

CARCINOMI ANO-PERINEALI NELLE PATOLOGIE  
BENIGNE

DR. GENNARO MANCINO

## **Premessa**

L'analisi istologica del pezzo operatorio costituito dai gavoccioli emorroidari solitamente riveste poco interesse sia da parte del chirurgo che dell'anatomopatologo. Eppure in letteratura si riportano casi diversi di reperimento occasionale di patologia anale maligna in casi ripetuti benigni. Con la seguente relazione si vuole documentare la casistica internazionala su tale argomento ritenendo però che l'estensione massiva della analisi istologico a qualsiasi pezzo operatorio di chirurgia proctologica è inutile e costoso (Lemarchand N. et al 2004).

## **Inquadramento del problema**

Il riscontro occasionale di patologia proctologica neoplastica maligna fa riferimento a quadri iniziali (neoplasia intraepiteliale) oppure a neoplasia metastatica (Sawh N. et al. 2002).

La neoplasia anale intraepiteliale (NAI) è definita come la presenza di anomalie nucleari dell'epitelio senza però il superamento della membrana basale. Spesso il reperto è occasionale in quanto veniva valutato un pezzo anatomico dopo chirurgia anale minore (es un condiloma). La maggior parte di queste lesioni è situata nella zona anale di transizione (epitelio colonnare rettale sopra e epitelio squamoso sotto); lesioni sono però state anche riportate nella cute perianale. Questo tipo di lesione pare pertanto essere più frequente in quella popolazione dove sono più frequenti i condilomi, e quindi maschi omosessuali e bisessuali (3-6).

Oltre questa situazione particolare è possibile il rinvenimento occasionale in pezzi operatori relativi a interventi di emorroidectomia, fistulectomia, exeresi ampia per idrosadenite.

## **Quadri clinici**

### **Condilomatosi Anale (De Ruiter A., 1994)**

In questo lavoro si vuole comparare la citologia con la istologia. Lo studio riguarda 215 pazienti omosessuali e bisessuali che frequentavano una Clinica Londinese per le malattie sessualmente trasmissibili.

La citologia anale è stata usata da diversi ricercatori per dimostrare la presenza di HPV e NAI (13 – 18)

Sebbene la citologia è un mezzo valido a rinvenire una lesione intraepiteliale della cervice, non è al momento testata quando la neoplasia diventa intraepiteliale e del canale anale

### Citologia

I pazienti sono stati esaminati nella posizione litotomica. Campioni anali sono stati ottenuti inserendo un Citobrush (Medscand, Svezia) 1.5 –2 cm dentro il canale anale, ruotandolo 360°, striscio su vetrino e fissazione con soluzione di etanolo 96%. I preparati sono stati poi colorati con il metodi Papanicolau

L'adeguatezza del campione viene valutata in base alla presenza di cellule colonnari o metaplastiche dalla giunzione squamocolumnare; cellularità del campione, adeguatezza tecnica (artefatti di preparazione e campionamento, contaminazione fecale, flora inusuale).

Criteri morfologici per stabilire la presenza di infezione HPV: paracheratosi, presenza di cellule anucleate squamose; discheratosi; cellule multinucleate, coilocitosi. La presenza di NAI viene valutata in base alla discariosi e in accordo ai criteri stabiliti per la neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN): quindi NAI da 1 a 3. NAI 1 con le lesioni nucleari più lievi come l'allargamento a circa 1/3 della circonferenza cellulare senza cambiamenti significativi nel pattern della cromatina. NAI 3 dove l'aumento del diametro nucleare supera i 2/3 della circonferenza cellulare ed è inoltre presente ipercromasia.

Istologia. Strumentario: proctoscopio a visione angolare (Graeme Anderson), Colposcopio Zeiss. Viene esaminata la zona di transizione, il canale anale e l'area perianale prima e dopo l'applicazione di acido acetico 5%.

I prelievi istologici furono ottenuti dai condilomi e da aree macroscopicamente suggestive per neoplasia intraepiteliale (colore anormale e vascolarizzazione) utilizzando la pinza di Ajax per Punch Biopsy previa infiltrazione della sottomucosa con xylocaina 2% con adrenalina per lesione del canale anale e forbici per lesioni perianali. I campioni furono fissati in formalina per 16 ore a temperatura ambiente seguita poi da lavorazione. Fu quindi eseguita colorazione con ematossilina eosina: quindi sono state fatte non meno di tre sezioni.

