

# Analkreft

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Analcancer er sjeldent i Norge, med kun 40–50 nye tilfeller hvert år. Kjennskap til symptomer og funn er en forutsetning for å kunne stille diagnosen på et tidspunkt hvor effektiv behandling med minst mulig bivirkning kan gis.

**Materiale og metode.** Presentasjonen er basert på en gjennomgang av skjønnsmessig inkluderte publiserte kliniske studier fra søk i PubMed samt egen klinisk erfaring med sykdommen.

**Resultater og fortolkning.** Primærleger må rutinemessig undersøke pasienter med symptomer fra analregionen for å skille analkreft fra vanlige hemoroider. Utredning og behandlingen er sentralisert til kreftavdelingene ved universitetssykehusene. Hovedbehandlingen er stråleterapi kombinert med cytostatika, men kirurgi er aktuelt ved manglende tumorkontroll og ved lokale bivirkninger. Prognosen er god ved tidlige stadier, men er fortsatt alvorlig for de pasientene som har primærtumor over 5 cm eller har lymfeknutemetastaser.

**Olav Dahl**

*olav.dahl@helse-bergen.no*

**Øystein Fluge**

Seksjon for onkologi  
Institutt for indremedisin  
Universitetet i Bergen  
5021 Bergen  
og  
Kreftavdelingen  
Haukeland Universitetssjukehus

Analkreft er en sjelden tilstand som lett forveksles med hemoroider. Forsinket diagnose kan føre til økte komplikasjoner av mer intensiv behandling og i verste fall manglende kontroll med sykdommen. Vi vil derfor presentere oppdatert kunnskap om analkreft for å øke oppmerksomheten om sykdommen.

## Materiale og metode

Artikkelen er basert på erfaring med over 200 pasienter behandlet de siste 25 år og på systematisk oppfølging av litteraturen. I PubMed-databasen har vi brukt søkeordet «anal cancer» for perioden 2002–2007 og spesielt vurdert alle artikler som omtaler diagnostikk og behandling av analkreft.

## Epidemiologi og årsaksfaktorer

Kreft lokalisert fra analåpningen til indre sfinker, gjerne opp til 4–5 cm fra analåpningen kalles analkanalkreft, mens kreft som oppstår omkring analåpningen i en avstand inntil 5 cm klassifiseres som perianal kreft og behandles som en egen entitet. I Norge påvises analkreft hos 40–50 nye pasienter årlig. Kreftformen opptrer fra 40-årsalderen, men er vanligst rundt 50–60 år. Vortevirus (humant papillomvirus, HPV) særlig av de onkogene variantene type 16, 18 og 31, påvises hos de fleste pasientene og anses som en av de viktigste årsaksfaktorene for denne sykdommen, på linje med plateepitelcancer i cervix, vulva og penis (1, 2).

Sykdommen forekommer dobbelt så ofte hos kvinner som hos menn. De senere år har analkreft også vært relatert til homoseksuelle menn som praktiserer anal samleie, og sykdommen ses nå hyppigere hos yngre menn, særlig hivpositive personer (3). Denne forandringen ble først påvist i USA, men vi ser nå en tendens til den samme utviklingen i Norge (4). Det antas at seksuelt overført humant papillomvirus er en viktig årsaksfaktor. Denne infeksjonen forsvinner spontant hos de fleste, og det er fortsatt

ukjent hvilke tilleggsfaktorer som disponerer for at virus blir latent værende i plateepitelcellene (5, 6). Personer med mange seksualpartnere og røykere er mer utsatt for å utvikle analkreft (1). Det må likevel understrekes at de fleste kvinner med analkreft ikke kan rapportere om spesielle risikofaktorer (7). Enkelte plateepitelkarzinomer utvikles i relasjon til kroniske betennelsestilstander, som analfistler og i relasjon til anale kondylomer (8, 9). Det er et mål å kunne bruke prognostiske faktorer til å styre ulike behandlingsalternativer (10).

