

Uppföljning av analcancerpatienter i sydöstra Götaland.

En retrospektiv fördjupad journalgenomgång.

Anna Hemer

Master's thesis in Pharmacy

2014

The Pharmacy Program
University of Gothenburg
Sweden

The Sahlgrenska Academy



A 10- year follows up study of anal cancer patients.

**Uppföljning av analcancerpatienter i sydöstra
Götaland.**

**En retrospektiv fördjupad journalgenomgång 10 år
bakåt i tiden.**

Anna Hemer

annahemer@live.se

Supervisor: Prof. Maria Albertsson
LIO

Abstract

Background: Cancer in the anal region is an uncommon form of cancer. The incidence is higher for woman than men, and it's most common in middle age adults. The disease is known as rarely metastatic and the prognosis is quite good. Historically anal carcinoma was treated with surgery and stomia as side effect. Todays treatment is based on chemotherapy and radiotherapy, and mostly of the patients can keep their anal function.

Objective: The aim of the thesis was to study the outcome for patients diagnosed with anal carcinoma from 2003 to 2014 in Östergötlands landsting.

Method: A retrospective journal analysis was made of totally 128 patients from year 2003-2014. Survival related to age of diagnosis, sex, TNM-classification, treatment and compliance of treatment was analysed. Long-term side effects, and quality of life was also documented.

Results: 5 year OS for the cohort is 77 % and DFS 68 %. The prognosis is better for woman than men. 25 % of the patients had relapse and 9 % distant metastasis. Relapse and metastasis was associated with a bad compliance of the treatment. A break in therapy is associated with lower OS. Long-term side effects were reported in 74 % of the patients treated with radiotherapy.

Conclusions: Data confirms the effectiveness of non-surgery as primary treatment method (OS= 77 %, DFS= 68 %). Data shows that the treatment in TNM- stage 1 and 2 needs to be more effective. A possible way to improve outcome is to optimize compliance for the treatment.

Innehållsförteckning

A 10- year follows up study of anal cancer patients.	2
Uppföljning av analcancerpatienter i sydöstra Götaland.	2
En retrospektiv fördjupad journalgenomgång 10 år bakåt i tiden.	2
Anna Hemer	
annahemer@live.se	

Supervisor: Prof. Maria Albertsson

LIO 2

Abstract	3
Innehållsförteckning	4
Populärvetenskaplig sammanfattning	6
Ordlista	7
1. Inledning	8
2. Bakgrund	8
2.1 Epidemiologi och Etiologi	8
Utvecklandet av Anal Intraepitelial Neoplasia (AIN) från HPV	9
2.2 Histologi	9
2.3 Anatomi och TNM- klassificering	9
2.4 Symptom och Diagnostik	10
2.5 Behandling	10
2.5.1 Operation	10
2.5.2 Radioterapi	11
2.5.3 Cytostatika läkemedel	11
2.5.4 Radioterapi vs kemoradioterapi	12
2.5.5 Kemoradioterapi vs operation	12
2.6 Prognos	13
2.7 Livskvalitet	13
3. Syfte	14
4. Metod och material	14
4.1 Patienter	14
4.2 Behandlingsprinciper och uppföljning	15
4.3 End points	15
4.4 Statistik	16
5. Resultat	16
5.1 Ålder, kön och TNM-stadie	16
5.2 Överlevnadsanalyser	17
5.2.1 Ålder, kön och TNM- stadium vs överlevnad	17
5.2.2 Behandling och följsamhet av behandling vs överlevnad	21
5.2.3 Lokalrecidiv och fjärrmetastasering vs överlevnad	23
5.3 Behandling, biverkningar och livskvalitet	24
5.3.1 Lokalrecidiv vs behandling	24

5.3.2 Fjärrmetastasering vs behandling.....	25
5.3.3 Behandlingseffekt	25
5.3.4 Biverkningar	25
5.3.5 Livskvalitet	27
5.4 Symptom vid vårdkontakt samt följsamhet av riktlinjer för multidisciplinär bedömning.....	27
5.4.1 Symptom vid vårdkontakt.....	27
5.4.2 Multidisciplinär bedömning	28
6. Diskussion	28
7. Tack till	32
8. Referenser	32
9. Bilagor	33
Bilaga 1. TNM-klassificering.....	33
Bilaga 2. Cytostatika läkemedel	34
Platinumanaloger.....	34
Antimetaboliter	35
Cytotoxiska antibiotikum.....	36

Populärvetenskaplig sammanfattning

År 2012 diagnostiserades 132 personer med analcancer i Sverige. Sjukdomen är därmed en relativt ovanlig cancerform. Vi har nu gjort en retrospektiv journalgenomgång på patienter diagnostiserade med analcancer i Östergötlands landsting 10 år bakåt i tiden. Syftet med studien är att studera överlevnaden och vilka parametrar som påverkar denna. Vi har även valt att studera behandlingens biverkningsprofil, livskvalitet, symptom vid sjukvårdskontakt samt frekvensen av sambedomning av kirurg och strålläkare.

Denna studie bekräftar effektiviteten av analcancerbehandling med radio och/ eller kemoterapi då vi ser en OS på 77 % och DFS på 68 %. Vi har observerat att en dålig följsamhet av behandlingen ger sämre överlevnad. Det är därför viktigt att man innan påbörjad behandling tar hänsyn till individens förutsättningar så att denna har goda chanser att klara av att genomföra sin behandling. Att patienten bedöms av både kirurg och strålläkare för att besluta om patientens behandlingsplan är därför av stor betydelse för ett lyckat resultat. Det är viktigt att ta hänsyn till patientens ålder och komorbiditet innan behandling påbörjas.

Att endast en patient i kohorten som drabbades av fjärrmetastaser har erhållit cytostatikabehandling utan avbrott eller uppehåll i behandlingen är en intressant observation vi har gjort. Detta belyser vikten av cytostatika som prevention för fjärrmetastaser vid cancersjukdom. Vi ser en sämre OS för patienter där man har gjort ett uppehåll i strålbehandlingen. Det är därför viktigt att ge strålbehandling i en följd.

I kohorten har vi en OS på 81 % i både TNM-stadium 1 och 2 trots att stadium 2 är ett allvarigare tillstånd med en större tumördiameter. Anledningen till att överlevnaden inte skiljer sig mellan stadierna är oklar, men skulle kunna bero på att behandlingen mellan de två grupperna skiljer sig. Stadium 1 patienter behandlas enbart med strålbehandling enligt Nordiska riktlinjer. Stadium 2 patienter behandlas med kombinerad kemoradioterapi i större utsträckning. Studien visar att ytterligare forskning på behandling av de tidiga TNM-stadierna behövs. Kanske skulle överlevnaden kunna öka genom att optimera behandlingsmetoderna för patienter i de tidiga stadierna. En effektiv generell behandling skulle möjligen kunna bidra till detta, alternativt att man optimerar strålbehandlingen med samtidig läkemedelsbehandling (cytostatika alternativt antikroppsbehandling). Detta är något som behöver studeras ytterligare.

Ordlista

OS- Overall survival Hur många som lever vid en viss tidpunkt oberoende av kvarvarande sjukdom och dödsorsak.

CS- Cummulative survival En kumulativ sammanslagning av patienterna som lever vid varje tidpunkt.

DFS- Disease free survival Antalet levande som är sjukdomsfria vid en viss tidpunkt.

CFS- Colostomy free survival Antalet levande som är kolostomifria vid en viss tidpunkt.

AIN- Anal Intraepithelial Neoplasia Cellförändringar som uppstår i epitelceller i eller omkring anus och som har risk att utvecklas till cancer.

Adenocarcinom- Cancer som uppstår i körtelvävnad(adenom).

Småcellig cancer- Cancer som uppstår från endokrina celler.

Fatigue- En upplevelse av extrem trötthet, svaghet, kraftlöshet brist på livslust eller energi efter en cancersjukdom eller onkologisk behandling.

Oral mukositis- En biverkan av cytostatikabehandling där patienten upplever extrem smärta i munhåla/svalg.

Hand- foot syndromet- En biverkan av cytostatika läkemedel som leder till smärta i händer och fötter, de kan svullna, och huden kan flagna.

Stomatit- Inflammation i munnens slemhinna.

1. Inledning

Cancer i analkanalen är en sällsynt form av cancer. År 2012 upptäcktes 132 nya fall av analcancer i Sverige. Sjukdomen drabbar framförallt personer över 50 år. Prevalensen är högre för kvinnor. Incidensen varierar världen över, men har ökat i Europa de senaste decennierna. Ökningen ses framförallt hos kvinnor, ogifta män samt personer som bor i eller nära storstäder. Majoriteten(ca 85 %) av cancer som uppstår i anus är av skivepiteltyp.

Tidigare behandlades cancer i analkanalen uteslutande med rektumamputation, med stomi som biverkan. Idag behandlas analcancer mest effektivt med kemoradioterapi. Att nya behandlingsmetoder och läkemedel har utvecklats har bidragit till en ökad livskvalitet för patienten då stomi i många fall kan undvikas. Analcancer är känd som en cancerform med hög överlevnad som svarar bra på funktionsbevarande behandling (radiokemoterapi) och med låg incidens för fjärrmetastasering. I denna retrospektiva undersökning vill vi undersöka utfallet för patienter med analcancer i sydöstra Götaland med avseende på behandlingsmetod, ålder, kön, livskvalitet samt tumörstadium. Vi vill även undersöka biverkningar till följd av behandlingen, symptom vid kontakt med sjukvård, samt behandlingens följsamhet. Undersökningen inkluderar alla patienter i Östergötlands landsting diagnostiserade från år 2003 till september år 2014 oberoende av histologi, ålder och kön. Alla patienter har fått sin primära behandling utförd på eller delvis utförd i samråd med onkologiska kliniken i Linköping.

2. Bakgrund

2.1 Epidemiologi och Etiologi

Antalet generella cancerfall i Sverige har ökat från år 1970 till år 2012. Att befolkningen blir äldre är en av anledningarna till detta.

Analcancer är en ovanlig cancerform som är en tiondel så vanlig som ändtarmscancer.

År 2012 upptäcktes 132 nya fall av analcancer i Sverige. Av dessa var 86 stycken kvinnor. (1)
Även i övriga delar av Europa samt i Nordamerika är incidensen något högre för kvinnor. Medelåldern vid diagnos är 60-65 år. (2)

Liksom de flesta andra cancerformer finns ingen känd utlösande faktor för analcancer. Däremot har en koppling mellan sexuellt överförbara sjukdomar och analcancer kunnat påvisas i flera studier. (3)

Den viktigaste riskfaktorn för att drabbas av analcancer av skivepiteltyp tros vara infektion med HPV(Humant Papillom Virus). HPV infektion står för 90 % av alla fall av cervixcancer.

HPV 16 är associerat med skivepitelcarcinom i cervix, och HPV 18 verkar vara orsaken till adenocarcinom i cervix. HPV viruset är sexuellt överförbart och evidensen ökar för att detta virus även har en roll i utvecklingen av analcancer, framför allt typ 16 och 18. (4) Kopplingen mellan HPV och analcancer påvisas bland annat i en fall- kontrollstudie utförd i Sverige och Danmark år 1999. I denna studie analyserades vävnadsprover från 388 stycken analcancerpatienter. 88 % av de vävnadsprover som analyserades var infekterade med HPV, varav 73 % av dessa var infekterade med HPV-16. Som kontroll analyserades vävnadsprover från patienter med rektalcancer, alla med negativt utfall för HPV. (3) I USA ser man en ökad incidens för analcancer i takt med att infektioner med HPV ökar. (5) Studier tyder på att ett ökat antal sexpartners leder till en ökad risk. Detta stärker att det finns en koppling mellan analcancer och sexuellt överförbara sjukdomar.

Kroppens immunförsvar utgör ett naturligt skydd för cancer. Immunosuppressiva personer har därför en ökad risk för att drabbas. För personer infekterade med HIV är risken för att drabbas av analcancer dubbel. Risken att drabbas är även högre hos tobaksrökare. (6)

Utvecklandet av Anal Intraepitelial Neoplasia (AIN) från HPV

Delar av analkanalen och cervix har liknande morfologi. HPV kan i analkanalen precis som i cervix skapa neoplasia i dess epitelceller(AIN) som med tiden kan utvecklas till invasiv cancer. (7, 8) HPV viruset skapar neoplasia genom att det påverkar tumörsuppressorgenen p53. P53 är involverat i cellens celledelning. Om cellen har någon defekt beslutar p53 om cellen ska genomgå celledöd. HPV virusets protein E6 och E7 tros hämma p53. Man tros även få en hämning av tumörsuppressorproteinet Rb (retinoblastomprotein). Genom att dessa proteiner inhiberas kan cellen genomgå okontrollerad celledelning.(9, 10)

HPV viruset lyckas undkomma att bli upptäckt av intra cellulära mekanismer genom att binda sitt HPV- DNA till värdcellens kromatin. Genom detta kan HPV viruset leva kvar i sin värdorganism och föröka sig i takt med dess epitelceller. (11)

Idag finns ännu inga data på hur stor andel av de som har blivit infekterade med HPV som utvecklar AIN.

