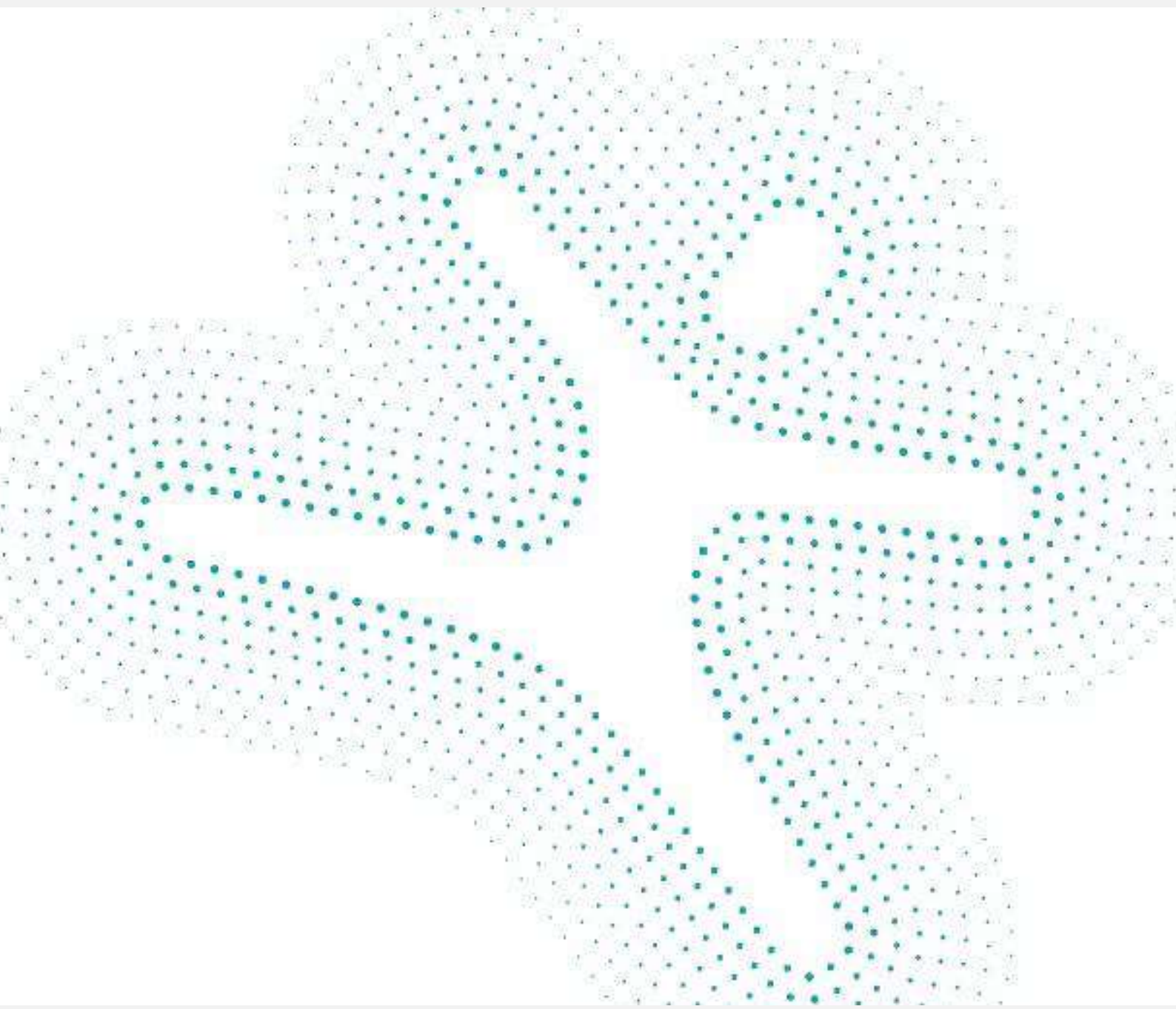


# Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av analkreft

---

NASJONAL FAGLIG RETNINGSLINJE  
IS-3006



**Nasjonalt handlingsprogram med  
retningslinjer for diagnostikk,  
behandling og oppfølging av  
analkreft**

**Utgitt 07/2021**

**Tidligere utgaver**

2019 (IS-2868)

2017 (IS-2488)

**Bestillingsnummer IS-3006**

**ISBN 978-82-8081-643-6**

**Utgitt av Helsedirektoratet**

**Avdeling spesialisthelsetjenester**

**E-post** [postmottak@helsedir.no](mailto:postmottak@helsedir.no)

**Design** Itera as

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

**Nettadresse**

[https://helsedirektoratet.no/kreft/nasjonale-  
handlingsprogrammer-for-kreft](https://helsedirektoratet.no/kreft/nasjonale-handlingsprogrammer-for-kreft)

[#handlingsprogrammene-for-kreft](#)

