 15 typer benämns högrisk HPV och anses kunna orsaka cancer. De vanligaste högrisktyperna är HPV 16 och HPV 18. Till de så kallade lågrisktyperna räknas HPV 6 och HPV 11 som ses framförallt vid kondylom.

Makroskopiskt kan skivepiteldysplasi i anus presentera sig som en flack förändring i form av leukoplaki eller eksem men också som en anal fibroepitelial polyp eller klassisk vårta. Mb Bowen (perianal hud) och Pagets sjukdom beskrivs ofta som rodnader.

I senaste utgåvan av WHO Classification of Digestive System Tumours (5th Edition) rekommenderas ett tvågradigt system för gradering av skivepiteldysplasi. Tidigare indelning i AIN I till III (anal intraepitelial neoplasi) ersätts nu av låg- respektive höggradig SIL (intraepitelial skivepitellesion). Det senare är resultatet av LAST-projektet (The Lower Anogenital Squamous Terminology standardization project) som syftar till en enhetlig terminologi för dysplastiska lesioner i hela den anogenitala sfären. Ett tvågradigt system som SIL anses bättre spegla det biologiska förloppet och öka den histologiska reproducerbarheten.

Biologiskt motsvarar LSIL en övergående infektion och HSIL en persistent infektion med risk för cancerutveckling.

Typ av lesion	Intraepitelial skivepitellesion (SIL)	Anal intraepitelial neoplasi (AIN)
Condyloma acuminatum	LSIL (condyloma acuminatum)	Condyloma acuminatum
Låggradig dysplasi	LSIL	AIN I
Måttlig dysplasi	HSIL	AIN II
Höggradig dysplasi	HSIL	AIN III
Carcinoma in situ	HSIL	AIN III
Bowenoid papulos	HSIL (bowenoid papulos)	Inte tillämplig
Bowens sjukdom	HSIL	Inte tillämplig

LSIL innefattar lesioner som tidigare kategoriserades som låggradig dysplasi, AIN I och condyloma acuminatum. Histologiskt ses proliferation av basala och parabasala celler med avvikande kärnmorfologi såsom ökad kärnstorlek, oregelbundna kärnmembran och ökad kärn/cytoplasma-kvot. Dessa förändringar kan vara diskreta men även sträcka sig upp till en tredjedel av epitelets tjocklek. Även mitoser är begränsade till nedre tredjedelen av epitelet. Atypiska mitoser saknas. Cytologiska tecken på HPV-infektion i form av exempelvis koilocytos kan förekomma.

Om LSIL förekommer i form av condyloma acuminatum bör det senare anges i utlåtandet inom parantes.

HSIL innefattar lesioner som tidigare kategoriserades som måttlig dysplasi, höggradig dysplasi, AIN II-III, carcinoma in situ, Bowens sjukdom och bowenoid papulos. Histologiskt ses proliferation av atypiska keratinocyter med ökad kärnstorlek, oregelbundna kärnmembran och ökad kärn/cytoplasma-kvot. Vid HSIL, tidigare AIN II, sträcker sig dessa förändringar upp till två tredjedelar av epitelets tjocklek och vid HSIL, tidigare AIN III, engagerar förändringarna även övre tredjedelen av epitelet. Mitoser, även atypiska, kan ses i såväl mellersta som övre tredjedelen av epitelet.

Om HSIL förekommer i form av bowenoid papulos (perianal hud) bör det senare anges inom parantes då det rör sig om en särskild entitet med mildare naturförlopp.

Superficiell skivepitelcancer

När det föreligger genomväxt av skivepitelets basalmembran är kriteriet för invasivt växande skivepitelcancer uppfyllt. LAST-projektet föreslår att termen superficiell invasiv skivepitelcancer (SISCCA, superficially invasive squamous cell carcinoma) skall gälla för all yttlig invasiv skivepitelcancer i den anogenitala sfären.

En invasiv skivepitelcancer föreslås diagnostiseras som superficiell om den har ett invasionsdjup ≤ 3 mm från basalmembranet där tumören har sitt ursprung OCH har en invasionsbredd ≤ 7 mm i maximal utsträckning OCH har exciderats radikalt. Samtliga tre kriterier måste vara uppfyllda för att diagnosen skall kunna ställas.

