

Etter liste

Deres ref.:
Vår ref.: 13/6573-29
Saksbehandler: Bente Bryhn
Dato: 21.11.2016

Høring - Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av analcancer

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av analcancer sendes med dette på høring.

Dette er et nytt handlingsprogram og ikke tidligere publisert.

Vi ber om at mottakerne distribuerer høringsbrev og utkast til handlingsprogram til alle aktuelle underliggende og tilknyttede institusjoner og organisasjoner.

Vi ber om at RHF-ene videresender høringsbrev og utkast til handlingsprogram til alle underliggende helseforetak, og at disse igjen videreformidler til alle aktuelle divisjoner og avdelinger.

Innspill bes sendt til Helsedirektoratet, til postmottak@helsedir.no
Merk med referanse 13/6573

Frist for tilbakemelding er 1. februar 2017.

Vennlig hilsen

Johan Georg Røstad Torgersen e.f.
divisjonsdirektør

Torunn Janbu
avdelingsdirektør

Dokumentet er godkjent elektronisk

Mottaker	Kontaktperson	Adresse	Post
Kreftforeningen		sendes elektronisk til postmottak	
Helse Nord RHF		sendes elektronisk til postmottak	
Helse Midt-Norge RHF		sendes elektronisk til postmottak	
Helse Sør-Øst RHF		sendes elektronisk til postmottak	
Helse Vest RHF		sendes elektronisk til postmottak	
Den norske legeforening		sendes elektronisk til postmottak	
Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) v/leder		sendes elektronisk til leder Morten Tandberg Eriksen	

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av analcancer

Publikasjonens tittel: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av analcancer

Utgitt: XX/20XX

Publikasjonsnummer: IS-2488

ISBN- 978-82-8081-443-2

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling sykehustjenester
Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01
www.helsedirektoratet.no

Nettadresse: <https://helsedirektoratet.no/kreft/nasjonale-handlingsprogrammer-for-kreft#handlingsprogrammene-for-kreft>

Illustrasjon: Kari C. Toverud MS CMI (certified medical illustrator)

FORORD

Mange medisinske faggrupper har i en årrekke lagt ned et betydelig arbeid for å komme frem til konsensusbaserte faglige anbefalinger for diagnostikk og behandling av ulike typer kreft. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppens anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter. De nasjonale handlingsprogrammene representerer en videreføring og en formalisering av faggruppens anbefalinger.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er leger og legespesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi, patologi og fastleger. De vil også være av interesse for andre faggrupper som er involvert i behandling av pasientgruppen og pasienter og pårørende.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale retningslinjene, bør en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av handlingsprogrammet. Vi håper handlingsprogrammet vil være et nyttig arbeidsredskap ved behandling av pasienter med analcancer. Innholdet i de nasjonale retningslinjer for analcancer vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med analcancer er publisert **XXXXXX**



Bjørn Guldvog
Helsedirektør

HØRINGSUTKAST

INNHold

FORORD	1
INNHold	3
INNLEDNING	9
SAMMENDRAG	10
1. EPIDEMIOLOGI	13
1.1 Forekomst	13
1.2 Etiologi og risikofaktorer	14
1.2.1 HPV	14
1.2.2 Immunsuppresjon	14
1.2.3 Røyking	14
2. FOREBYGGING	15
2.1 Forebygging i helsetjenesten	15
2.2 Behandling av AIN	16
3. FORLØPSTIDER	18
3.1 Pakkeforløp	18

4. DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	19
4.1 Utredning	19
4.1.1 Forslag til utredningsforløp	19
4.2 Symptomer og anamnesticke opplysninger	19
4.3 Klinisk undersøkelse	20
4.4 Anatomi	21
4.5 Bildediagnostiske undersøkelser	21
4.5.1 MR bekken	21
4.5.2 Endoanal ultralyd	22
4.5.3 CT av thorax, abdomen og bekken	22
4.5.4 FDG-PET/CT	23
4.5.5 Ultralydveiledet lymfeknutebiopsi	23
4.6 Laboratorieprøver	23
4.7 Histopatologisk undersøkelse	24
4.8 Multidisiplinært team	24
4.9 Stadieinndeling	24
5. KURATIV BEHANDLING AV LOKALISERT SYKDOM	26
5.1 Kirurgi primært	26
5.1.1 Svulster i analkanalen	26
5.1.2 Perianale svulster	26
5.1.3 Annen kirurgi	27
5.2 Kjemoradioterapi	27
5.2.1 Introduksjon	27
5.2.2 Strålebehandling	27
5.2.3 Kjemoterapi	28
5.3 Inntegning av målvolume ved strålebehandling av analcancer	29
5.3.1 Inntegning av primærtumor	30

INNHOOLD

5.3.2	Inntegning av patologiske lymfeknuter	30
5.3.3	Inntegning av elektivt bekkenfelt	30
5.3.4	Inntegning av elektivt lyskefelt	31
5.3.5	Planning target volume (PTV)	31
5.3.6	Risikoorganer (Organs at risk, OAR)	31
5.4	Strålebehandlingsteknikker	32
5.4.1	Bakgrunn	32
5.4.2	IMRT- og VMAT-teknikker	32
5.4.3	Simultan integrert boost (SIB) eller sekvensiell behandling	33
5.5	Plateepitelkarsinom i rectum	33
5.6	Akutte bivirkninger	34
5.6.1	Hud og slimhinner	34
5.6.2	Enteritt og proktitt	35
5.6.3	Cystitt	35
5.6.4	Hematologiske og andre bivirkninger	35
5.7	Responsevaluering – de første kontroller etter strålebehandling	36
6.	KIRURGI VED RESTTUMOR ELLER LOKALT RESIDIV	38
6.1	Lokal behandlingssvikt (vedvarende resttumor eller lokalt tilbakefall)	38
6.2	Salvage-kirurgi	38
6.2.1	Utredning før kirurgi	38
6.2.2	Lokal kirurgi	39
6.2.3	Radikal salvage-kirurgi	39
6.2.4	Plastisk-kirurgisk rekonstruksjon	39
6.2.5	Lyskeglandeltoalette	40

6.2.6	Prognose etter salvage-kirurgi	40
6.2.7	Sentralisering	40
7.	BEHANDLING AV ELDRE	41
8.	OPPFØLGING OG ETTERKONTROLL ETTER AVSLUTTET KURATIV BEHANDLING	42
8.1	Innledning	42
8.2	Utforming av kontrollopplegget – etter endelig responsevaluering	43
8.2.1	Lokoregional status	43
8.2.2	Bilddiagnostikk	43
8.2.3	Kontrollopplegg	44
8.2.4	Opplæring av pasient og pårørende	44
8.2.5	Registrering av data mht. systematisk oppfølging	44
8.3	Seneffekter etter behandling	45
8.3.1	Tarmfunksjon	45
8.3.2	Genitalia og seksualitet	45
8.3.3	Blærefunksjon	46
8.3.4	Hyperbar oksygenbehandling	46
8.3.5	Annet	46
9.	BEHANDLING AV METASTASERENDE SYKDOM	48
9.1	Kirurgi	48
9.2	Medikamentell behandling	48
9.3	Strålebehandling	49
9.4	Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak)	49
10.	PATOLOGI	50

INNHOOLD

10.1 Definisjon	50
10.2 Histopatologi	50
10.2.1 Forstadier (se kapittel 2)	50
10.2.2 Plateepitelkarsinom	50
10.2.3 Adenokarsinom	51
10.2.4 Andre varianter	51
10.2.5 Stråleskader	51
10.3 Tumorspredning og stadieinndeling	51
10.4 Forslag til mal for besvarelse	52
10.4.1 Biopsier	52
10.4.2 Resektater	52
ANOREKTALRESEKTAT MED ULCERERENDE TUMOR I ANUS.	52
MIDDELS HØYT DIFFERENSIERT PLATEEPITELKARSINOM.	52
11. PROSESS OG METODE	53
11.1 Hva er nasjonale retningslinjer?	53
11.2 Kunnskapsbasert prosess	54
11.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved første utgave av handlingsprogrammet	55
11.3.1 Arbeidsgruppens medlemmer – første utgave	56
11.4 Gradering av kunnskapsgrunnlaget	57
11.5 Oppdatering av retningslinjene	58
12. REFERANSER	59

HØRINGSUTKAST

INNLEDNING

Analcancer, eller plateepitelkarsinom i analkanalen, er en relativt sjelden sykdom. De fleste tilfeller er HPV positive. Utredningen er i store trekk som ved endetarmskreft.

Kurativ behandling består hovedsakelig av strålebehandling kombinert med kjemoterapi. Dersom tumor ikke går i komplett remisjon eller det tilkommer lokoregionalt tilbakefall, vurderes kirurgi.

Etter fullført behandling kontrolleres pasientene for å oppdage evt. lokoregionalt tilbakefall eller spredning, og for å oppdage seneffekter. Ved spredning til andre organer er behandlingen palliativ kjemoterapi.

Handlingsprogrammet inneholder retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med analcancer.

SAMMENDRAG

Anbefalinger	Gradering av evidensnivået
Forebygging	
Forebygging av HPV-infeksjon gjennom vaksinasjonsprogrammet for HPV anbefales	B
Bruk av kondom gir en viss beskyttelse mot HPV-smitte	B
Forstadier til analcancer	
Høygradig anal intraepitelial neoplasi (AIN) skal behandles og hvis mulig eradikeres og kontrolleres	D
Forløpstider og pakkeforløp	
Forløpstider for utredning og start behandling ved analcancer følger pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft.	D
Diagnostikk og utredning	
Ved symptomer fra analregionen skal klinisk undersøkelse inkludert digital rektaleksplorasjon, inspeksjon av analområdet og palpasjon av lysker utføres	D
Ved mistanke om malignitet utføres anorektoskopi og biopsi	D
Økt årvåkenhet for analcancer anbefales ved symptomer hos immunsupprimerte, HIV positive og etter annen HPV-relatert neoplasi	C
MR bekken etter egnet protokoll utføres for lokoregional kartlegging	B
CT thorax, abdomen og bekken etter egnet protokoll utføres for kartlegging av fjernmetastaser	B
FDG-PET/CT skal vurderes ved T2–T4-svulster og ved malignitetssuspekterte lymfeknuter	C
Utredning inkluderer generelle blodprøver og eventuelt HIV status	D
Diagnosen bør bekreftes med biopsi og en bør undersøke for HPV	C
Pasienter med analcancer skal som hovedregel diskuteres i MDT for beslutning av behandlingsplan	D
Kurativ behandling av lokalisert sykdom	
Primær kirurgi kan være aktuelt ved små perianale tumores < 1	D

SAMMENDRAG

cm med høy/moderat differensiering	
Sigmoideostomi bør vurderes før oppstart av strålebehandling ved alvorlig obstruksjon, inkontinens eller fistel	D
Lokalisert analcancer behandles primært med strålebehandling kombinert med kjemoterapi	A
Ved T1–2N0 svulst, gis 54 Gy til makroskopisk tumor (primærtumor) og 46 Gy til elektive lymfeknuteregioner, kombinert med 1 kur mitomycin/5-FU	A
Ved T3–4N0 eller ved N+, gis 58 Gy til makroskopisk primærtumor, 54 eller 58 Gy til patologiske lymfeknuter avhengig av størrelse (under/over 2 cm), og 46 Gy til elektive lymfeknuteregioner, kombinert med 2 kurer mitomycin/5-FU	A
Strålebehandling gis med 1,8–2 Gy fraksjoner til tumor, 5 dager per uke	D
Pauser i behandlingen bør unngås og vurderes kompensert	C
5-FU kan erstattes av kapecitabine	C
Ved perianalcancer T1N0M0 tumor <1cm med høy/moderat differensiering kan elektive lymfeknuteregioner utelates	D
Strålebehandling gis med IMRT- eller VMAT-teknikk, eventuelt som konvensjonell 3D-stråleterapi	C
Plateepitelkarsinom i rektum kan behandles med kjemoradioterapi som ved analcancer, ofte etterfulgt av kirurgi som ved rectumcancer	D
Bestrålt område (perineum/endetarm, genitalia, lysker) bør inspiseres minst ukentlig under behandlingen	D
RTOG/EORTC-skalaen brukes for observasjon og gradering av akutt og sen toksisitet, og som beslutningsgrunnlag for å iverksette tiltak og behandling	D
Drikkeprosedyre for halvfull blære anbefales for å redusere risiko for blære-og tynntarmstoksitet	D
Bruk av vaginaldilatator anbefales for å unngå sammenvoksninger i vagina	C
Klinisk vurdering av respons gjøres etter 4-6 uker	D
Fullstendig responseevaluering med klinisk undersøkelse og adekvat billediagnostikk gjøres etter 3 måneder	C

Ved partiell respons vurderes ytterligere observasjon eller kirurgi etter diskusjon i MDT	D
Kirurgi ved resttumor eller lokalt recidiv	
Ved vedvarende resttumor eller lokalt residiv vurderes pasienten for kirurgi etter diskusjon i MDT	B
Radikal abdominoperineal reseksjon for analcancer skal utføres av et erfarent team med kompetanse i multivisceral kirurgi og rekonstruksjon	C
Behandling av eldre	
Behandlingen individualiseres hos eldre med redusert allmenntilstand eller funksjonsnivå, strålebehandling prioriteres foran kjemoterapi	D
Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling	
Pasienter som kan gjennomgå evt behandling av tilbakefall bør kontrolleres i 5 år etter oppnådd klinisk remisjon	D
Ved T1–2N0 er det kun klinisk kontroll	D
Ved T3–4 eller N+ er det tillegg av CT thorax/abdomen og MR bekken de første årene	D
Seneffekter må kartlegges og eventuelt behandles	D
Ved stråleindusert kolitt/proktitt anbefales kostråd og avføringsregulerende midler som fiberprodukter og loperamid	C
Kolostomi kan vurderes når konservative tiltak ikke gir tilfredsstillende resultater	D
Premenopausale kvinner bør vurderes for systemisk østrogenbehandling ved stråleindusert menopause	B
Ved symptomer på testosteronmangel hos menn bør testosteronnivået kontrolleres og eventuell mangel behandles	D
Behandling av metastastisk sykdom	
Cisplatin/5-FU benyttes som førstelinjes palliativ kjemoterapi	C
Andrelinjesbehandling, for eksempel med karboplatin/paklitaksel, kan vurderes hos pasienter i god allmenntilstand	C
Palliativ strålebehandling kan være aktuelt	D
Patologi	
Biopsi skal foreligge for å bekrefte diagnosen	C
Det bør testes for HPV-infeksjon	C

1. EPIDEMIOLOGI

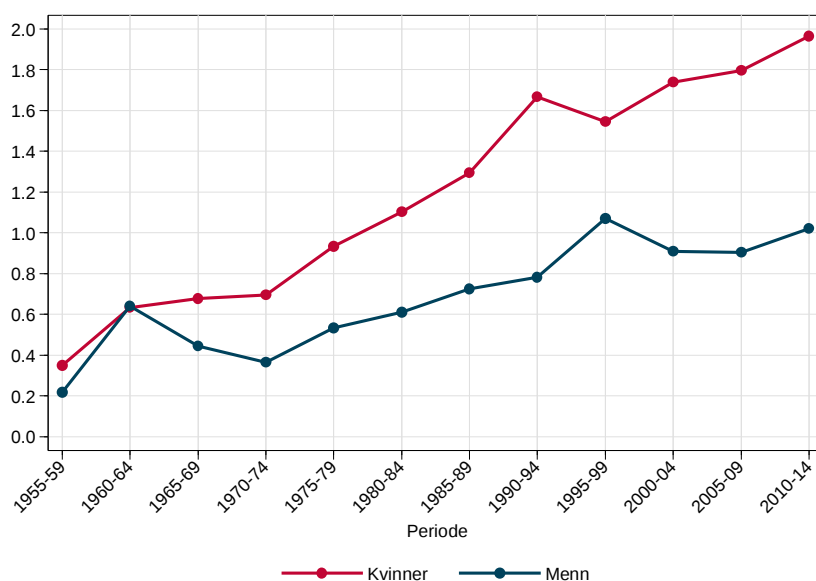
1.1 Forekomst

Plateepitelkarsinom i analkanen, eller analcancer, er en sjelden sykdom. Den blir ofte rapportert sammen med endetarmskreft i internasjonal kreftstatistikk, men Kreftregisteret har siden 2015 rapportert analkreft som egen lokalisasjon (C21) (1). Alle Plateepitelkarsinom perianalt innenfor en radius på 5 cm fra anus, kalles perianalcancer, og behandles som analcancer, men disse tilfellene registres ofte som hudcancer (C44.5) i Kreftregisteret.