2.2 Histologi

Till analcancer inkluderas tumörer som uppstår i analkanalen samt perianala tumörer i huden inom en radie på 5 cm från analkanalens avslut. Upp emot 85 till 90 % av all analcancer är av skivepiteltyp. Resterande procent utgörs av adenocarcinom, småcellig cancer, melanom, lymfom, sarkom, neuroendokrina tumörer. (12)

2.3 Anatomi och TNM- klassificering

Analkanalen är gastrointestinalkanalens sista del. Den mynnar ut från rektum och är 3-4 cm lång. Från analkanalen sker dränering till främst tre olika lymfkörtelsystem. Analkanalens nedre delar dränerar till ytliga lymfkörtlar i ljumskarna, i mitten av analkanalen sker dränering till inre lymfkörtlar i ilium. I analkanalens övre delar sker dränering till perirektala lymfkörtlar och lymfkörtlar i mesenteriet.

Stadieindelningen för analcancer sker efter TNM- systemet, den sjunde upplagan. *Se bilaga 1.* Klassificeringen baseras på tumörstorlek, invasion av intilliggande strukturer, involvering av lymfkörtlar samt fjärrmetastasering. Systemet är utvecklat av The American Joint Committee of Cancer. (13)

2.4 Symptom och Diagnostik

Rektalblödning är det vanligaste symptomet för analcancer. Rapporter finns på att 45 % av alla patienter som drabbats av analcancer har haft symptom i form av blödning från rektum. Många avvaktar med att söka vårdkontakt då symptomen ofta misstas för hemorrojder. 30 % har rapporterat att de känner av en knöl i analregionen eller att de har problem med klåda. Andra symptom rapporterade i mindre utsträckning är smärta vid defekation, förstörade lymfkörtlar i ljumskar samt ändrade avföringsvanor. Ungefär 20 % uppges vara symptomfria. (5) (14)

Cancer i analkanalen diagnostiseras med hjälp av palpation av analkanal och lymfkörtlar. Med hjälp av dessa metoder får man information om tumörens storlek, lokalisation, graden av fixering till närliggande strukturer samt eventuell spridning till lymfkörtlar i ljumskarna. Diagnos bekräftas därefter med ett biopsiproov från misstänkt tumörvävnad. För att undersöka om någon spridning förekommer används radiologiska metoder. De instrument som främst används idag är ultraljud, MRI, DT och PET-DT. (12)

2.5 Behandling

Generellt går cancerterapi ut på att förstöra cancercellens DNA. Cancercellerna dör i större utsträckning än normala celler på grund av att muterade celler har en minskad förmåga att reparera sig efter en DNA skada. En anledning till detta är att cancercellernas reparationsmekanismer ofta är defekta. En normal cell som utsätts för exempelvis strålning kommer att göra ett uppehåll i sin cellcykel till dess att det skadade DNA:t är reparerat. En cancercell saknar denna förmåga och fortsätter att dela sig trots skador i sitt DNA, vilket efter ett par dagar leder till att cellen dör av skadorna. (15)

Behandlingen för analcancer baseras på den evidens som finns och är individanpassad. Analcancer är en cancerform som är känslig för strålning och kemoterapi och idag behandlas analcancer kurativt med kombinerad radio och/ eller kemoterapi. Fördelen är att ett stort antal av patienterna kan behålla sin anala sfinkterfunktion och därmed undvika stomi.

2.5.1 Operation

Historiskt har analcancer behandlats uteslutande med operation. Fram till 1970 talet var operation Golden Standard för behandlingen av analcancer. Tumörer mindre än 2 cm som inte involverade intilliggande strukturer och som inte hade spridit sig till lymfkörtlar exciderades lokalt. För större tumörer eller tumörer med involvering av intilliggande strukturer utförde man rektumamputation vilket ger permanent kolostomi som biverkan. Vid diagnos av analcancer har 30-60 % lymfatisk spridning. I dessa fall är rektumamputation en otillräcklig terapiform då kirurgen skulle vara väldigt extensiv och ge en försämrad funktion och livskvalitet för patienten. (12) Otillräckligheten av endast rektumamputation vid involvering av lymfkörtlar bekräftas i en retrospektiv studie utförd av Beahr *et al.*(16) Totalt studerades 204 stycken analcancerpatienter med varierande histologi behandlade från år 1950 till år 1970. 134 stycken av dessa patienter hade cancer av skivepiteltyp, varav överlevnaden för 84 stycken av dessa analyserades. Patienterna behandlades med lokal excision av tumören eller rektumamputation. OS efter 5 år för perianala tumörer utan involvering av muskulatur eller lymfkörtlar som exciderades lokalt var 91 %. OS för tumörer med involvering av muskelstrukturer var 58 %. För tumörer med involvering av både muskulatur och lymfkörtlar var OS endast 32 %. (16) Idag rekommenderas behandling med radiokemoterapi framför operation.

Rektumamputation rekommenderas i de fall där tumörfrihet i anus inte uppnås efter behandling med radiokemoterapi eller om ett lokalt recidiv uppstår. (17)

2.5.2 Radioterapi

Strålning kan bestå av fotoner(röntgenstrålning och gammastrålning) eller av partiklar(protoner, neutroner och elektroner). Dessa interagerar direkt eller indirekt med cellen och skapar skador i dess DNA. Den indirekta påverkan sker genom att strålarna interagerar med vatten och fria radikaler bildas, som i sin tur skadar DNA:t. På universitetssjukhuset i Linköping används extern fotonstrålning.

Cellen är olika känslig för strålning beroende på vart i cellcykeln den befinner sig. Celler som befinner sig i sen G1 till tidig S-fas och i G2 eller M-fas är mest känsliga.

En syrefattig miljö har påvisats ge sämre tumörrespons. Detta grundas i att cellen kan reparera sina DNA skador fortare i hypoxisk miljö än i en syrerik miljö, där DNA skadorna är fixerade en längre tid på grund av interaktionen mellan syre och fria radikaler till DNA:t.

Nya radiologiska metoder för att bespara så mycket frisk vävnad som möjligt har utvecklats. Datortomografi planering är numera standard inför strålning av bäckenet vid analcancer. En annan framgångsrik metod är IMRT som lanserades på 1990- talet och är en avancerad form av 3D-planering. En dator används för att skapa strålar som träffar tumörvävnaden med hög precision. IMRT gör det också möjligt att ge olika doser till olika områden i tumören. På detta sätt kan man reducera biverkningarna.

Tidigare valde man ofta att göra ett uppehåll i strålbehandlingen för att minimera förekomsten av akuta biverkningar. Numera avråder man från att göra uppehåll i behandlingen då detta har visats ge en sämre tumörrespons. (18)

Inga randomiserade kontrollerade studier finns som belyser vilken stråldos som ger bäst effekt. Däremot är det kliniskt känt att en dos på minst 45 Gy är nödvändigt för en god behandlingseffekt., som därefter avslutas med en strålboost. (12) *Peiffer et al.* undersökte om en högre strålboost dos(20-25 Gy vs 15 Gy) ökar Colostomi Free Survival. I studiens sågs inga fördelar med att ge en högre dos. (19)

Biverkningar av strålbehandling

Strålbehandling ger upphov till både akuta och kroniska biverkningar. Vanliga akuta biverkningar som uppstår under pågående behandling är trötthet, hudbiverkningar och benmärgssuppression. Kroniska biverkningar är ofta förändrade avföringsvanor, urininkontinens och sexuell dysfunktion(exempelvis sammanväxningar av slidan och potensproblem). Mikrofrakturer i bäckenet förekommer även, dock mer sällan. (17)

2.5.3 Cytostatika läkemedel

Cytostatikaläkemedel angriper cancerceller men har också en förebyggande effekt mot fjärrmetastasering. Ofta ges en kombination av två olika cytostatika läkemedel med olika verkningsmekanismer för att optimera avdödning av cancercellerna. Följande cytostatikum är välanvända vid behandling av analcancer: Cisplatin, Karboplatin, 5-Floururacil och Kapecitabin. *Se bilaga 2.*

2.5.4 Radioterapi vs kemoradioterapi

Kombinerad terapi har jämförts med endast radioterapi i ett flertal studier som alla påvisar att kemoradioterapi har en lägre incidens för kolostomi. Radioterapi som monoterapi används endast för små tumörer eller då kemoterapi är kontraindicerat för patienten. Trots att radioterapi har förespråkats sedan 1940 talet började behandlingsmetoden inte användas förrän tre decennier senare. *Lancet* publicerade år 1996 en artikel på en randomiserad studie utförd av United Kingdom Coordinating Committee of Cancer Research (UKCCR). Studien baserades på 585 analcancer patienter med varierande TNM- stadium. Behandling med enbart radioterapi jämfördes med kombinationsbehandling med radiokemoterapi. Patientgruppen med radioterapi fick en stråldos på 45 Gy i 20 till 22 fraktioner över en fyra- till fem veckors period. Därefter gjordes ett behandlingsavbrott för att analysera tumörens respons på behandlingen. Om en regress på minst 50 % av tumören skett gav man en strålboost på 20- 25 Gy, i annat fall valde man att utföra rektumamputation. Patientgruppen med radiokemoterapi fick samma stråldos som kombinerades med en cykel 5 -FU första veckan, tillsammans med Mitomycin dag 1, samt en cykel med 5-FU sista behandlingsveckan. Även hos denna patientgrupp undersökte man tumörens behandlingsrespons och utvärderade om en strålboost skulle ges eller om rektumamputation var nödvändigt. Studien visade på att patienter som endast behandlas med strålbehandling har en signifikant ökad risk för en lokalt misslyckad behandlingseffekt i form av kvarvarande sjukdom, recidiv eller strålbetingade komplikationer, vilket leder till en ökad risk för operation och stomi som följd (59 % vs. 36 %). I studien fann man även signifikans för en minskad risk för cancerrelaterad dödlighet efter 3 år i patientgruppen som fick kombinerad terapi jämfört med endast radioterapi (61 % vs. 72 %). Man erhöll ingen signifikans för total överlevnad mellan grupperna. (20) En långtidsuppföljning av patienterna gjordes ca 12 år efter att behandling påbörjats som visade att patienterna som hade behandlats med kombinerad terapi hade 25 % mindre frekvens av lokalrecidiv än de patienterna som behandlats med radioterapi. Patienter behandlade med kombinerad terapi hade även 12 % mindre frekvens av cancerrelaterad dödlighet 12 år senare. Dessa data tyder på att kombinerad kemo- radioterapi är mer effektivt än radioterapi även på lång sikt. (21)

Bartelink *et al.* skrev en artikel som visade på fördelarna med kombinerad terapi framför endast radioterapi i en studie utförd av The European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC 22861). (22) 110 patienter randomiserades till antingen radioterapi kombinerad med 5- Fluoruracil och Mitomycin eller endast radioterapi behandling. Tumörens behandlingsrespons utvärderades efter 6 veckor. I de fall där god tumörrespons uppnåtts gavs en strålboost på 15-20 Gy, i annat fall utfördes rektumamputation. Signifikans för en högre respons på behandling erhöles i gruppen med radiokemoterapi jämfört med gruppen med endast radioterapi (80 % vs. 54 %). Patienterna behandlade med kombinerad terapi hade även lägre incidens för stomi 5 år efter behandlingens avslut. Ingen signifikans för total överlevnad erhöles heller i denna studie mellan grupperna. (23)

2.5.5 Kemoradioterapi vs operation

År 1974 publicerade Dr. Nigro från Wayne state University (24) en studie som visade på att behandling med kombinerad radiokemoterapi ger likvärdig överlevnad som operation. Studien baserades enbart på tre stycken patienter. Två av dem behandlades preoperativt med kombinerad kemo- och radioterapi i form av en total stråldos på 30 Gy i kombination med en fyra dagars dos av 5- fluoruracil samt en dos av mitomycin första dagen. Den tredje patienten behandlades med enbart abdominoperineal resektion. De två patienterna behandlade med

kombinationsbehandling opererades därefter, och ingen kvarvarande tumör återfanns i operationsvävnaden i något av fallen. Inte heller i det tredje fallet fann man någon kvarvarande tumörväxt ett år efter att operation utförts.

