# Anal Intraepithelial Neoplasi

Version 2.0

**GODKENDT**
**Faglig godkendelse**
4. juli 2024 (DACG)
**Administrativ godkendelse**
22. juli 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

**REVISION**
Planlagt: 1. juni 2027

**INDEKSERING**
DACG, Anal Intraepithelial Neoplasi, AIN

# Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog ..... 2
1. Anbefalinger (Quick guide) ..... 2
Håndtering af AIN ..... 2
2. Introduktion ..... 3
3. Grundlag ..... 5
Håndtering af AIN ..... 5
4. Referencer ..... 10
5. Metode ..... 13
6. Monitorering ..... 15
7. Bilag ..... 16
8. Om denne kliniske retningslinje ..... 17

# Nyt siden sidst (ændringslog)

## Nyt siden version 1.0 og 1.1

Retningslinjen er fuldt opdateret med litteratursøgning og der er tilføjet 9 nye referencer samt udarbejdet ny D anbefaling (nr 7) omhandlende anal HPV undersøgelse.

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Håndtering af AIN

1. **Diagnosen AIN bør stilles ved histologisk undersøgelse (B)**
2. **AIN bør histologisk klassificeres som LSIL eller HSIL (D)**
3. **AIN bør behandles med excision, destruktion eller topikale medikamina (B)**
4. **Patienter bør efter behandling tilbydes kontrol, da der hyppigt forekommer recidiv af AIN (B)**
5. **Efter behandling af LSIL anbefales klinisk kontrol hver 6. måned i 2 år og afsluttende kontrol efter 3 år (D)**
6. **Efter behandling af HSIL anbefales klinisk kontrol hver 6. måned i 2 år og herefter årligt til i alt 5 år (D)**
7. **Anal HPV undersøgelse kan overvejes især hos immunsupprimerede, ved persisterende hrHPV fortsættes årlig kontrol udover de 5 år indtil to negative HPV tests med et års interval (D)**

# 2. Introduktion

Anal intraepitelial neoplasi (AIN) er dyplasi i pladeepitelet, som beklæder analkanalen. Forandringerne kan opstå i hele analkanalen, ofte i transformationszonen mellem pladeepitel og cylinderepitel, men også i den perianale hud.
Tilstanden er induceret af infektion med Humant Papilloma Virus (HPV) og svarer til de gynækologiske forandringer kaldet cervikal intraepithelial dysplasi. Histologisk klassificeres AIN som LSIL (low-grade squamos intraepitelial lesion) eller HSIL (High-grade squamous intraepitelial lesion). LSIL og HSIL er tidligere benævnt henholdsvis AIN Low-grade neoplasi og AIN High-grade neoplasi.
Overordnet har anal LSIL lavt malignt potentiale, for eksempel vil condyloma acuminatum pr. definition histologisk også skulle klassificeres om LSIL. Især hos immunsupprimerede patienter kan der dog ses foci af HSIL i anale kondylomer, som formentlig skyldes co-infektion af lav- og høj risiko HPV-typer (1(3a)).
Epidemiologiske studier har desuden vist, at patienter med anogenitale kondylomer har en øget risiko for efterfølgende anogenitale HPV-relaterede cancere, herunder anal cancer (2(2b)).
Anal HSIL er præmaligne forandringer, der i nogle tilfælde kan progrediere til planocellulært karcinom.
Anal cancer anvendes i denne retningslinje synonymt med planocellulært karcinom.
Den præcise incidens af AIN i baggrundsbefolkningen er ukendt. I et dansk registerstudie fra 2012 fandt man en incidens omkring 0,5 pr. 100.00 pr. år, og i et andet dansk registerstudie fra 2020 beskrives 11231 nye tilfælde af AIN i perioden 1970-2016 i DK(3(2c),4(2b)). Debut af AIN ses hyppigst i alderen 35-50 år, og der er en let øget incidens hos kvinder(3(2c),4(2b)). Progressionsraten fra AIN til anal cancer er ikke sikkert klarlagt. I ovennævnte danske registerstudie fandt man 5 års risikoen for udvikling af AIN til anal cancer på 3,7%(4(2b)). Homoseksuelle mænd, personer der lever med HIV og immunosupprimerede har øget risiko for udvikling af AIN til anal cancer. Hos disse patientgrupper ses en 5 års risiko på op mod 14%(4(2b),5(2b)). Andre risikogrupper er kvinder med tidligere cervix og /eller vulva HSIL eller cancer samt patienter med autoimmune sygdomme, der kræver immunsuppression (6(2a)).
Målet med behandlingen og kontrol af AIN er at forebygge progression fra AIN til anal cancer. Førstevalg i behandlingen af anal HSIL er kirurgisk excision(5(2b),7(5)), men trods det forekommer recidiv hyppigt.

