

| Svensk Förening för Patologi - Svensk Förening för Cytologi        |                       |                                |                       |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|
| <b>Dokumentnamn:</b> Gastrointestinal patologi - Anus och perianal |                       |                                |                       |
| <b>Framtagen av:</b><br>Hampus Nobin GI KVA                        | <b>Utgåva:</b><br>2.2 | <b>Fastställt:</b><br>26-09-28 | <b>Sida:</b><br>1(10) |

## 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 fördelaktigt om rektum klipps upp fram till cirka 1 cm proximalt om tumörområdet, men ej igenom detta. Det är också viktigt att preparatets orientering framgår tydligt, eftersom det annars efter fixering och uppklippning kan vara svårt att orientera sig i resektatet.

### II. Anamnestisk remissinformation

Insändaren anger indikation för provtagning (anamnes inklusive symtom 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 de olika tagställena anges noggrant.

I remissen som medföljer resektatet bör det framgå vad eventuella markeringar i operationspreparatet betyder. Preoperativ tumörbehandling anges i förekommande fall.

### III. Utskriftningsanvisningar

Polyper bäddas i sin helhet vid polypektomi. Mått anges och fokala förändringar beskrivs.

Operationspreparat vid analcancer är sällsynta. Färska operationspreparat kan lämpligen klippas upp. Själva tumörområdet bör dock lämnas ouppklippt och lumenfyllande material bör läggas in för att säkerställa god luminal fixering. Kirurgiska resektionsytor i närheten av tumören tuschas. Tumören skivas lämpligen transversellt och minst ett storsnitt rekommenderas.

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

Vid misstänkt fistelassocierat adenocarcinom (till exempel vid långvarig Crohns sjukdom eller kronisk analfistel) bör hela fisteltrakten om möjligt bäddas, då tumörväxten kan vara fokalt och lätt att missa.

### IV. Analyser

Antalet inkomna biopsier antecknas som laboratorieanteckning, varefter biopsierna orienteras, paraffinbäddas och färgas med hematoxylin-eosin.

Vid nydiagnostiserad skivepitelcancer skall en immunfärgning för p16 utföras. Vid skivepiteldysplasi, dvs en intraepitelial skivepiteltesion (SIL), kan en immunfärgning för p16 övervägas men rekommenderas inte som rutin.

Immunfärgning med Ki67 kan vara till hjälp vid bestämmande av dysplasigraden men har endast ett begränsat värde utöver p16. Immunfärgning för p53 och HPV-typning (humant papillomvirus) kan i utvalda fall utgöra ytterligare komplement, men används inte rutinmässigt.

## **p16**

En positiv immunfärgning för p16 ses hos cirka 80-90 % av alla anala skivepitelcancer och korrelerar enligt de flesta studier väl med HPV-positivitet. Mekanismen är väletablerad: HPV-proteinet E6 inaktiverar p53, medan E7 inaktiverar retinoblastomproteinet (RB1) och därigenom frisätter transkriptionsfaktorn E2F, vilket driver en kompensatorisk uppreglering av p16. En positiv p16-immunfärgning betraktas därför som en surrogatmarkör för en HPV-relaterad cancer.

Immunfärgning med p16 har därutöver en prognostisk och prediktiv betydelse, varför den skall utföras på alla nydiagnostiserade fall av skivepitelcancer. Genen p16 är en tumorsuppressor vars bortfall förekommer hos många tumörer utan samband med HPV-infektion. Avsaknad av uttryck för p16 i anal skivepitelcancer är associerat med sämre prognos och kan leda till intensifierad behandling.

LAST-projektet fastställer att endast stark och utbredd blockinfärgning av p16 bör betraktas som positiv. I skivepitel definieras detta som en sammanhängande stark kärn- och cytoplasmatisk färgning av basalcelskiktet med förlängning uppåt engagerande minst en tredjedel av epitelets tjocklek. Alla övriga mönster, inklusive fläckvis mosaikfärgning eller avsaknad av färgning, betraktas som negativa. Fokal eller ojämn kärnfärgning är ospecifik och kan ses vid såväl reaktiv skivepitelmetaplasi som LSIL.