## Forstadier til analkreft

Det er nå klart påvist at det forekommer intraepitelial neoplasie som forstadium til analkreft, og slike forandringer kan finnes i slimhinne eller hud omkring invasive lesjoner (11). Andelen som progredierer til invasiv cancer er ikke endelig fastslått, men det antas at denne utviklingen skjer hos 5–11% (12, 13). Hvis forstadiene er lokalisert, anbefales vanligvis kirurgisk fjerning, men slik behandling kan ha lokale bivirkninger, og det forekommer tilbakefall. Årlig kontroll er derfor anbefalt. Det er også publisert gode resultat ved stråling for cancer in situ, men det er uavklart om behandlingen på lang sikt endrer prognosen (14). Det synes ikke som aktiv antiviral terapi mot hiv beskytter mot utvikling av analkreft hos aidspasienter på samme måte som behandlingen beskytter mot utvikling av maligne lymfomer og lungekreft (15).

## Kliniske symptomer og funn

Et hovedproblem med denne sykdommen er at symptomene ofte feiltolkes av primærlegen som vanlige hemoroideplager. Gjennomføres en klinisk undersøkelse av pasienten som inkluderer rektal palpasjon og rektoskopi, vil man som regel avsløre at det foreligger en tumor. Tumor kan likne peri-

## Hovedbudskap

- Det er viktig at pasienter med hemoroideplager blir klinisk undersøkt for å utelukke analkreft
- Selv tilsynelatende små svulster må nøye utredes og behandles etter fastsatte retningslinjer
- Primær eksisjon skal bare foretas ved perianale svulster under 1 cm

Oppgitte interessekonflikter:  
Se til slutt i artikkelen

anale tromboserte hemoroider, men disse vil i akutt fase vanligvis være smertefulle og senere ha en mer bløt, fibrøs konsistens enn svulster, som typisk er faste eller harde. Enkelte former kan likne perianale kondylomer eller perianalt eksem. Alle leger som forskriver medisiner for hemoroider, har samtidig påtatt seg ansvar for å utelukke at det foreligger analkreft. Man skal spesielt være på vakt dersom pasienten klager over smerter. Altfor ofte fremgår det av anamnesen at primærlegen antar at plagene skyldes hemoroider og ikke gjennomfører en klinisk undersøkelse, noe som medfører forsinket diagnose. De vanligste symptomene fremgår av ramme 1 og 2.

Vanligvis ses en litt ujevn, buklet rød forandring i slimhinnen som er fortykket, gjerne som en knute, som kan være helt jevn og glatt, men som oftest er det ujevn overflate med vekslende sårflater og typiske dype furer, gjerne med fissur sentralt (fig 1). Eksemliknende utslett med lett fortykket, lyserød hud forekommer. Noen tumorer kan likne kondylomer, og faktisk kan noen kondylomer utvikles til invasiv plateepitelcancer. Et hovedtegn er at tumor kjennes hard ved palpasjon. I tidlige stadier kan slimhinnen bare være rød (oftest ved cancer in situ-forandringer) eller ha en ujevn, kornet, fløyelsaktig rød overflate.

### Patologi

Histologisk dreier det seg i de fleste tilfellene om ulike differensierte plateepitelkarsinomer, eventuelt overgangsformer (kloakogene karsinomer med mer runde basofile celler) og sjeldnere basalcellekarsinomer. Pagets sykdom i denne lokalisasjonen kan behandles som analkreft.

### Utredning

Ved mistanke om analkreft bør pasienten henvises til lokal kirurg for undersøkelse med rektoskopi og biopsi. Kun de aller minste svulstene som er lokalisert perianalt (under 1 cm) anbefales fjernet med god reseksjonsmargin. Forsøk på fjerning av større tumorer fører ofte til skade av analsfinktermuskulatur og dermed dårligere funksjonelt resultat etter strålebehandling, som i dag er standardbehandlingen. Når diagnosen er sikret ved at det er påvist infiltrerende plateepitelkarsinom eller en av de andre variantene som behandles som disse, skal pasienten henvises til regional kreftavdeling hvor man følger de nasjonale retningslinjer for utredning, terapi og oppfølging som er anbefalt av Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe, NGICG (16).