I Danmark er behandlingen ikke centraliseret. Behandlingen og efterfølgende kontrol er således spredt på mange afdelinger. AIN er en relativ sjælden tilstand og evidensen på området er sparsom. Ved behov for second opinion kan der henvises til vurdering ved de abdominal kirurgiske afdelinger på Herlev og Gentofte Hospital, Aarhus Universitets Hospital eller Vejle Sygehus.

## Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

## Patientgruppe

Denne retningslinje gælder for patienter med anal intraepithelial neoplasi lokaliseret i analkanalen og/eller den anale margin. Sidstnævnte defineret ved huden der begynder ved den anal verge og omgiver anus i en radius af max 5 cm.

## 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.

# 3. Grundlag

## Håndtering af AIN

1. **Diagnosen AIN bør stilles ved histologisk undersøgelse (B)**
2. **AIN bør histologisk klassificeres som LSIL eller HSIL (D)**
3. **AIN bør behandles med excision, destruktion eller topikale medikamina (B)**
4. **Patienter bør efter behandling tilbydes kontrol, da der hyppigt forekommer recidiv af AIN (B)**
5. **Efter behandling af LSIL anbefales klinisk kontrol hver 6. måned i 2 år og afsluttende kontrol efter 3 år (D)**
6. **Efter behandling af HSIL anbefales klinisk kontrol hver 6. måned i 2 og herefter årligt til i alt 5 år (D)**
7. **Anal HPV undersøgelse kan overvejes især hos immunsupprimerede, ved persisterende hrHPV fortsættes årlig kontrol udover de 5 år indtil to negative HPV tests med et års interval (D)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne til håndtering af AIN er overvejende baseret på internationale guidelines. Overordnet er litteraturen på området præget af retrospektive opgørelser med lav sample size og heterogene patientgrupper. 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 Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

(se venligst afsnit 5 Metode i retningslinjen for yderligere oplysninger) og guidelines som anført i detaljer nedenfor. Anbefalingerne er inddelt i følgende afsnit:

Anbefalingerne er inddelt i følgende afsnit:

1. Symptomer
2. Diagnose
3. Klassifikation
4. Behandling
5. Kontrol
6. Vaccination

7. Tertiær profylakse

**1. Symptomer.**

AIN er typisk en asymptomatisk tilstand og ofte et tilfældigt fund ved histologisk undersøgelse efter benign anorectal kirurgi såsom marisketomi eller hæmoroidektomi. Kan præsentere sig med uspecifikke symptomer såsom pruritus, exofytiske læsioner, fissur, smerter, fækal inkontinens(8(5)). Makroskopisk præsenterer AIN sig typisk som et let eleveret hvidt område med uregelmæssig overflade, alternativt erosivt eller på den keratiniserede slimhinde (perianalt) med let pigmenterede let verrukøse forandringer(9(5)).

**2. Diagnose.**

Diagnosen AIN bør stilles ved histologisk undersøgelse (B).

Diagnosen stilles ved histologisk undersøgelse af biopsi eller eksideret væv fra analkanalen eller anal marginen.