# Innhold

<b>FORORD</b> .....	<b>6</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>7</b>
<b>1 INNLEDNING</b> .....	<b>11</b>
1.1 Endringer i 3.utgave av handlingsprogrammet.....	12
<b>2 EPIDEMIOLOGI</b> .....	<b>13</b>
2.1 Forekomst .....	14
2.2 Overlevelse.....	15
2.3 Etiologi og risikofaktorer .....	15
2.3.1 HPV .....	15
2.3.2 Immunsuppresjon.....	15
2.3.3 Røyking .....	15
<b>3 FOREBYGGING</b> .....	<b>16</b>
3.1 Forebygging i helsetjenesten .....	17
3.2 Forstadier til analcancer.....	17
3.3 Behandling av AIN .....	18
<b>4 FORLØPSTIDER</b> .....	<b>20</b>
4.1 Pakkeforløp .....	21
<b>5 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING</b> .....	<b>22</b>
5.1 Utredning .....	23
5.1.1 Forslag til utredningsforløp .....	23
5.2 Symptomer og anamnesticke opplysninger .....	23
5.3 Klinisk undersøkelse .....	24
5.4 Anatomi.....	25
5.5 Bildediagnostiske undersøkelser.....	25
5.5.1 MR bekken .....	25
5.5.2 Endoanal ultralyd.....	26
5.5.3 CT av thorax, abdomen og bekken .....	26
5.5.4 FDG-PET/CT.....	26
5.5.5 Ultralydveiledet lymfeknutebiopsi .....	27
5.6 Laboratorieprøver .....	27
5.7 Histopatologisk undersøkelse .....	27
5.8 Multidisiplinært team .....	27
5.9 Stadielinndeling.....	28
<b>6 KURATIV BEHANDLING AV LOKALISERT SYKDOM</b> .....	<b>30</b>
6.1 Kirurgi primært.....	31
6.1.1 Svulster i analkanalen .....	31
6.1.2 Perianale svulster.....	31
6.1.3 Annen kirurgi .....	31
6.2 Kjemoradioterapi .....	32

6.2.1	Introduksjon.....	32
6.2.2	Strålebehandling.....	32
6.2.3	Kjemoterapi .....	33
6.2.4	Annet .....	33
6.3	Inntegning av målvolum ved strålebehandling av analcancer.....	34
6.3.1	Inntegning av primærtumor .....	35
6.3.2	Inntegning av patologiske lymfeknuter .....	35
6.3.3	Inntegning av elektivt bekkenfelt .....	35
6.3.4	Inntegning av elektivt lyskefelt.....	35
6.3.5	Planning target volume (PTV).....	36
6.3.6	Risikoorganer (Organs at risk, OAR).....	36
6.4	Strålebehandlingsteknikker.....	36
6.4.1	Bakgrunn.....	36
6.4.2	Simultan integrert boost (SIB) eller sekvensiell behandling .....	37
6.4.3	Behandlingskjema for analcancer .....	37
6.4.4	Behandlingspauser .....	38
6.5	Plateepitelkarsinom i rectum .....	38
6.6	Akutte bivirkninger.....	39
6.6.1	Hud og slimhinner.....	40
6.6.2	Enteritt og proktitt.....	40
6.6.3	Cystitt.....	40
6.6.4	Hematologiske og andre bivirkninger.....	41
6.7	Rehabilitering .....	41
6.8	Responsevaluering – de første kontroller etter strålebehandling .....	41
<b>7</b>	<b>KIRURGI VED RESTTUMOR ELLER LOKALT RESIDIV .....</b>	<b>43</b>
7.1	Lokal behandlingssvikt (vedvarende resttumor eller lokalt tilbakefall) .....	44
7.2	Salvage-kirurgi.....	44
7.2.1	Utredning før kirurgi.....	44
7.2.2	Lokal kirurgi .....	45
7.2.3	Radikal salvage-kirurgi.....	45
7.2.4	Plastisk-kirurgisk rekonstruksjon .....	45
7.2.5	Lyskeglandeltoalett.....	46
7.2.6	Rehabilitering.....	46
7.2.7	Prognose etter salvage-kirurgi.....	46
7.2.8	Sentralisering.....	46
<b>8</b>	<b>BEHANDLING AV ELDRE PASIENTER.....</b>	<b>47</b>
<b>9</b>	<b>OPPFØLGING OG ETTERKONTROLL ETTER AVSLUTTET KURATIV BEHANDLING .....</b>	<b>49</b>
9.1	Innledning .....	50
9.2	Utforming av kontrollopplegget – etter endelig responsevaluering.....	50
9.2.1	Lokoregional status.....	51
9.2.2	Bilediagnostikk.....	51
9.2.2.1	Bekkenresidiv.....	51
9.2.2.2	Fjernmetastaser.....	51
9.2.3	Kontrollopplegg .....	51
9.2.4	Opplæring av pasient og pårørende.....	52
9.2.5	Registrering av data mht. systematisk oppfølging.....	52
9.3	Seneffekter etter behandling .....	52
9.3.1	Tarmfunksjon.....	52
9.3.2	Stråleskadet tarm .....	53
9.3.3	Genitalia og seksualitet.....	53
9.3.4	Blærefunksjon.....	54
9.3.5	Hyperbar oksygenbehandling.....	54
9.3.6	Livskvalitet .....	54