Om superficiell skivepitelcancer föreligger bör även bedömning avseende lymfovaskulär invasion (LVI) och multifokalitet inkluderas i svaret.

Skivepitelcancer

Skivepitelcancer är den vanligaste tumörtyper i detta område. Kopplingen mellan HPV och utveckling av skivepitelcancer i området är väl etablerad. HPV-infektion, vanligen HPV 16, svarar för åtminstone 90 % av alla cancerfall.

Den histologiska bilden är ofta heterogen och flera subtyper av anal skivepitelcancer har beskrivits men reproducerbarheten av dessa har varit dålig och den prognostiska betydelsen begränsad. I nuläget rekommenderar WHO därför att endast diagnosen skivepitelcancer används. Histologiska mönster tidigare kännetecknande basaloida, adenoidcystiska och mucoepidermoida subtyper är dock viktiga att känna till för att undvika feldiagnos.

En variant som fortfarande är av värde att urskilja är verrukös cancer. Denna växer såväl exofytiskt som endofytiskt, uppvisar endast låggradiga cellulära avvikelser och saknar uppenbara tecken på HPV-infektion. Mitoser är sällsynta och övervägande basalt belägna. I biopsimaterial är diagnosen nära omöjlig att fastställa och kan endast föreslås på basen av klinisk information. Verrukös cancer växer lokalt destruktivt men metastaserar inte. Områden med växt av konventionell skivepitelcancer kan förekomma varför noggrann sampling rekommenderas.

Jättecondylom eller Buschke-Löwensteintumör har tidigare betraktats som variant av verrukös cancer men uppfattas idag vara en egen entitet. Den senare är associerad med lågrisk-HPV, uppvisar koilocytär atypi och växer endast exofytiskt.

Pseudoepiteliomatös hyperplasi och basalcellscancer i perianal hud kan likna skivepitelcancer. Det förstnämnda uppvisar inga eller endast diskreta cellulära avvikelser och saknar invasion. En underliggande granularcellstumör kan ibland identifieras. Retraktionsartefakter, inga atypiska mitoser och avsaknad av in situ-komponent skiljer basalcellscancer från skivepitelcancer.

Tumör	AE1/3	CD45	S100	p40	pCEA	Övriga
Skivepitelcancer	+	-	-	+	-	P16
Basalcellscancer	+	-	-	+	-	BerEP4
Neuroendokrin neoplasi	+	-	-	-	-	Chromogranin, Synaptofycin
Melanom	-	-	+	-	-	MelanA, HMB45, SOX10
Pagets sjukdom, extramammar	+	-	-	-	+	GCDFP-15, GATA-3
Prostatacancer	+	-	-	-	-	PSA, PSAP, NKX3-1
Kolorektalcancer	+	-	-	-	+	CK20, CDX2, SATB2
Lymfom	-	+	-	-	-	PAX5

Histologiskt graderas anal skivepitelcancer i en tregradig skala (grad 1 - högt differentierad, grad 2 - medelhögt differentierad och grad 3 - lågt differentierad). Om bilden är heterogen och differentieringsgraden varierande avgör högsta graden (minst gynnsamma)

differentieringsgraden för hela lesionen. Då anal skivepitelcancer ofta är heterogen i sitt utseende är det tveksamt om gradering har något värde på biopsimaterial.

Skivepitelcancerar i analkanalen och i perianal hud stadiendelas i enlighet med TNM Classification of malignant tumours (8th edition). För perianala tumörer användes tidigare en separat TNM-klassifikation, men vid uppdateringen (2010) modifierades klassifikationen för kutan skivepitelcancer på ett sätt som gör att den inte längre är applicerbar för perianal cancer. Då flertalet anala skivepitelcancerar behandlas konservativt (radiokemoterapi) är stadiendelning baserad på histopatologiskt utlåtande ofta begränsad till resektioner av tidigt stadium, salvagekirurgi och lymfkörteldiagnostik.