I den siste femårsperioden (2010–14) ble det i gjennomsnitt diagnostisert 75 nye tilfeller av analcancer årlig (1). To tredjedeler av pasientene er kvinner. Insidensen har økt jevnt de siste tiårene (se figur 1), og de aldersstandardiserte insidensratene er nå 1,0 tilfelle per 100 000 personår for menn og 2,0 tilfeller per 100 000 personår for kvinner. Median alder ved diagnose er omtrent 65 år. Det diagnostiseres også årlig ca. 10-15 nye tilfeller av perianalcancer.

Blant de andre Nordiske landene er det kun Danmark som rapporterer egen kreftstatistikk for analcancer. De har, som Norge, sett en økt insidens av denne kreftformen (2).

Figur 1. Aldersstandardiserte (Norge 2014) insidensrater per 100 000 personår for menn og kvinner, fordelt på femårsperioder i tidsrommet 1955–2014



1.2 Etiologi og risikofaktorer

1.2.1 HPV

Humant papillomavirus (HPV) er en viktig etiologisk faktor for utvikling av analcancer. Ved kreft i analkanalen er omtrent 85-90 % positive for HPV16, og noen få er positive for HPV18 og HPV33 (3;4). Det er angitt at ca. 90 % er HPV positive målt ved p16 (5). I en norsk serie er det vist klar prognostisk forskjell basert på HPV uttrykket (6). Flere studier har vist at HPV har prognostisk betydning; pasienter med HPV-negativ svulst har dårligere prognose (7;8).

Man har funnet en signifikant sammenheng mellom tidligere HPV-relatert gynekologisk kreft og analkreft hos kvinner (9). For menn som har sex med menn, finner man også en sammenheng mellom HPV-infeksjon og forstadier til kreft (10).

1.2.2 Immunsuppresjon

Menn som er HIV-positive har økt sjanse for å utvikle analcancer, spesielt i aldersgruppen under 50 år (11).

Det er økt forekomst av analkreft også hos pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon, eller er immunsupprimerte på grunn av annen sykdom eller medisinsk behandling (12;13).

1.2.3 Røyking

Man finner i flere studier en assosiasjon mellom analkreft og røyking (14).

Risikofaktorene synes å forsterke hverandre.

2. FOREBYGGING

2.1 Forebygging i helsetjenesten

Humant papillomavirus (HPV) har en svært høy forekomst i befolkningen. Man anslår at 70 % av de som er seksuelt aktive, vil smittes med HPV i løpet av livet. Hos de med persisterende infeksjon (ca. 10 %) finner man økt risiko for celleforandringer og kreft i cervix, oropharynx, vulva, vagina, penis og anus (15).

Vaksinering regnes som den beste forebygging mot HPV-smitte (16). Ettersom analkreft og forstadier til dette er sterkt knyttet til persisterende HPV-infeksjon, vil vaksinering være et forebyggende tiltak. I Norge tilbys vaksine til alle jenter i 7. klasse primært med tanke på forebygging av livmorhalskreft (17). Det diskuteres om vaksinering av gutter skal bli en del av vaksinasjonsprogrammet i Norge (18). I Australia har man hatt et vaksinasjonsprogram for begge kjønn i flere år (19). I USA anbefales rutinevaksinering av begge kjønn (20;21), med utvidet aldersgrense til 26 år (22).

Generelle livsstilsråd som bruk av kondom for å unngå HPV-smitte og røykeslutt anbefales (23;24). Hos immunsupprimerte pasienter må forebygging vurderes i hvert enkelt tilfelle.

For kvinner som deltar i screeningprogram for livmorhalskreft, gjør man i økende grad testing for HPV-infeksjon. Det pågår en prøveordning med kun HPV-test for enklere screening for livmorhalskreft (25). Selv om det er påvist en sammenheng med HPV-infeksjon og analcancer, er ikke screening aktuelt ved en så sjelden sykdom. Det er ingen HPV-tester som er spesielt utviklet for menn.

Det finnes ingen medikamentell behandling av HPV, men genitale vorter og prekanserøse lesjoner kan behandles lokalt. På kjønnsvorter kan man benytte antivirale midler (podofyllostoksinløsning eller imikvimod). Celleforandringer ved anal intraepitelial neoplasi (AIN) kan utvikle seg til analcancer og behandling av disse kan gi en teoretisk redusert risiko for videre utvikling av sykdommen. Behandlingen kan være kirurgi eller bruk av linimenter som imikvimod (se eget avsnitt).

Anbefalinger

Forebygging av HPV-infeksjon gjennom vaksinasjonsprogrammet for HPV anbefales (evidensgrad B).

Bruk av kondom gir en viss beskyttelse mot HPV-smitte (evidensgrad B).

Anal intraepitelial neoplasi (AIN) er en premalign tilstand for analkreft som er assosiert med HIV-seropositive pasienter og vedvarende HPV-infeksjon. Røyking og analt samleie er risikofaktorer for AIN. Immunsuppresjon ved organtransplantasjon gir også økt risiko. Risikofaktorene synes å forsterke hverandre. Hos pasienter med økt risiko bør man være ekstra oppmerksom.

Historisk har terminologien vært forvirrende. Termen som nå brukes og anbefales av WHO, er *Anal Intraepitelial Neoplasi* (AIN). Denne deles inn i AIN I (lavgradig) og AIN II–III (høygradig) (26). En annen terminologi er *Anal Squamous Intraepithelial Neoplasia* (ASIL) som er et begrep anbefalt av American Joint Committee of Cancer (AJCC). Denne deles også inn i lavgradig (LSIL) og høygradig (HSIL). Det er bare de høygradige variantene som er knyttet til mulig utvikling av analkreft.

Høygradig AIN synes i mindre grad enn lavgradig AIN å kunne gå i regress. Lavgradig AIN i seg selv slår ikke over i malignitet, men kan utvikle seg til høygradig AIN. Risiko for at høygradig AIN utvikler seg til invasiv cancer er under 5 % blant immunkompetente, men er økt hos risikogrupper. Den naturlige utvikling av høygradig AIN til analcancer er lite kjent. For HIV-positive menn som har sex med menn, er utviklingen om lag 1 av 600 per år, og blant HIV-negative 1 av 4000 per år (10).

2.2 Behandling av AIN

Lavgradig AIN trenger ikke behandling, men kontrolleres etter vel ett år for om mulig å fange opp utvikling til høygradig AIN. Dersom det fortsatt er lavgradig AIN, kan kontrollene avsluttes. Hos risikopasienter er halvårlige kontroller rimelig for om mulig å avdekke utvikling til høygradig AIN (27).

Ved påvist høygradig AIN (II–III) kan behandling redusere risiko for utvikling av analcancer, men det er fortsatt diskusjon om hvilket behandlingsregime som er best (27;28). Små områder kan fjernes kirurgisk, først og fremst for å fjerne lesjonen, men også for å undersøke om det er utvikling av plateepitelkarsinom. Det er ofte forandringer helt ut i reseksjonskantene som kan gi vedvarende sykdom, og det kan være nødvendig med gjentatte reseksjoner (29).

Eradikering/nedgradering til lavgradig AIN kan forsøkes med imiquimod (Aldara®) liniment (30),

som påsmøres 3 ganger per uke i 16 uker. Ablasjon med teknikker som argonplasma-koagulasjon og lignende kan forsøkes (31)). Tilbakefall er svært vanlig.

Pasienter med høygradig AIN bør følges og kontrolleres, men intervallet er det ikke enighet om. Pasienter med høy risiko kan som en anbefaling følges årlig, men dokumentasjonen for helsegevinst er usikker da risikoen er lav. I Norge vil dette gjelde svært få pasienter og utgjør ingen stor belastning for helsevesenets kapasitet.

Anbefaling

Høygradig anal intraepitelial neoplasi (AIN) skal behandles og hvis mulig eradikeres og kontrolleres (evidensgrad D).

3. FORLØPSTIDER

3.1 Pakkeforløp

Det er ikke utarbeidet et eget pakkeforløp for analkreft, men mange tilfeller vil påvises og utredes via pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft, og pasientene skal henvises til utredning etter dette pakkeforløpet. Ved analkreft bør man benytte de samme tidsfrister for utredning og start til behandling som ved [Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft](#).

Anbefaling

Forløpstider for utredning og start behandling ved analcancer følger [Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft](#) (evidensgrad D).

4. DIAGNOSTIKK OG UTREDNING

4.1 Utredning

Utredning er i hovedsak den samme som ved endetarmskreft, og bør følge samme utredningsforløp med de samme frister for [forløpstider](#). Koloskopi og CEA er ikke nødvendig.

4.1.1 Forslag til utredningsforløp

1. Henvisning fra fastlege / annen lege basert på symptomer og funn. Digital rektaleksplorasjon (DRE) skal utføres. Ved sikre tumores og/eller blødning skal man henvise pasienten for utredning som ved pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft.
2. Kirurgisk poliklinikk: Digital rektal eksplorasjon, anorektokopi og biopsi (merkes med cito/haster), eventuelt gynekologisk undersøkelse.
3. Ved mistanke om analkreft bestilles:
 - CT thorax/abdomen/bekken
 - MR bekken
 - FDG-PET/CT hvis indikasjon

4.2 Symptomer og anamnesticke opplysninger

De vanligste symptomer er blødning, kløe eller smerter. Pasienten har selv ofte oppdaget noe uvanlig i selve analkanalen eller i hudområdet rundt: en kul, en knast, et fast parti, noe som fyller opp, kommer ut, eller et sår som ikke forsvinner. Siving og inkontinens kan være symptomer på analcancer. Noen pasienter oppdager kuler i lyskene.

Mange av disse symptomene er generelle for benigne lidelser i analområdet. Det er vesentlig å vurdere om det foreligger en malignitetsmistanke før man konkluderer med benigne tilstander. Proktologiske tilstander som hemorroider og fissurer samt fistel/abscess må anses å være eksklusjonsdiagnoser etter at malign tilstand er utelukket. Rektal eksplorasjon er obligatorisk ved utredning av symptomer i og rundt analkanalen.

Overraskende kan diagnosen analcancer (eller AIN) rapporteres etter innsendelse av vevsmateriale for lesjoner som ser benigne ut. Det kan være vevsprøver fra antatte hemorroider, sårkanter fra fissurer, fibroepiteliale polypper eller andre forandringer.

Anamnesticke opplysninger som skal øke årvåkenheten for mulig analcancer, er:

- Tidligere påvist HPV-infeksjon, kondylomer eller HPV-relaterte neoplasier (cervix, munnhule/svelg)
- HIV-infeksjon
- Menn som har sex med menn
- Immunsuppresjon ved organtransplantasjon eller annen årsak

4.3 Klinisk undersøkelse

Inspeksjon av analområdet og digital rektal eksplorasjon (DRE) skal utføres og beskrives.

Ved rektal eksplorasjon beskrives beliggenhet av unormale palpasjonsfunn. Lyskene skal palperes. Alle suspekter funn skal følges opp med anorektoskopi og biopsieres under optimale forhold (kirurgisk kompetanse, anestesi ved behov). Biopsier skal helst tas uten bruk av elektrokoagulasjon (kald teknikk, eksisjon, tru-cut). En skal beskrive tumors lokalisasjon og beliggenhet (nivå, sirkumferent affeksjon) og angi størrelse på tumor. Rektovaginal undersøkelse bør gjøres hos kvinner med tanke på innvekst i vagina.

Ved forandringer i huden utenfor *anal verge* bør ufullstendige reseksjoner eller *piecemeal*-biopsier unngås – det vil si biopsier som fragmenterer vevet og lager uryddige sår i lesjonen. En må enten ta en liten diagnostisk biopsi eller en fullhudsreseksjon med god margin; se kapittel om behandling.

Anbefalinger

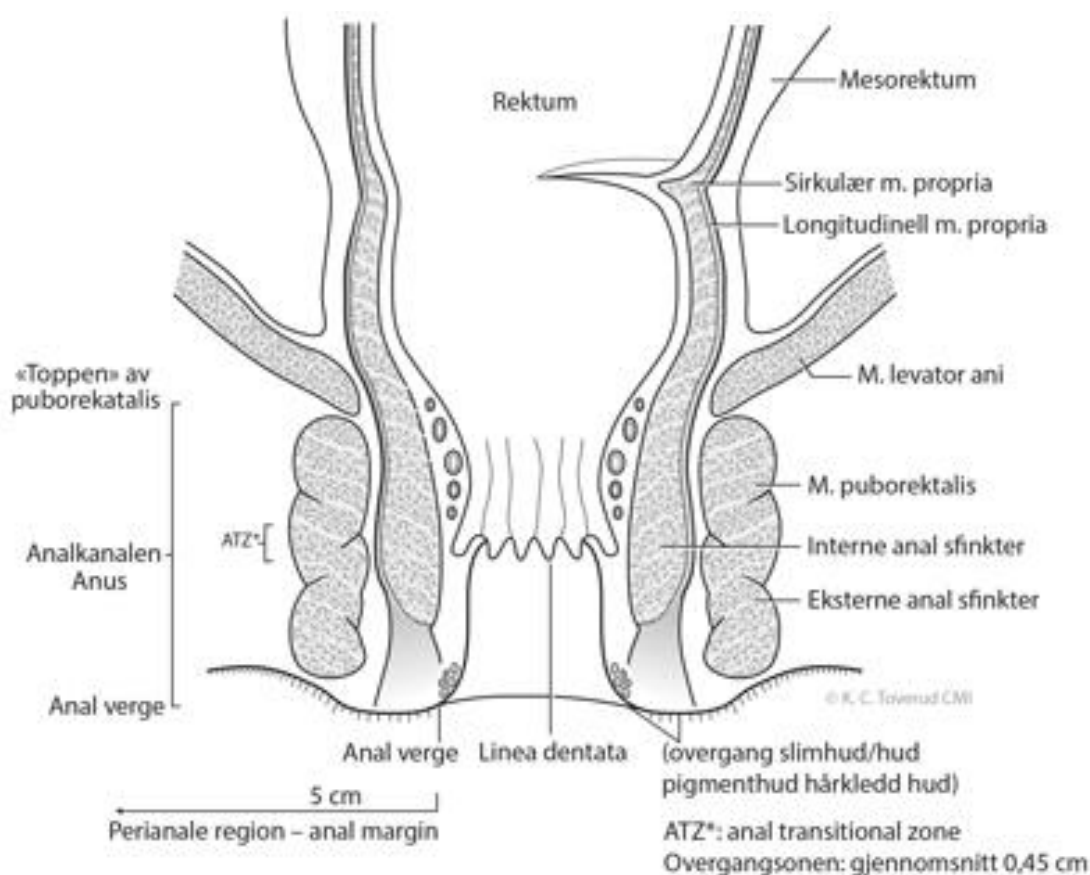
Ved symptomer fra analregionen skal klinisk undersøkelse inkludert digital rektaleksplorasjon, inspeksjon av analområdet og palpasjon av lysker utføres (evidensgrad D).

Ved mistanke om malignitet utføres anorektoskopi og biopsi (evidensgrad D).

Økt årvåkenhet for analcancer anbefales ved symptomer hos immunsupprimerte, HIV-positive og etter annen HPV-relatert neoplasi (evidensgrad C).