9.3.7	Annet .....	54
9.3.8	Rehabilitering.....	55
<b>10</b>	<b>BEHANDLING AV METASTASERENDE SYKDOM.....</b>	<b>56</b>
10.1	Kirurgi.....	57
10.2	Medikamentell behandling .....	57
10.3	Strålebehandling .....	58
10.4	Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak) .....	58
<b>11</b>	<b>PATOLOGI .....</b>	<b>59</b>
11.1	Definisjon .....	60
11.2	Histopatologi .....	60
11.2.1	Forstadier (se kapittel 3.2).....	60
11.2.2	Plateepitelkarsinom.....	60
11.2.3	Adenokarsinom.....	61
11.2.4	Andre varianter.....	61
11.2.5	Stråleskader .....	61
11.3	Tumorspredning og stadielinndeling .....	61
11.4	Forslag til mal for besvarelse .....	62
11.4.1	Biopsier .....	62
11.4.2	Resektater.....	62
<b>12</b>	<b>PROSESS OG METODE.....</b>	<b>63</b>
12.1	Hva er nasjonale retningslinjer?.....	64
12.2	Kunnskapsbasert prosess .....	64
12.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved første utgave av handlingsprogrammet.....	65
12.3.1	Arbeidsgruppens medlemmer – første utgave av handlingsprogrammet .....	66
12.4	Bakgrunn og arbeidsprosess ved andre utgave av handlingsprogrammet, 2019 .....	66
12.4.1	Oppdateringsgruppens medlemmer – andre utgave av handlingsprogrammet .....	67
12.4.2	Oppdateringsgruppens medlemmer – tredje utgave av handlingsprogrammet (2021).....	67
12.5	Gradering av kunnskapsgrunnlaget .....	68
12.6	Generelt om oppdatering av handlingsprogrammene .....	69
	<b>REFERANSER .....</b>	<b>70</b>

# Forord

Mange medisinske faggrupper hadde 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 faggruppene anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreft 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 og oppfølging av kreftpasienter og deres pårørende.

Nasjonale faglige 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 faglige 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 forvarlighet og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale faglige 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 faglige retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale faglige retningslinjene, bør en dokumentere dette, og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale faglige 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 analkreft. Innholdet i den nasjonale retningslinjen for analkreft vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres. Disse nasjonale faglige retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med analkreft er publisert 02.07.2021.



Bjørn Guldvog  
helsedirektør

# Sammendrag

	Evidensgrad
<b>Forebygging</b>	
Forebygging av HPV-infeksjon gjennom vaksinasjonsprogrammet for HPV anbefales	<b>A</b>
Bruk av kondom gir en viss beskyttelse mot HPV-smitte	<b>A</b>
<b>Forstadier til analcancer</b>	
Høygradig anal intraepitelial neoplasia (AIN) skal behandles, og hvis mulig, eradikeres og kontrolleres	<b>B</b>
<b>Forløpstider og pakkeforløp</b>	
Forløpstider for utredning og start behandling ved analcancer følger Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft	
<b>Diagnostikk og utredning</b>	
Ved symptomer fra analregionen skal klinisk undersøkelse inkludert digital rektaleksplorasjon, inspeksjon av analområdet og palpasjon av lysker utføres	<b>B</b>
Ved mistanke om malignitet utføres anorektoskopi og biopsi	<b>B</b>
Økt årvåkenhet for analcancer anbefales ved symptomer hos immunosupprimerte, HIV positive og etter annen HPV-relatert neoplasia	<b>C</b>
MR-bekken etter egnet protokoll utføres for lokoregional kartlegging	<b>B</b>
CT-thorax, abdomen og bekken etter egnet protokoll utføres for kartlegging av fjerne metastaser	<b>B</b>
FDG-PET/CT bør utføres ved T2–T4-svulster, eller ved malignitetssuspekterte lymfeknuter, og kan vurderes ved oligometastatisk sykdom	<b>B</b>
Utredning inkluderer generelle blodprøver og eventuelt HIV status	<b>D</b>
Diagnosen bør bekreftes med biopsi, og en bør undersøke for p16 eller HPV	<b>B</b>
Pasienter med analcancer skal som hovedregel diskuteres i MDT for beslutning av behandlingsplan	<b>D</b>