Primärtumör (T)

Tx	Primärtumör kan inte bedömas
T0	Ingen påvisbar primärtumör
Tis	Carcinom in situ, HSIL
T1	Tumör ≤ 2 cm
T2	Tumör > 2 cm ≤ 5 cm
T3	Tumör > 5 cm
T4	Tumör oavsett storlek som engagerar angränsande organ

Regionala lymflörtlar (N)

Nx	Regionala lymfkörtlar kan inte bedömas
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
N1a	Metastaser i lymfkörtlar inguinalt och/eller perirektalt och/eller längs iliaca interna
N1b	Metastaser i lymfkörtlar längs iliaca externa
N1c	Metastaser i lymfkörtlar längs iliaca externa och metastasering enligt N1a

Fjärrmetastaser (M)

M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Fjärrmetastaser

Adenocarcinom

Adenocarcinom som är primära på platsen är sällsynta och utgår antingen från det luminala körtelepitelet (mukosal typ) eller från anala körtlar och kroniska fistlar (extramukosal typ). Merparten av adenocarcinom som förekommer här utgörs dock av nedväxande kolorektala adenocarcinom.

Pagets sjukdom utgörs av adenocarcinomceller som sprider sig i det anala skivepitelet. Förändringen kan utgöras av en spridning av en synkron kolorektal cancer (sekundär Paget) men kan också härröra från en på platsen primär tumör som utgår från lokala apokrina körtlar (primär Paget). Tumören kan bli lokalt invasiv.

Anala neuroendokrina neoplasier (NENs)

För bedömning av neuroendokrina neoplasier hänvisas till KVAST-dokument avseende dessa.

VII. Rekommendationer för utformning av svarstext

Användandet av aktuell nomenklatur och rådande tumörklassificering rekommenderas enligt ovan.

Vid resektion av skivepitelcancer rekommenderas att uppgift om minsta avstånd från resektionsytan till tumör, både till den invasiva komponenten och, i förekommande fall, till SIL-komponenten anges.

Om skivepitelcancer och SIL ses i biopsier och mindre excisioner skall båda tillstånden beskrivas och, om möjligt, radikalitetbestämmas.

Vid salvagekirurgi önskas av operatörer att CRM (med en decimal) liksom proximal och distal marginal anges. Distal marginal avser då marginal i perianal hud. Operatörer önskar också tydlig beskrivning av var den snävaste CRM föreligger, det vill säga i vilken riktning så exakt som möjligt.

Om perineural cancerväxt och/eller kärlinväxt föreligger skall detta anges i svaret.

VIII. Administrativt

SNOMED-koder

T 69000 anus.

D 6216 mb Crohn.

M 41000 akut inflammation.

M 43000 kronisk inflammation.

M 42100 akut och kronisk inflammation.

M 80770 LSIL

M 80772 HSIL

M 80703 skivepitelcancer

M 81403 adenocarcinom

IX. Övrigt

För förändringar uteslutet lokaliserade i den perianala regionen och perineum hänvisas till KVASt dokumenten för hudpatologi och gynekologisk patologi.

Referenser

1. *TNM Classification of Malignant tumors*. 8th ed. 2016
2. *WHO Classification of Tumors. Digestive System Tumors*. 5th ed. 2019
3. College of American Pathologists: *Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Anus*. Version: Anus 4.0.1.0. 2017
4. Regionala cancercentrum i samverkan: *Nationellt vårdprogram, Analcancer*. Version: 1.0. 2017
5. Darragh et al: *The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Coloscopy and Cervical Pathology*. Arch Pathol Lab Med. 2012, 136: 1266-1297
6. Wong et al: *Human papillomavirus genotypes in anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma as detected in tissue biopsies*. Modern Pathology. 2010, 23: 144-150
7. Daling et al: *Human Papillomavirus, Smoking, and Sexual Practices in the Etiology of Anal Cancer*. Cancer. 2004, 101: 270-280
8. de Sanjosé et al: *The natural history of human papillomavirus infection*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018, 47: 2-13
9. Lu et al: *Expression of p16, Rb, and p53 Proteins in Squamous Cell Carcinomas of the Anorectal Region Harboring Human Papillomavirus DNA*. Mod Pathol. 2003, 16: 692-699
10. Mai et al: *Prognostic Relevance of HPV Infection and p16 Overexpression in Squamous Cell Anal Cancer*. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2015, 93(4): 819-827
11. Hoff et al: *Pathology of Anal cancer*. Surg Oncol Clin N Am. 2017, 26: 57-71
12. Longacre et al: *Diagnostic problems in Anal Pathology*. Adv Anat Pathol. 2008, 15: 263-278