Sedan Nigro publicerade sina data har flera studier gjorts som bekräftar att kemoradioterapi är en lika effektiv behandlingsmetod som operation.(12) Kombinationen av radioterapi och kemoterapi anses vara den mest effektiva behandlingen idag, och med fördel att patienten kan behålla sin sfinkterfunktion och undvika stomi.

2.6 Prognos

Prognosen för analcancer anses vara god. Studier tyder på att prognosen påverkas av patientens kön och TNM- stadium. Spridning till lymfkörtlar kan ske till perirektala lymfkörtlar och lymfkörtlar i ljumskarna. Den sammanlagda incidensen för spridning till lymfkörtlar är 10-20 %. För T3 och T4 tumörer är incidensen dock 30-60 %. En fjärdedel av patienterna med spridning till lymfkörtlarna beräknas ha bilateral involvering. Analcancer är en cancerform där metastasering är ovanligt och sker i mindre än 10 % av fallen. (12) The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 98-11 analyserade OS, DFS och CFS i en kohort på 644 patienter. DFS efter fem år var högst (66 %) för patienter utan någon lymfkörtel spridning och en tumördiameter < 5 cm. För patienter utan lymfkörtelspridning oavsett tumördiameter var DFS något lägre (64 %) DFS var lägst för patienter med inguinal spridning (35 %). En större tumördiameter visades ge en större risk för rektumamputation och kolostomi. (25)

Att tumörstorlek påverkar prognosen påvisades även i en tidigare studie utförd mellan åren 1983 och 1987 där 79 patienter studerades. OS oberoende av TNM- stadium var i denna undersökning 73 % och DFS efter 3 år var 61 %. (26)

Statistik från USA:s internationella analcancerdatabas mellan åren 1985 till 2000 visar på en överlevnad efter fem år för lokaliserad analcancer på 80 %. Överlevnaden för patienter med spridning till regionala lymfkörtlar var 60 %, och överlevnaden för patienter med fjärrmetastasering var 29 %. (5)

2.7 Livskvalitet

I takt med att behandlingsmetoderna för cancer utvecklas och allt fler överlever en längre tid blir det allt mer intressant att studera livskvaliteten för tidigare behandlade patienter. År 2004 utfördes en studie av British Columbia Cancer Agency i Canada för att undersöka livskvaliteten på 92 stycken analcancerpatienter i medel 5 år efter att de behandlats med kombinerad kemo- radioterapi. Deltagarna i studien fick besvara två frågeformulär(EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-CR38) om hur de upplever sin livskvalitet. Personer som behandlats med kemoradioterapi hade en signifikant högre frekvens av sexuella problem, problem från gastrointestinkanalen, fatigue, insomningsbesvär, illamående och kräkningar samt problem vid defekation och urinering än kontrollgruppen som bestod av friska individer. (27) En liknande studie utfördes på 69 patienter i Tyskland behandlade för analcancer mellan åren 1990 till 2006. Ingen hänsyn togs till hur länge sedan det var som patienterna genomgått behandling. Patienternas resultat från två frågeformulär(EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-CR38) jämfördes med generella data från den tyska befolkningen. Patienter som genomgått behandling hade signifikant en högre frekvens av fatigue, smärtor, andfåddhet,

förstoppning, diarré och insomningsbesvär. Sexuella besvär var vanligt förekommande i patientgruppen. (28)

I en studie från 2008 valde man att studera livskvaliteten två månader efter behandling med radio- kemoterapi. 119 patienter deltog i studien. Patienterna fick besvara frågeformuläret EORTC QLQ-C30 före behandlingsstart, samt två månader efter behandlingens avslut. Därefter jämfördes svaren. Man hittade signifikant högre frekvens av sömnbesvär, sämre aptit och förstoppning samt illamående och kräkningar och lägre emotionellt välmående. (29)

3. Syfte

Projektets syfte var att studera överlevnaden för patienter med analcancer i Östergötlands landsting under åren 2003-2014. Överlevnaden har studerats i relation till parametrar som ålder, kön, TNM-stadie, behandlingsmetod, compliance för behandling, recidiv av sjukdomen och fjärrmetastasering. Akuta och långtidsbiverkningar samt livskvalitet ett år efter avslutad behandling har även följts upp, samt om riktlinjer för multidisciplinär bedömning har följts.

4. Metod och material

4.1 Patienter

Studien utfördes på Linköpings Universitetssjukhus, onkologen. I studien inkluderades alla patienter som behandlats för analcancer från 1 januari år 2003 till 1 september år 2014 i Östergötlands landsting. Totalt var detta 138 stycken. Två stycken av dessa var felklassificerade och hade någon annan tumörsjukdom. För 8 stycken patienter gick inte journalanteckningar att få fram. En retrospektiv fördjupad journalgenomgång genomfördes för kvarvarande 128 patienter. Sjukhusen i Östergötlands landsting införde datajournalssystemet Cosmic år 2008, vilket gjorde att både pappersjournaler och datajournaler granskades. Följande parametrar dokumenterades i en databas: kön, ålder vid diagnosdatum, TNM- stadium, diagnosdatum, uppföljningsdatum, levande/död, dödsorsak, multidisciplinär bedömning av kirurg och strålläkare, förekomst av diabetes eller hjärt-kärlsjukdom vid diagnos, behandlingsmetod, diagnostiska mätmetoder för bestämning av diagnos, diagnostiska utredningar efter behandlingens avslut, compliance för behandling, akuta biverkningar, sena biverkningar, recidiv/ fjärrmetastasering, symptom vid vårdkontakt, livskvalitet ett år efter behandlingens avslut, ärftlighet, palliativ eller kurativ behandling och förekomst av tidigare tumörsjukdom.

Stadieindelning för tumörer skedde utifrån American Joint Committee of Cancers riktlinjer, den sjunde upplagan. *Se bilaga 1.*

Patienterna filterades till tre stycken åldersintervall baserat på då diagnos ställdes: Personer under 50 år, personer mellan 50-70 år och personer över 70 år.

Det datum då slutgiltigt PAD har fastställt analcancer är det datum som har använts som diagnosdatum i studien.

4.2 Behandlingsprinciper och uppföljning

Behandlingen är baserad på nationella riktlinjer för analcancer(NOAC). Från år 2012 har dock vissa redigeringar i framförallt cytostatika regimer gjorts. Man övergick då från 5-Floururacil till Kapecitabin.

Enligt riktlinjer ska alla patienter genomgå sambedömning av både kirurg och strålläkare innan behandling påbörjas.

Idag rekommenderas att patienter som erhåller strålbehandling få sin behandling utan uppehåll i behandlingen om detta är möjligt. En del av patienterna i studien har ett planerat uppehåll i sin behandling baserat på tidigare rekommendationer.

Cytostatikabehandling	Antal patienter	Antal patienter med biverkan av behandling
cisplatin/kapecitabin	14	5
cisplatin/5-FU	29	17
doxurubicin/fosfamid	1	1
karboplatin/xeloda	3	2
cisplatin/taxol	1	0
cisplatin	1	0
karboplatin/5-FU	5	3

Tabell.1 Substansregimer för cytostatikabehandling och antal patienter med erhållen regim. Samma patient kan ha behandlats med mer än en regim.

4.3 End points

Målet var att analysera överlevnaden för patienter med analcancer som huvuddiagnos samt att dokumentera biverkningar, livskvalitet och de symptom patienterna sökte för vid vårdkontakt samt att se om riktlinjer för multidisciplinär bedömning har följts. Begreppen ”disease free survival” och ”overall survival” användes i överlevnadsanalysen.

Biverkningar som uppkom under behandling fram till tre månader efter behandlingens avslut klassificerades som akuta. Biverkningar som uppstod tre månader efter behandlingens avslut och senare klassificeras som sena biverkningar. Patienternas livskvalitet analyserades för friska patienter ett år efter att behandlingen avslutats. 5- års överlevnad analyserades för hela kohorten samt jämfördes mot följande parametrar: ålder, kön, TNM- stadie, lokalrecidiv, fjärrmetastasering, behandlingsmetod och behandlingens följsamhet. Endast cytostatikabehandling och strålbehandling för den primära sjukdomen utreddes. Vid förekomst av lokalrecidiv dokumenterades om rektumamputation utfördes. Strålbehandling och cytostatikabehandling vid recidiverande sjukdom utreddes inte då detta inte är relevant för den totala överlevnaden.

Enbart allvarliga biverkningar dokumenterades för cytostatikabehandling. Till denna kategori inkluderas: emboli/trombos, neuropati, njurpåverkan, hjärtpåverkan, låga vita blodkroppar,

lågt hemoglobin värde, trombocytopeni, infektioner samt hörselpåverkan. Biverkningar som illamående och trötthet dokumenterades inte.

Till lokalrecidiv inkluderas utöver tumörer i analområdet, tumörer som har uppkommit i prostata/urinrör, blåsa, vagina, korsben, bäcken, regionala lymfkörtlar och ljumskar. Tumörer som uppstår utanför dessa regioner har klassificerats som fjärrmetastaser.

4.4 Statistik

Programmet IBM SPSS Statistics 22 användes för framtagning av statistik. En överlevnadsanalys utfördes på materialet för att studera effekten på överlevnad med hjälp av Kaplan Meier metoden. För att testa om signifikanta skillnader mellan överlevnaden och de studerade parametrarna förelåg användes Wilcoxons (Gehan) test.

För beräkningar och diagram har Microsoft Excel 2011 använts.

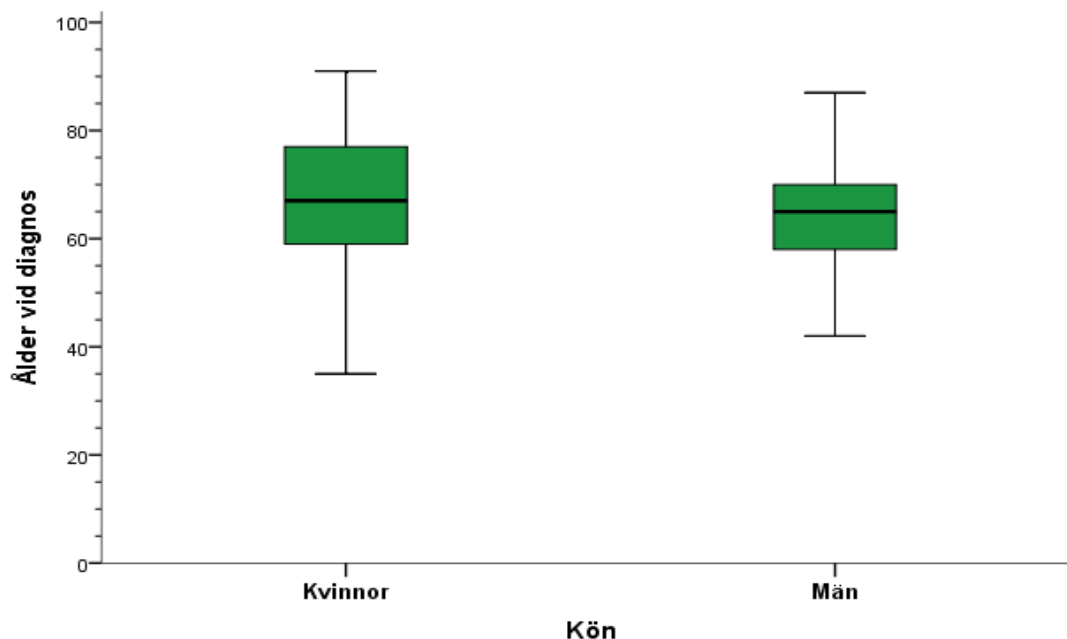
Ett konfidensintervall på 95 % användes i alla analyser, och därav en signifikansnivå på $< 0,05$.

5. Resultat

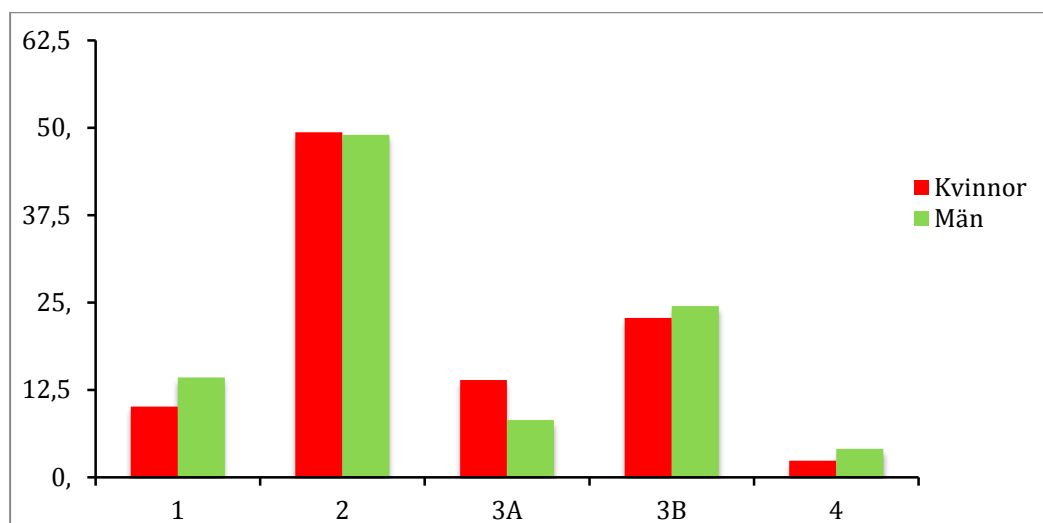
5.1 Ålder, kön och TNM-stadie

Totalt av de 128 patienterna var 79 stycken kvinnor (62 %), och 49 stycken män(38 %).