4.4 Anatomi

Figur 2. Anatomiske landemerker og avgrensninger



4.5 Bildediagnostiske undersøkelser

Kartlegging av tumors lokale utbredelse, lymfeknutestatus og eventuelle fjernmetastaser for stadielinndeling er nødvendig for planlegging av behandling og oppfølging. Tumorstørrelse og lymfeknutemetastaser er viktige prognostiske faktorer (32-34).

4.5.1 MR bekken

MR av bekkenet er viktigste modalitet for lokoregional staging ved analcancer (35-38). MR brukes også i oppfølgingen etter kjemoradioterapi for evaluering av behandlingsrespons (36;38-40).

MR-undersøkelsen gjennomføres med overflatespole, og protokollen bør inneholde høyoppløselige T2-vektede serier vinklet etter analkanal i flere plan. Dette er for å kartlegge

tumors innvekst i det anale sfinkterapparatet, tilgrensende organer som prostata og vagina/cervix og øvrige bekkenstrukturer. Serier av hele bekkenet med T1- og T2-vekting bør inkludere lymfeknutestasjonene i lyskene, ved iliacakarene og i mesorectum.

Karakterisering av lymfeknutene i bekkenet er en radiologisk utfordring. Det angis størrelseskriterier som 5 mm grense for perirektale og 10 mm grense for inguinale og iliaca interna lymfeknuter (36;41). Nesten halvparten av affiserte lymfeknuter ved analcancer har vist seg å være mindre enn 5 mm (42) slik at størrelseskriterier alene er usikre.

For pasienter med endetarmskreft er det vist at treffsikkerheten øker betydelig ved å bruke morfologiske MR-kriterier i lymfeknutevurderingen (43;44), og det anbefales derfor å bruke både morfologiske kriterier og størrelse ved vurdering av lymfeknuter i bekkenet (45). Det er imidlertid publisert lite om dette temaet for analcancer. Det angis at lymfeknutemetastaser ofte har liknende signalintensitet på T2 som primærtumoren. Andre kriterier som manglende fetthilus, forandret kontur som avviker fra vanlig bønneform, intern T1- og T2-signal heterogenitet og funn som ved sentral nekrose kan øke spesifisiteten i vurderingen av om en lymfeknute er malign eller benign (37).

Diffusjonsvektede serier brukes i økende grad og bør være en del av MR- protokollen. Disse er til hjelp ved deteksjon av tumor, og spesielt ved å skille residiv- eller resttumor fra behandlingsrelaterte forandringer som fibrose (35). Diffusjon kan være til hjelp for å detektere lymfeknuter, men kan foreløpig ikke brukes til å vurdere om en lymfeknute er malign eller benign.

Ved kontraindikasjon for MR er CT av bekkenet et alternativ, ev. i kombinasjon med endoanal ultralyd.

4.5.2 Endoanal ultralyd

Endoanal ultralyd kan være nyttig i vurderingen av små svulster og ved mistenkt infiltrasjon i sfinktermuskulaturen (46;47). Undersøkelsen er avhengig av kompetanse og erfaring, og brukes oftest som et supplement, eventuelt ved kontraindikasjon for MR. Den er ikke obligatorisk i diagnostikk, staging eller oppfølging av analcancer (48).

4.5.3 CT av thorax, abdomen og bekken

Ved diagnosetidspunkt har enkelte pasienter fjernmetastaser, vanligst er i lever, lunge, skjelett, og ikke-regionale lymfeknuter. Multidetektor CT undersøkelse av thorax, abdomen og bekken med intravenøs kontrast ansees som grunnleggende diagnostikk for påvisning av fjernmetastaser (49-51). Undersøkelsen bør tas i portovenøs kontrastfase og det bør helst lages 3 mm multiplanare reformater (MPR).

Kontrastforsterket ultralyd av lever eller MR av lever med diffusjonsvektede serier kan være gode alternativer ved nedsatt nyrefunksjon eller ved andre kontraindikasjoner mot CT kontrastmiddel.

4.5.4 FDG-PET/CT

FDG-PET/CT brukes i økende grad i primærutredning ved analcancer. Metoden har høy sensitivitet for deteksjon av regionale lymfeknutemetastaser, men også for deteksjon av primærtumor og fjernmetastaser. I flere studier er det vist at FDG-PET/CT endret staging hos 20–40 % av pasientene med analcancer; endringene var størst for lymfeknutestaging. Dette resulterte i endring av behandlingsregime for opptil 20–30 % av pasientene (52-54). Med økende tumorstørrelse øker risikoen for lymfeknutemetastaser.

Utredning med FDG-PET/CT anbefales ved T2–T4-svulster og ved mistanke om patologiske lymfeknuter uavhengig av T-stadium.

FDG-PET/CT erstatter ikke diagnostisk CT for stadieinndeling og behandlingsplanlegging fordi den gjøres uten kontrast.

4.5.5 Ultralydveiledet lymfeknutebiopsi

Ultralydveiledet lymfeknutebiopsi/FNAC kan i noen tilfeller brukes for kartlegging av uklare inguinale lymfeknuter hvor dette vil ha konsekvens for utforming av strålefeltet.

Anbefalinger

MR bekken etter egnet protokoll utføres for lokoregional kartlegging (evidensgrad B).

CT thorax, abdomen og bekken etter egnet protokoll utføres for kartlegging av fjernmetastaser (evidensgrad B).

FDG-PET/CT skal vurderes ved T2–T4-svulster og ved malignitetssuspekter lymfeknuter (evidensgrad C).

4.6 Laboratorieprøver

Ved utredning av primærsykdom tas vanlige generelle blodprøver og eventuelt HIV-status dersom det ikke er kjent. Det finnes foreløpig ingen spesifikk tumormarkør for anal cancer. CEA i serum (carcino-embryonalt antigen) har ingen plass ved utredning av analcancer.

Anbefaling

Utredning inkluderer generelle blodprøver og eventuelt HIV status (evidensgrad D).

4.7 Histopatologisk undersøkelse

Diagnosen bør bekreftes med biopsi (se [Kapittel om patologi](#) for detaljer). Det bør testes for HPV.

Anbefaling

Diagnosen bør bekreftes med biopsi og en bør undersøke for HPV (evidensgrad C)

4.8 Multidisiplinært team

Pasientene skal som hovedregel diskuteres i multidisciplinært team (MDT) for beslutning av behandlingsplan (55;56). Pasienter som ikke oppnår komplett remisjon, eller der det er mistanke om residiv, bør også diskuteres i MDT.

Anbefaling

Pasienter med analcancer skal som hovedregel diskuteres i MDT for beslutning av behandlingsplan (evidensgrad C).

4.9 Stadieinndeling

Analcancer er betegnelsen på plateepitelkarsinom i analkanalen. Plateepitelkarsinom i nedre del av rectum (5 cm ovenfor linea dentata) anses også som analcancer. Perianal cancer (*anal margin cancer* på engelsk) brukes om plateepitelkarsinom som oppstår perianalt (innen 5 cm fra analåpningen). Se [figur 1](#).

Ved diagnositidspunkt har analcancer oftest lokal/lokoregional utbredelse, 30–40 % har spredning til lymfeknuter, mens kun 5–8 % har fjernmetastaser (57).

Stadieinndeling baserer seg på en kombinasjon av kliniske, radiologiske, og patologiske opplysninger, og gjøres etter TNM-klassifikasjon ([se Tabell](#)).

Tabell 1 TNM-klassifikasjon analcancer (58)

Tx	Tumor, ingen informasjon
T0	Tumor ikke påvist
Tis	Carcinoma in situ, Mb. Bowen, H-SIL, anal intraepitelial neoplasi II-III (AIN-II-III)
T1	Tumor ≤ 2 cm i største diameter
T2	Tumor >2 cm og ≤ 5 cm i største diameter
T3	Tumor > 5 cm i største diameter
T4	Tumor uansett størrelse som infiltrerer naboorgan(er) som vagina, urethra, urinblære. OBS! Direkte infiltrasjon i rektalvegg, perianal hud, subcutant vev eller av bare sfinktermuskulatur regnes IKKE som pT4.

NX	Regionale lymfeknuter ikke undersøkt
N0	Ingen regionale lymfeknuter med metastase
N1	Metastase i perirektale lymfeknuter
N2	Metastaser i unilaterale interna iliaca og/eller unilaterale inguinale lymfeknuter (R)
N3	Metastase i perirektale og inguinale lymfeknuter og/eller bilateral interna iliaca og/eller bilaterale inguinale lymfeknuter

M0	Ingen fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser

Klassifikasjonen ved metastaser til iliaca externa-lymfeknuter er uklar, men pasientene behandles i Norge som ved N3-stadium.

5. KURATIV BEHANDLING AV LOKALISERT SYKDOM

Allerede tidlig på 1980-tallet begynte man å behandle analcancer primært med strålebehandling i stedet for kirurgi (59;60). Senere er det vist bedre resultater med strålebehandling i kombinasjon med kjemoterapi (61;62). Basert på disse studiene, anses strålebehandling kombinert med kjemoterapi å være primær behandling ved lokalisert analcancer (49). Primær kirurgi av tumor er nå kun aktuelt ved spesielle lokalisasjoner og i tidlige stadier som spesifisert nedenfor. Ved lokal behandlingssvikt etter gjennomgått kjemoradioterapi gjøres kirurgi som salvage-behandling ([kapittel 6](#)). Behandlingsopplegg bør diskuteres i MDT. Kurativ behandling gjøres ved regionale sentra.

5.1 Kirurgi primært

5.1.1 Svulster i analkanalen

Analcancer, dvs. cancer i analslimhinnen behandles ikke med kirurgi. Kirurgi i dette området er kun aktuelt for diagnostikk.

Høygradig AIN diagnostiseres ved biopsier, og en må forsikre seg om at det ikke er gjenværende tumorvev som kan være invasiv kreft.

5.1.2 Perianale svulster

Området perianalt (engelsk *anal margin*) er området i en radius på 5 cm fra *anal verge*, og tilsvarer som regel det pigmenterte området rundt anus som består av keratinisert plateepitel til hårgrensen ([se figur 2](#)).

Perianal cancer, T1N0M0, tumor < 1 cm, med høy/moderat differensiering: Disse kan fjernes med minst 1 cm makroskopisk margin (histologisk > 1 mm margin). Ingen tilleggsbehandling (63;64). Ved ufrie render kan det gjøres rereseksjon og/eller kjemoradioterapi (65). Alternativet er kjemoradioterapi dersom kirurgi vil kunne skade sfinkterapparatet og resultere i symptomgivende redusert funksjon. Det gis da 54Gy mot makrotumor/tumorseng med 2cm margin til CTV og 1 kur mitomycin/5-FU. Elektive glandelområder kan utelates.

All annen primær behandling er onkologisk.

5.1.3 Annen kirurgi

Sigmoideostomi kan være aktuelt før oppstart av strålebehandling ved tømmingsproblemer, obstruksjon, inkontinens eller fistel.

Kirurgi kan være aktuelt ved plateepitelkarsinom i rectum (se eget avsnitt nedenfor).

Anbefalinger

Primær kirurgi kan være aktuelt ved små perianale tumores < 1 cm med høy/moderat differensiering (evidensgrad D).

Sigmoideostomi bør vurderes før oppstart av strålebehandling ved alvorlig obstruksjon, inkontinens eller fistel (evidensgrad D).

5.2 Kjemoradioterapi

5.2.1 Introduksjon

Strålebehandling kombinert med mitomycin C og 5-FU er bedre enn strålebehandling alene (61;62;66). To store randomiserte studier (RTOG 98-11 og ACT II) har vist at mitomycin C bør foretrekkes framfor cisplatin; det er minst like effektivt og mindre toksisk (67-69). Det er ikke vist gevinst av kjemoterapi før eller etter kjemoradioterapi. Med bakgrunn i de randomiserte studiene anbefales strålebehandling kombinert med mitomycin C og 5-FU (57).

I et norsk materiale som omfattet alle som fikk kurativ strålebehandling i perioden 2000–2007, fikk 87 % av pasientene komplett respons etter kjemoradioterapi (33). Med etterfølgende kirurgi av resttumor ble 93 % tumorfrie. Cirka en fjerdedel av pasientene fikk senere residiv, hovedsakelig lokoregionalt. 3- og 5-års residivfri overlevelse var henholdsvis 79 % og 74 %. Prognosen var bedre ved lokalisert sykdom enn ved lokalavansert sykdom, og bedre for kvinner enn for menn.

5.2.2 Strålebehandling

Strålebehandling gis med 1,8–2 Gy-fraksjoner, 5 dager per uke. Pauser i behandlingen bør unngås og eventuelt kompenseres. En må vurdere pasientens alder, allmenntilstand og komorbiditet med tanke på toleranse av kurativ kjemoradioterapi.

Optimal stråledose er ikke kjent, og forskjellige doser er i bruk internasjonalt, men det anbefales at strålebehandling gis med minimum 50,4 Gy mot primærtumor. I Norge har man anbefalt at elektivt CTV bør få totalt 46 Gy, og GTV (tumor og patologiske lymfeknuter) 54 Gy eller 58 Gy avhengig av stadium. Det anbefales at tumor får 54 Gy ved T1–2N0 tumor, og 58 Gy ved T3–4 tumor eller N+. Internasjonalt har patologiske lymfeknuter blitt behandlet med forskjellige doser, og det er usikker dokumentasjon på hvilken stråledose som er nødvendig. I RTOG 0529-studien med intensitets-modulert radioterapi (IMRT) og simultan integrert boost (SIB) ble det

f.eks gitt 54 Gy til primærtumor og 54 eller 50,5Gy til patologiske lymfeknuter avhengig av størrelse og 45 Gy til risikoområde fordelt på 30 fraksjoner. De nordiske landene ligger generelt litt høyere i stråledose på analcancer, og i NOAC8 studien ble det med IMRT og SIB gitt 57,5 Gy til primærtumor, 54 Gy til patologiske lymfeknuter og 48,6 Gy til risikoområde fordelt på 27 fraksjoner (70;71)(Ref). Basert på dette foreslås det at patologiske lymfeknuter < 2 cm i største diameter får 54 Gy, mens større lymfeknuter fortsatt får 58 Gy.

Før oppstart av stråleterapi bør aktuelle menn tilbys nedfrysning av spermier i sædbank.

5.2.3 Kjemoterapi

Kjemoterapi gis med mitomycin 10 mg/m² (maksdose 20 mg) iv dag 1, og 5-FU 1000 mg/m²/døgn kontinuerlig infusjon dag 1–4.

Ved lokalisert sykdom (T1–2N0) gis kjemoterapi samtidig med strålebehandlingen i uke 1. Ved mer loklavansert sykdom (T3–4 eller N+) gis kjemoterapi samtidig med strålebehandling i uke 1 og 5.

I enkelte land (bl.a. i ACT II-studien) gis mitomycin med dose 12 mg/m² kun dag 1, slik at i uke 5 gis kun 5-FU ved kontinuerlig infusjon, med gode resultater (68). Ved toksisitet kan man vurdere å utelate mitomycin dag 29.

Som alternativ kjemoterapi kan man benytte en kombinasjon av mitomycin og peroral kapecitabine (72–74). En kan vurdere å gi mitomycin 10–12 mg/ m² iv (maks dose 20 mg) dag 1, kombinert med kapecitabin 825 mg/m² peroralt morgen og kveld 5 dager per uke alle dager med strålebehandling (72;73;75). Hematologiske blodprøver må følges ukentlig med tanke på dosereduksjon eller seponering av kapecitabin hvis nødvendig.

I enkelte spesielle tilfeller, for eksempel ved noen få eller usikre metastaser utenfor strålefeltet, som for eksempel patologiske lymfeknuter like ovenfor promontoriet, kan det være hensiktsmessig å gi mer kjemoterapi samtidig som en gir radikal behandling av primærtumor. Det er lite evidens på dette, men en kan vurdere å gi for eksempel 2 kurer neoadjuvant cisplatin/5-FU, deretter starte strålebehandling samtidig med 3. kur cisplatin/5-FU, svarende til behandling som var vanlig i Norge tidligere (69). Dette kan vurderes hos pasienter i god allmenntilstand dersom lymfeknutemetastaser kan inkluderes i strålefeltet (76).

