

Analcancer

Revidert av Lise Balteskard, høsten 2004

1. Generell innledning

I Norge påvises 40-50 nye tilfeller av analcancer årlig. Forholdet menn: kvinner er vanligvis 1 : 2. Klinisk skiller vi mellom **analkanalcancer**, som er tumores som sitter mellom analåpningen og linea dentata og i overgangssonen opptil 2 cm ovenfor denne. Hudcancer som sitter i en omkrets på 5 cm fra analåpningen, klassifiseres som **perianalcancer**.

Analcancer sprer seg prinsipielt på tre måter: Lokal innvekst i nabovev, spredning til regionale lymfeknuter og fjernspredning.

Lokal spredning: Analslimhinnen er fast bundet til underliggende muskulatur, og sfinkter ani infiltreres derfor tidlig. Tumor har tendens til å vokse sirkulært i analkanalen. Svulster som ligger fortil, vokser hos kvinner hyppig inn i bindevevet mellom rectum og vagina. Vaginalslimhinnen er oftest svullen, men intakt, og ulcererer først i senere stadier.

Regional spredning: Spredning til lymfeknuter skjer via to veier: Gjennom de distale lymfebaner kan kreftcellene særlig fra perianalregionen spre seg gjennom subkutane lymfebaner til lysken. Karakteristisk sitter disse lymfeknutene helt medialt mot beinet i symfyen. I litteraturen angis lymfeknutespredning hos 22 %. Kreftceller kan også spres via lymfebanene i bekkenet via en visceral rute som følger lymfekar langs de øvre hemorroidale kar til lymfeknuter langs arteria mesenterica inferior. De nederste av disse lymfeknuter finnes vanligvis noen få cm ovenfor overgangen mellom anus og rectum. Det er typisk at lymfeknutemetastaser finnes nærmere primærtumor ved analcancer enn rectumcancer. Spredning skjer også via en parietal rute til lymfeknuter foran os sacrum. I tidligere operasjonsmaterialer ble bekkenmetastaser påvist hos 25-35 % av pasientene. Det er imidlertid sjelden å påvise disse metastasene med kliniske eller radiologiske metoder. Man må imidlertid ta hensyn til dette spredningsmønster ved planlegging av stråleterapi.

Fjernmetastaser: Vanligste lokalisasjon av fjernmetastaser er lever og lunger, som forekommer hos mindre enn 10 % av pasientene, gjerne hos pasienter med lokalavanserte primærsvulster.

2. Symptomatologi

Blødning er hovedsymptomet. Videre kjenner pasienten ofte selv en hard tumor eller oppsøker lege pga. smerter. Forandringer i avføringsvaner, ulcerasjon og kløe forekommer også. Problemet for legene er avgrensning av disse symptomer fra en rekke vanlige inflammatoriske tilstander eller hemorroider. Ved klinisk undersøkelse vil ca. 40 % ha et sår med opphøyet indurert kant, 40 % har en knute med overliggende tilsynelatende intakt, men ofte rødlig slimhinne/hud, mens 20 % har en eksofyttisk blomkållignende tumor. Kardinaltegnet er indurasjon, og man bør i alle tvilstilfeller, også hos yngre pasienter, ta biopsi.

3. Diagnostikk/utredning

Diagnosen stilles ved inspeksjon og ano-rektoskopi med eksplorasjon og biopsi. Er det mistanke om lymfeknutemetastaser, bør det tas finnålspunksjon for å verifisere diagnosen. Det bør taes

- MR av Bekken med lysker inkludert, helst innen 14 dager før oppstart av behandling. De pasientene som har fått neoadjuvant kjemoterapi, bør ha ny MR før oppstart strålebehandling for å evaluere respons på kjemoterapi og være utgangspunkt for å definere boosten ved strålebehandlingen
- MR, CT eller UL av lever.
- Rtg. thorax skal taes, CT thorax ved behov.
- Anorektal ultralyd ønskelig bl. a for å vurdere tumors posisjon i forhold til linea dentata
- Klinisk undersøkelse inkludert vekt, høyde og ECOG status.
- Blodprøver; hvite, antall neutrophile, trombocytter, hemoglobin, kreatinin, elektrolytter, bilirubin, ALP, ALAT, LD. Obs nyrefunksjon hvis cisplatin skal gies!