I endelig utredning skal det utføres rektoskopi ved erfaren lege og videre gjennomføres MR-undersøkelse av bekken, CT-undersøkelse av abdomen og røntgenundersøkelse, helst CT av thorax, samt vanlige laboratorieprøver. CT-bildene er viktig for å påvise eventuelle metastaser. MR viser derimot ofte primærtumor godt, slik at det inn-

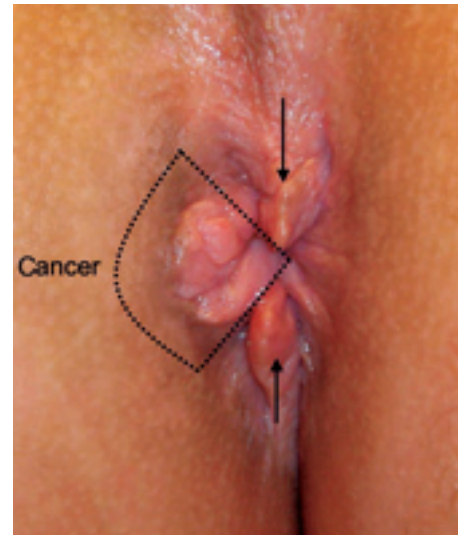
skrenkede strålefeltet (boostdosen) kan begrenses best mulig (17). For diagnostikk av tumors begrenning er nøye palpasjon meget viktig da tumor kan kjennes klart hardere enn omliggende vev hos de fleste pasienter. Spredning skjer først til perirektale lymfeknuder fra lokalisasjon i analkanalen, mens distale og perianale tumorer metastaserer til lymfene. Tumor klassifiseres etter TNM-systemet (18). Det er særlig viktig å palpere nøye mediallyt i lysken inn mot bekkenbeinet fortil da lymfeknuder her ofte kan oversees. Ved usikkerhet bør diagnosen sikres med finnåls cytologisk prøve. Det er meget god prognose hvis diagnosen stilles før primærtumor er blitt større enn T2 (< 5cm) uten påviste lymfeknutemetastaser (tidlig cancer). Hvis tumor er større enn 5 cm og spesielt dersom det påvises lymfeknutespredning, er prognosen mer usikker (lokalavanserte svulster).

### Behandling

Før 1980 ble analkreft behandlet med omfattende kirurgiske reseksjoner hvis det var teknisk mulig, og man oppnådde da helbredelse hos ca. 60% av pasientene (19, 20). Strålebehandling var reservert for store inoperable svulster og til behandling av residiv. Fra 1970 til 1980 kom det rapporter om flere små serier hvor man fikk tumorkontroll ved å kombinere stråleterapi med kjemoterapi i form av infusjon av 5-fluorouracil i kombinasjon med mitomycin C, opprinnelig introdusert av Nigro for å redusere tumorstørrelsen før kirurgi ved avanserte svulster (20). Inspirert av disse data startet vi denne behandlingsmetoden i 1983. Det er i flere studier rapportert at primærstråling med cytostatika i form av 5-fluorouracil og mitomycin C kunne gi komplett tilbakegang av tumor hos ca. 80% av alle pasientene i Norge (21, 22). I Sverige har man fulgt en protokoll med kombinasjon av stråling og bleomycin, hvor de pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil før stråling og bleomycin, oppnådde best tumorkontroll (23). Det er i to randomiserte studier vist at kombinasjonen av 5-fluorouracil som kontinuerlig infusjon over 4–5 dager kombinert med mitomycin C (dag 1), sammen med stråling gir bedre tumorkontroll enn stråling alene, men i den ene studien økte også bivirkningene noe (24, 25). Ved kombinert behandling oppnådde man tumorkontroll hos flere pasienter uten at det ble nødvendig med kolostomi. I en senere randomisert studie ble det vist at mitomycin C ga signifikant bedre tumorkontroll enn 5-fluorouracil alene i kombinasjon med stråling (26).

#### Tidlig cancer og lokalavanserte svulster

De siste seks år er det i Norge fulgt et opplegg hvor pasientene deles inn etter svulststørrelse i gruppene tidlig cancer, som vil si de svulstene som er klassifisert som T1–2, N0 og lokalavanserte svulster, som omfatter



**Figur 1** Eksempel på tidlig analkreft i endetarmsåpningen. Forandringene kl 12 og 6 er benigne hudfolder, mens tumor ses kl 9–11

alle svulster som er klassifisert som T 3–4 uten lymfeknutemetastaser samt alle med lymfeknutemetastaser uansett primærtumors størrelse (tab 1). Denne inndelingen er basert på tidligere behandling da resultatene var signifikant forskjellig for disse to gruppene. Behandlingsopplegget går kort resymert ut på å gi strålebehandling til primærtumor og regionale lymfeknuder. Ved tidlig cancer gis stråledose 42 Gy, gitt som daglige 2 Gy-fraksjoner (21 dager), deretter tilleggsbestråling (boost) mot primærtumor med