I kohorten var 10 stycken av patienterna yngre än 50 år, 81 patienter var mellan 50-70 år och 37 patienter diagnostiserades då de var äldre än 70 år. Medelåldern för diagnos var 66 år. Medelåldern var likvärdig för kvinnor och för män(66 år). Även medianåldern var 66 år. Av patienterna klassificerades 11 % till TNM-stadium 1, 49 % till stadium 2, 12 % till stadium 3A, 24 % till stadium 3B och 4 % till stadium 4.



Figur 1. Kvinnor har en högre spridning i ålder än män.



Figur 2. TNM stadium vs kön. Fördelningen i TNM stadium är lika mellan kvinnor och män.

5.2 Överlevnadsanalyser

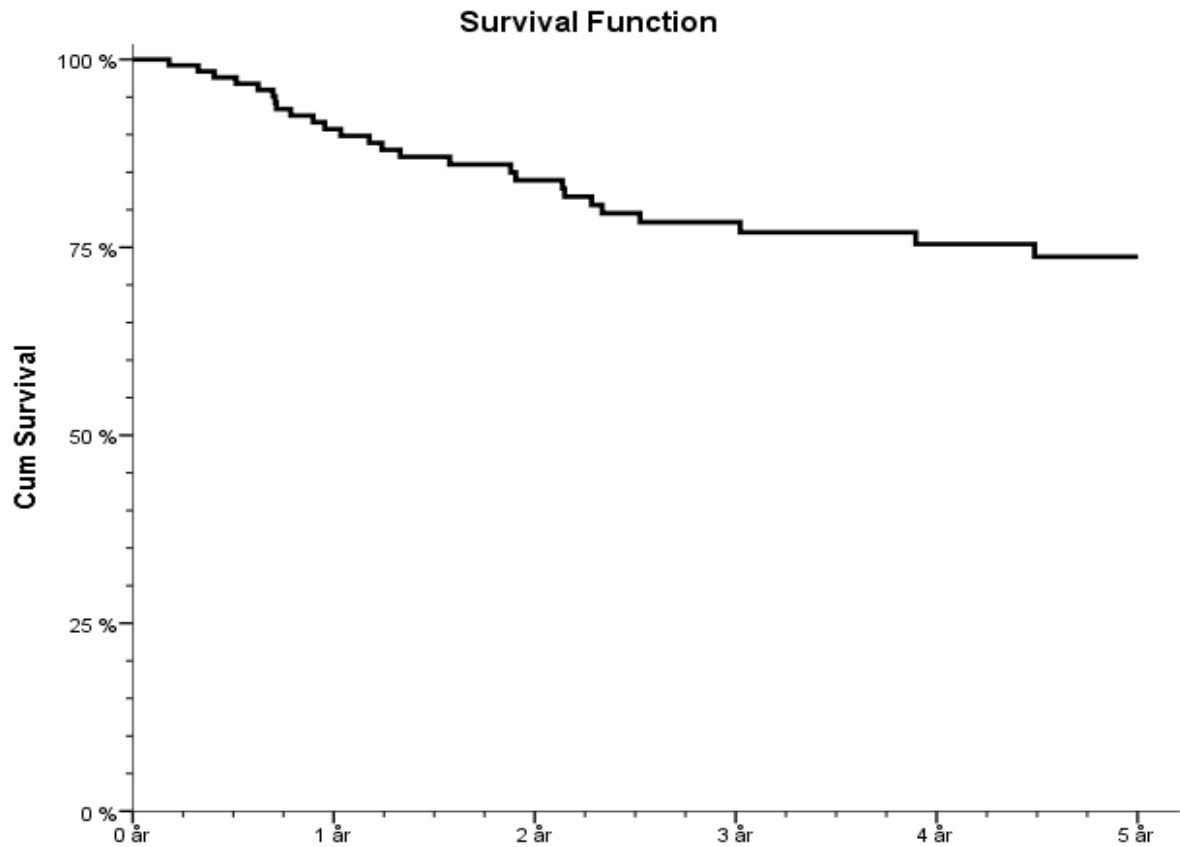
5.2.1 Ålder, kön och TNM- stadium vs överlevnad

Vid studiens avslut levde totalt 91 stycken (71 %) av patienterna, och 37 stycken (29 %) var döda. Av dessa avled 31 stycken (84 %) av sjukdomen, resterande 6 avled av annan orsak. Alla patienter < 50 år som var avlidna avled på grund av sjukdomen, motsvarande siffror var 92 % i gruppen mellan 50- 70 år och 74 % för patienter > 70 år. OS för kohorten var 77 % och DFS var 68 %. *Se figur 3 och 4.*

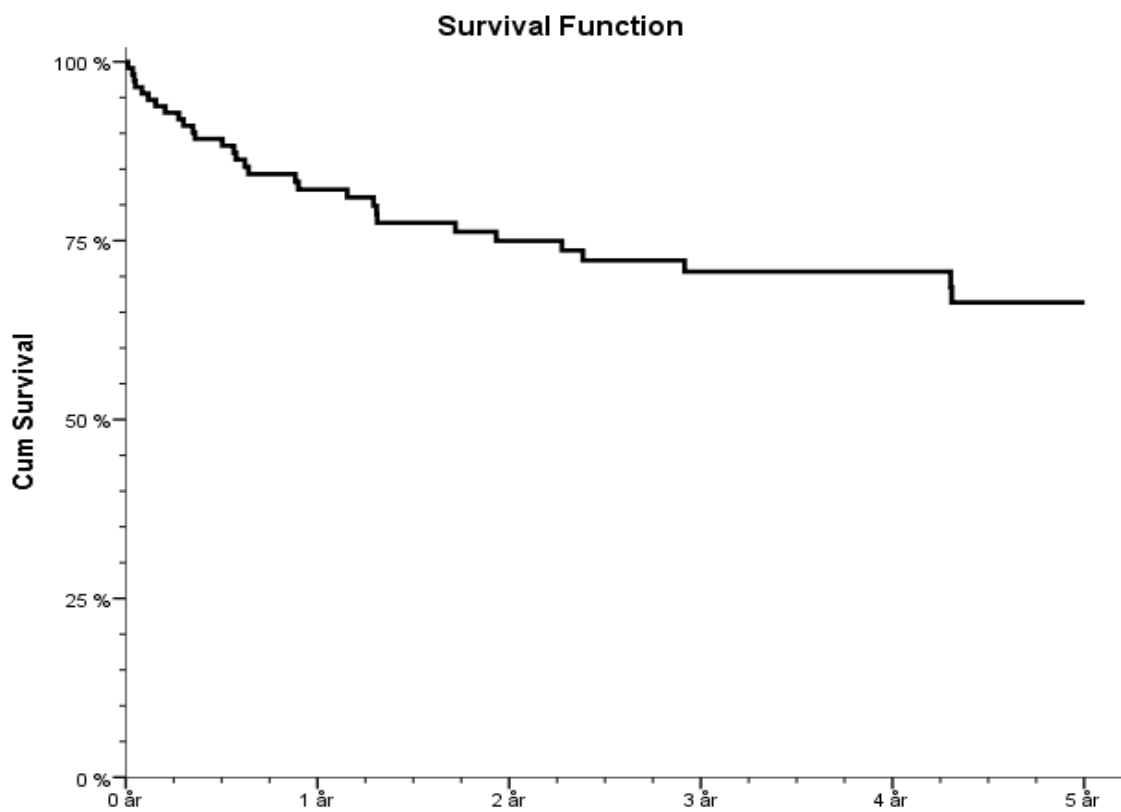
Patienter yngre än 50 år lever signifikant ett fler antal månader (medel=73 månader) än patienter i åldersintervallet 50-70 år (medel=43 månader). För patienter över 70 år är antalet patienter för få och signifikans kan inte prövas. Fem års OS för patienter i de två yngre patientgrupperna är signifikant högre än för den äldre patientgruppen. ($p=0,015$) *Se figur 5.*

5-års överlevnad för kohorten analyserades mot kön. Data visar på en bättre prognos för kvinnor (OS: 77 %, DFS:75 %) jämfört med män (OS 63 %, DFS, 60 %). *Se figur 6.* Mellan könen förelåg inga signifikanta skillnader i OS ($p=0,059$) eller DFS ($p= 0,137$). Kvinnor lever ett fler antal månader (medel=48 månader) jämfört med männen (medel=40 månader).

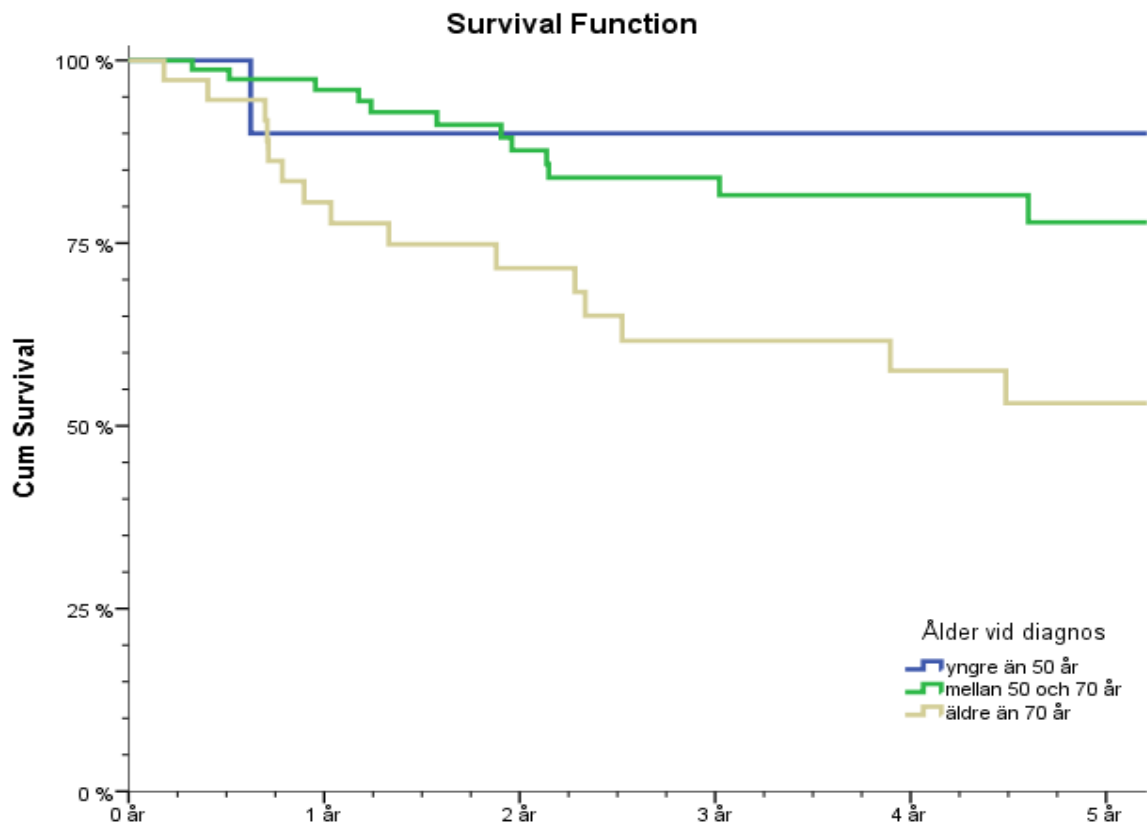
Det finns signifikanta skillnader mellan de olika TNM- stadierna. ($p= 0,002$). I studien har patienter med stadium 1 en 5-årsöverlevnad på 81 %, stadium 2 81 %, stadium 3 A 67 %, stadium 3B 62 % och stadium 4 0 %. *Se figur 8.* Motsvarande siffror för överlevnad i antal månader räknat i medeltal är för stadium 1 48 månader, stadium 2 53 månader, stadium 3A 33 månader, stadium 3B 38 månader och stadium 4 16 månader.