4. Histopatologi/stadieinndeling

De fleste svulstene er av plateepitelkarsinom-type med varierende grad av forhorning. Særlig proksimalt finnes kloakogene karsinom eller mer basaloide karsinom. Disse må oppfattes som varianter av plateepitelkarsinom og behandles som disse. Særlig perianalt finnes Pagets sykdom. I sjeldnere tilfeller finnes Bowens sykdom, rene basalcellekarsinomer i hud og mukoepiteliale tumores.

Alle adenokarsinomer regnes som lave rectumcancere, og behandles primært som disse.

TNM klassifikasjon:

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor mindre enn 2 cm i største diameter

T2 Tumor mer enn 2 cm, men mindre enn 5 cm i største diameter

T3 Tumor mer enn 5 cm i største diameter

T4 Tumor uansett størrelse, med innvekst i naboorganer dvs. vagina, urethra, blære (innvekst i sphincter muskler alene blir ikke klassifisert som T4)

NX Regionale lymfeknuter kan ikke vurderes

N0 Ingen regionale lymfeknuter

N1 Metastaser i perirektale lymfeknuter

N2 Metastaser i unilaterale iliaca interna og/eller inguinale lymfeknuter

N3 Metastaser i perirektale og inguinale lymfeknuter og/eller bilaterale iliaca interna og/eller inguinale lymfeknuter

5. Behandlingsprinsipper

Behandlingsopplegget i dag klassifiseres som en *multimodal terapi*. Det er derfor viktig at onkolog og kirurg samarbeider før behandlingen starter, og ved oppfølging av den enkelte pasient. TMN-status skal angies i primærsituasjonen for å sikre rett behandlingsopplegg.

Kirurgisk behandling

Tidligere ble de fleste analcancere behandlet med operativ reseksjon. Nå gjøres kun kirurgi unntaksvis utover biopsitakning. Kombinasjonen av kirurgi og etterfølgende stråling øker erfaringsvis bivirkningen av den totale behandling.

Svulster < 1 cm uten muskulær invasjon og som er høyt eller moderat histologisk differensiert, kan behandles kun med lokalisert kirurgi. Risiko for spredning til lokoregionale

lymfekjertler er under 10%. Ved marginal reseksjonsrand (< 5 mm) skal det gjøres re-eksisjon. De lavt differensierte skal alltid stråles etter kirurgi selv om de er < 1 cm. Kirurgi etter strålebehandlingen kan bli nødvendig for store svulster og de som er radiokjemo-resistente. En rectumamputasjon vil da vanligvis være nødvendig. Ved høygradig stenose anlegges avlastende stomi før radiokjemoterapien starter, da denne ofte øker stenosen initialt. Kirurgi er også aktuelt som behandling for fjernmetastaser i lever eller lunge.

Strålebehandling og cytostatika

Ved høyt til moderat differensierte T1 svulster inkluderes ikke regionale lymfekjertler i strålefeltet, da risiko for subklinisk mikroskopisk sykdom er liten. Tumor med margin behandles med 2Gy's fraksjoner til 54Gy.

En syklus kjemoterapi gies konkomitant med oppstart 1. eller 2. stråledag. Regimet FuMi også kalt MiFu anbefales;

Mitomycin C 10mg/m² (max 20 mg totaldose) som bolus iv før dagsfraksjonen med stråling og deretter 5 FU 1000mg/m²/24timer i 4 dager. 5FU-infusjonen bør også være startet før dagsfraksjonen.

Ved lavt-differensierte T1, T1 over 1cm og T2 svulster uten påviste lymfeknutemetastaser (N0) er anbefalt stråledosen 54 Gy mot påviste patologiske forandringer med margin og 46 Gy mot risikoområder for spredning.

En syklus kjemoterapi gies konkomitant med oppstart 1. eller 2. stråledag. Regimet FuMi også kalt MiFu anbefales;

Mitomycin C 10mg/m² (max 20 mg totaldose) som bolus iv før dagsfraksjonen med stråling og deretter 5 FU 1000mg/m²/24timer i 4 dager. 5FU-infusjonen bør også være startet før dagsfraksjonen.

Ved avanserte primærsvulster (T3–T4, N0 og alle N+), kan man også oppnå komplett regress ved neoadjuvant kjemoterapi og deretter stråling konkomitant med kjemoterapi. Makrotumor bør få en totaldose på 58 Gy, mikroskopisk sykdom 46 Gy.