Ved perianal cancer, T1N0M0, tumor <1 cm, med høy/moderat differensiering, [se kapittel 6 om kirurgi](#). Evt. kjemoradioterapi kan gis med 54 Gy til makrotumor/tumorseng med 2 cm margin til CTV kombinert med 1 kur mitomycin/5-FU. Elektive lymfeknuteregioner kan utelates.

Pasienter bør vurderes for inklusjon i kliniske studier dersom det er mulig.

Anbefalinger

Lokalisert analcancer behandles primært med strålebehandling kombinert med kjemoterapi (evidensgrad A)

Ved T1–2N0-svulst, gis 54 Gy til makroskopisk tumor (primærtumor) og 46 Gy til elektive lymfeknuteregioner, kombinert med 1 kur mitomycin/5-FU (evidensgrad A).

Ved T3–4N0- eller ved N+, gis 58 Gy til makroskopisk primærtumor, 54 eller 58 Gy til patologiske lymfeknuter avhengig av størrelse (under/over 2 cm), og 46 Gy til elektive lymfeknuteregioner, kombinert med 2 kurer mitomycin/5-FU (evidensgrad A).

Strålebehandling gis med 1,8–2 Gy-fraksjoner til tumor, 5 dager per uke (evidensgrad D).

Pauser i behandlingen bør unngås og vurderes kompensert (evidensgrad C).

5-FU kan erstattes av kapecitabin (evidensgrad C).

Ved perianalcancer T1N0M0 tumor <1cm med høy/moderat differensiering kan elektive lymfeknuteregioner utelates (evidensgrad D).

5.3 Inntegning av målvolum ved strålebehandling av analcancer

Det finnes to nyere atlas for inntegning av målvolum ved analcancer:

- RTOG (77) for inntegning av elektive volum (risikoområder): *Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: A Radiation Therapy Oncology Group consensus panel contouring atlas*. Atlaset ble utarbeidet fordi en stor del av planene (80 %) i RTOG 0529-studien, som skulle se på IMRT ved analcancer, krevde revisjon av målvolumene (71).
- -AGITG (78): *Australasian Gastrointestinal Trial Group (AGITG) Contouring Atlas and Planning Guidelines for Intensity-Modulated Radiotherapy in Anal Cancer* som i tillegg til elektive volum beskrevet i *RTOG guidelines* også gir retningslinjer for inntegning av tumor og risikoorganer. Anbefalingen i handlingsprogrammet baserer seg i hovedsak på dette atlaset.

Denne type retningslinjer og atlas er konsensusbaserte og har basis i lymfeknutenes beliggenhet i bekkenet, organets lymfedrenasje, lokalisasjon av lymfeknutemetastaser primært og lokalisasjon av lokale residiv. Tumors beliggenhet, stadium og evne til mikroskopisk utbredelse har også betydning.

Ved inntegning av målvolume for stråleterapi benyttes begrepet *Gross Tumour Volume* (GTV) om makroskopisk tumor, både primærtumor og patologiske lymfeknuder. *Clinical Target Volume* (CTV) betegner risikoområder for subklinisk spredning. *Planning Target Volume* (PTV) er et geometrisk volum som sikrer at CTV med akseptabel sannsynlighet blir gitt rekvirert dose ved også å ta hensyn til intern organbevegelse, anatomiske endringer i behandlingsforløpet og usikkerhet i pasientoppfølging og feltinnstilling.

5.3.1 Inntegning av primærtumor

GTV_T: Tumor (med hele sirkumferensen av analkanalen i området med tumor), basert på tilgjengelig bildediagnostikk og klinisk undersøkelse.

CTV_T_54/58Gy: Inkluderer GTV, hele analkanalen fra anal verge til anorektalovergangen og interne og eksterne sfinkter + 15 mm isotrop margin. Ved perianale/*anal verge*-lesjoner, vurder + 20 mm margin. Ved større mesorektal komponent, + 10 mm i dette området (som ved rectumcancer). Korrigeres manuelt for skjelett, ev. noe for muskel og genitalia, hvis det ikke er mistanke om innvekst.

5.3.2 Inntegning av patologiske lymfeknuder

GTV_N: Patologiske lymfeknuder (mindre/større enn 2 cm).

CTV_N54/58Gy: GTV_N + 7–10 mm (avhengig av størrelse og utseende). Korreksjon for muskler og skjelett hvis ikke innvekst.

5.3.3 Inntegning av elektivt bekkenfelt

CTV_E_46Gy: Inkluderer lymfeknuteområder i mesorectum, presacralt, ved iliaca interna, obturator-området, samt fossa ischiorectalis. Ventralt tegnes det 5-10 mm inn i bevegelige strukturer (det vil si blære, vesicula seminalis, prostata, vagina, uterus). Det bør være minst mulig tynntarm beliggende innenfor CTV_E_46.

Iliaca externa-området inkluderes hos alle T3–T4 og alle N+. Vurderes individuelt ved T2N0, ut i fra tumorstørrelse, risiko for tarmtoksisitet og alder/allmenntilstand. (Internasjonale retningslinjer anbefaler at iliaca externa-området inkluderes hos alle.)

For å dekke lymfeknuteregioner ved iliaca interna- og externa-området legges 7 mm margin til kar (korreksjon for muskel og skjelett) (79).

Ved T1–2N0-svulster lokalisert kun i analkanal/perianalt legges kranielle grense av CTV_E_46Gy i nivå med nedre kant av IS-ledd. Ellers ligger kraniale grense vanligvis i nivå med promontoriet ved delingen av iliaca communis. Vurder grense ved promontoriet ved stor T2N0-tumor.

5.3.4 Inntegning av elektivt lyskefelt

CTV_LY_46Gy: Lysker inkluderes som risikovolum hos alle, men kan vurderes utelatt der tumor kun er beliggende i rektum. Lymfeknuteområdet i lysker tegnes fra trochanter minor-nivå / 2-4 cm caudalt for innmunningen av v. saphena magna og opp til nivået der a. femoralis går over til a. iliaca externa. Lymfeknutene ligger hovedsakelig medialt for kar. Karstammen og fettvevet medialt for denne samt alle synlige lymfeknuter i området inkluderes.

5.3.5 Planning target volume (PTV)

Institusjonsavhengig, vanligvis CTV + 5–10 mm.

5.3.6 Risikoorganer (Organs at risk, OAR)

Risikoorganene er satt opp i prioritert rekkefølge, og doserestriksjonene er veiledende, ikke absolutte. Ved bruk av IMRT/VMAT må det lages hjelpevolum (OAR minus PTV) for optimalisering. Dette gjelder spesielt for tynntarm/*intestinal cavity*. Doserestriksjonen gjelder imidlertid for hele OAR, ikke hjelpevolumet.

Tynntarm kan tegnes på to måter:

- ENTEN: Tegnes som separate tynntarmslynger fra 1 cm over PTV, også eventuelle slynger innenfor CTV_E_46 tegnes. Her er peroral kontrast en fordel. Veiledende doserestriksjoner: 45 Gy < 20 cc, 35 Gy < 150 cc, 30 Gy < 200 cc. (80))
- ELLER: Tegnes som *intestinal cavity* (den delen av bukhulen tarmen antas å bevege seg innenfor), inneholder både tynn- og tykktarm, men ikke blære, uterus, prostata, vesikler, mesorektum. Det er likevel ulike måter å tegne dette på, og det er viktig å være konsekvent og bruke doserestriksjon knyttet opp mot aktuell inntegningsmåte. I henhold til DeFoe tegnes *intestinal cavity* fra 1,5 cm over PTV ned til rektosigmoidovergangen. Anteroposteriort fra fremre bukvegg til bakerste del av bakerste tarmavsnitt. Lateralt fra mest laterale tarmvegg til tarmvegg. Veiledende doserestriksjon ved denne inntegningsmåten: V30 < 310cc, V40 < 70cc (81).

Det er ofte vanskelig å holde seg innenfor disse doserestriksjonene, spesielt hos kvinner som kan ha mye tynntarm beliggende nede i bekkenet og ved N3 sykdom (82). Man må da forsøke å få dosen til tynntarm så lav som praktisk mulig samtidig som man har akseptabel dose til PTV. Disse pasientene har en økt risiko for tynntarmstoksitet og må vurderes for tettere oppfølging i stråleperioden.

Andre risikoorganer, doserestriksjoner:

- *Caput femoris*, D2 < 52 Gy (risiko for caput-nekrose).
- *Blære*, D mean < 45 Gy.
- *Genitalia*, så lavt som mulig.
- *Beinmarg*, så lavt som mulig.

5.4 Strålebehandlingsteknikker

5.4.1 Bakgrunn

Strålebehandling ved analcancer er kompleks på grunn av varierende størrelse og form på målvolum og nærhet til risikoorganer som ofte får en stor stråledose ved konvensjonell radioterapi. Bruk av *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) og *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT) gir mulighet for høyere doser til tumor samtidig som en kan minimere dose til omgivende normalvev (83). Dosimetristudier viser at IMRT gir like god dekning til PTV som konvensjonell behandling, samtidig som en får signifikant dosereduksjon til friskt vev. Kliniske studier viser at bruk av IMRT kan redusere akutte og seine bivirkninger, spesielt i tynntarm og hud (84), men også i genitalia og blære, samt hematologisk toksisitet (71;85). Større randomiserte studier som sammenligner IMRT og konvensjonell strålebehandling ved analcancer finnes ikke. Imidlertid tar stadig flere sentra i bruk IMRT/VMAT-teknikk som standard ved strålebehandling av analcancer. Bruk av IMRT/VMAT gir mer konformal dosefordeling og brattere dosegradient som teoretisk kan gi økt risiko for lokoregionalt residiv (pga. *geographical miss*). Dette setter store krav til presisjon i hele stråleterapikjeden, ikke minst til målvoluminntegning og billedstyring (IGRT).

Så langt ser det ut til at IMRT gir minst like gode resultater mht. overlevelse og lokal kontroll som konvensjonell behandling (86), men dette må følges tett.

5.4.2 IMRT- og VMAT-teknikker

Mens man ved tradisjonell planlegging gjør en manuell optimalisering, bruker man ved IMRT- og VMAT-teknikk invers planlegging for å finne den optimale dosefordelingen. For IMRT må dose-volum-kravene uttrykkes eksplisitt. Dette innebærer at en både angir målsettingen for dosen til ett eller flere målvolum og akseptable dosegrenser for kritiske organ. Gjennom en trinnvis prosess søker planleggingsprogrammet etter intensitetsfordelinger i strålefeltene som gir best mulig dosefordeling og som oppfyller alle dosevolumkravene. VMAT-teknikk reduserer i tillegg gjennomsnittlig behandlingstid per fraksjon betraktelig sammenlignet med IMRT fordi behandlingsapparatet roterer rundt pasienten samtidig som strålingen er på. Behandlingen optimeres i doseplan-programmet basert på CT-bilder og tilhørende inntegninger av patologiske strukturer og risikoorganer. Doseplan-programmet regner ut hvordan behandlingsapparatet skal rotere, hvordan *Multi Leaf Collimator* (MLC) skal bevege seg og hvordan doseraten skal variere. Det kan også være aktuelt å rotere behandlingsapparatet to ganger rundt pasienten for å tilpasse dosen optimalt. Med dette oppnår man mer homogen dosefordeling, redusert bestrålt volum med høye doser og redusert dose til risikoorgan, noe som gjør at akutt toksisitet kan reduseres samtidig som behandlingseffekten kan opprettholdes. Alternativt kan det gi mulighet for doseeskalerer.

5.4.3 Simultan integrert boost (SIB) eller sekvensiell behandling

Tradisjonelt har man først behandlet det større elektive målvolumet, og deretter det mindre boostvolumet. Med bruk av SIB kan man behandle flere målvolum samtidig og gi ulike doser til de ulike målvolumer per fraksjon. En større dose kan gis til tumor og patologiske lymfeknuter og samtidig beholdes en lavere dose til risikovolumer. Med SIB planlegges og behandles boostvolumet i en og samme plan. Dette gir bedre utnytting av IMRT-planen ved at en får optimalisert alle dosebidragene. SIB gir bedre dosefordeling og er mer effektivt mht. tidsbruk både ved planlegging og behandling.

Anbefalinger

Strålebehandling bør gis med IMRT- eller VMAT-teknikk, eventuelt som konvensjonell 3D-stråleterapi (3DCRT) (evidensgrad C).

5.5 Plateepitelkarsinom i rectum

Plateepitelkarsinom i rectum er en sjelden tilstand. Det er rapport rundt 100 tilfeller i litteraturen som enkelttilfeller eller små serier. Det er likevel viktig å være klar over tilstanden da den dukker opp sporadisk.

Histopatologisk kan plateepitelkarsinomet være iblandet adenokarsinomkomponenter eller andre undergrupper av plateepitelkomponenter som dermoid etc. Definisjonen av de anatomiske landemerker er noe uklar, men begrepet benyttes om en entitet som ikke strekker seg ned i analkanalen, og der det er et intervall med sylinderepitel mellom analkanalen og nedre kant av plateepitelkarsinomet i rectum. En må forsikre seg om at tumor ikke er en metastase fra annet utgangspunkt og at det ikke er karsinom i en fistel til hud/anus og lignende. Diagnostikk gjøres etter vanlige retningslinjer, med klinisk undersøkelse, endoskopi, MR og CT. Det er uklart om en skal bruke TNM-klassifiseringen for rectum- eller analcancer.

Behandlingen er oftest både kjemoradioterapi og kirurgi. En bruker gjerne stråledoser og kjemoterapi som ved analcancer (87;88). Behandlingsrespons vurderes etter 6 uker og etter 3 måneder, som ved analcancer. Det har vært vanlig å gjøre reseksjonskirurgi (89). Kirurgien følger prinsippene som for endetarmskreft. Imidlertid synes patologisk komplett respons (ypCR) i større grad å være tilstede ved denne entiteten og noen mener derfor at dersom klinisk komplett respons oppnås (cCR), kan kirurgi forbeholdes som salvage behandling (90-92). Behandlingen av plateepitelkarsinom i rectum må individualiseres og baseres på tilgjengelig litteratur og diskusjon i MDT.

Anbefalinger

Plateepitelkarsinom i rectum kan behandles med kjemoradioterapi som ved analcancer, ofte etterfulgt av kirurgi som ved rectumcancer (evidensgrad D)

5.6 Akutte bivirkninger

Strålebehandling mot bekkenet gir ofte bivirkninger. Graden er relatert til stråledose, fraksjonering og bestrålt volum. Komorbiditet og livsstil har betydning. Faktorer som spiller negativt inn er hypertensjon, diabetes, HIV, inflammatorisk tarmsykdom, bindevevssykdommer og røyking. Samtidig kjemoterapi øker risikoen. Overgang til IMRT/VMAT har redusert forekomst og grad av bivirkninger, men behandlingen kan påvirke livskvaliteten i betydelig grad (93). Akutte bivirkninger oppstår underveis eller like i etterkant av behandlingen. De vanligste er dermatitt, enteritt/proktitt, cystitt og slimhinneskader i genitalia hos kvinner. Seneffekter oppstår vanligvis flere måneder – opptil år – etter behandling og omtales senere. Forebygging og god behandling av akutte bivirkninger bidrar til å forebygge seneffekter etter strålebehandling.

Stråleskader på tarm og urinblære kan til en viss grad forebygges ved at blæren er delvis fylt under strålebehandlingen. En del av blære og tynttarm blir derved "løftet" ut av strålefeltet. Det anbefales for eksempel at man later vannet 60 minutter før behandling og deretter drikker 300 ml (to glass) vann og ikke later vannet før strålebehandlingen er gjennomført.