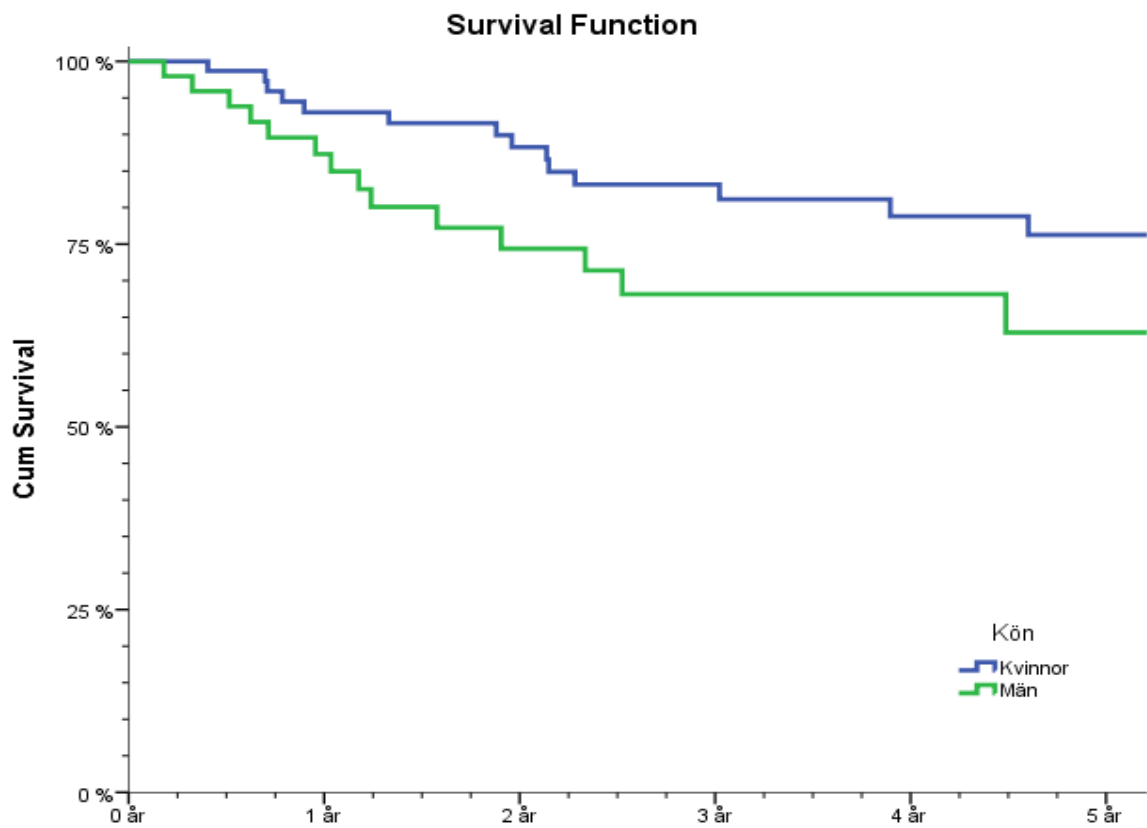
Figur 3. OS för kohorten.



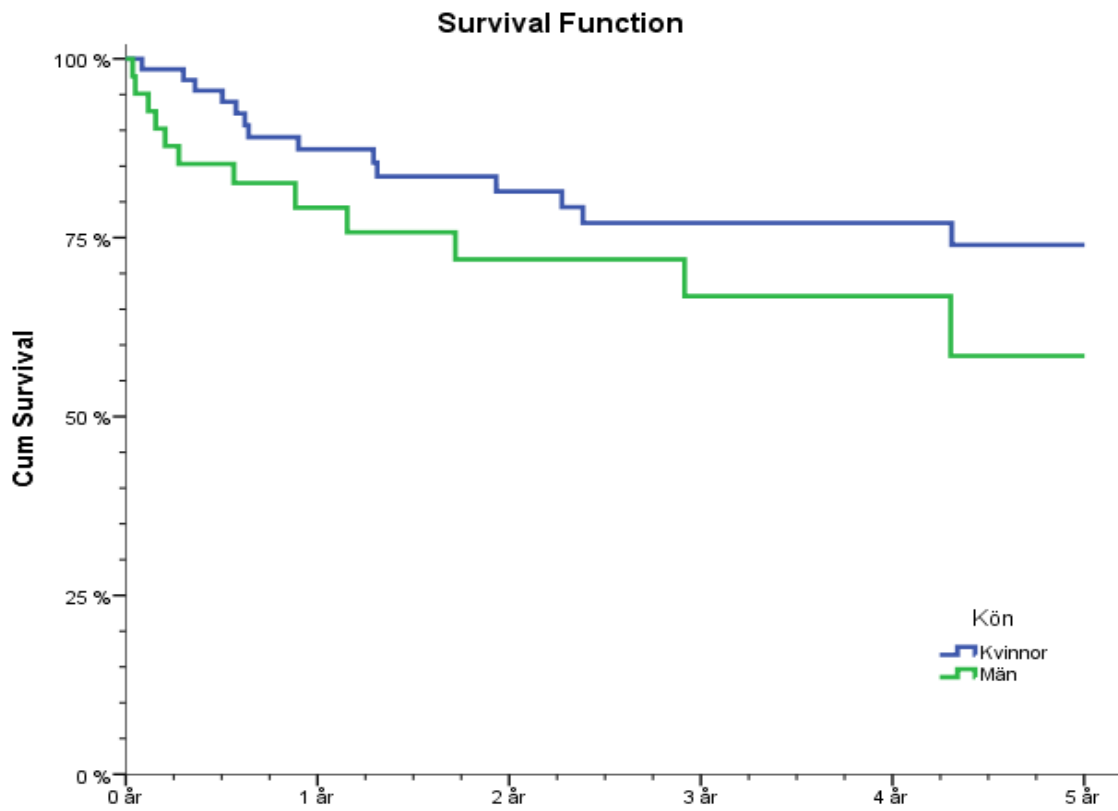
Figur 4. DFS för kohorten.



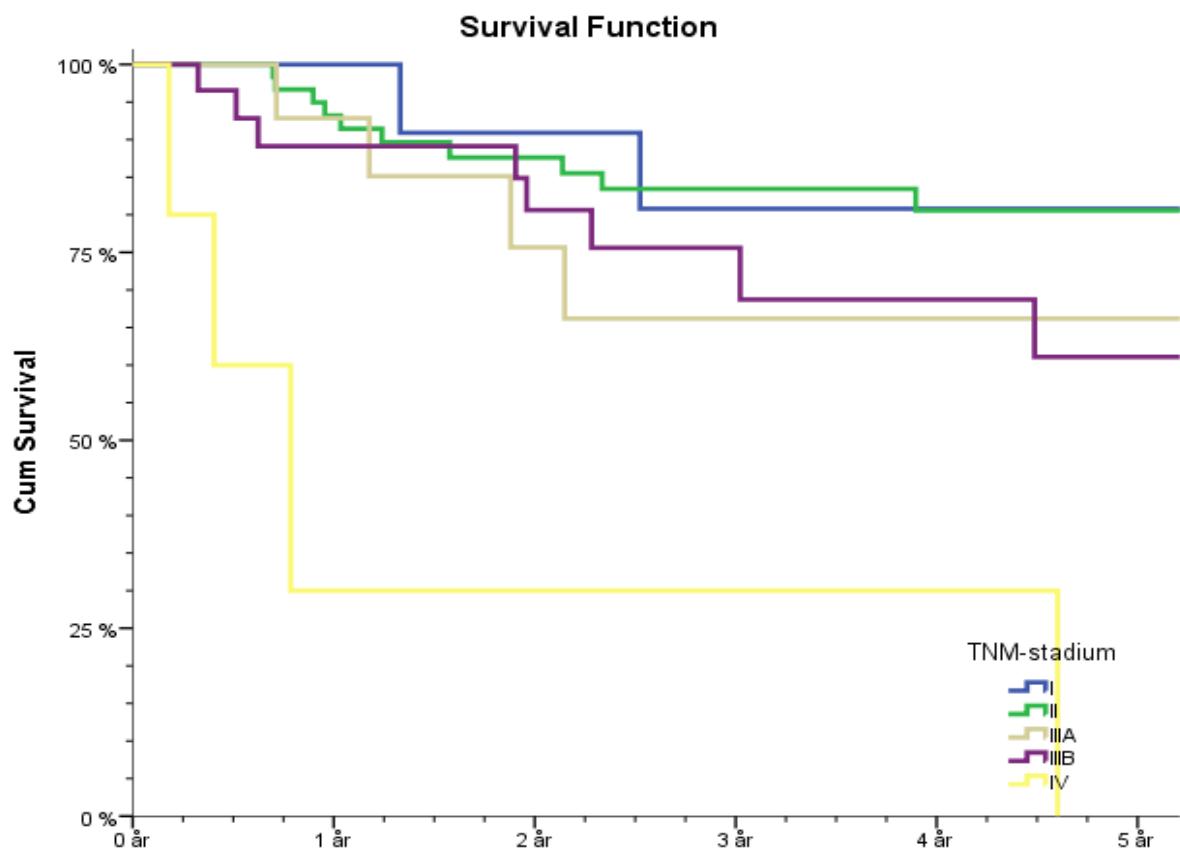
Figur 5. Ålder vid diagnos relaterat till överlevnad.



Figur 6. OS relaterat till kön.



Figur 7. DFS relaterat till kön.



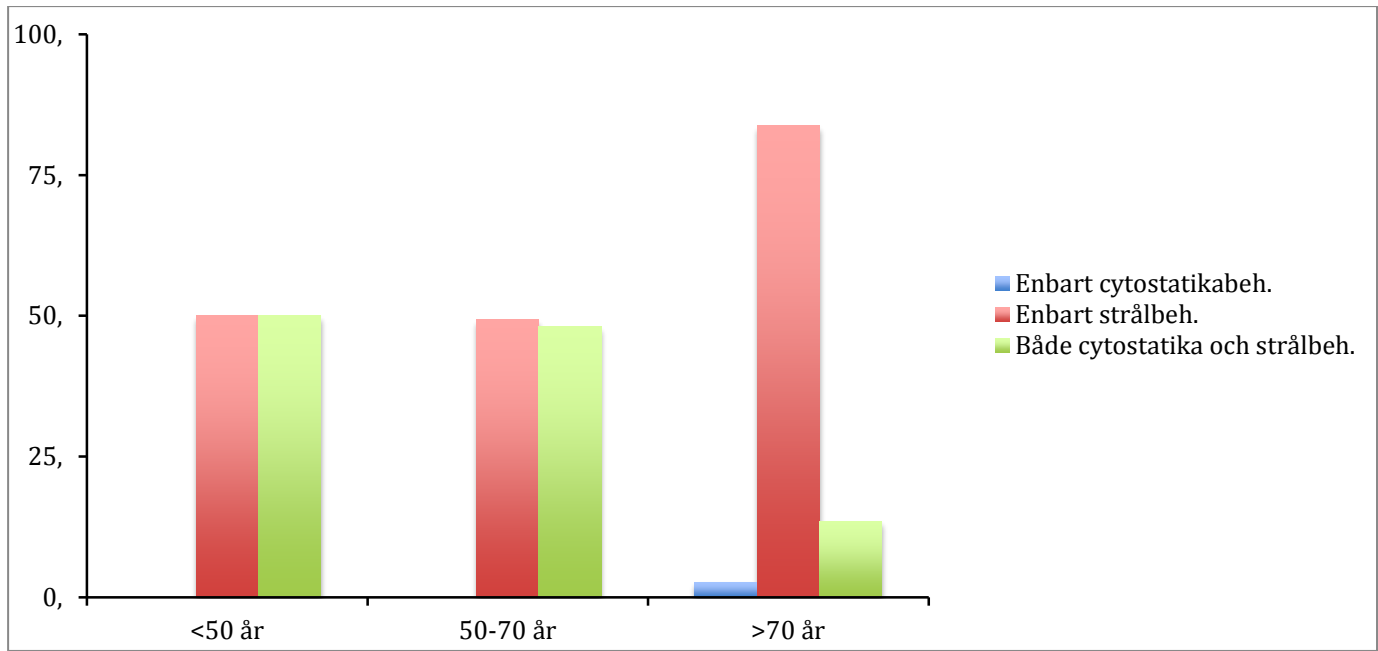
Figur 8. OS relaterat till TNM- stadium.