I criteri istologici per la diagnosi di HPV e AIN furono basati su quelli routinariamente applicati per la cervice con il grado di AIN determinato dalla proporzione dell'epitelio occupato dalle cellule basalioidi indifferenziate con perdita della normale maturazione epiteliale

## Risultati

Di 215 pazienti 176 furono sottoposti a biopsia. Di questi 76 hanno presentato una Neoplasia intraepiteliale (AIN). 154 pazienti presentavano un campione citologico adeguato: di questi 46 presentavano caratteristiche HPV+AIN, 85 solo HPV. La citologia per la diagnosi di AIN presenta una sensibilità 87.5% e una specificità 37.4%

## Utilità dell'analisi sistematica dei pezzi operatori post emorroidectomia

L'analisi sistematica dei pezzi operatori è stata proposta dalla Società francese di Coloproctologia con il patrocinio della Agenzia Nazionale di Accreditamento e Valutazione in Sanità. (Lemarchand N 2004)

E' stata quindi condotta una analisi retrospettiva (1 Gennaio 1985 al 31 Dicembre 2001). Risultati 56 anomalie istologiche (0.69%) tra le 8153 pezzi di emorroidectomie considerate normali all'esame macroscopico con tre casi (0.04%) di neoplasia intraepiteliale del canale anale e quattro casi di displasia severa (0.05%). In tutti i casi la iniziale exeresi era stata sufficiente a impedire le recidive. Gli autori quindi concludono che l'esame istologico non è necessario.

Cataldo PA et al. ritengono utile l'esame istologico dei pezzi operatori sui indicazioni mirate. Nella loro esperienza la ricorrenza arriva fino all'1-2 %. Solo in 1 caso di 21257 emorroidectomie era stato necessario l'esame istologico del pezzo. Ogni paziente prima di essere operato dovrebbe essere valutato accuratamente.

## Degenerazione maligna della fistola perianale

Una fistola anale recidiva può degenerare particolarmente in quei casi che durano da più di 10 anni (McCune WS et al 1959).

Il tipo istologico più frequentemente coinvolto è l'adenocarcinoma mucinoso (3-19 % di tutti i carcinomi anali) (Schaffzin DM et al, 2003; Anthony T. et al 1997; Taniguchi S. et al. 1996; Navarra G. et al., 1999; Erhan Y et al 2003).

L'adenocarcinoma del canale anale insorge dal retto, dalle ghiandole anali e dalla fistola anorettale. In quest'ultimo caso il meccanismo invocato è quello secondario alla infiammazione cronica simile a quello visto nella ulcera di Marjolin.

Vi è stato dibattuto sulla origine del tumore. Prima ipotesi (Dukes CE et al., 1956): duplicazione congenita della mucosa anorettale. Seconda ipotesi (Getz SB et al. 1982): iperplasia focale adenomatosa delle ghiandole anali. Terza ipotesi (Taniguchi S. et al. 1996): trasformazione cancerosa delle cellule mucose del retto che sono migrate all'interno della fistola anale. La instabilità cromosomiale e dei microsatelliti contribuisce allo sviluppo del carcinoma anale squamoso (Gervaz P., et al., 2007).

Nel 1931 Rosser propose i seguenti criteri per la diagnosi di carcinoma insorgente da fistola: la fistola era presente da tanto tempo; non vi è tumore sulla superficie del lume dell'ano retto; l'apertura intestinale non giace nel tessuto maligno.

Un caso particolare è rappresentato dalla degenerazione maligna delle fistole anali nel morbo di Crohn (Ficarri F. et al., 2005). In questo caso la diagnosi è stata fatta in ritardo in quanto i disturbi mimavano quelli del Morbo di Crohn.

I pazienti con adenocarcinoma mucinoso perianale comunemente si presentano con dolore anale. Inoltre essi si presentano con massa perianale e rettorragia.

## M. Verneuille e cancro

L'idroadenite suppurativa è una malattia ricorrente e cronica con formazione di ascessi, fistole e cicatrici. Le aree più frequentemente interessate sono gli inguini e le ascelle ma anche altre zone possono essere occasionalmente interessate (l'areola mammaria, il solco sottomammario, la regione periombelicale, il cuoio capelluto, il condotto uditivo esterno, le spalle e il collo). La malattia ricorre con pressoché uguale ricorrenza in entrambi i sessi. Le

ghiandole perianali sono interessate nel 30-50% dei casi. La formazione di ascessi, fistole e cicatrici è evento comune.