<b>Kurativ behandling av lokalisert sykdom</b>	
Primær kirurgi kan være aktuelt ved små perianale tumores < 1 cm med høy/moderat differensiering	<b>D</b>
Sigmoideostomi bør vurderes før oppstart av strålebehandling ved alvorlig obstruksjon, inkontinens eller fistel	<b>D</b>
Lokalisert analcancer behandles primært med strålebehandling kombinert med kjemoterapi	<b>A</b>
Ved T1–2N0 svulst, gis 54 Gy til makroskopisk tumor (primærtumor) og 40 Gy til elektive lymfeknuteregioner, kombinert med 1 kur mitomycin/5-FU eller mitomycin/kapecitabin	<b>A</b>
Ved T3–4N0 eller ved N1, gis 58 Gy til makroskopisk primærtumor, 54 eller 58 Gy til patologiske lymfeknuter avhengig av størrelse (under/over 2 cm), og 40 Gy til elektive lymfeknuteregioner, kombinert med 2 kurer mitomycin/5-FU eller mitomycin/kapecitabin	<b>A</b>
Strålebehandling gis med 1,8–2 Gy fraksjoner til tumor, alternativt med simultan integrert boost (SIB), 5 dager per uke	<b>D</b>
Pauser i behandlingen bør unngås og vurderes kompensert	<b>C</b>
Svar på DPYD genotype bør foreligge før start av behandling med 5-FU eller kapecitabine	<b>B</b>
Kurativ kjemoradioterapi kan vurderes ved oligometastatisk sykdom som kan inkluderes i strålefeltet.	<b>D</b>
Ved perianal cancer T1N0M0 tumor <1cm med høy/moderat differensiering, kan elektive lymfeknuteregioner utelates	<b>D</b>
Strålebehandling gis med VMAT- eller IMRT-teknikk	<b>B</b>
Plateepitelkarsinom i rektum behandles med kjemoradioterapi som ved analcancer, ofte etterfulgt av kirurgi som ved anal- eller rectumcancer	<b>C</b>
Bestrålt område (perineum/endetarm, genitalia, lysker) bør inspiseres minst ukentlig under behandlingen	<b>D</b>
RTOG/EORTC-skalaen brukes for observasjon og gradering av akutt og sen toksisitet, og som beslutningsgrunnlag for å iverksette tiltak og behandling	<b>D</b>
Drikkeprosedyre for halvfull blære anbefales for å redusere risiko for blære- og tynntarmstoksisitet	<b>D</b>
Bruk av vaginal dilatator anbefales for å unngå sammenvoksninger i vagina	<b>C</b>
Klinisk vurdering av respons gjøres etter 4–6 uker	<b>D</b>
Fullstendig responsevaluering med klinisk undersøkelse og adekvat billediagnostikk gjøres etter 3 måneder	<b>C</b>
Ved partiell respons vurderes ytterligere observasjon eller kirurgi etter diskusjon i MDT	<b>C</b>

<b>Kirurgi ved resttumor eller lokalt recidiv</b>	
Ved vedvarende resttumor eller lokalt residiv, vurderes pasienten for kirurgi etter diskusjon i MDT	<b>B</b>
Radikal abdominoperineal reseksjon for analcancer skal utføres av et erfarent team med kompetanse i multivisceral kirurgi og rekonstruksjon	<b>C</b>
<b>Behandling av eldre</b>	
Behandlingen individualiseres hos eldre med redusert allmenntilstand eller funksjonsnivå. Strålebehandling prioriteres foran kjemoterapi	<b>C</b>
<b>Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling</b>	
Pasienter som kan gjennomgå ev. behandling av tilbakefall bør kontrolleres i 5 år etter oppnådd klinisk remisjon	<b>D</b>
Ved T1–2N0 er det rutinemessig kun klinisk kontroll	<b>D</b>
Ved T3–4 eller N1, eller HPV16/p16 negativ tumor, eller pasienter operert med salvage kirurgi, er det tillegg av CT thorax/abdomen og MR-bekken de første årene	<b>D</b>
Ved stråleindusert kolitt/proktitt anbefales kostråd og avføringsregulerende midler, som fiberprodukter og loperamid	<b>C</b>
Ved kronisk diaré, bør kolestyramin vurderes	
Ved mistanke om bakteriell overvekst, bør metronidazol vurderes	
Kolostomi kan vurderes når konservative tiltak ikke gir tilfredsstillende resultater	<b>D</b>
Premenopausale kvinner bør vurderes for systemisk østrogenbehandling ved stråleindusert menopause	<b>B</b>
Ved symptomer på testosteronmangel hos menn, bør testosteronnivået kontrolleres og eventuell mangel behandles	<b>D</b>
<b>Behandling av metastastisk sykdom</b>	
Karboplatin/paklitaxel anbefales som førstelinjes palliativ kjemoterapi	<b>A</b>
Andrelinjesbehandling, for eksempel med cisplatin/5-FU, kan vurderes hos pasienter med god allmenntilstand	<b>C</b>
Svar på DPYD genotype bør foreligge før start av behandling med 5-FU eller kapecitabine ( <b>evidensgrad B</b> ).	<b>B</b>
Palliativ strålebehandling kan være aktuelt	<b>D</b>
<b>Patologi</b>	
Biopsi skal foreligge for å bekrefte diagnosen	<b>C</b>
Det bør testes for HPV-infeksjon	<b>C</b>

# 1 Innledning

Analancer, eller plateepitelkarsinom i analkanalen, er en 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. Analancer har relativt god prognose.