### Ramme 1

#### Typiske symptomer ved analcancer

- Hard, uømtumor, kan være eksofytisk eller ulcererende med faste kant
- Smerter
- Blødning
- Lekkasje av avføring og slim
- Perianal kløe eller sårhet
- Perianalt eksem

### Ramme 2

#### Klinsiske funn ved analkreft

- Hard knute eller sår med hard kant som kan ha normal slimhinnekledning
- Eksofytisk bløt tumor (blomkålliknende)
- Sår, gjerne som en fissur i en tumor
- Eksemliknende utslett
- Oftest tydelig rød farge

**Tabell 1** TNM-klassifikasjonen for analkreft

T1 Primærtumor < 2 cm
T2 Primærtumor 2–5 cm
T3 Primærtumor > 5 cm
T4 Primærtumor med innvekst i naboorgan
N0 Ingen patologiske lymfeknuter
N1 Metastaser i lymfeknuter perirektalt
N2 Metastase(r) til unilaterale(e) iliakal(e) og/eller lyskelokaliserte lymfeknuter
N3 Metastaser til perirektale og iliakale lymfeknuter og/eller bilaterale iliakale og/eller lyskelokaliserte lymfeknuter
M0 Ingen fjernspredning
M1 Fjernspredning påvist

ytterligere minst seks fraksjoner, til en totaldose på 54–58 (eventuelt opp til 60) Gy. Den første uken av strålebehandlingen gis det kontinuerlig infusjon av 5-fluorouracil, og mitomycin C dag 1.

Ved de avanserte svulstene starter behandlingen med to cytostatikakurer med 5-fluorouracil over fire dager kombinert med cisplatin dag 1. Samme kombinasjon men med redusert cisplatin dose gis ved igangsettelse av stråleterapien. Stråledosen er også noe høyere ved de lokalavanserte svulstene; 46 Gy mot regionale lymfekneutomer og 54–60 Gy mot primærtumor. I utlandet brukes ofte en innlagt pause i behandlingen for å redusere bivirkninger. Nyere data tyder på at en kort pause (< 8 dager) ikke reduserer muligheten for tumorkontroll (27).

Vanligvis tilbyr vi samme behandling uansett histologisk undergruppe da responsen ikke skiller seg vesentlig. Hos eldre kan det være aktuelt å sløyfe kjemoterapi sammen med stråling, men fluorouracil og mitomycin C tåles ofte bra selv i høy alder. Også hos hivpasienter gir kombinasjonsbehandlingen tumorkontroll som hos andre pasienter, men man må regne med betydelig flere akutte bivirkninger som kan begrense behandlingen (28). Ved påviste fjernmetastaser startes det oftest med en kombinasjon av cisplatin og 5-fluorouracil. Hvis mulig vil man fjerne lokaliserte metastaser kirurgisk og eventuelt supplere med lokal stråleterapi. Prognosen er meget alvorlig ved fjernmetastaser, men helbredelse kan oppnås i enkelte tilfeller.

#### Behandlingsrespons

Ca. 5–10% har persisterende tumor etter behandlingen. Vanligvis følges pasienter med tydelig tilbakegang av tumor klinisk hver 4–6 uke inntil full regress. Hvis tumor persisterer eller det tilkommer lokalt residiv, anbefales abdominoperineal reseksjon for å oppnå tumorkontroll. I større serier er sekundær kirurgi nødvendig hos 15–30% av pasientene slik at ca. 25% av de kurerede pasientene må ha kolostomi.

#### Bivirkninger

Kombinert behandling kan føre til uttalte akutte bivirkninger, særlig stråle dermatitt og proktitt. Pasientene kan få til dels betydelige sår i huden mot slutten av strålebehandlingen, og det tar gjerne to uker før hudforandringene er tilhelet. Slik strålereaksjon kan behandles tørt, eventuelt kan det ved væske sår gis behandling med saltvannsomslag. Ved store primærtumorer kan man se utvikling av lokal nekrose i mucosa hos ca. 5% av pasientene. Senfølger av behandlingen kan være økt trang til avføring på grunn av stråleproktitt, og en del har problemer med full kontroll over sfinkterfunksjonen. Elektrisk stimulering av gjenværende sfinktermuskulatur er et nytt tilbud som kan lindre slike plager. Ellers må man være oppmerksom på sekundært lymfødem som krever lymfedrenasje og tilpasning av støttestrømper. Enkelte pasienter utvikler svær fibrose i bekkenet som kan umuliggjøre normalt samliv (vaginal stenose), og pasienter som har fått stråling mot bekkenet, er også mer utsatt for frakturefare ved mindre traumer enn normalt. Menn kan få impotenssymptomer.