Internationalt benyttes også cytologi fra anal-kanalen, typisk som indledende screeningsundersøgelse i høj-risiko patientgrupper. Sensitiviteten ligger mellem 47-90% og specificiteten mellem 32-66%(10-12(3a,3a,3a)). Metoden benyttes ikke rutinemæssigt i DK.

**3. Klassifikation.**

AIN bør histologisk klassificeres som LSIL eller HSIL (D).

AIN er tidligere beskrevet som Bowen og anal carcinoma in situ med varierende anatomiske og histologiske definitioner. Ved histologisk klassificering af AIN bør man benytte WHO og konsensus anbefalingenerne fra `The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions`(13-15(5,5,5)). Hvor læsionerne inddeles i henholdsvis low-grade eller high-grade squamous intraepitheliale læsioner, LSIL og HSIL

LSIL defineres ved: Histologisk ses cellulær atypi og mitoser i den basale 1/3 af epitelet.

HSIL defineres ved: Histologisk ses utalt cellulær atypi og mitoser i de mest superficielle 2/3 af epitelet, atypiske mitoser og manglende polaritet.

**4. Behandling.**

AIN bør behandles med excision, destruktion eller topikale medikamina (B).
Det primære mål i behandlingen af AIN er at undgå udvikling til anal cancer og sekundært at lindre eventuelle symptomer.
Der er ikke konsensus om hvorledes AIN håndteres mest hensigtsmæssigt(16(3a),17(3a)). I litteraturen er der beskrevet flere behandlingsmodaliteter; kirurgisk excision, destruktion ved infrarød koagulation(18(3a)) eller lokalbehandling med trikloreddikesyre, 5-Flourouracil (FU) eller Imiquimod(5(2b),7(2b),19.(2b)). Fælles for den lokale behandling er, at den kan være forbundet med smerter, at der ofte er behov gentagne fremmøder under behandlingsperioderne og kræver således grundig patientinformation og compliance.
Kirurgisk excision anses som førstevalg og anbefales i internationale guidelines(5(2b),7(2b), 19(2b), 20 (4), 21(4)). Indgrebet er oftest uden komplikationer, med sparsomme gener og sikrer væv til histologisk verifikation af diagnosen. Ved udbredte forandringer kan forsøges reduktion af læsionerne ved topikal behandling.

Efter excision er der beskrevet recidivrater på 9-63% (10(3a),22(4)). Ofte er der således behov for gentagne excisioner, hvorved der ved ekstensive læsioner er risiko for udvikling af stenose, sphinkter-læsion og stomi. I tilfælde med læsioner der strækker sig circumferentielt kan det være nødvendigt at udføre proceduren ad flere omgange for at mindske risikoen for stenose (22(4),23(4))

**5. Kontrol.**

Patienter bør efter behandling tilbydes kontrol, da der hyppigt forekommer recidiv af AIN (B).
Efter behandling af LSIL anbefales klinisk kontrol hver 6. måned i 2 år og afsluttende kontrol efter 3 år (D).
Efter behandling af HSIL anbefales klinisk kontrol hver 6. måned i 2 og herefter årligt til i alt 5 år (D).
Målet med kontrol efter endt behandling er at kunne behandle de hyppige recidiver, at tilstanden ikke udvikler sig til anal cancer og i så fald diagnosticere canceren i et tidligt stadie.
Efter endt behandling, uanset behandlingsmetode, er recidiv hyppig og ses hos mellem 10-76%(10, 22, 23(4,2b,2a)).
I et stort dansk databasestudie med 11.231 inkluderede patienter med AIN fandt man, at 5-års risikoen for udvikling af anal cancer var 0,05% efter resektion af AIN1*. Efter resektion af AIN3** steg 5-års risikoen til 3,7%. I samme studie var 5 års risikoen for udvikling af anal cancer 14% efter resektion af AIN3 hos personer, der lever med HIV(3(2c)). Risikoen forblev signifikant forøget efter 10 års opfølgning eller mere, hvilket understreger vigtigheden af follow-up (3(2c)). I flere mindre retrospektive og prospektive studier med heterogene patientgrupper og varierende follow-up, beskrives ligeledes udvikling fra AIN til anal cancer hos 1-11%(22, 24-26(2b,2b,2b,2b)). Desuden beskrives der i flere mindre studier med varierende follow-up regression og progression af dysplasi grad hos 20-27% (24(2b),27(2b)).