Etter fullført behandling kontrolleres pasientene for å oppdage eventuelt 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 analancer.

## **1.1 Endringer i 3.utgave av handlingsprogrammet**

I denne oppdateringen av handlingsprogrammet er det lagt til en anbefaling om at en bør undersøke for DPD-mangel før oppstart kjemoterapi med 5-FU eller kapecitabine, både ved kjemoradioterapi for lokalisert sykdom og ved kjemoterapi formetastatisk sykdom. For øvrig er det gjort enkelte mindre endringer/presiseringer. Kapitlet om epidemiologi er oppdatert. Det er lagt til tekst om behandling av AIN. I tabell som viser kontrollopplegg etter oppnådd komplett remisjon av tumor, er tidsangivelsen endret til tid etter avsluttet strålebehandling. Pasienter som er operert med salvage kirurgi og som kan være aktuelle for behandling av tilbakefall bør inngå i gruppen der radiologi er del av kontrollene.

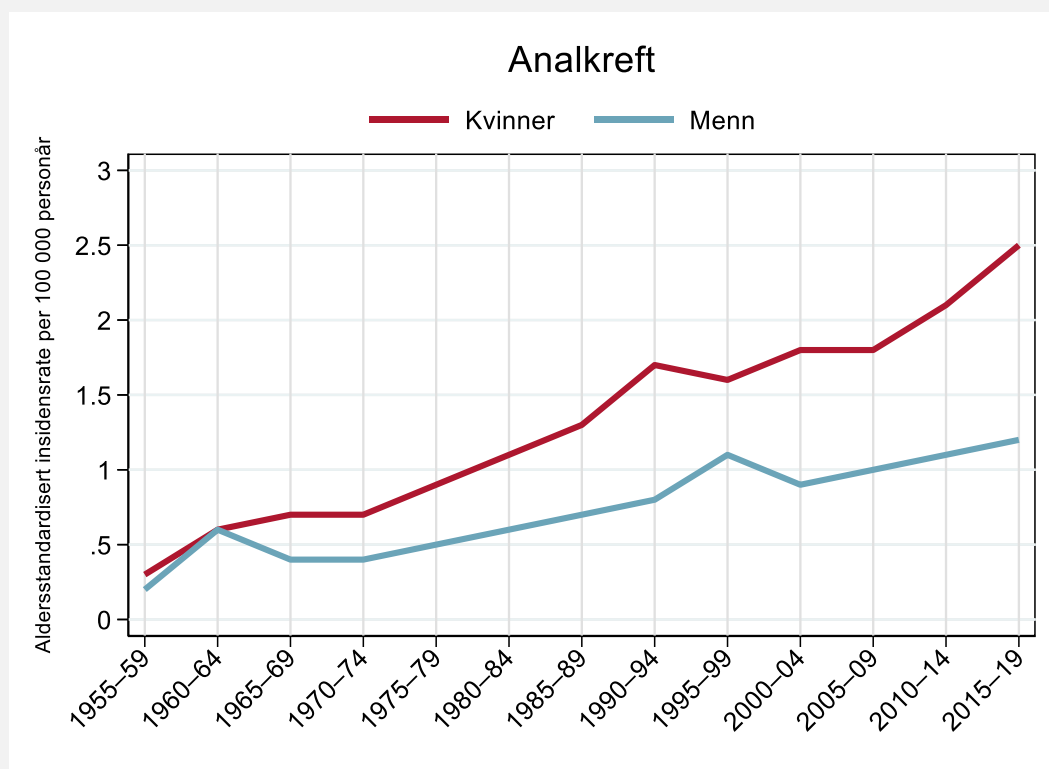
## 2 Epidemiologi

## 2.1 Forekomst

Analkreft er en sjelden kreftform, og i internasjonal kreftstatistikk blir tilfellene oftest rapportert sammen med endetarmskreft. Kreftregisteret har siden 2015 rapportert insidens- og prevalenstill for analkreft.

I Norge ble det i 2019 diagnostisert 112 nye tilfeller av analkreft. Denne kreftformen er en av få hvor kvinner har høyere forekomst enn menn, og rundt 70 % av tilfellene diagnostiseres blant kvinner (1). De fleste tilfellene blir diagnostisert i aldersgruppen 60-69 år, og median alder ved diagnose er 66 år (1).