5.2.2 Behandling och följsamhet av behandling vs överlevnad

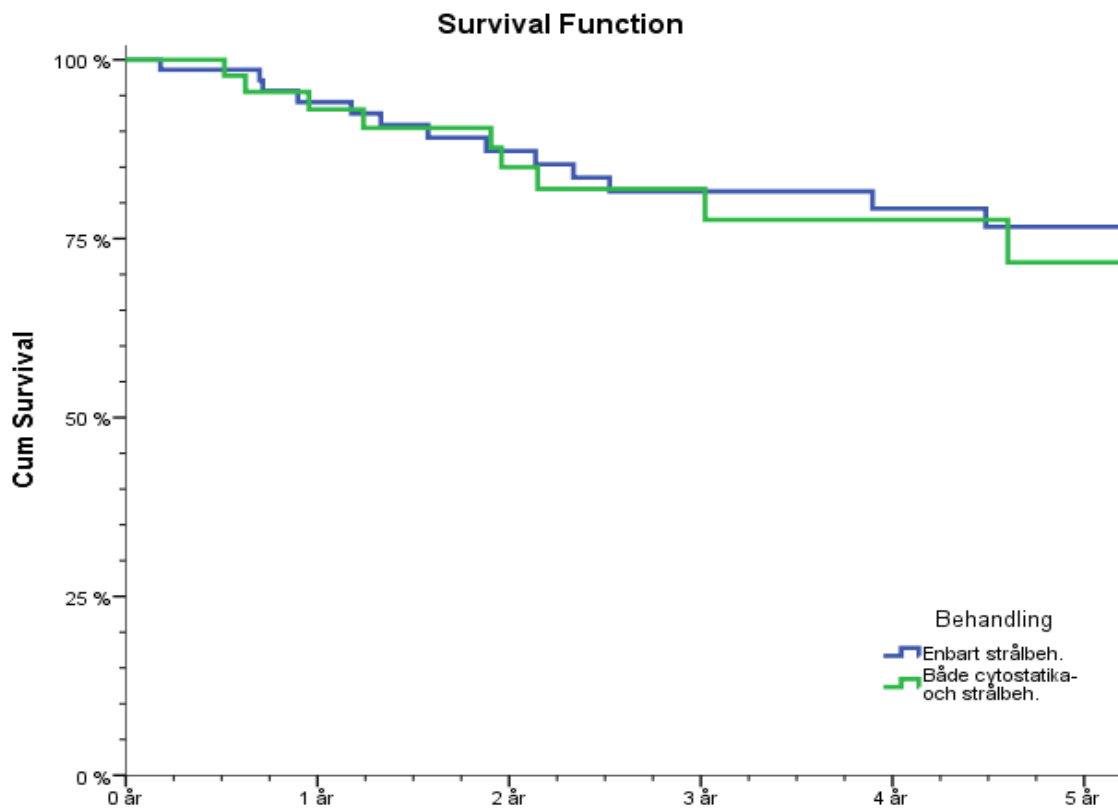
Totalt behandlades 122 stycken patienter med kurativ intention och 6 stycken med palliativ intention i dess primära behandlingsplan. Fem av dem med palliativ intention var äldre än 70 år.

Totalt har 49 stycken patienter primärt behandlats med kombinerad radiokemoterapi, en med enbart cytostatika, en med Glivec, och en med enbart rektumamputation. 76 patienter har erhållit endast strålbehandling som primär behandling. 5 års- OS för strålbehandling som monoterapi och kombinerad radiokemoterapi är 73 % vardera oberoende av behandlingens intention. För kurativ behandlingsintention är OS för kombinerad radiokemoterapi 68 % och enbart radioterapibehandling 77 %. *Se figur 10.*

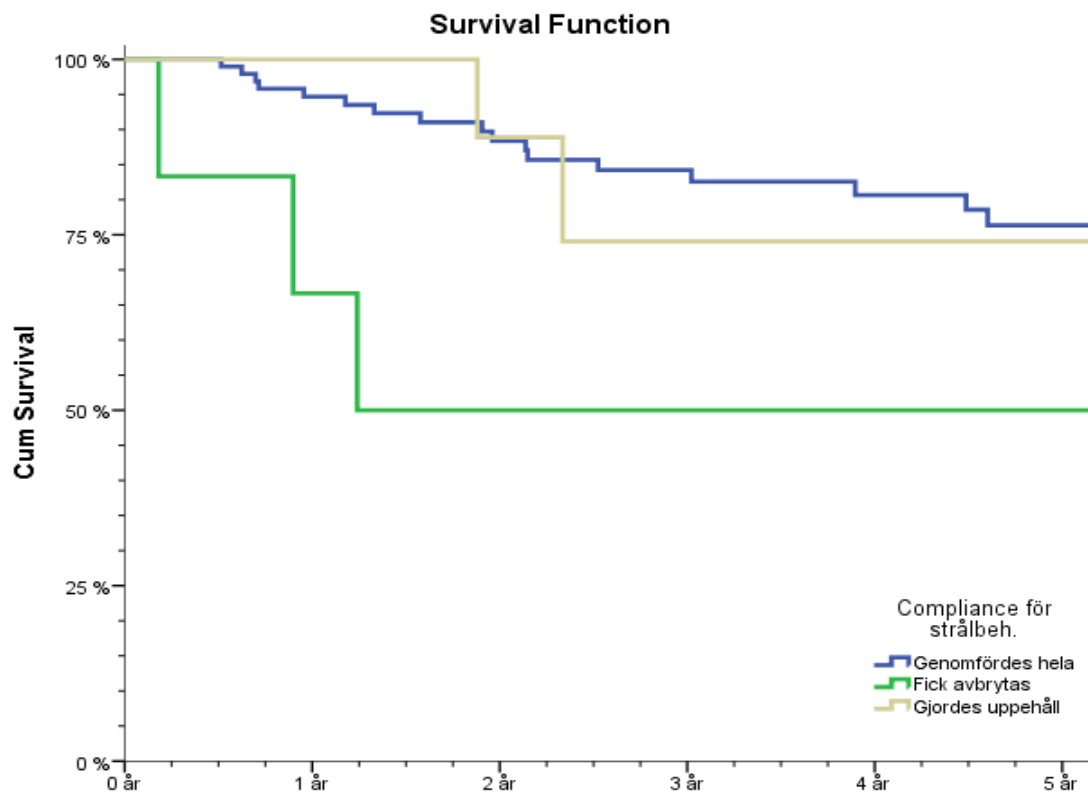
Totalt har 125 stycken patienter behandlats med strålbehandling antingen som monoterapi eller kombinerad radiokemoterapi oberoende av intention. 110 stycken patienter behandlades med strålbehandling i kurativt syfte. Övriga har behandlats i palliativt syfte, pre- eller post operativt eller så saknas uppgifter i journalanteckningar. Ett uppehåll har gjorts i 59 av fallen. En sämre 5- års överlevnad sågs för patienter som behandlades kurativt med strålbehandling, antingen som monoterapi eller kombinerad terapi där ett uppehåll gjordes. *Se figur 11.* Signifikans erhöles för att en avbruten strålbehandling ger sämre 5- års överlevnad ($p=0,02$). Dock är antalet litet.



Figur 9. Behandling vs ålder (%).



Figur 10. Kurativ behandlingsintuition vs OS.



Figur 11. Compliance för kurativt utförd strålbehandling vs 5-års OS.

5.2.3 Lokalrecidiv och fjärrmetastasering vs överlevnad

Totalt har 32 stycken patienter drabbats av lokalrecidiv(25 %) och 12 stycken av fjärrmetastaser(9 %). Anala recidiv var vanligast samt fjärrmetastasering till levern. Sex stycken (50 %) av de 12 patienter med fjärrmetastaser hade även ett eller flera lokala recidiv. *Se figur 2.* Lokalrecidiv och fjärrmetastasering ger sämre OS(p (lokalrecidiv)= 0,002, p (fjärrmetastaser)=0,000).

Antal patienter	N	%
enbart recidiv	26	20,3125
enbart fjärrmetastaser	6	4,6875
både fjärrmetastas och recidiv	6	4,6875

Tabell. 2 Frekvensen av fjärrmetastaser och recidiv i kohorten.

Läge lokalrecidiv	N
analt	17
blåsa	1
bäcken	6
ljumske	10
mesenteriet	1

perianalt	6
perirektalt	2
prostata/uterus/vagina	2
rektum	0
sakrum	1

Tabell 3. Lokalisation för lokalrecidiv. En patient kan ha flera recidiv.

Läge fjärrmetastase r	N
ileum	1
lever	8
lunga	4
skelett	1

Tabell 4. Lokalisation för fjärrmetastaser. En patient kan ha flera fjärrmetastaser.

TNM- stadium	antal patienter med recidiv	antal patienter med fjärrmetastaser
1	4	0
2	17	6
3A	4	2
3B	5	4
4	1	0

Tabell 5. Lokalrecidiv och fjärrmetastaser vs TNM stadium.

5.3 Behandling, biverkningar och livskvalitet

5.3.1 Lokalrecidiv vs behandling

11 patienter(34 %) av dem med lokala recidiv hade erhållit cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen för dessa fick avbrytas i tre av fallen och skjutas upp i tre av fallen. Endast fem stycken av de recidiverade genomgick sin cytostatikabehandling utan komplikationer. Samtliga patienter med recidiv hade fått strålbehandling. 18 patienter (56 %) hade haft uppehåll i sin strålbehandling, 11 stycken inget uppehåll och för tre stycken

saknades journalanteckningar. Totalt hade tre stycken (9 %) av de recidiverade genomgått kombinerad radiokemoterapibehandling utan avbrott eller uppehåll.

5.3.2 Fjärrmetastasering vs behandling

Fyra av 12 patienter med fjärrmetastaser hade behandlats med cytostatika i primärbehandlingen. För två av dessa var behandlingen tvungen att avbrytas i förtid och för en patient fick behandlingen skjutas upp på grund av toxicitet. Samtliga erhöll strålbehandling. 8 stycken med uppehåll, två stycken utan uppehåll och för tre stycken saknades journalanteckningar. Ingen patient med fjärrmetastasering hade genomgått kombinerad kemoradioterapi utan avbrott eller uppehåll i sin behandling.

5.3.3 Behandlingseffekt

Av de 125 stycken patienterna som erhöll strålbehandling fick man en regress av tumören i 105 av fallen, i tre fall hade strålbehandlingen inte någon effekt. För 15 stycken av patienterna kunde effekt inte bedömas då dessa fortfarande hade pågående behandling/ nyligen avslutat behandling/ erhållit behandling i annat än kurativt syfte eller avbrutit behandlingen i förtid och i tre av fallen saknades information från journaler. Totalt har 18 % av patienterna behövt genomgå en rektumamputation på grund av kvarvarande tumör efter behandling eller på grund av ett lokalt recidiv. 72 % av dessa tumörer exciderades radikalt, i 16 % av fallen var excisionen inte radikal och för 12 % saknas information.

5.3.4 Biverkningar

Totalt behandlades 50 patienter med cytostatika antingen som monoterapi eller kombinerad terapi. Av dessa drabbades 52 % av allvarliga biverkningar. *Se metod för inklusionskriterier för allvarliga biverkningar.* Ingen signifikans erhöles mellan ålder och biverkningar. Den kombination av cytostatika som var mest toxisk var Cisplatin/ 5- Floururacil där 62 % drabbades av allvarliga biverkningar. I kombinationen Cisplatin/Kapecitabin drabbades 36 % av allvarliga biverkningar.

Totalt strålbehandlades 125 stycken patienter. Av dessa drabbades 99 % av någon form av biverkan, antingen akuta, sena eller en kombination av båda. I journalerna framgick det att 74 % (92 stycken) av de strålbehandlade patienterna hade drabbats av sena biverkningar. För 19 stycken av patienterna saknades journalanteckningar. För 14 stycken av patienterna pågick fortfarande behandlingen/ det hade inte hunnit gå tre månader efter att behandlingen hade avslutats/behandlingen fick avbrytas/ patienten avled kort efter behandling och sena biverkningar kunde därför inte fastställas. De mest rapporterade sena biverkningarna var stomi, avföringsinkontinens och diarréer.

Sena biverkningar	N
--------------------------	----------

	1
Avföringsinkontinens	5
Avföringsträngningar	9
Buksmärta	2
Defekationssmärta	2
	1
Diarréer	4
Fissur	2
Fistlar	4
Gaser	9
Hudbiverkningar	4
journalanteckningar saknas	1 9
klåda analt	1
Mikrofrakturer	2
nummenhet i extremiteter	1
	1
pågående behandling	4
Rektalblödning	1
sexuella besvär	6
slem i avföring	3
smärta i analregion	5
	3
Stomi	1
strålskadad tarm	1
sveda analt	3
Underlivsklåda	1
Urgency	5
Urininkontinens	6
vattenkastningsbesvär	5

Tabell 6. Sena biverkningar som framgick i journalanteckningar.