RTOG/EORTC-skalaen (94) kan brukes for observasjon og objektiv gradering av både akutt og sen toksisitet, og bør brukes som beslutningsgrunnlag for å iverksette tiltak og behandling. Ved grad-3-toksitet må det fortløpende vurderes om behandlingen (midlertidig) må avbrytes. Dersom det utvikles grad 4-toksitet, avbrytes strålebehandlingen. Om behandlingen skal avbrytes helt eller midlertidig, og om dette i så fall skal kompenseres med ekstra fraksjoner, må vurderes individuelt.

Tabell 2. RTOG/EORTC-skalaen for akutt stråleindusert hudtoksisitet (94).

Grad	Beskrivelse
0	Ingen endring.
1	Svak diffus rødme eller tørr avskalling.
2	Moderat til kraftig rødme. Flekkvis fuktig, lett ødematøs avskalling begrenset til hudfolder.
3	Sammenflytende ødematøs fuktig avskalling ikke begrenset til hudfolder. Stor fare for infeksjon.
4	Sårdannelse, blødning, nekrose. Huden blir svart.

5.6.1 Hud og slimhinner

Alle utvikler en større eller mindre grad av dermatitt. Bestrålt område (perineum/endetarm, genitalia, lysker) bør inspiseres minst ukentlig av stråleterapeut, sykepleier eller lege. Generelle råd som god hygiene, lufting av området, samt å unngå tettsittende klær, gniing og parfymerte produkter, gis pasienter før oppstart. Tiltak ved hudreaksjoner har varierende og til dels manglende dokumentasjon (95;96). De fleste strålesentra har egne sårstellsprosedyrer for håndtering av stråleinduserte hudreaksjoner, og disse bør følges slik at pasientene får enhetlig

behandling, informasjon og råd. Dermatitten kan forverres de første par ukene etter avsluttet behandling, og det må sikres god oppfølging ved hjemreise.

Ved slimhinnereaksjoner i vagina anbefales å følge samme rutiner som ved behandling av gynekologisk kreft ([Strålebehandling og slimhinne-/hudreaksjoner ved gynekologisk kreft](#)). Senere plager på grunn av atrofi og sammenvoksninger kan forebygges ved å holde vagina åpen. Tøying av vagina (dilatering) kan hindre sammenvoksninger når slimhinnene er såre og ligger klistret mot hverandre.

For å unngå vaginale sammenvoksninger, anbefales bruk av dilatator minimum to ganger ukentlig (97;98). Vanligvis anbefales oppstart når den akutte inflammasjonen har roet seg ned, dvs. 2-6 uker etter avsluttet strålebehandling. Andre derimot mener at man bør starte på slutten av behandlingsperioden før tilhelingsprosessen starter og dermed risikoen for sammenvoksninger. Dette gjelder ikke pasienter med kjent innvekst i bakre vaginalvegg på grunn av risiko for perforasjon og fisteldannelse. Pasienten bør fortsette med å bruke dilatator i minst 3–6 måneder etter at behandlingen er avsluttet, men noen har behov for lengre behandling. Dersom kvinnene er seksuelt aktive og ikke har ubehag ved vaginal penetrasjon, kan forebygging med dilatator avsluttes. Søknad om refusjon sendes NAV på skjemaet "Seksualteknisk hjelpemiddel". Det kan for seksuelt aktive være gunstig å gjenoppta samleie så fort som mulig, men mange kvier seg for dette etter en tøff behandlingsperiode. Både dilatering og seksuell aktivitet kan være forbundet med psykologisk stress, og det må brukes skjønn og åpen dialog med den enkelte pasient.

5.6.2 Enteritt og proktitt

Akutte stråleskader på tarm kan medføre smerter, diaré eller forstoppelse, sliming og/eller blødning fra endetarm, plutselig avføringstrang (*urge*), manglende evne til å holde på avføringen (inkontinens) og følelse av ufullstendig tømming. Det viktigste er symptomlindrende behandling, rikelig væskeinntak og eventuelt loperamid (99). Det kan være nødvendig med intravenøs væske, elektrolytttilskudd og ernæring.

5.6.3 Cystitt

I akutfasen er symptomene vanligvis hyppig vannlating, dysuri, blæresmerter og eventuelt hematuri. Det er viktig å avklare om det foreligger bakteriell årsak. Det anbefales å drikke rikelig (2 liter per døgn).

5.6.4 Hematologiske og andre bivirkninger

Benmargstoksitet forekommer pga. kjemoterapi og strålebehandling mot bekkenkjelettet. Nyrefunksjon og ernæringstilstand kan påvirkes med påfølgende kreatininstigning og fall i albumin. Hematologi, kreatinin og albumin bør kontrolleres ukentlig, og vekt kontrolleres.

Ved grad 3-toksisitet må det fortløpende vurderes om behandlingen (midlertidig) må avbrytes. Dersom det utvikles grad 4-toksisitet, avbrytes strålebehandlingen. Om behandlingen skal avbrytes helt eller midlertidig, og om dette i så fall skal kompenseres med ekstra fraksjoner, må vurderes individuelt.

Anbefalinger

Bestrålt område (perineum/endetarm, genitalia, lysker) bør inspiseres minst ukentlig under behandlingen (evidensgrad D).

RTOG/EORTC-skalaen brukes for observasjon og gradering av akutt og sen toksisitet, og som beslutningsgrunnlag for å iverksette tiltak og behandling (evidensgrad D).

Drikkeprosedyre for halvfull blære anbefales for å redusere risiko for blære- og tynntarmstoksisitet (evidensgrad D).

Bruk av vaginaldilatator anbefales for å unngå sammenvoksninger i vagina (evidensgrad C).

5.7 Responseevaluering – de første kontroller etter strålebehandling

Hensikten med responseevaluering er å avklare om tumor er i komplett remisjon, eller om det foreligger resttumor som inneholder eller sannsynligvis inneholder malignitet. Ved vedvarende resttumor skal pasienten vurderes for kirurgi.

4-6 uker etter strålebehandlingen gjøres en klinisk undersøkelse av onkolog (ev. supplert med MR hvis klinisk vurdering er vanskelig) for vurdering av tumorrespons og bivirkninger av strålebehandlingen. Hensikten er i hovedsak å kontrollere at tumor er i tilbakegang. Ved progresjon (sjelden) tas pasienten opp på MDT-møte for å vurdere kirurgi. Ved respons gjøres ny kontroll om 6 uker (det vil se 3 måneder etter avsluttet strålebehandling).

3 måneder (12 uker) etter avsluttet strålebehandling gjøres responseevaluering: Klinisk undersøkelse inkludert rektaleksplorasjon og palpasjon av lysker, anoskopi, MR bekken, og CT eventuelt PET/CT.

Dersom det ikke er komplett remisjon ved 3 md., bør pasienten diskuteres i MDT. Noen pasienter vil være aktuelle å vurdere for kirurgi på dette tidspunkt, mens andre vil det være aktuelt å observere lengre dersom man ser at resttumor fortsatt er i tilbakegang. De kan følges med ny klinisk og MR-kontroll; ved god respons for eksempel etter 3 md., ved dårlig respons hyppigere oppfølging for eksempel etter 6–8 uker. Ved vedvarende resttumor bør man tilstrebe at diagnosen bekreftes med biopsi. Ved resttumor uten bekreftet malignitet og som ikke progredierer, må nødvendige undersøkelser gjentas. Tumor med persisterende sårdannelse i analkanalen er sterk indikasjon for kirurgi.

Dersom det tilkommer progresjon etter en responsperiode, må kirurgi vurderes selv om man ikke får bekreftet malignitet ved gjentatte og flere biopsier.

Ved komplett remisjon skal pasienten følge anbefalt [kontrollopplegg \(se kapittel om kontroll\)](#).

Anbefalinger

Klinisk vurdering av respons gjøres etter 4-6 uker (evidensgrad D)

Fullstendig responsevaluering med klinisk undersøkelse og adekvat billeddiagnostikk gjøres etter 3 måneder (evidensgrad C).

Ved partiell respons vurderes ytterligere observasjon eller kirurgi etter diskusjon i MDT (evidensgrad D).

6. KIRURGI VED RESTTUMOR ELLER LOKALT RESIDIV

6.1 Lokal behandlingssvikt (vedvarende resttumor eller lokalt tilbakefall)

Etter primærbehandling får en ofte komplett klinisk respons, det vil si at det ikke er gjenværende tumor å finne ved klinisk eller radiologisk undersøkelse. I noen tilfeller vil det likevel senere tilkomme tumorvekst på nytt. Malignitet har da vært til stede hele tiden på tross av klinisk komplett respons.

Noen ganger går ikke tumor fullstendig tilbake. Radiologisk eller klinisk påvist restforandringer kan enten innholde malignitet eller ikke. Dette kan være vanskelig å avdekke. En lokal ulcerasjon gir mistanke om pågående sykdom, men endelig histologi er nødvendig. Tumor kan også progrediere under eller etter behandlingen.

Det er ikke grunnlag for å skille de ulike tilstandene, som alle er en form for lokal behandlingssvikt, fra hverandre da de alle krever samme vurdering knyttet til vurdering av omfattende kirurgi.

De fleste randomiserte studier har vurdert klinisk respons 6–12 uker etter fullført kjemoradioterapi, men mange mener man kan/bør vente til 3–6 måneder etter strålebehandling.

Mye tyder på at aktiv kontroll for å oppdage lokal behandlingssvikt øker andel av pasienter som diagnostiseres tidlig, og som dermed er mulig å operere med radikalt siktemål med salvage-kirurgi. Vanligvis angis lokal behandlingssvikt til 20–25 % av behandlede pasienter innenfor en treårsperiode (100;101).

6.2 Salvage-kirurgi

6.2.1 Utredning før kirurgi

Pasienter med lokal behandlingssvikt skal vurderes for salvage-kirurgi med abdominoperineal eksisjon (rektumamputasjon). En bør sikre seg biopsi av tumor og utrede pasienten med tanke på operabilitet og resektabilitet. MR av bekkenet skal gjøres, og en må utelukke fjernspredning

ved CT og FDG-PET/CT. Ved metastaser i lyskene som er operable, er salvage-kirurgi aktuelt. Ved annen fjernmetastasering kan kirurgi i enkelte tilfeller vurderes, men nytten knyttet til overlevelse er ikke klarlagt.

CT er også viktig for å vurdere karanatomi dersom plastikk-kirurgi blir aktuelt – noe det ofte er. En bør derfor sørge for at kar i lysken og sidegrenene til musculus rectus abdominis (arteria epigastrica inferior) er kartlagt for å sikre god sirkulasjon til en musculocutan svinglapp. Pasienten bør gjennomgå en klinisk bekkenundersøkelse preoperativt i dyp sedasjon ved behandlende kirurgisk senter for å planlegge framtidig inngrep. Pasienter med lokoregionalt residiv som ikke har fjernmetastaser og er medisinsk operable, bør vurderes for salvage-kirurgi i et multidisiplinært team med bred erfaring med denne pasientgruppen (101;102).

6.2.2 Lokal kirurgi

Noen få pasienter kan behandles med lokal reseksjon av residivet, kanskje særlig hvis tumor sitter i bløtvev og er mobil. Dette er imidlertid sjelden tilfelle. Residiv av små perianale, tidligere lokalt kirurgisk behandlede svulster, kan reeksideres med vide marginer.

6.2.3 Radikal salvage-kirurgi

Radikal eller utvidet rektumamputasjon (APR) er nødvendig hvis sykdommen ikke er begrenset til tarmrøret eller endetarmsåpningen. Tumor har en tendens til å vokse spikulerende ut i omgivende vev slik at marginen mot omgivende organer eller strukturer er truet eller invadert. Det er også fare for innvekst i lokale kar og lymfebaner. Slike utvidede operasjoner må utføres som *en bloc*-reseksjoner der en må tilstrebe å oppnå gode marginer til alt svulstvev som mistenkes på grunnlag av MR-undersøkelsen. En vil tilstrebe å resesere stråleforandret og fibrotisk vev i tillegg. Hos kvinner er det ofte nødvendig å ta med bakre vaginalvegg. Det er også ofte nødvendig med vide reseksjoner i perineum, og eventuelt også av bekkenbunnsmuskulatur. Den perineale huden må eksideres vidt. Her skiller kirurgien seg fra tilsvarende kirurgi ved rektumcancer ved at den perineale reseksjonen er mer omfattende. Ved tumorvekst bakover bør reseksjon av os coccygis eller distale sacrum vurderes og må i så fall være en del av *en bloc*-reseksjonen. Det har vist seg gunstig å stoppe disseksjonen fra abdomen mot bekkenbunnen tidligere, og deretter fortsette i et plan utenfor bekkenbunnen nedenfra. En oppnår da et utvidet, sylindrisk preparat med videre marginer mot den truede perifere grensen. En slik sylindrisk reseksjon bør i alle tilfeller gjøres ved store, lavtsittende svulster (T3/T4). Ved primær lukning av perineum er forsinket tilheling vanlig (40–70 %) (101).

6.2.4 Plastisk-kirurgisk rekonstruksjon

Salvage-kirurgi etterlater en stor defekt i perineum, bekkenbunn og bekkenhule. For å dekke defekten, lette vevstilheling og redusere faren for bekkenabscesser er det ofte nødvendig med plastisk-kirurgisk rekonstruksjon som del av den kirurgiske prosedyren. Bruk av lapper kan redusere sårtilhelingsproblemer til ned mot 15 %. Oment mobilisering til det lille bekken kan være gunstig.

Det er to former for plastikkirurgisk rekonstruksjon som er mest brukt ved salvage-kirurgi:

1. VRAM-lapp: Vertikal rectus abdominis myokutan lapp. Ved denne teknikken svinges en lapp bestående av rectus abdominis og hud ned i bekkenet. Denne teknikken er spesielt egnet ved større defekter i bekkenet og perianal hud.
2. Gracilis transposisjonslapp: M. gracilis tunneleres opp fra ett, ev. begge lår til perineum og bekken. Denne lappen gir mindre volum, men foretrekkes for eksempel hos pasienter med to stomier (kolostomi og urostomi).

I spesielle situasjoner kan andre teknikker vurderes. For denne behandlingen er omfattende plastikkirurgisk kompetanse nødvendig.

6.2.5 Lyskeglandeltoalette

Ved samtidig lymfeknutemetastase i lyske gjøres et formelt lymfeknutetoalett samtidig med bekkenkirurgien. Dette gjøres også dersom metastase til lymfeknute i lyske er eneste tumormanifestasjon.

6.2.6 Prognose etter salvage-kirurgi

Salvage-kirurgi gir pasienter med lokal behandlingssvikt en sjanse for helbredelse. Fri reseksjonsmargin er den sterkeste prediktor for overlevelse etter salvage-kirurgi. Det er vanlig å angi en lokal sykdomskontrollrate på 50–60 % og en 5-års overlevelse på 40–60 % etter gjennomført salvage-kirurgi (103). En studie fra Manchester viste 3- og 5-års overlevelse for de med lokal behandlingssvikt på henholdsvis 46 % og 29 %, mens overlevelsen i gruppen som fikk salvage-kirurgi, var henholdsvis 55 % og 40 % (102).

6.2.7 Sentralisering

Residiv av analcancer er en sjelden tilstand. Dette sammen med de kirurgiske utfordringene knyttet til omfattende kirurgi, behov for utvidede og radikale reseksjoner samt nødvendig samarbeid med andre kirurgiske disipliner (urologi, plastikkirurgi), taler for en sentralisering av salvage-kirurgien ved analcancer i Norge til avdelinger som utfører større kirurgiske bekkeninngrep som bekkeneksentrasjon.

Anbefalinger

Ved vedvarende resttumor eller lokalt residiv vurderes pasienten for kirurgi etter diskusjon i MDT (evidensgrad B).

Radikal abdominoperineal reseksjon for analcancer skal utføres av et erfarent team med kompetanse i multivisceral kirurgi og rekonstruksjon (evidensgrad C).