Rara è la degenerazione maligna (Dufresne RG et al., 1996; Mendonca H. et al, 1991; Manolitsas T. et al., 1999; Williams ST et al., 1991). Il tempo medio che tale malattia impegna per diventare cancro è di 19-32 anni (Jackman JR. 1959). Zachary 1987 ha però documentato un caso sviluppato dopo tre anni dall'inizio del processo. Anche se però mediamente tale malattia ci mette tanto tempo per diventare maligna, a trasformazione avvenuta la lesione cresce aggressivamente e può metastatizzare (Linn MTS et al., 1999). In ogni caso i casi che vanno incontro a trasformazione interessano quasi tutti la regione anogenitale suggerendo probabilmente una influenza del virus papilloma (Cosman BC et al., 2000).

Secondo alcuni autori (Plewig G. et al. 1988; Jansen T et 1998) anche il sinus fa parte dello stesso capitolo della idrosadenite insieme all'acne inversa, acne conglobata, cellulite del cuoio capelluto. In ognuno di questi casi sono stati descritti casi di degenerazione: tuttavia solo nella idrosadenite genitale e sinus sono più frequenti (Gur E et al., 1997). Nel caso del sinus Jackman ha detto "at least some of the cases of so-called recurrent pilonidal cysts(...) are actually cases of recurrent or new areas of involvement with hidradenitis suppurativa."(1949). Ancora oggi il sinus e l'idrosadenite vengono considerate malattie separate mentre il primo dovrebbe essere considerato come la manifestazione della anche inversa.

Ulcera di Marjolin si riferisce ad ogni neoplasia dell'epitelio squamoso insorgente su una lesione infiammatoria cronica o ulcerata (Marjolin 1826).

Vari autori hanno raccomandato una precoce exeresi delle lesioni di idrosadenite (Jansen T et al., 1998; Knaysi GA et al. 1968). Misure "conservative" come evitare indumenti stretti e igiene locale sono obsolete e di utilità ignota. I retinoidi possono limitare la formazione di nuove lesioni e ovviamente sono da aggiungere alla asportazione. Comunque secondo Gael Maclean (2007) l'idrosadenite che insorge in sedi poste al di fuori della ascella va considerata come una condizione pre-maligna e pertanto non va trattata conservativamente: la asportazione chirurgica è il trattamento standard

## BIBLIOGRAFIA

Anthony T. , Simmang C., Lee El., Turnage RH. Perianal mucinous adenocarcinoma. J. Surg Oncol. 1997. 64: 218 – 221

Cataldo PA, MacKeigan JM. The necessity of routine pathologic evaluation of hemorrhoidectomy specimens. Surg Gynecol Obstet. 1992 Apr;174(4):302-4.

Cosman BC., O'Grady TC, Pekarske S.: Verrucous carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. Int. J. Colorectal Dis 2000, 15: 342 - 346

Croxon T, Chabon AB, Rorat E, et al. Intra-epithelial carcinoma of the anus in homosexual men. Dis Colon Rect 1984;27:325-30.

De Ruiter A., Carter P., Katz DR, Kocjan G., Whatrup C., Northover J., Mindel A. A comparison between cytology and histology to detect anal intraepithelial neoplasia. Genitourin Med. 1994; 70: 22-25

Dufresne RG, Ratz JL et al. Squamous cell carcinoma arising from the follicular occlusion triad. J. Am. Acad Dermatol. 1996; 35: 475 - 7

Dukes CE; Galvin C.: Colloid carcinoma arising within fistulae in the ano-rectal region. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1956; 18: 246 – 261

Ehrhan Y, Sakarya A, Aydele H et al.: A case of large mucinous adenocarcinoma arising in a long-standing fistula-in ano. Dig Surg, 2003 20: 69-71

Ficari F, Fazi M, Garcea A, Nesi G, Tonelli F. Anal carcinoma occurring in Crohn's disease patients with chronic anal fistula. Suppl Tumori. 2005 May-Jun;4(3):S31.

Frazer 11, Medley G, Crapper RM, Brown TC, Mackay IR. Association between anorectal dysplasia, human papillomavirus and human immunodeficiency virus infection in homosexual men. *Lancet* 1986;ii:657-60.

Gervaz P., Hirshel B., Morel P.: Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus. *Br. J.Surg.* 2006; 93: 531 – 538

Getz SB Jr, Ough YD, Patterson RB et al.: Mucinous adenocarcinoma developing in chronic anal fistula: report of two cases and review of the literature. *Dis. Colon Rectum* 1982; 24; 562 – 566.

Gur E., Neligan PC, Shafir R., Reznick R., Cohen M., Shpitzer T: Squamous cell carcinoma in perineal inflammatory disease. *Ann Plast Surg* 1997, 38: 653 - 657

Haye KR, Maiti H, Stanbridge C. Cytological screening to detect subclinical anal human papillomavirus (HPV) infection in homosexual men attending a genitourinary medicine clinic. *Genitourin Med* 1988;64:378-82.