Majoriteten av HSIL-fall är p16-positiva (80-90 % AIN II, nära 99 % AIN III; AIN = anal intraepitelial neoplasi), men positivitet utesluter inte LSIL som är positiv i åtminstone 30 % av fallen. Att särskilja hög- och lågradig sjukdom enbart utifrån p16-utfallet rekommenderas därför inte. Uppföljningsstudier antyder att p16-positiv LSIL i högre grad tenderar att progrediera mot höggradig sjukdom, men evidensen är ännu otillräcklig.

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 följande 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 för LSIL.
- Om konsensus inte råder kring tolkningen av ett fall och HSIL är en av differentialdiagnoserna kan positiv p16 stödja det senare.

## **HPV-typning (PCR/RNA-ISH)**

HPV-typning med PCR eller RNA-in situ-hybridisering kan i utvalda fall vara ett komplement till immunhistokemisk analys, särskilt för att skilja LSIL från negativa/reaktiva förändringar. Metoden används inte rutinmässigt men kan övervägas vid diagnostiskt svårbedömda fall.

## **p53**

Immunfärgning för p53 kan vara till hjälp vid bedömning av HPV-oberoende precursor-lesioner. Aberrant p53-uttryck (antingen starkt, diffust överuttryck eller total avsaknad av färgning) är specifikt för TP53-mutation och kan, i kombination med avsaknad av p16-uttryck, stödja diagnosen HPV-oberoende TP53-muterad AIN (differentierad intraepitelial neoplasi). Ett normalt (wildtype) p53-mönster utesluter dock inte HPV-oberoende TP53-wildtype AIN (verruciform akantotisk intraepitelial neoplasi).

Vid invasiv skivepitelcancer talar nyare data för att p53-immunfärgning kan ha ett kompletterande prognostiskt värde till p16, där p16-positiva/HPV-positiva tumörer med icke aberrant (wildtype) p53-

uttryck tycks ha bättre prognos. Evidensen är dock ännu inte tillräcklig för att motivera rutinmässig p53-färgning.

## Cytologi

Anal exfoliativ cytologi i kombination med HPV-test kan användas som screeningmetod, i första hand i högriskgrupper. Principerna för bedömning följer i huvudsak cervix-, vaginal- och vulvacytologi med vissa undantag. För fullständig nomenklatur, SNOMED-kodning och bedömningskriterier hänvisas till KVASt-dokumentet för *HPV-analys och cervixcytologi samt analcytologi*.

## V. Information i remissens svarsdel

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

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

Följande neoplasier blir oftast föremål för histopatologisk undersökning:

- LSIL/HSIL
- Skivepitelcancer
- Adenocarcinom (mukosalt/extramukosalt/sekundärt)
- Pagets sjukdom (primär/sekundär)
- Melanom
- Neuroendokrin tumör (NET)/neuroendokrint carcinom (NEC)

## VI. Klassificering av tumören

### LSIL/HSIL

Skivepiteldysplasi i anus orsakas nästan uteslutande av HPV-infektion. HPV är ett DNA-virus utan hölje som infekterar skivepitelceller och kan ge upphov till värtbildning eller cellförändringar med risk för cancerutveckling.

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

Det finns ett hundratal beskrivna HPV-typer, varav vissa infekterar hud och andra slemhinnor. Omkring 15 typer betecknas som högrisk-HPV och anses kunna orsaka cancer; de vanligaste är HPV 16 och HPV 18. Till lågrisktyperna räknas HPV 6 och HPV 11, som ses framför allt vid kondylom.

Makroskopiskt kan skivepiteldysplasi i anus te sig som en flack förändring i form av leukoplaki eller eksem, men även som en anal fibroepitelial polyp eller klassisk vårta.

I WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours (6th Edition) används fortsatt ett tvågradigt system för gradering av skivepiteldysplasi (LSIL/HSIL enligt LAST-projektet), vilket ersatt den tidigare indelningen i AIN I-III (se Appendix, Tabell 1). Biologiskt motsvarar LSIL en övergående infektion och HSIL en persistent infektion med risk för cancerutveckling, en risk som är särskilt förhöjd hos immunsupprimerade patienter och hivpositiva män som har sex med män (MSM).

LSIL innefattar lesioner som tidigare kategoriserades som lågradig 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. Förekommer LSIL i form av condyloma acuminatum bör detta anges i utlåtandet inom parentes.

HSIL innefattar lesioner som tidigare kategoriserades som måttlig dysplasi, höggradig dysplasi, AIN II–III och carcinoma in situ. 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. Det histologiska och immunhistokemiska spektrumet, från normalt epitel via LSIL till HSIL, illustreras i Appendix, Figur 1.

**Terminologiändring:** Termerna "Bowens sjukdom" och "bowenoid papulos" rekommenderas enligt WHO 6th ed. inte längre i patologiutlåtanden, då de utgör kliniska diagnoser som histologiskt inte kan särskiljas från HSIL. Sådana fall ska klassificeras och besvaras som HSIL utan parentetisk kommentar om klinisk subtyp.

**Om AIN vs. SIL:** AIN används i WHO 6th ed. som paraplyterm för samtliga icke-invasiva skivepitelneoplasier i anus, medan SIL specifikt avser de HPV-associerade formerna. I litteraturen förekommer AIN I–III alltså som en historisk synonym till LSIL/HSIL.

**HPV-oberoende precursor-lesioner:** WHO 6th ed. beskriver, analogt med vulvas differentierade VIN, två framväxande HPV-oberoende kategorier: differentierad intraepitelial neoplasi (TP53-muterad) och verruciform akantotisk intraepitelial neoplasi (TP53-wildtype). De HPV-oberoende lesionerna benämns AIN snarare än SIL. Detta är en avsiktlig begreppsåtskillnad, inte en inkonsekvent återgång till äldre terminologi. Terminologin är dock under utveckling och ännu inte formaliserad.

### Superficiell skivepitelcancer

Genomväxt av skivepitelets basalmembran uppfyller kriteriet för invasivt växande skivepitelcancer. LAST-projektet har föreslagit att termen superficiell invasiv skivepitelcancer (SISCCA, superficially invasive squamous cell carcinoma) ska användas för all ytlig invasiv skivepitelcancer i den anogenitala sfären.

En invasiv skivepitelcancer klassificeras som superficiell endast om samtliga följande kriterier är uppfyllda:

- Invasionsdjup  $\leq 3$  mm från basalmembranet vid tumörens ursprung
- Invasionsbredd  $\leq 7$  mm i maximal utsträckning
- Radikal excision

Föreligger superficiell skivepitelcancer bör bedömning av lymfovaskulär invasion (LVI) och multifokalitet inkluderas i svaret.

### Skivepitelcancer

Skivepitelcancer är den vanligaste maligna tumören i området. Kopplingen till HPV-infektion är väl etablerad. HPV, oftast HPV 16, svarar för åtminstone 90 % av alla fall.

Den histologiska bilden är ofta heterogen och flera subtyper av anal skivepitelcancer har beskrivits. Reproducerbarheten av dessa har dock varit dålig och den prognostiska betydelsen begränsad, varför WHO i nuläget rekommenderar att endast diagnosen skivepitelcancer används. De histologiska mönster som tidigare kännetecknade de basaloida, adenoidcystiska och mucoepidermoida subtyperna är ändå viktiga att känna till för att undvika feldiagnos. Histomorfologin kan även variera beroende på

tumörens HPV-status. HPV-oberoende tumörer tenderar att uppvisa stora eosinofila celler med keratinisering, medan HPV-associerade tumörer oftare har ett basaloitt utseende.

En variant som fortfarande är av värde att urskilja är verrukös cancer, som 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 utifrån klinisk information. Verrukös cancer växer lokalt destruktivt men metastaserar inte. Noggrann sampling rekommenderas dock, då områden med konventionell skivepitelcancer kan förekomma.

Jättekonkylom, eller Buschke-Löwensteintumör, har tidigare betraktats som en variant av verrukös cancer men uppfattas idag som en egen entitet, associerad med lågrisk-HPV, koilocytär atypi och enbart exofytisk växt.

Pseudoepiteliomatös hyperplasi och basalcellscancer i perianal hud kan likna skivepitelcancer. Den förstnämnda uppvisar inga eller endast diskreta cellulära avvikelser och saknar invasion, medan basalcellscancer skiljs från skivepitelcancer genom förekomst av retraktionsartefakter och avsaknad av in situ-komponent. Immunhistokemisk profil för skivepitelcancer och dess histologiska differentialdiagnoser redovisas i Appendix, Tabell 2.

