Patologisk undersøgelse ved anal cancer (diagnostiske biopsier)

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. marts 2023 (DACG)
Administrativ godkendelse
27. marts 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. marts 2026

INDEKSERING
DACG, anal cancer, patologi

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Patologiske anbefalinger 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 4
Patologiske anbefalinger 4
4. Referencer 6
5. Metode 7
6. Monitorering 8
7. Bilag 8
8. Om denne kliniske retningslinje 9

1. Anbefalinger (Quick guide)

Patologiske anbefalinger

1. **Diagnose og klassificering af anal cancer bør udføres i henhold til gældende WHO-klassifikation (D)**

2. **Verrukøst karcinom er den eneste undertype af planocellulært karcinom, som skal bør udspecificeres (D)**

3. **Malignitesgradering (differentieringsgrad) foretages ikke rutinemæssigt (D)**

4. **Der skal undersøges for immunhistokemisk ekspression af p16, og resultatet heraf skal SNOMED-kodes (B)**

2. Introduktion

Anal cancer er en relativt sjælden sygdom med ca. 150 nye tilfælde årligt i Danmark. Hovedparten af tumorerne er planocellulære karcinomer og er associeret til HPV (Human Papilloma Virus) –infektion. Den aktuelle retningslinje omhandler derfor udelukkende planocellulært karcinom.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Den aktuelle retningslinje skal sikre ensartet og opdateret patologisk diagnosticering og rapportering af anal cancer (planocellulært karcinom).

Patientgruppe

Der er ca. 150 patienter årligt i Danmark som diagnosticeres med anal cancer. Anal cancer defineres i denne retningslinje som planocellulært karcinom lokaliseret i analkanalen og den anale margin. Sidstnævnte defineret ved huden der begynder ved anal verge og omgiver anus i en radius af max 5 cm. Andre tumores, for eksempel adenokarcinomer, neuroendokrine karcinomer og melanomer omfattes ikke af retningslinjen. Heller ikke klassifikation af forstadier – anal intraeptelial neoplasi er en del af retningslinjen (se særskilt DACG retningslinje for Anal Intraepithelial Neoplasi).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.
For denne retningslinje specielt læger herunder patologer som deltager i diagnostisk og behandling af anal cancer.

3. Grundlag

Patologiske anbefalinger

1. **Diagnose og klassificering af anal cancer bør udføres i henhold til gældende WHO-klassifikation (D)**

2. **Verrukøst karcinom er den eneste undertype af planocellulært karcinom, som skal bør udspecificeres (D)**

3. **Malignitesgradering (differentieringsgrad) foretages ikke rutinemæssigt (D)**

4. **Der skal undersøges for immunhistokemisk ekspression af p16, og resultatet heraf skal SNOMED-kodes (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne i den patologiske retningslinje er overvejende baseret på internationale guidelines inklusiv WHO klassifikationen (1). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. De enkelte studier som ligger til grund for anbefalingerne er ligeledes evidensvurderet, hvor 1 har stærkest evidens og 5 den svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for EvidenceBased Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence2009_dansk.pdf

Klassifikation

Analkanalen er den kaudale del af fordøjelseskanalen og strækker sig fra den anorektale ring kranielt til overgangen til hud kaudalt. Analkanalens slimhinde er i kraniel til kaudal retning beklædt med cylinder epitel, transitionalt epitel og ikke keratiniserende pladeepitel. I henhold til WHO (1), klassificeres tumorer i perianal hud (defineret som 5 cm fra anal verge) også som anal cancer.

Denne retningslinje omhandler planocellulære karcinomer. Disse kan udvise forskellige vækstmønstre (keratiniserende, basaloid, urothellignende eller adenoidcystisk lignende), men på grund af manglende biologisk betydning, tumor heterogenicitet og interobserver variation fortages subtypning ikke (1, 2). Verrucøst karcinom er eneste subtype af planocellulære karcinomer som skal udspecificeres da prognose og behandling afviger fra vanligt planocellulært karcinom. Verrukøst karcinom er kendetegnet ved exofytisk og endofytisk vækst med ekspansivt vækstmønster og beskeden cytologisk atypi (1, 3).

Der kan angives differentierings grad af tumor (højt, moderat eller lavt differentieret), dette er dog valgfrit, da den prognostiske betydning er tvivlsom (4, 5).

Mikroinvasion er ikke defineret som entitet og bruges ikke i WHO klassificationen, men kan evt anvendes deskriptivt til at kommunikere, at der er tale om en planocellulær neoplasi, hvor kriterierne for karcinom

subjektivt lige netop er opfyldt. Oplysningen bør inddrages i MDT-beslutning om individualiseret behandlingsniveau.