Jackman RJ, McQuarrie HB.: Hidradenitis suppurativa; its confusion with pilonidal disease and anal fistula. *Am. J. Surg.* 1949 77: 349-351

Jackman JR.: idradenitis suppurativa: diagnosis and management of perineal manifestations. *Proc. R. Soc. Med- Suppl.* 1959; 52: 110 – 112

Jansen T., Plewig G: Acne inverse. *Int. J. dermatol* 1998; 37: 96 - 100

Knaysi GA, Cosman B., Crikelair GF.: Hidradenite suppurativa. *JAMA* 203: 73 - 76

Lemarchand N, Tanne F, Aubert M, Benfredj P, Denis J, Dubois-Arnous N, Fellous K, Ganansia R, Senejoux A, Soudan D, Puy-Montbrun T.

Is routine pathologic evaluation of hemorrhoidectomy specimens necessary?

*Gastroenterol Clin Biol.* 2004 Aug-Sep;28(8-9):659-61.



Linn MTS, Breiner M., Fredricks S.: Marioli's ulcer occurring in hidradenitis suppurativa. *Plast. Reconstr. Surg.* 1999; 103: 1541-3

Macleane GM, Coleman DJ.: Three fatal cases of squamous cell carcinoma arising in chronic perineal hidradenitis suppurativa. *Ann R. Coll Surg. Engl* 2007; 89: 709 - 712

Manolitsas T, Biankin S. et al.: Vulval squamous cell carcinoma arising in chronic hidradenitis suppurativa. *Gynecol Oncol.* 1999; 75: 285 – 8

Marjolin JN: *Dictionnaire de medicine*, 2nd edn. Labè. Paris

McCune WS, Thistlethwaite JR: Fistula cancer. *Ann. Surg.* 1959; 149; 815 – 820

Melbye M, Palefsky J, Gonzales J, Ryder L, Nielsen H, Bergmann O, Pindborg J, Biggar R. Immune status as a determinant of human papillomavirus detection and its association with anal epithelial abnormalities. *Int J Cancer* 1990;46:203-6.

Mendonca H, Rebelo C. et al.: Squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. *J. Dermatol Surg. Oncol* 1991; 17: 830 – 32

Nash G, Allen W, Nash S. Atypical lesions of the anal mucosa in homosexual men. *JAMA* 1986;256:873-6.

Navarra G., Ascanelli S., Turini A et al. Mucinous adenocarcinoma in chronic anorectal fistula. *Chir. Ital.* 51: 413 – 416

Palefsky JM, Gonzales J, Greenblatt RM, Ahn DK, Hollander H. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV disease. *JAMA* 1990;263:2911-6.

Plewig G., Steger M.: acne inverse (alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa). In Marks R. Plewig G. (eds) Acne and related disorders: proceedings of an international symposium, Cardiff 1988. Dunitz , London, pp-345 - 357

Rosser C.: The relation of fistula in ano to cancer of the anal canal. Trans Am. Proct. Soc. 1934; 35: 5 – 70

Sawh RN, Borkowski J, Broaddus R.  
Metastatic renal cell carcinoma presenting as a hemorrhoid.  
Arch Pathol Lab Med. 2002 Jul;126(7):856-8.

Schaffzin Dm, Stahl TJ., Smith LE. Perianal mucinous adenocarcinoma: unusual case presentation and review of the literature. Am Surg. 2003, 69: 166 – 169

Scholefield JH, Sonnex C, Talbot IC, et al. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. Lancet 1989;ii:765-9.

Syrjanen S, von Krogh G, Syrjanen K. Anal condylomas in men. 1. Histological and virological assessment. Genitourin Med 1989;65:216-24.

Taniguchi S., Yamanari H., Inada K. Et al.: Adenocarcinoma in the anal canal associated with a fistula: report of a case. Surg. Today 1996; 26: 707 – 710

Taniguci S., Yamanari H., Inada K et al. Adenocarcinoma in the anal canal associated with a fistula: report of a case. Surg. Today 1996; 26:707 – 710

Williams ST, Busby RC et al.: Perineal hidradenitis suppurativa: presentation of two unusual complications and a review. Ann Plast. Surg, 1991; 26: 456 – 62

Zachary IS, Robson MC, Rachmaninoff N.: Squamous cell carcinoma occurring in hidradenitis suppurativa. Ann. Plast. Surg. 1987; 18: 71-3