7. BEHANDLING AV ELDRE

Eldre pasienter vurderes individuelt på bakgrunn av allmenntilstand, funksjonsnivå og eventuelt komorbiditet. Mange eldre kan behandles etter standard protokoller. Dersom standard kombinasjonsbehandling ikke kan gjennomføres, anbefales generelt at man prioriterer strålebehandling framfor kjemoterapi. En bør forsøke å gi et adekvat strålefelt og adekvate doser.

Ved rimelig god allmenntilstand gis ofte 2 Gy-fraksjoner, og en forsøker å komme opp i en totaldose på 50–58 Gy uten kjemoterapi. Endelig dose vil være avhengig av toleranse.

Ved redusert allmenntilstand og/eller alvorlig komorbiditet vurderes høyere fraksjonsdoser, for eksempel palliativ strålebehandling med 3 Gy x 10–13, der målet er å oppnå best mulig lokal tumorkontroll.

Anbefalinger

Behandlingen individualiseres hos eldre med redusert allmenntilstand eller funksjonsnivå, strålebehandling prioriteres foran kjemoterapi (evidensgrad D).

8. OPPFØLGING OG ETTERKONTROLL ETTER AVSLUTTET KURATIV BEHANDLING

8.1 Innledning

De fleste pasienter som behandles for analcancer i kurativ hensikt kan helbredes. Ifølge en norsk populasjonsbasert studie (33) fikk 18 % lokalt tilbakefall. De fleste tilbakefall (73 %) oppstod lokalt i analkanalen, om lag 23 % i lymfeknutene i lyskere-region og 12 % langs iliacakarene (33). Ca. 13 % av alle tilbakefall er metastaser til andre organer, først og fremst lungene, men også i lever og skjelett.

Det finnes lite eller ingen forskning som systematisk har sett på nytten av kontrollopplegg etter kurativ behandling for analcancer. Oppfølgingsdata fra randomiserte kliniske studier innen onkologisk behandling omhandler i all hovedsak respons på behandlingen som er gitt (EORTC 22861, UKCCCR ACT I, RTOG 98-11) (69;86).

Systematisk oppfølging etter kurativ behandling må ha hovedfokus på lokoregional status og å oppdage et eventuelt lokoregionalt residiv som kan behandles, i tillegg til mulige fjernmetastaser. Kontrollene bør også ha fokus på symptomer og funksjonsendringer relatert til eventuelle senfølger av behandlingen slik at pasienten kan få nødvendige råd og behandling. Kjemoradioterapi kan medføre en rekke negative seneffekter med konsekvenser for funksjon (sfinkter, rektum, blære, seksualfunksjon) og dermed livskvalitet (104;105).

Det er publisert ulike retningslinjer på ekspertnivå (evidensgrad 4), i hovedsak fra UK (49), USA (50) og Canada (106). I Norge har man hittil praktisert retningslinjer formulert av KVIST- gruppen i samarbeid med NGICG. Anbefalingene i det foreliggende handlingsprogrammet støtter seg i hovedsak på bakgrunnsinformasjon fra relevant litteratur, ekspertanbefalinger og øvrige internasjonale retningslinjer.

8.2 Utforming av kontrollopplegget – etter endelig responsevaluering

Kontrollopplegget etter komplett remisjon tar hensyn til utbredelse av sykdom ved diagnosetidspunktet. Risiko for tilbakefall er mindre, og i hovedsak begrenset til lokoregionalt område ved lokalisert sykdom, dvs. T1–2N0. Ved T3–4N0 og ved T1–4N+ er det både høyere risiko for lokalt tilbakefall i bekkenet og for metastaser til andre organer (34). Kontrollene etter T1–2N0-sykdom retter seg derfor mot lokoregional status, mens det hos pasienter med T3–4N0- og T1–4N+-sykdom også omfatter andre organer, først og fremst lunger og lever. Gjennomføring av kontrollopplegget forutsetter at pasientens alder og allmenntilstand tillater eventuell behandling av residiv. Regelmessig kontroll av blodprøver inngår **ikke** i kontrollene. Kontrollene bør gjennomføres hos spesialist i onkologi eller gastrokirurgi ved avdeling med tilstrekkelig kompetanse og erfaring med pasientgruppen.

8.2.1 Lokoregional status

Undersøkelse av lokoregional status skal gjennomføres hos alle pasienter uansett T- eller N-stadium ved diagnose.

- Klinisk undersøkelse av bekken og perineum med inspeksjon av perianalt område og digital eksplorasjon av analkanal, eventuelt anoskopi, palpasjon av inguinale lymfeknutestasjoner.
- Lav terskel for biopsi ved mistanke om residiv, enten stansebiopsi, tru-cut eller kirurgisk biopsi; om nødvendig i regional/generell anestesi.
- Biopsi er spesielt viktig ved oppfølging av premaligne tilstander/anal intraepitelial neoplasi ([se kapittel 2](#)).

8.2.2 Bildediagnostikk

Det er lite dokumentasjon for nytten av regelmessig kontroll med bildediagnostikk, en har lagt til grunn anbefalinger fra USA og Canada. Bildediagnostikk er kun aktuelt rutinemessig for pasienter med stadium T3–4 og T1–4N+ ved diagnosetidspunkt med hensyn til residiv dypt i bekkenet og fjernmetastaser. Det kan være aktuelt å kontrollere enkelte pasienter med T1-2 svulster også med billediagnostikk.

Bekkenresidiv

MR bekken for å oppdage residiv anbefales i 3 år for følgende pasientgrupper (34):

- Tumorstørrelse > 5cm (T3–4)
- Pasienter med positive lymfeknuder (N+) uansett T-stadium
- Pasienter som er operert for residual tumor/inkomplett respons

Fjernmetastaser

Bilediagnostikk for fjernmetastaser anbefales for pasienter med stadium T3-4N0 og T1-4N+ i form av CT lunger, lever og bakre bukvegg med kontrast. FDG-PET/CT vurderes for enkelte pasienter.

8.2.3 Kontrollopplegg

Tabell 3. Skjema for kontrollopplegg etter komplett klinisk remisjon etter primærbehandling.

Undersøkelse (md.)	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Klinisk kontroll ^{1,2}	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
MR bekken ³		•		•		•		•				
CT thorax/abd. ³		•		•		•		•				

¹ Tidspunkt etter komplett remisjon. Vurder tettere eller lengre oppfølging ved usikkerhet om residiv eller symptomgivende seneffekter.

² Klinisk kontroll inkluderer vurdering og ev. behandling av seneffekter.

³ Kun for pasienter med lokalavansert sykdom, T3–4 eller N+.

Enkelte pasienter kan ha smerter ved undersøkelsen, det gjelder særlig de som har noe grad av analstenose og dersom man forserer anorektal eksplorasjon eller bruker for grove skop. De aller fleste av disse tolererer greit undersøkelse med tynt, fleksibelt skop, og det er sjelden man trenger sedasjon for å gjennomføre adekvat undersøkelse.

Ved symptomer fra analområdet må oppfølgingen tilpasses individuelt.

8.2.4 Opplæring av pasient og pårørende

Det er viktig å ta opp med pasient og pårørende at kontrollopplegget retter seg mot de mest vanlige stedene der tilbakefall opptrer. Disse kan imidlertid også komme mellom kontrollene (intervallresidiv) slik at pasienten må ta kontakt ved suspekke plager.

8.2.5 Registrering av data mht. systematisk oppfølging

Det foreligger ingen relevant litteratur som omhandler systematisk oppfølging av pasienter med analcancer. I Norge ligger det til rette å fremskaffe denne kunnskapen ved hjelp av en prospektiv registrering – ideelt sett innenfor kvalitetsregister i Kreftregisteret ved hjelp av passende pasientrapporterte resultatmål.

Anbefalinger

Pasienter som kan gjennomgå evt behandling av tilbakefall bør kontrolleres i 5 år etter oppnådd komplett remisjon.

Ved T1–2N0 er det kun klinisk kontroll.

Ved T3–T4 eller N+ er det tillegg av CT thorax/abdomen og MR bekken de første årene.

Seneffekter må kartlegges og eventuelt behandles.

8.3 Seneffekter etter behandling

Problemer knyttet til seksualitet, endret avføringsmønster i form av diare, "urge" og inkontinens samt smerter og stivhet i bekkenregionen medfører at en god del pasienter opplever redusert livskvalitet etter strålebehandling for analcancer (104). Slike seneffekter kan oppstå etter noen måneder, men også flere år etter behandling.

8.3.1 Tarmfunksjon

De vanligste plagene etter gjennomgått kjemoradioterapi er relatert til tømningsfunksjonen av rektum og inkontinensproblemer for avføring og luft. *Urgency* og fragmentert og ufullstendig defekasjon er vanlig, i tillegg til hudproblemer og kløe på grunn av fuktighet perianalt og lekkasje av avføring. Etter behandling for analcancer oppgir 43 % av norske pasienter problemer med inkontinens for avføring, sammenlignet med 5 % i normalbefolkningen (105). En del pasienter får blødning fra tarmslimhinnen som kan gi jernmangelanemi.

Tilpassing av avføringskonsistens er et viktig tiltak. Kostråd, spesialfiber basert på loppefrø (eks. Vi-Siblin®, Lunelax®) og stoppende medikamenter som loperamid anbefales. Blødningsproktitt kan være selvbegrensende og gå spontant tilbake etter noen år. Ved blødning kan sukralfatklyster (Antepsin 2 g x 2), metronidazol i 4 uker eller formalinbehandling være god behandling for enkelte (107). Pasienter med betydelige plager bør henvises til gastrokirurg med kompetanse innen bekkenbunnsproblemer. Kolostomi kan vurderes når konservative tiltak ikke gir tilfredsstillende resultater. En må det første året etter behandling være oppmerksom på perforasjonsfare ved endoskopi av stråleskadet tarm, og også fare for fistulering ved biopsi, spesielt fra fremre rektum (107).

8.3.2 Genitalia og seksualitet

Vaginale plager er vanskelig å unngå etter stråling mot bekkenet. Vagina blir mindre elastisk og ofte kortere, slimhinnene i vulva blir tynnere og kan lett blø. Det kan oppstå sammenvoksninger i øvre del av vagina. Dette medfører smerter ved samleie, nedsatt lystfølelse og det kan også være problematisk for vannlating og ved senere gynekologiske undersøkelser (108). Ved vedvarende problemer kan det vurderes spalting av synekier eller blokkering av vagina i narkose. Som nevnt under avsnittet om håndtering av akutte bivirkninger, er bruk av dilatator viktig for å redusere disse plagene forårsaket av sammenvoksninger. Bruk av dilatator starter vanligvis 2–4 uker etter strålebehandlingen og bør vedvare så lenge det er behov, for mange vil det si opptil 1 år eller lengre (109).

Redusert østrogennivå på grunn av stråleindusert menopause forsterker problemet. Alle fertile kvinner må regne med å komme i menopause og bli infertile fordi ovariene ligger i strålefeltet (eggstokkene tåler ikke mer enn cirka 14 Gy). Kvinner som var premenopausale før behandling bør ha systemisk østrogenbehandling. Lokalbehandling med østrogen og/eller glidemiddel kan gis i tillegg (108).

Erekttil dysfunksjon hos menn er vanlig i etterkant av behandlingen (104). Testosteronnivået kan reduseres pga. stråling mot testiklene. Tretthet, energiløshet, svettetendens, samt nedsatt yteevne, muskelkraft, libido og seksuell funksjon er symptomer som kan forekomme ved hypogonadisme. Ved symptomer på testosteronmangel bør testosteronnivået kontrolleres. Ved unormale målinger og symptomer vurderes henvisning til endokrinolog. Det er høy risiko for sterilitet dersom begge testiklene har fått en stråledose > 2 Gy. Før oppstart av stråleterapi bør aktuelle menn tilbys nedfrysning av spermier i sædbank.

Kronisk proktitt og endret lukkemuskelfunksjon (stenose) kan påvirke muligheten for analsex. Dette kan spesielt være et problem for menn som har sex med menn.

8.3.3 Blærefunksjon

Urinblære og urinrør ligger tett inntil strålefeltet og kan ikke skånes helt. Resultatet kan bli en "stiv" og lite elastisk blære som kan gi hyppig vannlatingstrang, smerte og en følelse av mangelfull tømming av blæren. Urinrørets lukkemekanisme blir dårlig av samme grunn, og i tillegg kan slimhinnen atrofiere. Stråleskaden resulterer ofte i hemorragisk cystitt, gjerne flere år etter behandling. Stråleindusert cystitt er en eksklusjonsdiagnose der infeksøs eller malign årsak må utelukkes. Ved milde grader (1–2) er økt væskeinntak viktig, ofte i kombinasjon med antikolinergika. Ved alvorligere grader (3–4) kan det bli nødvendig å fjerne koagler ved cystoskopi eller utføre blæreskylling (110).

8.3.4 Hyperbar oksygenbehandling

Hyperbar oksygenbehandling i trykkammer kan vurderes hos utvalgte pasienter med store plager (110;111). Det foreligger ikke god dokumentasjon for nytten av behandlingen (112). Haukeland universitetssjukehus har landsfunksjon for planlagt trykkammerbehandling.

8.3.5 Annet

I tillegg til smerter i endetarms- og seteregion kan mikrofrakturer oppstå pga. strålebehandlingen og medføre smerter i bekkenet. Det er usikkert om dette bør behandles med bisfosfonater, men ved lav beintetthet eller andre risikofaktorer for brudd er dette anbefalt (113).

Langtidsoverlevende har økt angstnivå og utfordringer med rolleforståelse sammenlignet med personer som ikke er behandlet for analkreft (104). Seneffekter kan gi betydelig redusert livskvalitet som også påvirker psykisk helse. Det anbefales derfor vurdering av psykisk helsetilstand ved kontroller.

Det kan være økt risiko for annen HPV-indusert cancer. Oppfølging med tanke på for eksempel cervix-cancer bør vurderes.

Anbefalinger

Ved stråleindusert kolitt/proktitt anbefales kostråd og avføringsregulerende midler som fiberprodukter og loperamid (evidensgrad C).

Kolostomi kan vurderes når konservative tiltak ikke gir tilfredsstillende resultater (evidensgrad D).

Premenopausale kvinner bør vurderes for systemisk østrogenbehandling ved stråleindusert menopause (evidensgrad B).

Ved symptomer på testosteronmangel hos menn bør testosteronnivået kontrolleres og eventuell mangel behandles (evidensgrad D).

9. BEHANDLING AV METASTASERENDE SYKDOM

9.1 Kirurgi

Det finnes ikke større studier som har evaluert effekten av metastasekirurgi. Det er aktuelt med kirurgi for lymfeknutemetastaser i lysken dersom ikke lokal kjemoradioterapi har ført fram (114). Ved få metastaser eller enkeltmetastaser kan kirurgi vurderes. Større lever- og lungekirurgi er ikke evaluert mht. til overlevelse.

Tumores som gir symptomer, for eksempel fra columna, skjelett og CNS, kan være aktuelle for palliativ kirurgi. Sigmoidostomi kan være aktuelt ved lokalt inoperabel tumor eller residiv.

9.2 Medikamentell behandling

Palliativ kjemoterapi ved ikke-kurabel sykdom har som mål å forlenge levetid, lindre eller forebygge symptomer og opprettholde best mulig livskvalitet. Cisplatin/5-FU regnes som standardbehandling de fleste steder (115). Alternativt kan en vurdere FuMi som førstelinjesbehandling hvis en vil unngå cisplatin pga. nyretoksisitet. Det er nylig publisert serier som viser effekt av karboplatin/paklitaksel (116;117). Det finnes ingen randomiserte fase III-studier som underbygger valg av behandling, men det pågår nå en randomisert internasjonal studie som sammenligner cisplatin/5-FU med karboplatin/paklitaksel (118).

Andrelinje kjemoterapi kan vurderes til selekterte pasienter i god almenntilstand. Små retrospektive studier har vist at ulike regimer basert på docetaksel, irinotekan eller oksaliplatin kan ha effekt både i første- og andrelinjesbehandling (119-121). Effekten av antistoff og tyrosinkinase-hemmere er ikke avklart.