Det har vært en jevn øking i insidensen over tid (2), og de aldersstandardiserte insidensratene er nå 1,2 (menn) og 2,5 (kvinner) tilfeller per 100 000 personår (1) (figur 1). En økende insidens er også vist i andre høy-inntektsland (3), deriblant Danmark, som i tillegg til Norge rapporterer egen kreftstatistikk for denne kreftformen (4).



**Figur 1** Aldersstandardiserte (Norsk standard) insidensrater per 100 000 personår for menn og kvinner, fordelt på femårsperioder i tidsrommet 1955–2019.

Kilde: Kreftregisterets statistikkbank (<https://sb.kreftregisteret.no/insidens/>).

## 2.2 Overlevelse

Innen kreftepidemiologien brukes ofte begrepet relativ overlevelse (netto overlevelse). Dette er et mål som sier noe om sannsynligheten for å overleve sin kreft dersom man ser bort fra muligheten for å dø av andre årsaker. Overlevelsestall for analkreft er ikke tilgjengelig i Kreftregisterets statistikk. En nasjonal studie fra Norge viser at fem-års netto overlevelse av plateepitelkarsinom i anus har økt fra 63,4 % i perioden 1987–96 til 72,7 % i perioden fra 2007–16 (estimatene er for begge kjønn samlet). Økningen i overlevelse ble kun påvist for pasienter under 70 år. For de eldste pasientene ( $\geq 70$  år) har overlevelsen vært uendret på omlag 57 %. Denne studien viste også at alder over 70 år, metastatisk sykdom og det å være mann var faktorer assosiert med dårligere overlevelse (2). Til sammenligning viser data publisert fra Kræftens Bekæmpelse at 5-års relativ overlevelse for analkreft i Danmark i perioden 2012–16, var 61 % for menn og 70 % for kvinner (4).

## 2.3 Etiologi og risikofaktorer

### 2.3.1 HPV

Humant papillomavirus (HPV) er en viktig etiologisk faktor for utvikling av analcancer (5;6). Studier har vist at nær 90 % av anal plateepitelkarsinom er relatert til HPV (7). Mer enn 70 % av disse var HPV16 positive, og en mindre andel (7 %) var HPV18 (8). En norsk studie har vist klar prognostisk forskjell basert på HPV uttrykket (9), og flere studier har vist at pasienter med HPV-negativ svulst har dårligere prognose (10-12).

Man har funnet en signifikant sammenheng mellom tidligere HPV-relatert gynekologisk kreft og analcancer hos kvinner (13). For menn som har sex med menn, finner man også en sammenheng mellom HPV-infeksjon og forstadier til kreft (14).

### 2.3.2 Immunsuppresjon

Menn som er HIV-positive har økt risiko for å utvikle analcancer, spesielt i aldersgruppen under 50 år (15). Det er også økt forekomst av analcancer blant pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon, eller er immunsupprimerte på grunn av annen sykdom eller medisinsk behandling (16;17).

### 2.3.3 Røyking

Man finner i flere studier en assosiasjon mellom analcancer og røyking (18;19).

# 3 Forebygging



### 3.1 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 (20).

Vaksinering regnes som den beste forebygging mot HPV-smitte (21). Ettersom analcancer 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 (22). Fra høsten 2018 er vaksinasjon mot HPV tilbudt til gutter på lik linje med jenter i 7. klasstrinn som del av barnevaksinasjonsprogrammet (22).

Generelle livsstilsråd som bruk av kondom for å unngå HPV-smitte og røykeslutt anbefales (23;24). Hos immunosupprimerte 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 (podofyllo-toksinløsning 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 A**).

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

### 3.2 Forstadier til analcancer

Anal intraepitelial neoplasi (AIN) er en premalign tilstand for analcancer 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.

Terminologien kan være forvirrende. WHO bruker terminologien *Anal Intraepitelial Neoplasi* (AIN). Denne deles inn i AIN I (mild), AIN II (moderat) og AIN III (grov) dysplasi (26), men på grunn av lav grad av reproducerbarhet i diagnostikken vurderes et system med kun to grader.

*Anal Squamous Intraepithelial Neoplasia* (ASIL) er et begrep anbefalt av American Joint Committee of Cancer (AJCC), og denne deles inn i lavgradig (LSIL) som svarer til AIN I og høygradig (HSIL) som svarer til AIN II/ AIN III. Dette svarer til inndeling av forstadier på livmorhalsen (cervix). Det er bare de høygradige variantene som er knyttet til mulig utvikling av analcancer.

LSIL synes å være knyttet til mer forbigående forandringer mens HSIL er relatert til kronisk HPV-infeksjon. Immunsuppresjon synes å gi økt risiko for kronisk HPV-infeksjon på grunn av nedsatt evne til å håndtere/bli kvitt en virusinfeksjon, og denne gruppen av pasienter må følges særlig nøye.