Internationalt anbefales kontrol hver 3.-6. måned i 3-5 år(5(5),7(5),9(5),19(5)).

Denne retningslinje anbefaler, at der hos patienter med excideret LSIL tilbydes klinisk kontrol med inspektion, rektal eksploration og anoskopi, hver 6. måned i 2 år og afsluttende kontrol efter 3 år uden recidiv.

Hos patienter med excideret HSIL anbefales klinisk kontrol med inspektion, rektal eksploration og anoskopi hver 6. måned i 2 år og herefter årligt til i alt 5 års kontrol uden recidiv. Dog bør man overveje undersøgelse for hrHPV, og ved persisterende infektion med hrHPV udvides kontrolperioden indtil f.eks. to negative hrHPV test med et års interval især hos immunsupprimerede.
Tærsklen for re-excision af nye forandringer bør være lav, men der anbefales ikke randombiopsier fra normal hud eller re-excision af normal hud ved ikke-frie rande. Patienter bør instrueres i at henvende sig ved fornyede symptomer.
Løbende fotodokumentation kan være et nyttigt værktøj(4(5)).

Ligesom man kan screene for anal HSIL med anal cytologi, kan der også screenes med undersøgelse for anal hrHPV. HPV 16 er i et studie fundet associeret med udvikling af svær anal HSIL i forhold til moderat anal HSIL, der var mere associeret med multiple non HPV16 hrHPV typer hos mænd, der lever med og uden HIV (30 (2b)). The International Society of Anal Neoplasia (IANS) har lavet en konsensusguideline vedrørende screening for anal HSIL. Screening for hrHPV herunder HPV16 bør kun udføres, hvis et positivt resultat kan

følges op af HRA (31(3a)). Imidlertid kan HPV testning overvejes hos patienter i forløb for anal HSIL, således at man ikke kan afslutte patienten hvis der er en persisterende hrHPV infektion.

High-resolution anoskopi(HRA) er en metode, der er analog til kolposkopi for cervix dysplasi. Ved HRA undersøges hud og slimhinder perianalt samt i analkanalen under kolposkopisk forstørrelse efter applikation af eddikeopløsning. Herved bliver AIN læsioner hvide med karakteristiske karforandringer og kan biopteres. Metoden er især gavnlig til tidlig detektion og monitorering af AIN(8(4),23(4)). HRA´s endelige rolle i monitorering af AIN er fortsat omdiskuteret(28(3a)). I et retrospektivt single center studie med 246 patienter, som rutinemæssigt blev kontrolleret med HRA efter excision af AIN, sås udvikling til anal cancer hos 1,2%(22(2b)). I et stort multicenterstudie, hvor mere end 4000 personer, der lever med HIV og er diagnosticeret med anal HSIL, fandt man en incidens af progression til cancer på 0,9% hos dem, som blev behandlet HRA-guidet (overvejende med elektrokirurgi), sammenlignet med 1,8% hos dem, som blev observerede uden behandling ved 48 mdr. follow-up. Dette svarende til en reduktion i riskoen for progression til anal cancer på 57% (29(1b)). Metoden benyttes endnu ikke rutinemæssigt i Danmark.