#### Prognose

Prognosen er avhengig av tumors stadium på diagnosetidspunktet. Ved tumorer under 5 cm uten lymfeknutemetastaser er det meget god prognose med dagens behandling, 80–95% analkreftspesifikk femårsoverlevelse, mot 45–60% for større tumorer (28). Har pasienten lymfeknutemetastaser (ca. en tredel av pasientene) er prognosen mer alvorlig, ca. 50–60%. Total femårsoverlevelse kan påregnes hos ca. 80% (68–90%) av pasientene ifølge publiserte serier (22–25, 29–31). Det er fortsatt uavklart hvor mye prognosen bedres med cisplatin i stedet for mitomycin C ved de avanserte svulstene.

**Oppgitte interessekonflikter:** Olav Dahl har mottatt støtte fra AstraZeneca, Merck, Eli Lilly, Sanofi-Aventis og Wyeth. Øystein Fluge har ingen oppgitte interessekonflikter.

#### Litteratur

- Daling JR, Madeleine MM, Johnsson LG et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101: 270–80.
- Edgren G, Sparen P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 311–6.
- Cress RD, Holly EA. Incidence of anal cancer in California: increased incidence among men in San Francisco, 1973–1999. *Prev Med* 2003; 36: 555–60.
- Johnsson 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.
- Gervaz P, Allal AS, Villiger P et al. Squamous cell carcinoma of the anus: another sexually transmitted disease. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 353–9.
- Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 14–9.
- Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 342: 92–800.
- Nordenvall C, Chang ET, Adami HO et al. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer* 2006; 119: 888–93.

- Nordenvall C, Nyren O, Ye W. Elevated anal squamous cell carcinoma risk associated with benign inflammatory anal lesions. *Gut* 2006; 55: 703–7.
- Fenger C. Prognostic factors in anal carcinoma. *Pathology* 2002; 34: 573–8.
- Zbar AP, Fenger C, Efron J et al. The pathology and molecular biology of anal intraepithelial neoplasia: comparisons with cervical and vulvar intraepithelial carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 203–15.
- Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92: 277–90.
- Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR et al. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006; 76: 715–7.
- Ortholan C, Ramoiolo A, Peiffert D et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or = 10 mm [T1 or Tis]: therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 479–85.
- Hessol NA, Pipkin S, Schwarcz S et al. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1143–53.
- Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe. *Anal cancer*. Balteskard L, red. www.ngic.no/gronnbok/k12.htm (19.11.2007).
- Roach SC, Hulse PA, Moulding FJ et al. Magnetic resonance imaging of anal cancer. *Clin Radiol* 2005; 60: 1111–9.
- Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP et al. *TNM Atlas*. Berlin: Springer Verlag, 2004: 1–383.
- Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol* 2004; 5: 149–57.
- Dahl O, Skarstein A. Behandling av analcancer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1984; 104: 1406–9.
- Haaverstad R, Myrvold HE, Klepp O et al. Behandling av cancer ani i Trøndelag. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 3454–7.
- Tanum G, Tveit KM, Karlsten KO et al. Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2462–6.
- Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S et al. Epidermoid anal cancer: a review of a population-based series of 308 consecutive patients treated according to prospective protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 92–102.
- 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 Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996; 348: 1049–54.
- Bartelink H, Roelofsens 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.
- Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527–39.
- Meyer A, Meier zu Eissen J, Karstens JH et al. Chemoradiotherapy in patients with anal cancer: impact of length of unplanned treatment interruption on outcome. *Acta Oncol* 2006; 45: 728–35.
- Edelman S, Johnstone PA. Combined modality therapy for HIV-infected patients with squamous cell carcinoma of the anus: outcomes and toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 206–11.
- Touboul E, Schlienger M, Touboul E et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994; 73: 1569–79.
- Maggard MA, Beanes SR, Ko CY. Anal canal cancer: a population-based reappraisal. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1517–23.
- Sato H, Koh PK, Bartolo DC. Management of anal canal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1301–15.

Manuskriptet ble mottatt 24.4.2007 og godkjent 25.9.2007. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide.