

Udredning og behandling af analcancer

Anna-Camilla Ellemann¹ & Eva Serup-Hansen²



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Kirurgisk Afdeling, Sjællands Universitets-hospital, Køge
2) Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V01170056

Planocellulær analcancer (her omtalt som analcancer) opstår i analkanalen (området mellem den palpable del af musculus puborectalis og begyndelsen af den behårede hud) eller i den anale margin (op til 5 cm fra analåbningen). Aldersstandardiseret incidens pr. 100.000 personer pr. år er hos kvinder øget fra 0,66 i perioden 1978-1982 til 1,48 i perioden 2004-2008 og hos mænd fra 0,37 til 0,78 i samme perioder [1, 2].

Risikofaktorer er human papillom-virus (HPV)-infektion, immunsuppression, analt samleje, hiv-infektion, høj alder, tidligere cervixcancer og rygning. 80-90% af patienterne med analcancer er HPV-positive [3, 4]. Symptomerne (blødning, kløe, smerter og sekretion eller følelse af udfyldning ved analåbningen) er typisk vage [5]. Sygdommen forveksles ofte med hæmoroïder.

Lokal spredning sker ved indvækst i sfinkter, vagina eller prostata. For distale tumorer (beliggende distalt for linea dentata inklusive den anale margin) sker den lymfogene spredning til lysken og herfra til lymfeknuder omkring v. og a. iliaca externa. Proximale tumorer spredtes til perirektale lymfeknuder og videre til lymfe-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Incidensen af analcancer er stigende.
- ▶ Kemoradioterapi kan bedre recidivfri, stomifri og total overlevelse.
- ▶ Akutte og kroniske bivirkninger nødvendiggør monitoring og rehabilitering.

knuder omkring v. og a. iliaca interna. Tumorer omkring linea dentata spredtes begge veje. Få, mindre studier viser lymfeknudemetastaser hos 30-50% af patienterne på diagnosetidspunktet [6]. Hæmatogen spredning til lever/lunger ses hos under 20%.

Ved debut ses oftest T2- og T3-tumorer (Tabel 1) [7]. Store tumorer, lymfeknudemetastaser, mandligt køn og HPV-negativitet er forbundet med dårlig prognose [3, 8, 9].

Det er indtrykket, at analcancer ofte diagnosticeres sent pga. patienters vægring mod undersøgelse og ukendskab til sygdommen, ligesom undersøgelse af patienter, som fortæller om gener fra analområdet af og til undlades. Patienterne bør altid undersøges, før behandling af en formodet benign lidelse påbegyndes.

DIAGNOSTIK OG STADIEINDELING

Diagnostik og stadietinddeling af analcancer varetages på Vejle Sygehus, Aarhus Universitetshospital og Herlev Hospital i et multidisciplinært samarbejde. Alle patienter uanset sygdomsstadie henvises til et af centerne, også ved begrundet mistanke om analcancer. Iht. nationale retningslinjer [10] udføres der transrektal UL-skanning og gynækologisk undersøgelse i universel anæstesi. Tumorstørrelse, -beliggenhed og TNM-stadie noteres (Tabel 1) [11]. Suspekter fund biopteres. Endvidere foretages der CT eller PET-CT samt MR-skanning.

KIRURGI

Kirurgisk behandling af analcancer er en centeropgave. Kirurgisk behandling anvendes sjældent i dag, men abdominoperineal resektion (APR) kan tilbydes til patienter, som er uegnede til strålebehandling, eller til tidligere bestrålede patienter [10]. Lokal eksstirpation kan overvejes ved velafgrænsede T1N0M0-tumorer i den anale margin, men er kontraindiceret ved tumor i analkanalen, involvering af sfinkter eller positive lymfeknuder. Ved lokalrecidiv/resttumor eller resektabel meta-

TABEL 1

TNM-klassifikationen.

Kode	Beskrivelse
<i>Primærtumorer (T)</i>	
Tx	Kan ikke vurderes
T0	Kan ikke identificeres
Tis	Carcinoma in situ
T1	≤ 2 cm i største diameter
T2	> 2 cm og ≤ 5 cm i største diameter
T3	> 5 cm i største diameter
T4	Invasion i tilstødende organer, f.eks. vagina, urethra, blære ^a
<i>Regionale lymfeknuder (N)</i>	
Nx	Kan ikke vurderes
N0	Ingen
N1	Metastaser i perirektale lymfeknude(r)
N2	Metastaser unilateralt i lymfeknuder ved iliaca interna og/eller i lymfeknuder i lysken
N3	Metastaser i perirektale lymfeknuder og lymfeknuder i lysken og/eller bilateralt i lymfeknuder ved iliaca interna og/eller lymfeknuder i lysken
<i>Fjernmetastaser (M)</i>	
Mx	Kan ikke vurderes
M0	Ingen
M1	Fjernmetastaser påvist

a) Indvækst i sphincter ani ændrer ikke T-stadiet.

kron metastase/residualtumor i lymferne, er hhv. APR med sigmoideostomi eller radikal lymfeknudeeksaisere et muligt kurativt tilbud [10]. Overlevelsen ved *salvage*-kirurgi af lokalt recidiv/restsygdom er ca. 50%. Et dansk studie af *salvage*-kirurgi viste en femårs totaloverlevelse på 61% [1, 2, 12]. Da kurativ behandling af recidiv er mulig, er followup efter onkologisk behandling nødvendig.

Aflastende kolostomi kan udføres ved tumortryk på tarmen, eventuelt før kurativ intenderet onkologisk behandling samt ved svære strålefølger. Tilbagelægning af stomi lader sig sjældent gøre. Kirurgisk fjernelse af solitære lunge- eller levermetastaser kan overvejes, men prospektive undersøgelser af strategien findes ikke [3, 4, 13]

ONKOLOGISK BEHANDLING

Stråleterapi planlægges med CT og MR-skanning (30-32 fraktioner, 60-64 Gy), fem fraktioner om ugen mod tumor og subklinisk tumorbvæv. Kemoterapi (KT) samtidigt med radioterapi (RT) giver bedre tumorkontrol end RT alene [5, 14, 15]. KT før [6, 16] eller efter RT [7, 17] er ikke bedre end konkositant behandling. KT-RT forværrer akutte, men ikke kroniske strålelivirkinger [3, 8, 9, 14]. Der anvendes 5-fluorouracil og cisplatin som gives i hele første og femte uge af de seks ugers strålebehandling. De gives begge som kontinuerlig infusion over henholdsvis 96 og 60 minutter. Ved høj alder, dårlig almentilstand eller nedsat nyrefunktion kan der behandles med stråleterapi alene.

Under behandlingen kan patienterne opleve kvalme, opkastning, diarré, smerter, deskvamert hud i strålefeltet, dysuri og pollakisuri samt påvirket knoglemarvsfunktion. Regelmæssig ambulant vurdering er nødvendig for at behandle evt. bivirkninger. Årsag til indlæggelse er ofte diarré. Ved samtidig leukopeni kan intensiv behandling være nødvendig.

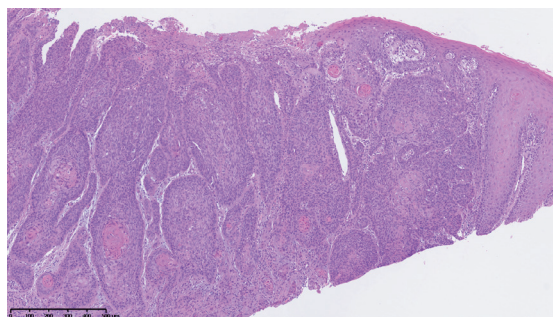
Kroniske bivirkninger (høretab samt nedsat nyrefunktion og knoglemarvsreserve) kan ses, men KT forværrer ikke kroniske strålefølger [10, 15]. RT kan medføre kronisk diarré, imperiøs afføring og mavesmerter pga. karskader og progressiv fibrose [11, 18]. Vaginal forsnævring og tørhed samt menopause ses hos kvinder, og impotens ses hos mænd [10, 19]. Der kan desuden være bækkensmerter.

FOLLOWUP

Hvis der opstår recidiv, sker det i 90% af tilfældene inden for to år efter onkologisk behandling [10, 20]. Ved mistanke om recidiv udføres samme undersøgelser som ved sygdomsdebut. Da lokalrecidiv kan behandles kirurgisk, er followup nødvendig.

BEHANDLINGSRESULTATER

For patienter uden fjerne metastaser på diagnosetidspunktet er 3-5 års totaloverlevelse efter KT-RT > 70%, bedst for analcancer i et tidligt stadium [17, 21, 22], mens overlevelsen er 56% efter RT alene [14]. Kolostomifri overlevelse er steget fra ca. 40% til ca. 70% [15]. Cancerspecifik overlevelse er ca. 85% efter fem år [17, 22]. Ved lokalkontrol er ca. 70% [14, 17] recidivfrie på stedet for primær tumor efter fem år, mod tidligere ca. 50% [23].



Hæmatoxylin-eosinfarvet snit fra biopsi i analkanalen. Helt til højre ses normalt pladeepitel, mens den resterende del er domineret af et keratiniserende planocellulært karcinom.

SUMMARY

Anna-Camilla Ellemann & Eva Serup-Hansen:

Work-up and treatment of anal cancer

Ugeskr Læger 2018;180:V01170056

The incidence of anal cancer is increasing. The primary treatment consists of radiotherapy concomitant with chemotherapy. Short- and long-term side effects are common, and supportive care during treatment and rehabilitation after treatment is necessary. Locoregional recurrence is treated with an abdominoperineal resection with sigmoideostomia and/or lymph node exaesis. Staging and treatment is done centralized. The prognosis has improved over the latest 10-20 years with a long-term overall survival of > 70% after primary therapy and approximately 50% after surgical treatment for recurrence.

KORRESPONDANCE: Anna-Camilla Ellemann.

E-mail: aelle@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 6. november 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. marts 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Nielsen A, Munk C, Kjær SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer* 2012;130:1168-73.
- Sundhedsstyrelsens pakkeforløb for analcancer, 2016. <https://www.sst.dk/~/media/FFF26F52C48048EC80A4A3A7E58FAEE2.ashx> (26. nov 2017).
- Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W et al. 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;32:1812-7.
- de Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:1626-36.
- Ciombor KK, Ernst RD, Brown G. Diagnosis and diagnostic imaging of anal canal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017;26:45-55.
- Sauter M, Keilholz G, Kranzbühler H et al. Presenting symptoms predict local staging of anal cancer: a retrospective analysis of 86 patients. *BMC Gastroenterol* 2016;16:46.
- Leon O, Guren M, Hagberg O et al. Anal carcinoma - survival and recur-

- rence in a large cohort of patients treated according to Nordic guidelines. *Radiother Oncol* 2014;113:352-8.
8. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101:281-8.
 9. Das P, Bhatia S, Eng C et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:794-800.
 10. Sunesen K. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer ani, 2010. www.dccg.dk/03_Publikation/ret_analcancer.pdf (26. nov 2017).
 11. Amin MB, Edge S, Greene FL et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, 2016.
 12. Sunesen KG, Buntzen S, Tei T et al. Perineal healing and survival after anal cancer salvage surgery: 10-year experience with primary perineal reconstruction using the vertical rectus abdominis myocutaneous (VRAM) flap. *Ann Surg Oncol* 2009;16:68-77.
 13. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1165-76.
 14. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348:1049-54.
 15. Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-9.
 16. Peiffert D, Tournier-Rangear L, Gérard J-P et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:1941-8.
 17. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14:516-24.
 18. Moussa L, Usunier B, Demarquay C et al. Bowel radiation injury: complexity of the pathophysiology and promises of cell and tissue engineering. *Cell Transplant* 2016;25:1723-46.
 19. de Francesco I, Thomas K, Wedlake L et al. Intensity-modulated radiotherapy and anal cancer: clinical outcome and late toxicity assessment. *Clin Oncol* 2016;28:604-10.
 20. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol* 2010;28:5061-6.
 21. Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol* 2004;5:149-57.
 22. Kapacee ZA, Susnerwala S, Wise M et al. Chemoradiotherapy for squamous cell anal carcinoma: a review of prognostic factors. *Colorectal Dis* 2016;18:1080-6.
 23. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1914-21.