**AIN1 er en tidligere benyttet dysplasigrad der svarer til LSIL.*
***AIN3 er en tidligere benyttet dysplasigrad der svarer til HSIL.*

**6. Vaccination.**

HPV vaccine har vist sig effektiv som primær profylakse mod HPV medieret AIN og anal cancer(32-34(4, 1b, 2a),). Hvorvidt vaccinen også har effekt som sekundær profylakse efter primær infektion er omstridt.
I et systematisk review med 13.482 kvinder, der havde HPV-infektion inden vaccination, fandt man ingen effekt på udviklingen af anogenitale præcancer HPV-læsioner(35(2a)). I et retrospektivt single-center studie af 202 homoseksuelle mænd uden HIV, fandt man færre recidiver af AIN ved brug af vaccinen som sekundær profylakse (13,6% vs. 30,7% over 340 person-år follow-up)(36(2b)). I et fase 1 studie af en fusion af et HPV protein og et mycobacterium bovis heat shock protein som terapeutisk vaccine hos personer, der lever med HIV og high grade AIN, fandt man regression af AIN hos 9 af 15 patienter ved 48 ugers follow-up(37(3b)). HPV-vaccination efter påvist AIN er aktuelt ikke en del af standardbehandlingen i DK.

**7. Tertiær profylakse**

I Danmark er der endnu ikke er indført sekundær analcancer screening hos risikogrupper i form af anal cytologisk eller anal HPV-undersøgelse..,Hos højrisikogrupper kan man overveje tertiær screening med årlig anorektal eksploration, med henblik på at opdage tidlige palpable tumores (38(3a)). Dette er især relevant for mænd ≥35 år, der lever med HIV og har sex med mænd, øvrige personer der lever med HIV samt organtransplanterede patienter ≥ 50 år, samt kvinder med tidligere cervix-, vulva- eller vaginal cancer og/eller svær dysplasi (38(3a), 39(3a)).

## Patientværdier og – præferencer

Baseret på klinisk erfaring vurderes håndteringen af AIN kun i let grad at være følsomme for patientpræferencer eller -værdier. Det primære mål i håndteringen er kontrol af tilstanden med henblik på at undgå udvikling til anal cancer.

## Rationale

Der er i gennemgangen lagt vægt på at give et overblik over AIN med henblik på at støtte ensartet håndtering i de enkelte afdelinger der varetager behandling og kontrol af tilstanden. Litteraturen indenfor området er sparsom hvorfor anbefalingerne overvejende er karakteriseret ved konsensus beslutninger i arbejdsgruppen ud fra litteratur og klinisk praksis/erfaring.

# 4. Referencer


1. Albuquerque A, Cappello C, Stirrup O. High-risk human papilloma virus, precancerous lesions and cancer in anal condylomas. AIDS. 2021 Oct 1;35(12):1939-1948

2.. Blomberg M, Friis S, Munk C et al. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 with genital warts. J Infect Dis. 2012;205(10):1544-53..

3. Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. Int J Cancer. 2012;130(5):1168–73.

4. Faber MT, Frederiksen K, Palefsky JM, Kjaer SK. Risk of anal cancer following benign anal disease and anal cancer precursor lesions: A Danish nationwide cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020;29:185–92.

5. Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, Herzig DO, Feingold D, Steele SR. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for anal squamous cell cancers (Revised 2018). Vol. 61, Diseases of the Colon and Rectum. 2018.

6. Clifford GM, Georges D, Shiels MS et al. A meta-analysis of analcancer incidence by risk group: Toward a unified analcancer risk scale. Int J Cancer. 2021;148(1):38-47.

7. Geh I, Gollins S, Renehan A, Scholefield J, Goh V, Prezzi D, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) – Anal Cancer. Color Dis. 2017;19:82–97.

8. Davis KG, Orangio GR. Basic science, epidemiology, and screening for anal intraepithelial neoplasia and its relationship to anal squamous cell cancer. Clin Colon Rectal Surg. 2018;31(6):368–78.

9. Bejarano PA, Boutros M, Berho M. Anal Squamous Intraepithelial Neoplasia. Gastroenterol Clin NA [Internet]. 2021;42(4):893–912. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.09.005

10. Siddharthana R V., Lanciault C, Tsikitis VL. Anal intraepithelial neoplasia: Diagnosis, screening, and treatment. Ann Gastroenterol. 2019;32(3):257–63.

11. Gonçalves JCN, MacEdo ACL, Madeira K, Bavaresco DV, Dondossola ER, Grande AJ, et al. Accuracy of Anal Cytology for Diagnostic of Precursor Lesions of Anal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2019;62(1):112–20.