Der hvor man finner høyrisiko HPV (spesielt HPV 16/18) er det større sjanse for overgang fra LSIL til HSIL (27). HIV-pasienter har større risiko for å utvikle HSIL enn de som ikke tilhører denne pasientgruppen, men det synes som mange forblir i gruppen av LSIL og mange har tilbakegang av sine forandringer. De fleste studier inkluderer HIV-pasienter, og er derfor ikke representative for den generelle befolkning. Bedre tilheling er registrert hos eldre pasienter, heteroseksuelle, pasienter uten kondylomer, ikke-røykende og de med kun en type av høyrisiko HPV-variant (28). HSIL er et sannsynlig forstadium for anal kreft, men det er begrenset med studier, og denne overgangen kan ikke fastslåes med sikkerhet.

Noen pasienter får store kondylomer, ofte kalt Buschke-Lowenstein kondylomer. I disse finner man ofte HPV-varianter med lav risiko for utvikling av høygradige lesjoner, og regnes derfor som benigne. Tidligere har disse lesjonene blitt gruppert sammen med verrukøse karsinomer, men denne gruppen av lesjoner synes ikke å være relatert til HPV-infeksjoner og kan utvikle seg videre til (lavgradig) kreft (29).

### **3.3 Behandling av AIN**

AIN kan manifestere seg klinisk med blødning, kløe, væsning, irritasjon og tenesmer, eller kan være asymptomatisk. Ved klinisk undersøkelse kan man finne perianale/anale hud- eller slimhinneforandringer med verrucøst, erytematøst eller papuløst utseende, hypo- eller hyperpigmenterte eksemplignende plakk, enten velavgrenset eller diffust og vanskelig å identifisere.

Klinisk undersøkelse omfatter nøye inspeksjon, palpasjon og ano-/retoskopi. Pensling med 3-5% eddiksyre på aktuelle hudområder fører til avbleking av lesjoner.

Ved seksualanamnese på praktisering av analsex bør henvisning til avdeling med kompetanse innen seksuelt overførbare infeksjonssykdommer i analkanalen vurderes.

Kvinner med AIN (alle, også AIN I?) bør henvises til gynekologisk avdeling med tanke på intraepitelial atypi i cervix (CIN), vagina (VAIN) eller vulva (VIN).

Generelt anbefales eksisjon av hele lesjonen, eller adekvate stansebiopser dersom eksisjon medfører sfinkterskade.

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 (30).

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 (30;31). 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 (32).

Eradikering/nedgradering til lavgradig AIN kan forsøkes med imiquimod (Aldara®) liniment (33). som påsmøres 3 ganger per uke i 16 uker. Ablasjon med teknikker som argonplasma-koagulasjon og lignende kan forsøkes (34). Tilbakefall er svært vanlig.

Pasienter med høygradig AIN bør følges og kontrolleres, men intervallet er det ikke enighet om, og dokumentasjonen for helsegevinst er usikker da risikoen er lav (35). Kontrollene bør ta hensyn til pasientens immunstatus, og årlig kontroll hos immunkompetente, og halvårlige kontroller hos immunkompromitterte pasienter kan anses som god praksis.

I Norge vil dette gjelde svært få pasienter og utgjør ingen stor belastning for helsetjenesten. Det vil være hensiktsmessig at en eller få av kirurgene står for utredning og behandling av AIN ved den enkelte avdelingen.

### **Anbefaling**

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

## 4 Forløpstider

## 4.1 Pakkeforløp

Det er ikke utarbeidet et eget pakkeforløp for analcancer, men mange tilfeller vil påvises og utredes via pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft, og pasienter med mistanke om analcancer skal henvises til utredning etter dette pakkeforløpet. Ved analcancer bør man benytte de samme tidsfrister for utredning og start til behandling som ved Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft ([tabell 1](#)).

**Tabell 1**

*Forløpstider ved Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft*

Forløpsbeskrivelse		Forløpstid
Fra henvisning mottatt til første fremmøte utredende avdeling		9 kalenderdager
Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas)		12 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Kirurgisk behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Medikamentell behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Strålebehandling	18 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Kirurgisk behandling	35 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Medikamentell behandling	35 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Strålebehandling	39 kalenderdager

### Anbefaling

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

# **5 Diagnostikk og utredning**

## 5.1 Utredning

Utredning er i hovedsak den samme som ved endetarmskreft, og bør følge samme utredningsforløp med de samme frister:

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-tykk-og-endetarmskreft>.

Koloskopi og CEA er ikke nødvendig.