P16

Omkring 70-80% af planocellulære karcinomer er p16 positive, hvilket i de fleste studier korrelerer godt med positivitet for HPV og P16 anvendes som surrogatmarkør for en HPV relateret cancer. Derudover har P16 status en prognostisk og prædiktiv betydning. P16 immunfarvning bør derfor udføres på alle nydiagnostiserede planocellulære karcinomer. Hvornår P16 immunfarvning skal tolkes som positiv er ikke veldefineret i litteraturen, men defineres her som ensartet og kraftig reaktion i ≥ 70% af tumorcellerne (6-9).

Resultatet af P16 farvning snomed kodes (F29413 - p16 overekspression eller F29415 – Ingen p16 overekspression)

Stadieinddeling

Stadieinddeling af planocellulære karcinomer foretages i henhold til TNM classificationen of malignant tumours (10) og er beskrevet i DACG retningslinjen Primær stadieinddeling af anal cancer.

Tabel 1. Anal cancer: TNM Klassifikation, vesion 8

T0	Ingen påviselig primær tumor	N0	Ingen regionale lymfeknude metastaser	M0	Ingen fjernmetastaser
Tis	Carcinoma in situ	N1	Regionale lymfeknude metastaser	M1	Fjernmetastaser
T1	Tumor ≤ 2 cm i største dimension	N1a	Metastaser i inguinal, mesorektal og/eller interne iliacale lymfeknuder		
T2	Tumor mellem 2 og 5 cm	N1b	Metastaser i eksterne iliacale lymfeknuder		
T3	Tumor > 5 cm i største dimension	N1c	Metastaser i iliaca eksterna og i inguinale, mesorektale og/eller internal iliaca interna lymfeknuder		
T4	Tumor invadere naboorganer, undtagen: perianal hud, subcutan væv og sphincter				

4. Referencer

1. WHO. Classification of tumours, Digestive System Tumours. 5 ed. 2019.
2. Fenger C FM, Jass JJ et al. . Anal cancer sbtype reproducibility study. Virchows Arch 2000;436 (3):229-33. .
3. Zidar N LC, Odar K et al. . Anal verrucous carcinoma is not related to infection with human papillomaviruses and should be distinguished from giant condyloma (Buschke-Löwenstein tumour). Histopathology 2018;70(6):938-945
4. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). Ann Oncol. 2021;32(9):1087-100.
5. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Radiother Oncol. 2014;111(3):330-9.
6. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, 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 Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2012;136(10):1266-97.
7. Mai S, Welzel G, Ottstadt M, Lohr F, Severa S, Prigge ES, et al. Prognostic Relevance of HPV Infection and p16 Overexpression in Squamous Cell Anal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(4):819-27.
8. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Hogdall E, Geertsen PF, Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. J Clin Oncol. 2014;32(17):1812-7.
9. Lassen P, Overgaard J. Scoring and classification of oropharyngeal carcinoma based on HPV-related p16-expression. Radiother Oncol. 2012;105(2):269-70.
10. TNM. Classification of malignant tumours. UICC. 2017;8th edition.

5. Metode

Litteratursøgning
Litteraturen er overvejende fremsøgt ad hoc med udgangspunkt i WHO-klassifikationen (1) og europæiske guidelines på området.

Litteraturgennemgang
Litteraturen er gennemgået af forfatterne.

Formulering af anbefalinger
Anbefaleringerne er formuleret af forfatterne til retningslinjen.

Interessentinvolvering
Der har ikke været involvering af andre DMCG-ere eller interessegrupper i arbejdet.

Høring
Retningslinjen har været til multidiciplinær høring i DACG, og derefter endeligt godkendt af RKKP.

Godkendelse
Faglig godkendelse:
Godkendt af DACG den 1. marts 2023.

Administrativ godkendelse:
Godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer den 27. marts 2023.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift
Ingen anbefalinger vurderes at udløse betydelig merudgift.

Forfattere og habilitet
- Søren Krag, Patologi, Overlæge, Aarhus Universitetshospital
- Jill Levin Langhoff, Overlæge, Patologisk afdeling, Herlev og Gentofte
- Jan Lindebjerg, Overlæge, Patologisk Afdeling, Vejle Sygehus

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres marts 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Der foreligger endnu ikke en national database platform, og monitoreringsplan vil først blive iværksat når denne er oprettet.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.