12. Chen CC, Chou YY. Predictive value of the anal cytology for detecting anal intraepithelial neoplasia or worse: A systematic review and meta-analysis. Diagn Cytopathol. 2019;47(4):307–14.

13. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, 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. Int J Gynecol Pathol. 2013;32(1):76–115.

14. Yang EJ, Kong CS, Longacre TA. Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. Adv Anat Pathol. 2017;24(3):136–50.

15. Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1 WHO Classification of Tumours Editorial Board. 2019.

16. Macaya A, Balaguer A, Mj B. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia ( Review ). 2012;

17. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient : a systematic review and meta-analysis of the ef fi cacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. 2017;543–50.

18. Corral J, Parés D, García-Cuyás F, Revollo B, Videla S, Chamorro A, et al. Clinical results of infrared coagulation as a treatment of high-grade anal dysplasia: a systematic review. Tech Coloproctol [Internet]. 2019;23(8):707–12. Available from: https://doi.org/10.1007/s10151-019-02041-7

19. G. A. Binda, G. Gagliardi, I. Dal Conte, M. Verra, P. Cassoni, E. Cavazzoni, E. Stocco, S. Delmonte, P. De Nardi, L. Sticchi MM, Abstract. Practice parameters for the diagnosis and treatment of anal intraepithelial neoplasia (AIN) on behalf of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR) G.

20 Cleary R.K., Schaldenbrand J.D., Fowler J.J., Schuler J.M. LRM. Treatment options for perianal Bowen ' s disease : Survey of American Society of Colon and Rectal Suregeons Members. Am Surg. 2000;66(7):686.

21. Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: A ten-year experience. Dis Colon Rectum. 2008;51(6):829–37.

22. Weis S. Current treatment options for management of anal intraepithelial neoplasia. Onco Targets Ther. 2013;651.

23. Fazendin EA, Crean AJ, Fazendin JM, Kucejko RJ, Gill HS, Poggio JL, et al. Condyloma acuminatum, anal intraepithelial neoplasia, and anal cancer in the setting of HIV: Do we really understand the risk? Dis Colon Rectum. 2017;60(10):1078–82.

24. Watson AJM, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. ANZ J Surg. 2006;76(8):715–7.

25. Scholefield JH, Castle MT, Watson NFS. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Br J Surg. 2005;92(9):1133–6.

26. Tong WWY, Jin F, McHugh LC, Maher T, Sinclair B, Grulich AE, et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. Aids. 2013;27(14):2233–43.

27. Gudur A, Shanmuganandamurthy D, Szep Z, Poggio JL. An Update on the Current Role of High Resolution Anoscopy in Patients With Anal Dysplasia. 2019;23:17–23.

28. Buzard CL, Rizzolo D. An overview of anal intraepithelial neoplasia. J Am Acad Physician Assist. 2018;31(7).

29. Palefsky JM, Lee JY, Jay N et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to

Prevent Analcancer. N Engl J Med. 2022;386(24):2273-82.

30. Machalek DA, Jin F, Poynten M, Hillman RJ, Templeton DJ, Law C, Roberts JM, Tabrizi SN, Garland SM, Farnsworth A, Fairley CK, Grulich AE 9; SPANC study team. Prevalence and risk factors associated with high-grade anal squamous intraepithelial lesions (HSIL)-AIN2 and HSIL-AIN3 in homosexual men. Papillomavirus Res. 2016;2:97-105

31. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, Cavallari EN, Fink V, Barroso LF, Clifford GM, Cuming T, Goldstone SE, Hillman RJ, Rosa-Cunha I, La Rosa L, Palefsky JM, Plotzker R, Roberts JM, Jay N. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. Int J Cancer. 2024 May 15;154(10):1694-170

32. Stier EA, Chigurupati NL, Fung L. Prophylactic HPV vaccination and anal cancer. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2016;12(6):1348–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1149274

33.. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011;365(17):1576–85.