Histologisk gradering (grad 1-3) har traditionellt tillämpats, men WHO 6th ed. konstaterar att det saknas övertygande studier som stödjer graderingens prognostiska eller behandlingsprediktiva värde och att sambandet mellan grad och prognos sannolikt förklaras av tumörstadium snarare än av graden i sig. Rutinmässig gradering av anal skivepitelcancer rekommenderas därför inte oavsett provtyp.

**Prognos och prediktion:** Manligt kön, hudulceration, lymfkörtelmetastasering och tumörstorlek över 50 mm har rapporterats vara oberoende negativa prognostiska faktorer. Immunhistokemisk profil avseende p16, p53 och HPV-status kan därutöver ha kompletterande prognostiskt värde, med bättre överlevnad hos patienter med p16-positiva, HPV-positiva och p53-wildtype tumörer (se avsnitt IV).

Skivepitelcancerar i analkanalen och i perianal hud stadieindelas enligt gällande TNM Classification of Malignant Tumours (9th edition), se Appendix, Tabell 3.

### **Adenocarcinom**

Adenocarcinom som är primära på platsen är sällsynta (5-10 % av all analcancer) och delas enligt WHO 6th ed. in i mukosal och extramukosal typ. Den mukosala typen delas i sin tur in i HPV-oberoende och HPV-associerade tumörer, medan den extramukosala typen omfattar tumörer med ursprung i analkörtlar, fistelassocierade tumörer (företrädesvis vid långvarig Crohns sjukdom) samt primär perianal typ. Immunhistokemisk profil för respektive subtyp redovisas i Appendix, Tabell 4.

Merparten av adenocarcinom i regionen utgörs dock fortsatt av nedväxande kolorektala adenocarcinom, vilket måste uteslutas kliniskt, radiologiskt och immunhistokemiskt innan diagnosen primärt analt adenocarcinom kan ställas. Immunhistokemisk differentialdiagnostik redovisas i Appendix, Tabell 5.

Adenocarcinom i anus stadieindelas för närvarande enligt TNM-klassifikationen för analcancer, vilken primärt är utformad för skivepitelcancer. Analys av data från Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) har dock inte visat något prognostiskt värde av denna storleksbaserade indelning för adenocarcinom. WHO 6th ed. refererar vidare till en studie som visat att stadieindelning baserad på djupinvasion, som vid rektalt adenocarcinom, bättre diskriminerar mellan T-stadier och överlevnad. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) föreslår mot denna bakgrund att adenocarcinom i anus handläggs som rektalt adenocarcinom, men någon optimal stadieindelning är ännu inte utarbetad.

### **Pagets sjukdom**

Pagets sjukdom karakteriseras av maligna körtelceller (Paget-celler) som sprider sig inom det anala skivepitelet, i en sekundär respektive en primär form.

Sekundär anal Pagets sjukdom kan uppstå från samtliga typer av analt adenocarcinom. Paget-cellerna kan förekomma antingen i direkt anslutning till den underliggande tumören eller separat, på avstånd från denna. I vissa fall manifesteras sjukdomen kliniskt månader till år före eller efter att tumören blir detekterbar. Vid spridning från ett adenocarcinom av rektal typ samuttrycker både Paget-celler och tumör ofta CK7 och CK20.

Primär anal Pagets sjukdom utgår istället från perianal hud som ett intraepitelialt carcinom med adnexdifferentiering. Den presenteras typiskt som en erytematös, eksemliknande plackförändring och kan bli invasiv med engagemang av perianal- eller ischiorektalregionen, vilket kan likna ett primärt analt adenocarcinom. Immunhistokemiskt uttrycker primär Paget CK7 och GCDFP-15 men inte CK20 eller CDX2 (se Appendix, Tabell 5).

### **Neuroendokrina tumörer/carcinom**

Neuroendokrin tumör (NET) är sällsynt i anus och förekommer där oftast i sin höggradiga form, neuroendokrint carcinom (NEC). För fullständig klassificering och diagnostik hänvisas till KVASt-dokumentet *Endokrina tumörer i mag-tarmkanalen och pankreas*.