Biverkningar och äldre

För patientgruppen <50 år drabbades 60 % av dem som erhöll cytostatika av biverkningar relaterade till cytostatikabehandlingen, i gruppen 50-70 år var motsvarande siffra 51 % och för patienter >70 år drabbades 52 % av allvarigare cytostatikarelaterade biverkningar. 60 % av patienterna <50 år klarade av att genomföra hela sin cytostatikabehandling utan uppehåll eller avbrott, för personer mellan 50-70 år var siffran 54 % och för personer >70 år 33 %.

80 % av alla patienter <50 år klarade av att genomföra sin strålbehandling enligt behandlingsplan. Motsvarande siffror var 92 % för patientgruppen 50-70 år och 78 % för patienter >70 år.

5.3.5 Livskvalitet

För 51 stycken av patienterna har livskvalitet ett år efter behandling dokumenterats i journalen. Av dessa uppges 22 stycken (43 %) ha god livskvalitet, 12 stycken (24 %) uppges vara helt besvärsfria. 27 stycken av dessa 51 patienter(53 %) har fortfarande tarmrelaterade biverkningar från sin behandling.

5.4 Symptom vid vårdkontakt samt följsamhet av riktlinjer för multidisciplinär bedömning

5.4.1 Symptom vid vårdkontakt

För 124 stycken av patienterna gick journalanteckningar att få fram om de anala symptom som dem sökte vård för innan cancern upptäckts. De mest frekvent rapporterade symptomen var blödning (56 %), obehagskänsla/ känner av knöl(21.8%) samt smärta vid defekation(18,5%).

Symptom	N
anala smärtor	7
blödning	69
buksmärta	4
defekationssmärta	23
faecesinkontinens	1
fissur	4
förstopning	11
förändrade avföringsvanor	26
illamående kräkningar	1
obehagskänsla/känner av knöl	27
peri anal hudförändring	3
smärtande eller blödande sår	10
upptäcktes i samband med annan	5

Tabell 7. Symptom som patienterna sökte för vid vårdkontakt.

5.4.2 Multidisciplinär bedömning

Totalt har 101 stycken patienter blivit bedömda av både kirurg och strålläkare innan behandlingen påbörjats. 10 stycken har inte genomgått multidisciplinär bedömning och för 17 stycken framgår det inte i journalanteckningarna. Två av dem som inte genomgått multidisciplinär bedömning diagnostiserades efter år 2010.

6. Diskussion

Analcancer är en ovanlig cancerform, där onkologisk behandling i många fall är botande. Vi har nu gjort en retrospektiv genomgång av material från 10 år bakåt i tiden som inkluderar 128 stycken patienter. Våra överlevnadsresultat är väl förenliga med tidigare studier. Våra patienter oberoende av parametrar som ålder, kön och TNM stadium har en 5 års OS på 77 %, och DFS på 68 %. Tidigare studier visar på ekvivalenta resultat, men med en något lägre DFS. (5, 26)

I det studerade materialet var 62 % av de insjuknade kvinnor och 38 % män. Orsaken till att incidensen är högre för kvinnor vet vi inte, och den bör undersökas vidare.

I materialet har vi en medelålder och en medianålder för patienterna på 66 år, vilket tyder på att det främst är personer i den övre medelåldern som insjuknar. Endast 10 stycken av patienterna i kohorten var yngre än 50 år då dem fick sin diagnos. Tidigare studier och information från socialstyrelsens nationella cancerdatabas visar på en medelålder på 60-65 år och en incidens för kvinnor på 65 % relaterat till män.(1, 2) Våra resultat får därför anses vara jämförbara med tidigare studier.

En skillnad vi observerar är att kvinnor i vår kohort påvisar en högre OS och DFS än män vilket tyder på att kvinnor klarar av sjukdomen bättre, vilket också överensstämmer med tidigare litteratur. (25) Skillnaden mellan kvinnor och män beror i vår studie inte på en ojämn TNM-fördelning då denna var procentuellt likvärdig mellan könen. *Se figur 2.* Varför kvinnor klarar av sjukdomen bättre än män är än så länge oklart och behöver utredas ytterligare. Kanske kan hormonella orsaker spela in?

Våra resultat visar även på att personer under 50 år i medeltal lever ett signifikant antal fler månader än patienter i åldersintervallet 50-70 år. Anledningen till detta vet vi inte, men vi kan spekulera i att yngre personer klarar av en cancerbehandling bättre. En högre OS sågs för båda de två yngre patientgrupperna jämfört med den äldre patientgruppen ($p=0,015$) Detta kan bero på att äldre klarar av behandlingen sämre vilket vi även ser i våra resultat där 60 % av patienterna <50 år klarade av att genomföra hela sin cytostatikabehandling utan uppehåll eller avbrott, för personer mellan 50-70 år var siffran 54 % och för personer >70 år 33. Orsaken kan även vara åldersrelaterad då OS inkluderar alla dödsorsaker.

Av patienterna > 70 år avled 26 % av annan orsak än sjukdomen. Motsvarande siffror var 8 % i gruppen mellan 50-70 år och 0 % för personer diagnostiserade <50 år.

Att OS och DFS beror på cancers TNM stadium är känt från tidigare litteratur. I en studie utförd av The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 98-11 på 644 patienter sågs en 5-

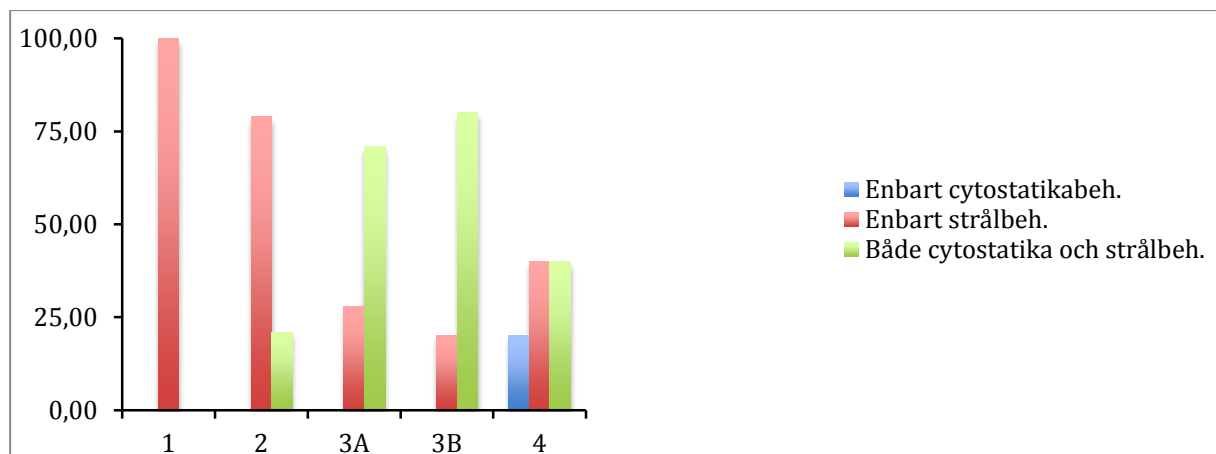
års DFS för patienter med involvering av lymfkörtlar på 35 % och utan involvering av lymfkörtlar 64 %, samt en OS på 66 % för patienter utan involvering av lymfkörtlar och med en tumördiameter < 5 cm. För vår kohort var 5 års OS för patienter med stadium 1 81 %, stadium 2 81 %, stadium 3 A 67 %, stadium 3B 62 % och stadium 4 0 %. Överlevnaden är likvärdig mellan stadium 1 och 2. Anledningen till de lika värdena för stadiet 1 och 2 är oklara. Det vi däremot vet är att behandlingen mellan de olika stadierna skiljer sig. *Se figur 9*. Kanske kan detta påverka? Tidigare studier har påvisat effektiviteten av kombinerad radiokemoterapibehandling. (20, 21)

Frekvensen av recidiv är lika mellan stadium 1 och 2. I stadium 1 och 2 vardera har 27 % av patienterna recidiverat. I stadium 1 har dock inga patienter drabbats av fjärrmetastaser, motsvarande siffra är 10 % i stadium 2. 55 % av alla fjärrmetastaser i hela kohorten har drabbat patienter i stadiet 2. *Se tabell 5*. Eventuell skillnad kan döljas av att patientmaterialet är relativt litet.

I studien har ingen patient med stadium 1 behandlats med kombinerad radiokemoterapi, utan patienterna har enbart fått strålbehandling. I stadium 2 har 20 % av patienterna fått kombinerad radiokemoterapibehandling, resterande har behandlats med enbart strålbehandling. I stadiet 3A har 71 % behandlats med kombinerad terapi, stadiet 3B 77 % och stadiet 4 har 40 % behandlats med kombinerad terapi. Anledningen till att alla patienter i de högre stadierna inte har behandlats med kemoradioterapi är på grund av att dem inte har bedömts klara av cytostatikabehandlingen på grund av dess ålder eller på grund av komorbiditet.

Behandlingen skiljer sig även mellan de olika åldersgrupperna. I den yngsta åldersgruppen <50 år har 50 % av patienterna fått kombinerad terapi, motsvarande siffror för patientgruppen 50-70 år är 48 % och för patienter >70 år 14 %. Nästan alla patienter oavsett ålder har fått strålbehandling och det är cytostatikabehandling man har valt att avstå ifrån i många av fallen. Dessa siffror visar att man anpassar behandlingen till individen genom att ta hänsyn till faktorer som ålder och komorbiditet innan behandling påbörjas då cytostatikabehandling är påfrestande för kroppen.

I vår studie ser vi en likvärdig OS (75 %) mellan strålbehandling som monoterapi och behandling med kombinerad radiokemoterapi som primärbehandling. Vid behandling med cytostatika som monoterapi ses en överlevnad på 0 %. Det är en stadium 4 patient som erhållit denna behandling vilket gör att resultatet är väntat. Mer intressant för att utreda behandlingens effekt är att studera behandlingen för patienter med enbart kurativ intuition. För dessa patienter ser vi en 5-års OS på 78 % för patienter som enbart erhållit strålbehandling och en 5-års OS på 73 % för patienter behandlade med radiokemoterapi. Att vi har en högre OS för patienter behandlade med enbart radioterapi kan bero på att patienter som erhållit radioterapi som monoterapi är främst patienter i stadium 1 och 2. *Se figur 12*.



Figur 12. Behandling vs TNM- stadium.

Numera ges strålbehandling i en sekvens vilket inte alltid har varit fallet. Vi ser att överlevnadsresultatet är sämre vid pauser eller avbrott i strålbehandlingen, vilket även påvisats i tidigare litteratur. (18) Pauserna kan bero på toxicitetsproblem vilket då medför sämre compliance. Om pauser i strålbehandlingen ändå är nödvändigt på grund av toxicitet skulle man i dessa fall istället kunna övergå till botande kirurgi.

I vår kohort har 25 % av patienterna drabbats av lokalrecidiv och 9 % av fjärrmetastaser. Vi ser att recidiv och fjärrmetastaser är kopplat till behandlingens följsamhet. Totalt hade endast tre stycken (9 %) av de 32 som recidiverade genomgått kombinerad radiokemoterapibehandling utan avbrott eller uppehåll. Ingen av de 12 patienter med fjärrmetastaser hade genomgått kombinerad kemoradioterapi utan avbrott eller uppehåll i sin behandling. Detta belyser vikten av cytostatikabehandling som prevention för fjärrmetastaser. Vid ett lokalrecidiv sjunker 5-års OS till 45 %.

Då en dålig genomförbarhet av behandlingen är kopplat till sämre överlevnad skulle det även i dessa fall vara relevant att direkt övergå till kurativ kirurgi.