34 Wei F, Alberts CJ, Albuquerque A, Clifford GM. Impact of Human Papillomavirus Vaccine Against Anal Human Papillomavirus Infection, Anal Intraepithelial Neoplasia, and Recurrence of Anal Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. J Infect Dis. 2023;228(11):1496-1504

35. Miltz A, Price H, Shahmanesh M, Copas A, Gilson R. Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based human papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. PLoS One. 2014;9(3):1–11.

36. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: A nonconcurrent cohort study. Clin Infect Dis. 2012;54(7):891–8.

37. Palefsky JM, Michael Berry J, Jay N, Krogstad M, Da Costa M, Darragh TM, et al. A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. Aids. 2006;20(8):1151–5.

38. Hillman RJ, Berry-Lawhorn JM, Ong JJ et al. International Anal Neoplasia Society Guidelines for the Practice of Digital Anal Rectal Examination. J Low Genit Tract Dis. 2019;23(2):138-46.

39. Larsen HK, Hædersdal M, Kjær SK. High-resolution anoskopi kan diagnosticere forstadier til analcancer. Ugeskr Læger. 2023;185(9):V10220616

# 5. Metode

## Litteratursøgning

### 1. Symptomer

Litteratursøgningen er gennemført ved anvendelse af PubMed. Der er udfør en bred søgning med termen ”anal intraepithelial neoplasia or AIN and symptoms”(mesh). Tillagt filtre: Periode 1/1/1990-1/54/2024, English, clinical trial, randomized clinical trial, humans. Hvilket producerede et søgeresultat på 603 publikationer. Efter screening af overskrifter fandtes ingen publikationer der specifikt omhandlede symptomerne ved AIN. Anbefalingerne i dette afsnit er primært adapteret fra internationale guidelines.

### 2. Diagnose

Litteratursøgning er udført ved anvendelse af PubMed. Der er udført en bred søgning med termen ”anal intraepithelial neoplasia or AIN and diagnosis”(mesh). Tillagt filtre: Periode 1/1/1990-1/5/2024, English, books, documents, clinical trial, randomized clinical trial, systematic review. Hvilket producerede et søgeresultat på 767 publikationer. Efter screening af overskrifter fandt man fem artikler omhandlende diagnostik af AIN. Efter gennemgang af abstracts blev yderligere 3 studier ekskluderet. De resterende to studier er systematiske reviews omhandlende specificitet og sensitivitet ved cytologisk undersøgelse for AIN. I afsnittet er der suppleret med ad-hoc søgning, overordnet er anbefalingerne i dette afsnit er primært adapteret fra internationale guidelines.

### 3. Klassifikation

Litteratusøgning er udført ved anvendelse af PubMed. Der er udført en bred søgning med termen ”anal intraepithelial neoplasia or AIN and terminology”(mesh). Tillagt filtre: Periode 1/1/1990-1/5/2024, English, Human. Hvilket producerede et søgeresultat på 147 publikationer. Efter screening af overskrifter fandt man seks artikler omhandlende AIN klassifikation og terminologi. Efter gennemgang af abstracts blev yderligere 5 studier ekskluderet. Anbefalingerne i dette afsnit er primært adapteret fra internationale guidelines.

### 4. Behandling

Litteratursøgning er udført ved anvendelse af PubMed. Der er udført en bred søgning med termen ”anal intraepithelial neoplasia or AIN and treatment”(mesh). Tillagt filtre: Periode 1/1/1990-1/5/2024, Human, English, meta-analysis og systematisk review. Hvilket producerede et søgeresultat på 372 publikationer. Efter screening af overskrifter fandt man 8 artikler omhandlende AIN og behandling. Efter gennemgang af abstracts blev yderligere 4 studier ekskluderet. I afsnittet er der suppleret med ad hoc søgning og anbefalinger fra internationale guidelines.

### 5. Kontrol

Litteratursøgninger er udført ved anvendelse PubMed. Der er udført en bred søgning med termerne ”anal intrepithelial neoplasia or AIN and control”(mesh) og ”anal intraepithelial neoplasia or AIN and follow up”(mesh). Tillagt filtre: periode 1/1/1990-1/5/2024, Human, English, metanalysis, systematisk review, review.