## **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, radikalitet bestämmas.

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 hudförändringar i perianal hud och perineum utan samband med analkanalens sjukdomsspektrum hänvisas till KVASt-dokumentet för hudpatologi. För gynekologiskt relaterade förändringar i perineum hänvisas till KVASt-dokumentet för gynekologisk patologi.

## Referenser

1. TNM Classification of Malignant Tumours. 9th ed. UICC; 2025.
2. WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours. 6th ed. Lyon: IARC; 2026.
3. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Excision Specimens From Patients With Carcinoma of the Anus. Version 5.0.0.0; 2023.
4. Regionala cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram, Analcancer. Version 4.0; 2026.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Anal Carcinoma. Version 2023.
6. Darragh TM, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions. Arch Pathol Lab Med. 2012;136(10):1266-1297.
7. Wong AK, et al. Human papillomavirus genotypes in anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma as detected in tissue biopsies. Mod Pathol. 2010;23(1):144-150.
8. Daling JR, et al. Human Papillomavirus, Smoking, and Sexual Practices in the Etiology of Anal Cancer. Cancer. 2004;101(2):270-280.
9. de Sanjosé S, et al. The natural history of human papillomavirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:2-13.
10. Lu D, 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(7):692-699.
11. Mai KT, et al. Prognostic Relevance of HPV Infection and p16 Overexpression in Squamous Cell Anal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(4):819-827.
12. Hoff PM, et al. Pathology of Anal Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2017;26(1):57-71.
13. Longacre TA, et al. Diagnostic problems in Anal Pathology. Adv Anat Pathol. 2008;15(5):263-278.
14. Palefsky JM, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer (ANCHOR study). N Engl J Med. 2022;386(24):2273-2282.
15. Mills AM, et al. HR-HPV E6/E7 mRNA In Situ Hybridization: Validation Against PCR, DNA In Situ Hybridization, and p16 Immunohistochemistry in 102 Samples of Cervical, Vulvar, Anal, and Head and Neck Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2017;41(5):607-615.
16. Parra-Herran C, et al. HPV-independent, p53-wild-type vulvar intraepithelial neoplasia: a review of nomenclature and the journey to characterize verruciform and acanthotic precursor lesions of the vulva. Mod Pathol. 2022;35(10):1317-1326.
17. Pinto A, et al. TP53 Wild-Type, Human Papillomavirus-Independent Anal Growth/(Intra)Epithelial Lesion (ANGEL): A Potential Precursor of Anal Squamous Cell Carcinoma. Mod Pathol. 2025;38(5):100721.
18. Troester A, et al. Management and staging of anal adenocarcinoma in the United States: a population-based analysis. J Gastrointest Surg. 2024;28(4):519-527.

## Appendix

**Tabell 1.** Terminologi SIL vs. AIN

| 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/carcinoma in situ | HSIL                                  | AIN III                            |

**Tabell 2.** Immunhistokemisk reaktivitetsprofil i olika anala tumörer

| Tumör                                 | AE1/3 | CD45 | S100 | p40 | p16 | pCEA | Övriga                                    |
|---------------------------------------|-------|------|------|-----|-----|------|-------------------------------------------|
| Skivepitelcancer                      | +     | -    | -    | +   | +   | -    | Högrisk-HPV ISH, ± p53                    |
| Basalcellscancer                      | +     | -    | -    | +   | -   | -    | Diffust BerEP4                            |
| Neuroendokrin neoplasi                | +     | -    | -    | -   | +   | -    | Chromogranin, Synaptofysin, INSM1         |
| Melanom                               | -     | -    | +    | -   | -   | -    | MelanA, HMB45, SOX10                      |
| Pagets sjukdom, primär                | +     | -    | -    | -   | -   | +    | GCDFP-15, GATA-3, CK7+/CK20-              |
| Pagets sjukdom, sekundär (rektal typ) | +     | -    | -    | -   | +/- | +    | CK20+, CDX2+, ofta även CK7+              |
| Analkörteladenocarcinom               | +     | -    | -    | -   | +/- | +    | CK7+, MUC5AC+, CK20-, CDX2-, CK5/6-, p63- |
| Prostatacancer                        | +     | -    | -    | -   | +/- | -    | PSA, PSAP, NKX3-1                         |
| Kolorektalcancer                      | +     | -    | -    | -   | +/- | +    | CK20, CDX2, SATB2                         |
| Lymfom                                | -     | +    | -    | -   | +/- | -    | PAX5                                      |