Syftet med onkologisk behandling är att patienterna ska kunna bevara sin anala sfinkterfunktion och därmed få en högre livskvalitet än vid kirurgi. I denna studie ser vi dock betydande biverkningar med denna behandling. 52 % av patienterna med cytostatikabehandling fick avbryta sin behandling i förtid på grund av allvarliga biverkningar. Den mest toxiska kombinationen av cytostatika var Cisplatin/ 5- Fluoruracil där 62 % av patienterna drabbades av allvarligare biverkningar. Denna kombination är sedan år 2012 ersatt med Cisplatin/Kapicitabin på kliniken. 99 % av patienterna som fick strålbehandling antingen som monoterapi eller kombinerad terapi drabbades av någon form av biverkan (akut/sen eller båda). 90 stycken av de strålbehandlade patienterna (72 %) har drabbats av sena biverkningar. Då sena biverkningar inte alltid gick att hitta i journalanteckningarna måste vi ta hänsyn till att siffran kan vara högre. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var stomi, avföringsinkontinens och diarréer. Ett tydligt tecken på kvarstående sena biverkningar är behovet av stomi vilket i detta material var 19 % av patienterna. Då vi senare undersökte livskvaliteten för patienterna ett år efter avslutad behandling verkar vissa av de sena biverkningarna klinga av med tiden vad framgår i journaler. 12 stycken av patienterna var ett år efter behandlingen utan biverkningar enligt journalen, varav 10 av dessa tidigare hade haft dokumenterade sena biverkningar. Att det inte förekommer några skillnader i biverkningsprofil mellan de olika patientgrupperna skulle kunna orsakas av att äldre patienter

får cytostatikabehandling i lägre utsträckning. Strålbehandling ger lokala biverkningar och påverkas inte av ålder.

För de 51 personer där livskvalitet finns dokumenterat i journalen har 53 % kvarvarande biverkningar ett år efter behandlingens avslut. 43 % av dessa 51 stycken uppges ha god livskvalitet. Att patienten har kvarvarande biverkningar utesluter inte en god livskvalitet. Vi ämnar fördjupa denna del av arbetet genom en strukturerad djupintervju av en subgrupp av patienterna.

I vårt resultat ser vi något lägre siffror för genomförbarhet av strålbehandling(33 %) och cytostatikabehandling (78 %) för den äldsta patientgruppen i jämförelse med de yngre patienterna. Endast 6 stycken patienter över 70 år har erhållit cytostatikabehandling trots varierande TNM stadium i gruppen. Anledningen är att dessa patienter inte bedöms klara av en påfrestande cytostatikabehandling lika väl som yngre patienter.

De främst rapporterade symptomen som våra patienter sökte för då dem tog kontakt med vården var rektalblödning (56 %) och 21 % av patienterna rapporterade en obehagskänsla i analregionen eller att de känner av en knöl. Detta stämmer överens med tidigare litteratur då rapporter finns på att de vanligaste symptomen är just blödningar och en känsla av en knöl i rektum. (5, 14) Många patienter har rapporterat fler än ett symptom.

Att 91 % av våra patienter där journalanteckningar gick att få fram har genomgått multidisciplinär bedömning tyder på att vi följer sjukhusets riktlinjer väl.

Resultaten från denna studie är ekvivalenta med tidigare litteratur. Att journalanteckningar i vissa fall inte gick att få fram för alla parametrar är en brist med studien. Det var framförallt i pappersjournaler som informationen kunde vara bristfällig vilket gör att det främst är för personer diagnostiserade innan år 2008 som information saknas. Biverkningsrapporteringen varierar mellan olika vårdgivare vilket man måste ta hänsyn till då man läser resultatet. Hur olika vårdgivare uttrycker sig i journaler skiljer sig också åt. Denna faktor måste man framförallt ta hänsyn till gällande resultatet av patienternas livskvalitet. Då resultatet har baserats på exakta utlåtanden och inte konstateranden kan det vara exempelvis så att fler patienter upplever god livskvalitet men att läkaren inte har använt dessa ord i journalen.

Detta patientmaterial ger oss en kvalitetsgranskning av denna patientgrupp och hjälp att optimera behandlingen för att ytterligare förbättra resultaten. Det vi direkt kan se är att man bör ge strålbehandlingen i en följd utan pauser, att man bör öka följsamheten till kemoterapi, vidga indikationerna för kemoterapi, överväga att optimera behandlingseffekt med samtidig kemoradioterapi samt att överväga tillägg av antikroppsbehandling. Vi ämnar lägga upp en prospektiv studie där hänsyn tas till dessa data för att optimera behandlingsschemat för våra patienter med analcancer.

7. Tack till

Världens bästa handledare Maria Albertsson för din hjälp under arbetets gång, och till verksamhetschef Gunnar Adell för att jag har fått ta del av din kunskap.

8. Referenser

1. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2012. 2012:Tabell 1.
32. JL G. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. *Invest New Drugs*. 2000;18:299. Pubmed Central PMCID: 11081567
33. Yohda P TM. The Mitomycin Bioreductive Antitumor Agents: Cross-Linking and Alkylation of DNA as the Molecular Basis of Their Activity. *Pharmacol Ther*. 1997;76(1-3):73-87. Pubmed Central PMCID: 9535170.
34. Ajani J BA, Gundersen L, Haddock G, Mayer R, Moughan J, Pedersen E, Rich T, Thomas C, Willet C, Winter K. 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. *American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4344-51. Pubmed Central PMCID: 3515768.

9. Bilagor

Bilaga 1. TNM- klassificering

Bilaga 2. Välanvända cytostatika läkemedel vid analcancer.

Bilaga 1. TNM-klassificering

T- Primär tumör

Tx	Den primära tumören kan inte fastställas
T0	Inget bevis för primär tumör
Tis	Carcinom in situ (Bowen disease, höggradig skivepitelskada(HISL), AIN 2-3
T1	Tumör 2 cm eller mindre i sin största dimension
T2	Tumör större än 2 cm, men inte större än 5 cm i sin största dimension
T3	Tumör större än 5 cm i sin största dimension
T4	Tumör som oberoende av storlek invaderar angränsande organ(t.ex. vagina, urinrör, urinblåsa (direkt invasion av rektalväggen, perirektal hud, subkutan vävnad eller sfinktermuskulatur klassificeras inte som T4).

N- Regionala lymfkörtlar

NX	Spridning till regionala lymfkörtlar kan inte fastställas.
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser.
N1	Metastas(er) i perirektala lymfkörtlar.
N2	Metastaser i unilaterala lymfnoder i inre ileum och/ eller unilaterala inguinala lymfkörtlar.
N3	Metastaser i perirektala och inguinala lymfkörtlar och/eller bilaterala metastaser i inre ilium och/ eller inguinala lymfkörtelmetastaser.

M- Fjärrmetastaser

M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Fjärrmetastaser

Stadieindelning

Stadie 0	Tis	N0	M0
Stadie 1	T1	N0	M0
Stadie 2	T2, T3	N0	M0
Stadie 3A	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadie 3B	T4	N1	M0
	Oberoende av T	N1, N2	M0
Stadie 4	Oberoende av T	Oberoende av N	M1

Bilaga 2. Cytostatika läkemedel

Platinumanaloger

Cisplatin

Cisplatin introducerades på 1970- talet. Cisplatin tillhör gruppen platinumanaloger, och ges ofta i kombination med andra cytostatikaläkemedel. Läkemedlet administreras intravenöst. Cisplatin är en molekyl som består av ett platinumskeltett med två stycken aminogrupeer bundna i – cis konfiguration, samt två stycken lämnande grupper i form av kloratomer som även dessa är bundna i – cis konfiguration. I kroppen byts en av kloratomerna ut mot en vattengrupp vilket ökar molekylens förmåga att skapa bindningar till sin omgivning. Läkemedlet verkar genom att hindra DNA syntesen genom att skapa korsbindningar till DNA:ts baser. Detta triggar cellens reparationsmekanismer. Då cellen försöker reparera skadan skapas ett enkel eller dubbelsträngsbrott. Om strängen inte kan repareras går cellen i apoptos. (30)

Biverkningar

Cisplatinets biverkningar är dosrelaterade. Biverkningar som är rapporterade i mer än 10 % av fallen är: hematologiska (leukopeni, trombocytopeni och anemi), magtarmbiverkningar (anorexi, illamående, kräkningar och diarré), nedsatt hörsel, njurpåverkan (nefrotoxicitet, njursvikt, gikt) och feber. Allvarliga toxiska biverkningar som finns rapporterade i en tredjedel av fallen är kraftig njurpåverkan, ototoxicitet och påverkan på benmärg. Cisplatin kan även påverka hjärtat och bidra till arytmier, bradykardi eller takykardi. (31)

Karboplatin

Karboplatin tillhör precis som Cisplatin gruppen platinumanaloger. Därmed verkar Karboplatin på samma sätt. Karboplatin har dock en snällare biverkningsprofil. Läkemedlet är mindre toxiskt för njurarna och mindre illamåendeframkallande, men ger mer påverkan på benmärgen. Trots dess biverkningsprofil är Cisplatin förstahandsval i många fall framför

Karboplatin då Cisplatin har visat sig vara mer kliniskt effektivt. Karboplatin skiljer sig strukturellt från Cisplatin i dess lämnande grupper som består av cyklobutandikarboxylat istället för kloratomer. (30)

Biverkningar

Biverkningar rapporterade i mer än 10 % av fallen är hematologiska (trombocytopeni, neutropeni, leukopeni och anemi), magtarmbiverkningar (illamående, kräkningar, buksmärter), nefrotoxiskt(gikt), hörselnedsättning samt orkeslöshet. (31)

Antimetaboliter

5- Floururacil

5-floururacil förkortas 5-FU och är en flouropyrimidin som syntetiserades på 1950-talet. Substansen administreras intravenöst.(32) 5- Floururacil i kombination med Mytomycin och radioterapi anses vara den mest effektiva kombinationen för behandling av analcancer idag. 5-FU är en radiosensitiserare som gör tumörcellen mer känslig för strålning. Den radiosensiterande effekten uppnås genom att 5- FU är en tymidilate syntetas(TS) hämmare, vilket hämmar syntesen av tymin, och därmed skapas en hämning av DNA syntesen. Man tror att det är fördröjningen av cellcykelns S-fas som bidrar till att cellen blir extra känslig för strålning, då S- fasen är ett läge där cancercellen är extra mottaglig. En nackdel med 5-floururacil är att substansen inte är särskilt tumörsektiv, vilket leder till mycket biverkningar i bland annat benmärg, GI kanalen, CNS och huden. På grund av dess biverkningsprofil har universitetssjukhuset i Linköping valt att övergå helt från 5- FU till Cisplatinbaserad behandling.

Biverkningar

Biverkningar rapporterade i mer än 10 % av fallen är hjärtpåverkan(EKG avvikelser), påverkan på blod och lymfsystemet(benmärgssuppression, trombocytopeni, neutropeni leukopeni, agranulocytos, anemi och pancytopeni), biverkningar från magtarmkanalen(anorexi, diarré, esofagit, faryngit, illamående, kräkningar, stomatit), hudbiverkningar (hand-fot syndrom, håravfall) och gikt. (31)

Kapicitabin

Kapicitabin är en oral prodrug som skapades för att få en mer selektiv form av 5- floururacil, i syfte att försöka minimera biverkningarna. Läkemedlet absorberas nästan intakt över tarmens slemhinna och genomgår enzymatisk omvandling till 5-FU via tre steg. De första två stegen sker i levern. Det tredje steget sker i tumörvävnad av enzymet tymidinfosforylas. Detta enzym finns i högre utsträckning i tumörvävnad än i frisk vävnad. Frekvensen av biverkningar i form av neutropenier, benmärgssuppression, håravfall och illamående är lägre för Kapicitabin än 5-FU.

Biverkningar

Biverkningar som förekommer i mer än 10 % av fallen är: anorexi, påverkan på GI-kanalen(diarré, kräkningar, inflammation i munhåla, buksmärta, illamående), hand- fot syndromet och trötthet. (31)

Cytotoxiska antibiotikum

Mitomycin

Mitomyciner är en grupp av cytotoxiska antibiotikum som isolerades från *Streptomyces caespitosus* på 1950- talet. Läkemedlet verkar genom att skapa korsbindningar till DNA strängen vilket hämmar DNA replikation. Mitomycin är i sig själv inte reaktiv med DNA, utan bioreduktion av quinonen måste först ske. Mitomycin har en unik selektivitet för tumörer där syrebrist förekommer. Dessa områden är oftast mindre känsliga eller resistent för strålning och andra behandlingar som kräver syre. (33)

Mitomycin har i studier visats ha mycket god effekt på analcancer. Data från en fas 3 studie publicerad av GI radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 98-11 där 5- Fluoruracil kombinerat med Mitomycin jämfördes med 5-Fluoruracil i kombination med cisplatin visar att kombination med mitomycin ger bättre resultat än behandling baserad på 5-FU och Cisplatin. OS var högre i 5-FU gruppen jämfört med Cisplatingruppen (78.3 % vs 70.7 %). Även DFS var högre i 5- FU gruppen(67.8 % vs. 57.8 %). (34)

Biverkningar

Den vanligaste biverkningen är dos beroende påverkan på blod och lymfsystemet (benmärgsuppression, leukopeni, trombocytopeni) samt mag-tarmbiverkningar(illamående och kräkningar). Dessa biverkningar förekommer i mer än 10 % av fallen. (31)