

---

## Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Cytologi

<b>Dokumentnamn:</b> Gastrointestinal patologi - Anus			<b>Dok. nr:</b> GI6
<b>Framtagen av:</b> GI-KVAST Alkwin Wanders Ester Lörinc	<b>Utgåva:</b> 1:2	<b>Fastställt:</b> 2016-05-18	<b>Sida:</b> 1(4)

### 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 samt andra kliniska fynd och bedömning anges. Om biopsier tas från olika delar av analkanalen ska tagställen noggrant anges.

I remissen till resektat 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 lämnas ouppklippt och lumenfyllande material för att säkerställa bra luminal fixering inläggas. Kirurgiska resektionsytor i närheten av tumören tuschas. Tumören skivas lämpligen transversellt och minst ett storsnitt rekommenderas.

Då strålbehandling har getts kan eventuell kvarvarande tumör vara mycket svår att identifiera såväl makro- som mikroskopiskt. För att fastställa komplett respons (ypT0) måste hela det tumorsuspekta området bäddas. För en säker bedömning av lymfkörtelstatus bör minst 12 perirektala lymfkörtlar identifieras; vid mindre operationsresektat eller efter given strålbehandling kan det däremot vara svårt att hitta några lymfkörtlar överhuvudtaget. Tumörens stadium bestäms enligt gällande TNM-klassifikation (Ref. 1).

## IV. Analyser.

Antalet inkomna biopsier antecknas som laboratorieanteckning. Biopsierna orienteras. Materialet paraffininbäddas och färgas med H&E.

Vid nydiagnostiserad skivepitelcancer skall en immunfärgning för p16 utföras. Vid skivepiteldysplasi, också kallad anal intraepitelial neoplasi (AIN), kan en immunfärgning för p16 övervägas i samråd med remitterande klinker. En färgning med ki67 kan vara till hjälp vid bestämmande av dysplasi graden (Ref. 2). För immunhistokemisk reaktivitetsprofil i anala tumörer hänvisas till tabell i aktuell WHO GI tumörer (Ref. 3).

## V. Information i remissens svarsdela.

De förändringar i anal och perianal vävnad som oftast blir föremål för histopatologisk undersökning är:

- fissurer och fistlar
- fibroepiteliala polyper
- haemorrhoider
- solitärt ulcus/cloacogen polyp
- kondylom
  
- AIN (anal intraepitelial neoplasi)
- skivepitelcancer
- adenocarcinom - Pagets sjukdom.

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

Dysplasi graderas enligt aktuell WHO som låggradig AIN och höggradig AIN. Lätt, måttlig och grav dysplasi rekommenderas inte längre pga. låg reproducerbarhet. Mer än två tredjedelar av förändringarna är mycket tydligt kopplade till Human Papilloma Virus (HPV). När det föreligger genomväxt genom skivepitelets basalmembran är kriteriet för invasivt växande skivepitelcancer uppfyllt.

Skivepitelcancer är den vanligaste tumörtyper i detta område. Många olika subtyper har beskrivits, men reproducerbarheten av dessa har varit dålig och den prognostiska betydelsen begränsad varför WHO rekommenderar att endast diagnosen skivepitelcancer används och att man ger tilläggsinformation avseende:

- differentieringsgrad
- grad av hornbildning
- ev basaloid strukturering
- ev förekomst av AIN i anslutning till tumören
- ev verruköst växtsätt
- ev förekomst av mikrocystor med PAS-positivt innehåll
- ev komponent av småcellig, anaplastisk cancer.

Två subtyper anses vara av värde att urskilja, dels småcellig anaplastisk cancer och dels verrukös cancer (jättekondylom eller Buschke-Löwenstein tumör). Tumörerna är ofta heterogena och för diagnostik erhålls oftast en liten biopsi varför gradering inte rekommenderas på biopsimaterial.

Kring 70-80% av alla skivepitelcancer visar en positiv immunfärgning för p16 vilket i de flesta studier korrelerar mycket bra med positivitet för HPV. HPV protein E7 leder indirekt via en permanent frikoppling av transkriptionsfaktorn E2F från retinoblatomaproteinet till en ohämmad transkription och translation av p16. En positiv p16 immunfärgning betraktas således som en surrogatmarkör för en HPV-relaterat cancer.

Däruöver 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 negativ färgningsresultat, en mycket sämre prognos och kan i vissa fall leda till intensifiering av behandlingen. Som negativ p16 färgning räknas en helt negativ samt en svag nukleär eller cytoplasmatisk färgning liksom en enbart fokal positivitet (<5% av tumörceller) (Ref. 4 och 5).

Adenocarcinom primära på platsen är sällsynta och utgår antingen från anala körtlar eller från kroniska fistlar. 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 utgången från lokala apokrina körtlar ("primär Paget"). Tumören kan bli lokalt invasiv.

## **VI. Rekommendationer för utformning av diagnostext.**

Se ovan under V.

## **VII. 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 74007 låggradig skivepiteldysplasi

M 80702 höggradig skivepiteldysplasi/skivepitelcancer in situ

M 80703 skivepitelcancer

M 81403 adenocarcinom

## **VIII. 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 tumours (7<sup>th</sup> edition)
2. Walts AE, et al.: p16 and Ki67 immunostaining is a useful adjunct in the assessment of biopsies for HPV-associated anal intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2006, 30:795-801
3. WHO Classification of the Digestive System. *IARC Press*. 2010
4. Gilbert DC et al.: p16INK4A, p53, EGFR expression and KRAS mutation status in squamous cell cancers of the anus: Correlation with outcomes following chemoradiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2013 109:146–151
5. Mai S 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