Hvilket producerede et søgeresultat på henholdsvis 427 og 158 publikationer. Efter screening af overskrifter og eksklusion af duplikerede publikationer fandt man 24 artikler omhandlende AIN og kontrol. Efter gennemgang af abstracts blev yderligere 22 studier ekskluderet. Der er i afsnittet suppleret med ad hoc søgning og anbefalinger fra internationale guidelines.

**6. Vaccination**

Litteratursøgning er udført ved anvendelse af PubMed. Der er udført en bred søgning med termen "anal intraepthelial neoplasia or AIN and HPV-vaccine" (mesh). Tillagt filtre: periode 1/1/1990-1/5/2024, Human, English. Hvilket producerede et søgeresultat på 36 publikationer. Efter screening af overskrifter fandt man 7 studier omhandlende AIN og HPV-vaccine. Efter gennemgang af abstracts blev yderligere 5 studier ekskluderet. Der er i afsnittet suppleret med ad hoc søgning og anbefalinger fra internationale guidelines.

**7. Tertiær profylakse**

Litteratursøgning er udført ved anvendelse af PubMed. Der er udført en bred søgning med termen "anal intraepthelial neoplasia or AIN and tertiary prophylaxis" (mesh). Tillagt filtre: periode 1/1/1990-1/5/2024, Human, English. Hvilket producerede et søgeresultat på 3 publikationer. Efter screening af overskrifter fandt man 0 studier omhandlende AIN og HPV-vaccine. Der er i afsnittet suppleret med ad hoc søgning og anbefalinger fra internationale guidelines.

Anbefalingernes og de enkelte studiers evidensgrundlag er vurderet ved hjælp af Oxford skalaen: *http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf*.

## Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af Torben B. Pedersen og Helle Kiellberg Larsen. Evidensen på området er sparsom, hvorfor relevante studier er inkluderet uanset design med henblik på at give et overblik over sygdommen.

## Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne i retningslinjen er formuleret af Torben B. Pedersen og Helle Kiellberg Larsen og herefter rettet til efter uformel review proces blandt de kliniske eksperter i retningslinjegruppen.

## Interessentinvolvering

Retningslinjen er udarbejdet uden involvering af 3. part.

## Høring

Retningslinjen har ikke været eksternt reviewet men været i høring i DACG

## Godkendelse

Faglig godkendelse: Retningslinjen er fagligt godkendt af DACG.

Administrativ godkendelse: Retningslinje er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 22.juli 2024.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der forventes ingen merudgift.

### Behov for yderligere forskning

På grund af sygdommens relativt sjældne natur er evidensgrundlaget for behandling af sygdommen sparsomt, og der er behov for multidisciplinært og internationalt samarbejde for at generere data, der er statistisk solide for videreudvikling og forbedring.

### Forfattere og habilitet

Alle forfattere har ingen interessekonflikter.

På vegne af DACG:

- Torben Bridstrup Pedersen, Afdelingslæge, Kirurgisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Helle Kiellberg Larsen, Overlæge, Dermato-venerologisk afdeling, Bispebjerg Hospital
- Mette Møller Sørensen, Overlæge, Ph.d., Organkirurgisk afdeling, Vejle Sygehus
- Jill Levin Langhoff, Overlæge, Patologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- Eva Serup-Hansen, Overlæge, Ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital
- Jan Lindeberg, Overlæge, Patologisk Afdeling, Vejle Sygehus.
- Søren Palmelund Krag, Overlæge, Patologisk Afdeling, Aarhus Universitets Hospital
- Peter Christensen, Overlæge, Professor, Mave-Tarm kirurgisk afdeling, Aarhus Universitets Hospital

### Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres i regi af DACG i 2027.

### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

# 6. Monitorering

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

# 7. Bilag

Denne kliniske 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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. 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: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
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.

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/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser

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