Pasienter bør tilbys deltakelse i kliniske studier der det er mulig.

Anbefalinger

Cisplatin/5-FU benyttes som førstelinjes palliativ kjemoterapi (evidensgrad C).

Andrelinjesbehandling, for eksempel med karboplatin/paklitaksel, kan vurderes hos pasienter i god allmenntilstand (evidensgrad C).

9.3 Strålebehandling

Tumor i det lille bekken – lokalavansert primærtumor eller residiv – kan gi betydelig morbiditet med smerter, fistler, vannlatings- og avføringsproblemer. Det er derfor av stor verdi å oppnå lokal kontroll også dersom pasienten ikke behandles med kurativ intensjon. Ulike palliative stråleregimer kan være aktuelle, ofte benyttes 3 Gy x 10–12.

Palliativ strålebehandling mot andre metastaser, for eksempel skjelettmetastaser, kan være aktuelt.

Anbefaling

Palliativ strålebehandling kan være aktuelt (evidensgrad D).

9.4 Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak)

Det vises til "Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen" (122).

10. PATOLOGI

10.1 Definisjon

Histologisk deles analkanen inn i tre områder. Helt proksimalt finner man sylinderepitel som histologisk ikke kan skilles fra rectumslimhinnen. Deretter følger transformasjonssonen, *Anal Transitional Zone* (ATZ), som karakteriseres av et flerlaget overgangsepitel som kan se ut som plateepitelmetaplasti eller urotel. Den mest distale delen av analkanen består av plateepitelkledt slimhinne uten keratinisering eller adneksale strukturer (26).

Utenfor analkanen er det fortsatt plateepitel, men med hårfollikler og svettekjertler i det underliggende vev. Patologi i dette området klassifiseres under hud og ikke som en del av analkanen.

10.2 Histopatologi

Histologisk kan man ha plateepitelkarsinomer med et vidt spekter av utseende; fra storcellede lyse keratiniserte celler til de småcellede, basaloide variantene. Flere varianter kan forekomme innen en enkelt tumor. WHO anbefaler at man kaller alle for plateepitelkarsinomer, men at man kan legge til en deskriptiv kommentar slik som dominerende celledyrrelse, basaloide uttrykk (ofte høy-risiko HPV positive), keratiniseringen osv. (123). For verrukøse karsinomer (Kjempeondylom, Bauschke-Löwenstein tumor) brukes disse betegnelsene, og ikke plateepitelkarsinomer, ettersom de sjelden viser tegn til invasiv vekst (124) eller lymfeknutemetastaser. Noen av disse inneholder HPV6 eller HPV11.

10.2.1 Forstadier ([se kapittel 2](#))

Kjønnsvorter: Kondyloma accuminata.

Anale intraepiteliale neoplasier.

Høygradige AIN kan progrediere videre til plateepitelkarsinom (125;126).

10.2.2 Plateepitelkarsinom

90 % av tumorene i dette området er plateepitelkarsinomer. Gradering av plateepitelkarsinomer bør ikke gjøres på biopsier ettersom disse ofte ikke er representative for hele tumor. Lavt differensierte karsinomer har generelt dårlig prognose (127).

HPV-tester basert på immunhistokjemi kan benyttes for å påvise onkoproteiner og cellesyklusproteiner som er overuttrykket ved høyrisiko HPV-infeksjon, og kan således fungere som markører for pågående infeksjon. Et slikt onkoprotein er p16, og påvisning av dette proteinet ved immunhistokjemi benyttes i rutinediagnostikk.

Ved påvist plateepitelkarsinom i analkanalen / perianalt bør en undersøke for HPV ved bruk av immunhistokjemisk markør for p16 da dette har prognostisk betydning (3;8;128).

10.2.3 Adenokarsinom

Representerer oftest en nedvekst av adenokarsinom fra rectum. Disse ligger perianalt eller i anorektale fistler og er sjelden utgått fra anale kjertler. Graderes som adenokarsinomer i rektum, og adenomer regnes som et forstadium.

10.2.4 Andre varianter

Basalcellekarsinomer og ekstramammær Paget kan forekomme i analområdet. I tillegg kan man finne papillomer, keratoakantomer, neuroendokrine tumorer (storcellede/småcellede), maligne melanomer, mesenkymale tumorer og lymfomer, men alle disse er sjeldne. Sekundære tumorer kan forekomme med hyppigst utgangspunkt i colon eller rectum.

Fibroepiteliale polypper forekommer ganske ofte, mens inflammatoriske kloakogene polypper kan sees ved mucosale prolaps og hemorroider.

10.2.5 Stråleskader

Strålebehandling av kreft i cervix, prostata eller rectum omfatter også ofte anus. Forandringene kan være akutte eller kroniske. Akutte forandringer sees som ulcerasjoner med nekrose i karvegger, mens kroniske stråleskader gir fibrose og hyperplasi av nervevev.

10.3 Tumorspredning og stadielinndeling

Tumorene bør klassifiseres etter TNM-klassifikasjonen med tanke på tumor, lymfeknuter og metastase (58). Ut fra denne klassifiseringen kan pasientene stadielinndeles med tanke på utbredelse av sykdom (129). Regionale lymfeknuter er perirektale (anorektale, perirektale og laterale sakrale), iliaca interna og inguinale (superficielle og dype femorale). Metastaser til andre lymfeknuter oppfattes som fjernmetastaser (M).

Se tabell for TNM-klassifisering i [kapittel 4, om stadielinndeling](#).

Anbefalinger

Biopsi skal foreligge for å bekrefte diagnosen (evidensgrad C).

Det bør testes for HPV-infeksjon (evidensgrad C).

10.4 Forslag til mal for besvarelse

10.4.1 Biopsier

Angi alltid kirurgens angivelse av lokalisasjon!

10.4.2 Resektater

Preparatets art, tumors lokalisasjon og hoveddiagnose med histologisk type.

ANOREKTALRESEKTAT MED ULCERERENDE TUMOR I ANUS.

MIDDELS HØYT DIFFERENSIERT PLATEEPITELKARSINOM.

Tabell 4. Forslag til mal for beskrivelse av resektat.

Andre funn	Veiledning
Tumors største diameter:	mm
Tumors lokalisasjon:	Øvre del: Kledt med kolorectal epitel Midtre del (transformasjonssonen): Kledt med metaplastisk/varierende epitel Nedre del (analkanalen): Kledt med plateepitel
Dypeste infiltrasjon:	Angi uten eller med infiltrasjon i nærliggende organ (vagina, urethra, urinblære)
Minste avstand til reseksjonsflate:	mm Angi sted
Endereseksjonsrender:	Frie/ikke frie
Antall perirectale lymfeknuter:	Antall hvorav # med tumorvev
Antall iliacale og/eller inguinale lymfeknuter:	Antall hvorav # med tumorvev Angi hvorvidt unilateral eller bilateral
pTNM-klassifisering:	
Annen patologi:	Adenomer, ulcera etc
HPV / p16	Positiv/negativ

Angi klassifisering, feks TNM Classification of Malignant Tumours, 7. utg. (58).

11. PROSESS OG METODE

11.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007-2010) (130) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester § 12-5 (131) fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

De nasjonale faglige retningslinjene inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, diagnosegrupper og brukergrupper. Nasjonale faglige retningslinjer er et virkemiddel for å bidra til at helse- og omsorgstjenestene:

- har god kvalitet
- gjør riktige prioriteringer
- ikke har uønsket variasjon i tjenestetilbudet
- løser samhandlingsutfordringer
- tilbyr helhetlige pasientforløp

Nasjonale faglige retningslinjer gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet. Sentrale fagmiljøer og tjenestemottakere er aktivt involvert i utarbeidelsen.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Helsetjenestens eiere og ledelse har ansvar for tilrettelegging av virksomheten slik at anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer kan følges.

11.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

Helsedirektoratet ønsker i arbeidet med nasjonale retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeid faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere.

I dette retningslinjearbeidet har arbeidsgruppen og Kunnskapssenteret samarbeidet på følgende måte for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

I en tidlig fase av arbeidet har arbeidsgruppen avklart hva retningslinjene skal omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging av analcancer.

Kunnskapssenteret har i samarbeid med arbeidsgruppen gjennomgått nåværende faglige anbefalinger med hensyn til metode og hvilket kunnskapsgrunnlag de er basert på.

Arbeidsgruppen har i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret vurdert hvilke områder det har vært behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapssenteret.

Kunnskapssenteret har identifisert og formidlet kunnskapsbaserte internasjonale retningslinjer og systematiske oversikter til faggruppen, ved søk på følgende nettsteder:

Søk etter retningslinjer:

Guidelines international network: <http://www.g-i-n.net/>

NICE, UK: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=home>

SIGN, Scotland: <http://www.sign.ac.uk/>

AHRQ, US: <http://www.guideline.gov/>

Cancer care Ontario: <http://www.cancercare.on.ca/>

Søk etter systematiske oversikter:

CRD-databasene: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>

Cochrane Library: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html

Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp>

11.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved første utgave av handlingsprogrammet

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009* (132) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av *Sammen mot kreft- Nasjonal Kreftstrategi 2013-2017* (133). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med – og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helsedirektoratet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helsedirektoratet rettet en henvendelse til NGICG og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av legespesialister fra relevante spesialiteter. Alle nødvendige faggrupper skulle være representert og gruppen skulle bestå av fagfolk fra alle helseregioner. Kunnskapssenteret har bistått gruppen med søk og gradering av kunnskapsgrunnlaget.

De regionale helseforetakene (RHF-ene) er gitt mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppens sammensetning. RHF-ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, jf. Oppdragsdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet.

NGICG-CR og NGICG har hatt handlingsprogrammet til vurdering og gitt innspill til arbeidsgruppen før utkast ble sendt til Helsedirektoratet.

Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret ferdigstilte i samarbeid med forfatterne i 2016 et høringsutkast som ble sendt på høring til RHF-ene, Den norske legeforening og Kreftforeningen høsten 2016. Etter høring ble høringsinnspillene gjennomgått av arbeidsgruppen og Helsedirektoratet. Endelig utgave er ferdigstilt og publisert av Helsedirektoratet **XXXX**.

11.3.1 Arbeidsgruppens medlemmer – første utgave

Første utgave av handlingsprogrammet er forfattet av en arbeidsgruppe med følgende medlemmer

Marianne Grønlie Guren, onkologisk avdeling OUS - **Leder av arbeidsgruppen**

Eva Hofslie, onkologisk avdeling, St Olavs hospital HF

Magnar Johansen, onkologisk avdeling, UNN Tromsø

Geir Tollåli, gastromedisinsk avdeling Nordlandssykehuset Bodø

Stein Larsen, gastrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF

Bettina Hanekamp, radiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF

Sonja Steigen, patologisk avdeling UNN Tromsø

Hans Wasmuth, gastrokirurgisk avdeling, St Olavs hospital HF

Hartwig Kørner, kirurgisk avdeling, Stavanger Universitetssjukehus HF

Christine Undseth, Oslo universitetssykehus

Sigrunn Sebjørnsen, Kreftavdelingen Haukeland

Åse Skar, Kunnskapssenteret

11.4 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I denne versjonen av retningslinjen har man i deler av handlingsprogrammet anvendt gradering av evidensnivå (A–D) for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier. Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1a Nivå 1b	A
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2a Nivå 2b	B
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

Kunnskapsgrunnlaget i disse retningslinjene er gradert i henhold til tabellen over. I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert. Hvis selve anbefalingene skal graderes, (for eksempel ved bruk av GRADE-systemet¹, må man, i tillegg til å ha vurdert kunnskapsgrunnlaget, også legge inn en vurdering av både kost-nytte og andre forhold (klinisk erfaring, skjønn, etikk, osv.). Dette er ikke gjort eksplisitt i forbindelse med dette arbeidet, og anbefalingene er derfor ikke gradert.

For å indikere kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene, er det brukt gradering A–D. En anbefaling som er anført med D behøver derfor ikke å være en svakere anbefaling enn en som er anført A, B eller C. Det henspiller kun til kunnskapsgrunnlaget anbefalingen er basert på. I enkelte sammenhenger vil klinisk erfaring og gjeldende praksis være et godt grunnlag for anbefalingen. I andre sammenhenger er det uttrykk for at det ikke finnes tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon for anbefalingen, selv om det hadde vært ønskelig.

¹ (www.gradeworkinggroup.org) - The Grading of Recommendations assessment,

11.5 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet går raskt. Handlingsprogrammet vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres.

I forbindelse med oppdatering oppretter Helsedirektoratet en arbeidsgruppe som skal bistå direktoratet med arbeidet. Arbeidsgruppen består av med fagpersoner oppnevnt av RHF-ene. Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet deltar i arbeidet og bistår med søk og gradering av kunnskapsgrunnlaget. De oppdaterte retningslinjene vil publiseres av direktoratet på helsedirektoratet.no som pdf, og i elektronisk versjon på helsebiblioteket.no

12. REFERANSER

1. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2014 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2015. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2014/cin2014-special_issue.pdf
2. Kræfens Bekæmpelse [nettside]. København: Kræftens Bekæmpelse [oppdert 2016; lest 23. aug 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.cancer.dk/>
3. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Hogdall E, Geertsens PF, Havsteen H. 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(17):1812-7.
4. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, Quiros B, Salmeron J, Shin HR, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. Int J Cancer 2015;136(1):98-107.
5. Gilbert DC, Serup-Hansen E, Linnemann D, Hogdall E, Bailey C, Summers J, et al. Tumour-infiltrating lymphocyte scores effectively stratify outcomes over and above p16 post chemo-radiotherapy in anal cancer. Br J Cancer 2016;114(2):134-7.
6. Bruland O, Fluge O, Immervoll H, Balteskard L, Myklebust M, Skarstein A, et al. Gene expression reveals two distinct groups of anal carcinomas with clinical implications. Br J Cancer 2008;98(7):1264-73.
7. Rodel F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Frank M, Wolff HA, et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. Int J Cancer 2015;136(2):278-88.
8. Meulendijks D, Tomaso NB, Dewit L, Smits PH, Bakker R, van Velthuysen ML, et al. HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. Br J Cancer 2015;112(8):1358-66.
9. Castor M, da Silva HJ, Gondim Martins DB, de Mello RJ. HPV and precancerous lesions of anal canal in women: systematic review. Int J Colorectal Dis 2012;27(3):271-6.
10. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2012;13(5):487-500.
11. Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, Kreimer AR, Engels EA. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. J Natl Cancer Inst 2012;104(20):1591-8.
12. Sunesen KG, Norgaard M, Thorlacius-Ussing O, Laurberg S. Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. Int J Cancer 2010;127(3):675-84.
13. Hemminki K, Liu X, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune disease and subsequent digestive tract cancer by histology. Ann Oncol 2012;23(4):927-33.
14. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. Cancer 2004;101(2):270-80.
15. Humant papillomavirus (HPV), genitale infeksjoner - veileder for helsepersonell. Smittevernveilederen [nettdokument]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdert 21. feb 2016; lest 23. aug 2016]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/humant-papillomavirus-hpv-genitale/>

16. Nilsen E, Alfsten CG, Feiring B, Skjeldestad FE, Steen R, Sæterdal I. Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV): vurdering av effekt av profylaktiske HPV-vaksiner. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2007. Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 5-2007. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/vaksiner-mot-humant-papillomavirus-hpv-vurdering-av-effekt-av-profylaktiske-hpv-vaksiner>
17. HPV og HPV-vaksine [nettside]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 2016; lest 23. aug. 2016]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/vaksine/hpv/>
18. Juvet LK, Sæterdal I, Couto E, Harboe I, Klemp M. Effect of HPV-vaccination of boys. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015. Report from Kunnskapssenteret No 1-2015. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/effekt-av-hpv-vaksinering-av-gutter>
19. The Australian Immunisation Handbook. 10. utg. Canberra: Australian Government, Department of Health; 2015. Tilgjengelig fra: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Wkly Rep 2010;59(20):626-9.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations of the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2011;60(50):1705-8.
22. Committee on Infectious Diseases. HPV vaccine recommendations. 2012;129(3):602-5.
23. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 2006;354(25):2645-54.
24. Lam JU, Rebolj M, Dugue PA, Bonde J, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. J Med Screen 2014;21(1):38-50.
25. HPV-test gir enklere screening mot livmorhalskreft for 9 av 10 kvinner mellom 34 og 69 år [nettdokument]. Oslo: Kreftregisteret [oppdatert 2013; lest 23. aug. 2016]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Nyheter/HPV-test-gir-enklere-screening-mot-livmorhalskreft-for-9-av-10-kvinner-mellom-34-og-69-ar/>
26. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, red. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4. utg. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
27. Macaya A, Munoz-Santos C, Balaguer A, Barbera MJ. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD009244.
28. Alam NN, White DA, Narang SK, Daniels IR, Smart NJ. Systematic review of guidelines for the assessment and management of high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN II/III). Colorectal Dis 2016;18(2):135-46.
29. Pineda CE, Welton ML. Management of anal squamous intraepithelial lesions. Clin Colon Rectal Surg 2009;22(2):94-101.
30. Fox PA, Nathan M, Francis N, Singh N, Weir J, Dixon G, et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. AIDS 2010;24(15):2331-5.
31. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013;14(4):346-53.
32. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, 3rd, Thomas CR, Jr., et al. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). Cancer 2010;116(17):4007-13.
33. Bentzen AG, Guren MG, Wanderas EH, Frykholm G, Tveit KM, Wilsgaard T, et al. Chemoradiotherapy of anal carcinoma: survival and recurrence in an unselected national cohort. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83(2):e173-80.