Det gies 2 kurer CiFu neoadjuvant hver 3.uke. Effekt av kjemoterapien bør evalueres med MR før oppstart konkomitant kjemoterapi og stråling. Er effekten tilfredstillende og bivirkningene akseptable, gies CiFu også konkomitant ved oppstart av strålebehandlingen. Ved manglende effekt eller mye bivirkninger, kan FuMi (MiFu) gies som strålesensitiviserende behandling.

Før oppstart CiFu må nyrefunksjonen nøye vurderes. GFR bør være på minst 60ml/min. Ved dårlig nyrefunksjon kan Cisplatin-dosen reduseres eller erstattes med FuMi (MiFu).

Neoadjuvant kjemoterapi 2 kurer hver 3.uke:

Cisplatin 75 mg/m² Dag 1 av hver syklus.

5 FU 1000mg/m²/24timer over 4 dager, dag 1-4.

Konkomitant kjemoterapi gis over de 4 første fraksjonene av strålebehandlingen

Cisplatin 60 mg/m² Dag 1 før dagsfraksjonen med stråling.

5 FU 1000mg/m²/24timer over 4 dager, dag 1-4. Infusjonen startes før strålebehandlingen.

Lyskene

Lyskene bør bestråles hvis det påvises patologiske glandler eller hvis primærsvulsten strekker seg caudalt for den interne sfinkter.

Ved **carcinoma in situ** (Bowens disease) uten påvist manifest infiltrerende cancer, anbefales regelmessige kontroller hver 6.-12. måned dersom lokal operativ ekstirpasjon med bevart sfinkterfunksjon ikke er mulig.

Ved **Pagets sykdom** kan lokal strålebehandling være et godt behandlingsalternativ til operasjon. Disse sjeldne tilstander bør vurderes av onkolog og kirurg sammen.

Metastatisk sykdom til lunge og lever skal vurderes for kurativ kirurgi i kombinasjon med preoperativ kjemoterapi, forslagsvis 2 kurer CiFu. Metastatisk sykdom som ikke er gjenstand for primær kirurgi, vurderes for kjemoterapi med cis-platin/5-FU. Etterfølgende kirurgi eller stråleterapi må vurderes ved god respons på kjemoterapi. Hvis residiv oppstår innen 6 mnd etter adjuvant CiFu, ansees svulsten for å være cisplatinresistent. Man kan da forsøksvis prøve MiFu (FuMi), men da med Mitomycin C $15\text{mg}/\text{m}^2$

Evaluering

Evaluering av tumorrespons bør gjøres med MR etter neoadjuvant cytostatikabehandling før oppstart strålebehandling. 4-6 uker etter avsluttet strålebehandling bør rtg.diagnostikk gjøres og effekten av behandlingen nøye vurderes, gjerne med anorektal UL. Endelig evaluering av respons gjøres etter 3 måneder med MR bekken, CT lever og CT/rtg thorax. Hvis det foreligger restsvulst med histologisk verifisert viable tumorceller, anbefales rectumamputasjon. Omfattende kirurgi i bestrålt område i bekkenet er en kirurgisk utfordring og krever spesiell kompetanse.

Kontroll/oppfølging:

Dersom evalueringen 3 mnd etter endt radiokjemoterapi ikke gir mistanke om resttumor, går pasienten over i et kontrollopplegg. Det bør gjøres kontroller hver 3. mnd de første 2 år, deretter hver 6. mnd til 5. oppfølgingsår, deretter årlig kontroll hos egen lege i totalt 10 år. Kontrollene de første 5 årene skal omfatte lokal status, ano-rectoskopi, blodprøver med hematologi, lever og nyrefunksjon, allmentilstand, evaluering av lokal/anal funksjon og ved behov supplerende undersøkelser for dokumentasjon av nedsatt funksjon. Vurdere behov for substitusjonsbehandling av testosteron/østrogen/progesteron. Kontroll av lever (CT/ultral lyd) og lunger (rtg thorax) bør gjøres hvert halvår første fem år. Onkolog har primært ansvaret for kontrollene, men ano-rectoskopien kan gjøres av kirurg om dette ikke er vanlig praksis på den onkologiske poliklinikken.

Prognosen for alle pasienter regnes som god, idet 80 % lever etter fem år. 70 % av pasientene som hadde normal avføring før behandlingen, vil kunne gå på toalettet på normal måte fem år etter primær behandling.