**Tabell 3.** TNM 9th edition, stadieindelning av anal skivepitelcancer

### Primärtumör (T)

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

### Regionala lymfkörtlar (N)

|     |                                                                          |
|-----|--------------------------------------------------------------------------|
| Nx  | Regionala lymfkörtlar kan inte bedömas                                   |
| N0  | Inga regionala lymfkörtelmetastaser                                      |
| N1a | Metastaser i inguinala, mesorektala och/eller iliaca interna lymfkörtlar |
| N1b | Metastaser i lymfkörtlar längs iliaca externa                            |
| N1c | Metastasering enligt både N1a och N1b                                    |

### Fjärrmetastaser (M)

|    |                      |
|----|----------------------|
| M0 | Inga fjärrmetastaser |
| M1 | Fjärrmetastaser      |

**Tabell 4.** Primärt analt adenocarcinom – subtyper

| Ursprung                 | Subtyp                                                     | Mucin-produktion                    | Histologiska kännetecken                                          | IHC-profil                                                         |
|--------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Mukosalt, HPV-oberoende  | Intestinal fenotyp                                         | Mucinös eller icke-mucinös          | Liknar primärt rektalt adenocarcinom                              | CK7+/-, CK20+, CDX2+                                               |
| Mukosalt, HPV-oberoende  | Anal transitionszonfenotyp                                 | Vanligen icke-mucinös               | Sparsam data, kan ha gastrisk fenotyp                             | CK7+, CK20-, CDX2-, p16-                                           |
| Mukosalt, HPV-associerad | Anal transitionszonfenotyp, villoglandulär                 | Varierande intracytoplasmiskt mucin | Villoglandulär                                                    | CK7+, CK20-, CDX2+/-, högrisk-HPV ISH+, p16+                       |
| Mukosalt, HPV-associerad | Anal transitionszonfenotyp, stratifierad mucinproducerande | Mucinproducerande                   | Stratifierad, mucinproducerande                                   | CK7+, CK20-, högrisk-HPV ISH+, p16+, CDX2+/-, CK5/6+/-, p40-, p63- |
| Extramukosalt            | Analkörtel                                                 | Vanligen icke-mucinös               | Tubulära körtlar klädda med kubiskt epitel                        | CK7+, CK20-, CDX2-                                                 |
| Extramukosalt            | Fistelassocierat                                           | Vanligen mucinös                    | Extracellulära mucinsjöar med kluster/enstaka neoplastiska celler | CK7-, CK20+, CDX2+                                                 |
| Extramukosalt            | Primär perianal                                            | Mucinös eller icke-mucinös          | Liknar primärt rektalt adenocarcinom                              | CK7+, CK20+/-, CDX2+                                               |

**Tabell 5.** Sekundärt analt adenocarcinom

| Subtyp                                                                                                   | Mucin-produktion           | Histologiska kännetecken | IHC-profil                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Kolorektal cancermetastas (kan sprida sig via analfistel)                                                | Mucinös eller icke-mucinös | Intestinal               | CK7+/-, CK20+, CDX2+          |
| Äkta (primär) Pagets sjukdom                                                                             | Vanligen icke-mucinös      | Apokrinliknande          | CK7+, GCDFP-15+, CK20-, CDX2- |
| Sekundär Pagets sjukdom (vanligen från rektalt adenocarcinom, enstaka fall från analkörteladenocarcinom) | Mucinös eller icke-mucinös | Vanligen intestinal      | CK7+/-, CK20+, CDX2+          |
| Hudadnexal/mammar typ (icke-Paget)                                                                       | Vanligen icke-mucinös      | Hudadnexal               | CK7+, CK20-, CDX2-            |

**Figur 1.** Det histologiska och immunhistokemiska spektrumet, från normalt epitel via LSIL till HSIL. Övre raden: hematoxylin-eosin. Nedre raden: dubbelfärgning för Ki67 (brunt, nukleärt) och p16 (rött).