34. Gunderson LL, Moughan J, Ajani JA, Pedersen JE, Winter KA, Benson AB, 3rd, et al. Anal carcinoma: impact of TN category of disease on survival, disease relapse, and colostomy failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4):638-45.
35. Kochhar R, Plumb AA, Carrington BM, Saunders M. Imaging of anal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(3):W335-44.
36. Koh DM, Dzik-Jurasz A, O'Neill B, Tait D, Husband JE, Brown G. Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation. *Br J Radiol* 2008;81(962):91-8.
37. Roach SC, Hulse PA, Moulding FJ, Wilson R, Carrington BM. Magnetic resonance imaging of anal cancer. *Clin Radiol* 2005;60(10):1111-9.
38. Salerno G, Daniels I, Heald RJ, Brown G, Moran BJ. Management and imaging of low rectal carcinoma. *Surg Oncol* 2004;13(2-3):55-61.
39. Stoker J, Rociu E, Wiersma TG, Lameris JS. Imaging of anorectal disease. *Br J Surg* 2000;87(1):10-27.
40. Goh V, Gollub FK, Liaw J, Wellsted D, Przybytniak I, Padhani AR, et al. Magnetic resonance imaging assessment of squamous cell carcinoma of the anal canal before and after chemoradiation: can MRI predict for eventual clinical outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3):715-21.
41. Parikh J, Shaw A, Grant LA, Schizas AM, Datta V, Williams AB, et al. Anal carcinomas: the role of endoanal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging, response evaluation and follow-up. *Eur Radiol* 2011;21(4):776-85.
42. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169(3):238-42.
43. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003;227(2):371-7.
44. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004;52(1):78-83.
45. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010;254(1):31-46.
46. Magdeburg B, Fried M, Meyenberger C. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging, and follow-up of anal carcinomas. *Endoscopy* 1999;31(5):359-64.
47. Otto SD, Lee L, Buhr HJ, Frericks B, Hocht S, Kroesen AJ. Staging anal cancer: prospective comparison of transanal endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging. *J Gastrointest Surg* 2009;13(7):1292-8.
48. Lund JA, Sundstrom SH, Haaverstad R, Wibe A, Svinsaa M, Myrvold HE. Endoanal ultrasound is of little value in follow-up of anal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 2004;47(6):839-42.
49. Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v87-92.
50. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Anal Carcinoma. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2013.
51. Guidelines for the management of anal cancer. I: Guidelines for the management of colorectal cancer. 3. utg. London: The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland; 2007. s. 68-95. Tilgjengelig fra: <http://www.acpgbi.org.uk/content/uploads/2007-CC-Management-Guidelines.pdf>
52. Bhuva NJ, Glynne-Jones R, Sonoda L, Wong WL, Harrison MK. To PET or not to PET? That is the question. Staging in anal cancer. *Ann Oncol* 2012;23(8):2078-82.
53. Nguyen BT, Joon DL, Khoo V, Quong G, Chao M, Wada M, et al. Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. *Radiother Oncol* 2008;87(3):376-82.
54. Wells IT, Fox BM. PET/CT in anal cancer - is it worth doing? *Clin Radiol* 2012;67(6):535-40.
55. Nasjonal handlingsplan for kreft 2015-2017. Oslo: Helsedirektoratet; 2015. IS-2298. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-handlingsplan-for-kreft-2015-2017>
56. Croke JM, El-Sayed S. Multidisciplinary management of cancer patients: chasing a shadow or real value? An overview of the literature. *Curr Oncol* 2012;19(4):e232-8.
57. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2014;111(3):330-9.

58. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekin C, red. TNM Classification of Malignant Tumours. 7. utg. Chichester: Blackell Publishing Ltd; 2010.
59. Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1984;27(12):763-6.
60. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17(3):354-6.
61. 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(9034):1049-54.
62. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, 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(5):2040-9.
63. Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg* 1997;185(5):494-505.
64. Balamucki CJ, Zlotnicki RA, Rout WR, Newlin HE, Morris CG, Kirwan JM, et al. Squamous cell carcinoma of the anal margin: the university of Florida experience. *Am J Clin Oncol* 2011;34(4):406-10.
65. Hatfield P, Cooper R, Sebag-Montefiore D. Involved-field, low-dose chemoradiotherapy for early-stage anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):419-24.
66. Leon O, Guren M, Hagberg O, Glimelius B, Dahl O, Havsteen H, et al. Anal carcinoma - Survival and recurrence in a large cohort of patients treated according to Nordic guidelines. *Radiother Oncol* 2014;113(3):352-8.
67. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, 3rd, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4344-51.
68. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, 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 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):516-24.
69. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, 3rd, Thomas CR, Jr., et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(16):1914-21.
70. Leon O, Guren MG, Radu C, Gunnlaugsson A, Johnsson A. Phase I study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, mitomycin C and radiotherapy in patients with locally advanced anal cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(18):2740-6.
71. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, Blaszkowsky LS, Hartshorn K, Kwak EL, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):153-8.
72. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, Gollins S, Leslie M, Levine E, et al. EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):119-26.
73. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, van Tinteren H, Beijnen JH, Schellens JH, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014;111(9):1726-33.
74. Thind G, Johal B, Follwell M, Kennecke HF. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014;9:124.
75. Deenen MJ, Dewit L, Boot H, Beijnen JH, Schellens JH, Cats A. Simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy with concomitant capecitabine and mitomycin C for locally advanced anal carcinoma: a phase 1 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):e201-7.

76. Hodges JC, Das P, Eng C, Reish AG, Beddar AS, Delclos ME, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of squamous cell anal cancer with para-aortic nodal involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):791-4.
77. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):824-30.
78. Ng M, Leong T, Chander S, Chu J, Kneebone A, Carroll S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):1455-62.
79. Taylor A, Rockall AG, Reznick RH, Powell ME. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1604-12.
80. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappen J, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):27-33.
81. DeFoe SG, Kabolizadeh P, Heron DE, Beriwal S. Dosimetric parameters predictive of acute gastrointestinal toxicity in patients with anal carcinoma treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy. *Oncology* 2013;85(1):1-7.
82. Brown E, Cray A, Haworth A, Chander S, Lin R, Subramanian B, et al. Dose planning objectives in anal canal cancer IMRT: the TROG ANROTAT experience. *Journal of medical radiation sciences* 2015;62(2):99-107.
83. Franco P, Arcadipane F, Ragona R, Mistrangelo M, Cassoni P, Munoz F, et al. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) in the combined modality treatment of anal cancer patients. *Br J Radiol* 2016;Feb 17:20160832. [Epub ahead of print].
84. Chuong MD, Freilich JM, Hoffe SE, Fulp W, Weber JM, Almhanna K, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Gastrointest Cancer Res* 2013;6(2):39-45.
85. DeFoe SG, Beriwal S, Jones H, Rakfal S, Heron DE, Kabolizadeh P, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal carcinoma--clinical outcomes in a large National Cancer Institute-designated integrated cancer centre network. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(6):424-31.
86. Dasgupta T, Rothenstein D, Chou JF, Zhang Z, Wright JL, Saltz LB, et al. Intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy in the treatment of anal squamous cell carcinoma: a propensity score analysis. *Radiother Oncol* 2013;107(2):189-94.
87. Jeong BG, Kim DY, Kim SY. Concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the rectum. *Hepatogastroenterology* 2013;60(123):512-6.
88. Musio D, De Felice F, Manfredi S, Balducci M, Meldolesi E, Gravina GL, et al. Squamous cell carcinoma of the rectum: The treatment paradigm. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(8):1054-8.
89. Dyson T, Draganov PV. Squamous cell cancer of the rectum. *World J Gastroenterol* 2009;15(35):4380-6.
90. Guerra GR, Kong CH, Warrier SK, Lynch AC, Heriot AG, Ngan SY. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: An update and implications for treatment. *World J Gastrointest Surg* 2016;8(3):252-65.
91. Peron J, Bylicki O, Laude C, Martel-Lafay I, Carrie C, Racadot S. Nonoperative management of squamous-cell carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2015;58(1):60-4.
92. Sturgeon JD, Crane CH, Krishnan S, Minsky BD, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Definitive Chemoradiation for Squamous Cell Carcinoma of the Rectum. *Am J Clin Oncol* 2014.
93. Han K, Cummings BJ, Lindsay P, Skliarenko J, Craig T, Le LW, et al. Prospective evaluation of acute toxicity and quality of life after IMRT and concurrent chemotherapy for anal canal and perianal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(3):587-94.
94. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-6.

95. Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantzotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2014;14:53.
96. Kumar S, Juresic E, Barton M, Shafiq J. Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54(3):264-79.
97. Bahng AY, Dagan A, Bruner DW, Lin LL. Determination of prognostic factors for vaginal mucosal toxicity associated with intravaginal high-dose rate brachytherapy in patients with endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):667-73.
98. International Clinical Guideline Group. International guidelines on vaginal dilation after pelvic radiotherapy. Woodstock, UK: Owen Mumford; 2012. Tilgjengelig fra: <http://www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/Inter-Best-Practice-Guide-Vaginal-Dilators-July-2012.pdf>
99. Muehlbauer PM, Thorpe D, Davis A, Drabot R, Rawlings BL, Kiker E. Putting evidence into practice: evidence-based interventions to prevent, manage, and treat chemotherapy- and radiotherapy-induced diarrhea. *Clin J Oncol Nurs* 2009;13(3):336-41.
100. Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol* 2004;5(3):149-57.
101. Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF, O'Dwyer ST. Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg* 2005;92(5):605-14.
102. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 2002;89(11):1425-9.
103. Renehan AG, O'Dwyer ST. Management of local disease relapse. *Colorectal Dis* 2011;13 Suppl 1:44-52.
104. Bentzen AG, Balteskard L, Wanderas EH, Frykholm G, Wilsgaard T, Dahl O, et al. Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors. *Acta Oncol* 2013;52(4):736-44.
105. Bentzen AG, Guren MG, Vonen B, Wanderas EH, Frykholm G, Wilsgaard T, et al. Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: long-term results of a national cohort. *Radiother Oncol* 2013;108(1):55-60.
106. Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team. Anal canal cancer. Alberta: Alberta health Services; 2013. Clinical practice guideline GI-001 version 4. Tilgjengelig fra: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi001-anal-canal.pdf>
107. Vanneste BG, Van De Voorde L, de Ridder RJ, Van Limbergen EJ, Lambin P, van Lin EN. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(10):1293-303.
108. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med* 2013;10 Suppl 1:53-64.
109. Miles T. International Guidelines on Vaginal Dilation after Pelvic Radiotherapy. Brook Hill, Woodstock, Oxon: Owen Mumford Ltd; 2012. Tilgjengelig fra: <http://www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/Inter-Best-Practice-Guide-Vaginal-Dilators-July-2012.pdf>
110. Liem X, Saad F, Delouya G. A Practical Approach to the Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Drugs* 2015;75(13):1471-82.
111. Tahir AR, Westhuyzen J, Dass J, Collins MK, Webb R, Hewitt S, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic radiation-induced tissue injuries: Australasia's largest study. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11(1):68-77.
112. Glover M, Smerdon GR, Andreyev HJ, Benton BE, Bothma P, Firth O, et al. Hyperbaric oxygen for patients with chronic bowel dysfunction after pelvic radiotherapy (HOT2): a randomised, double-blind, sham-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(2):224-33.
113. Higham CE, Faithfull S. Bone Health and Pelvic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27(11):668-78.
114. Akbari RP, Paty PB, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, Minsky BD, et al. Oncologic outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus initially managed with combined modality therapy. *Dis Colon Rectum* 2004;47(7):1136-44.
115. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, et al. [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer* 1999;86(10):861-5.

116. Eng C, Chang GJ, You YN, Das P, Rodriguez-Bigas M, Xing Y, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget* 2014;5(22):11133-42.
117. Kim R, Byer J, Fulp WJ, Mahipal A, Dinwoodie W, Shibata D. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology* 2014;87(2):125-32.
118. Bogaerts J, Sydes MR, Keat N, McConnell A, Benson A, Ho A, et al. Clinical trial designs for rare diseases: studies developed and discussed by the International Rare Cancers Initiative. *Eur J Cancer* 2015;51(3):271-81.
119. Cacheux W, Lievre A, De La Rochefordiere A, Dieumegard B, Cvitkovic F, Labib A, et al. Chemotherapy in the treatment of anal canal carcinoma. *Dig Liver Dis* 2012;44(10):803-11.
120. Lim F, Glynne-Jones R. Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2011;37(7):520-32.
121. Spithoff K, Cummings B, Jonker D, Biagi JJ. Chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the anal canal: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26(8):473-87.
122. Aass N, Haugne DF, Rosland JH, HJordhøy M, Dønnem T, Knudsen AK. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. 5. utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2015. IS-2285. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen>
123. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, Stewart AK, Ko CY, Halverson A. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum* 2009;52(4):624-31.
124. Longacre TA, Kong CS, Welton ML. Diagnostic problems in anal pathology. *Adv Anat Pathol* 2008;15(5):263-78.
125. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005;92(9):1133-6.
126. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006;76(8):715-7.
127. Goldman S, Auer G, Erhardt K, Seligson U. Prognostic significance of clinical stage, histologic grade, and nuclear DNA content in squamous-cell carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum* 1987;30(6):444-8.
128. Gilbert DC, Williams A, Allan K, Stokoe J, Jackson T, Linsdall S, et al. p16INK4A, p53, EGFR expression and KRAS mutation status in squamous cell cancers of the anus: correlation with outcomes following chemo-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2013;109(1):146-51.
129. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. American Joint Committee on Cancer. *Ajcc cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual*. 7. utg. New York: Springer 2010.
130. Nasjonal helseplan (2007-2010). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006-2007) kapittel 6. Tilgjengelig fra: http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/Nasjonal_helseplan_Sartrykk.pdf
131. Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester. LOV-2011-06-24-30.
132. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/sykehus/kreftstrategi-2006-2009.pdf>
133. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013-2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/07cd14ff763444a3997de1570b85fad1/kreftstrategien_2013.pdf



Helsedirektoratet

Postadresse: Pb. 7000,
St. Olavs plass, 0130 Oslo
Telefon: +47 810 20 050
Faks: +47 24 16 30 01
E-post: postmottak@helsedir.no

www.helsedirektoratet.no