### 5.1.1 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. Utredning av analcancer omfatter:
  - CT thorax/abdomen/bekken
  - MR bekken
  - FDG-PET/CT ved T2–4, eller N1, evt ved M1

## 5.2 Symptomer og anamnestiske 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, for eksempel marisker, sårkanter fra fissurer, fibroepiteliale polypper eller andre forandringer.

Anamnestiske opplysninger som skal øke årvåkenheten for mulige 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

### 5.3 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 suspekterte funn skal følges opp med anorektoskopi og biopsies 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 ved mistanke om 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 rektal-eksplorasjon, inspeksjon av analområdet og palpasjon av lysker utføres (**evidensgrad B**).

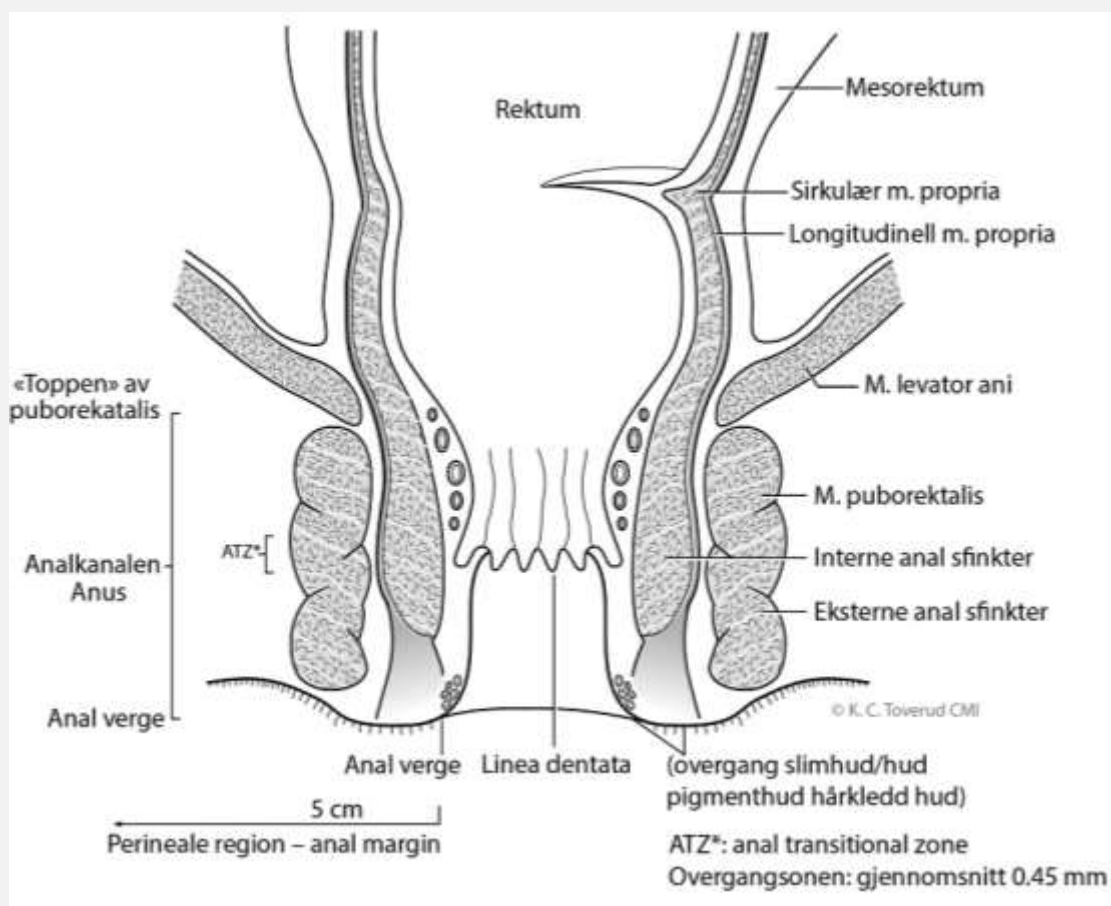
Ved mistanke om malignitet utføres anorektoskopi og biopsi (**evidensgrad B**).

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



## 5.4 Anatomi

Figur 2 De anatomiske forhold rundt analkanalen og nedre del av endetarm.



Figur 2 Anatomiske landemerker og avgrensninger

## 5.5 Bildediagnostiske undersøkelser

Kartlegging av tumors lokale utbredelse, lymfeknutestatus og eventuelle fjernmetastaser for stadiemessig inndeling er nødvendig for planlegging av behandling og oppfølging. Tumorstørrelse og lymfeknutemetastaser er viktige prognostiske faktorer (36-38).

### 5.5.1 MR bekken

MR av bekkenet er viktigste modalitet for lokoregional staging ved analcancer (39-42). MR brukes også i oppfølgingen etter kjemoterapi for evaluering av behandlingsrespons (41-44).

MR-undersøkelsen gjennomføres med overflatespole, og protokollen bør inneholde høyoppløselige T2-vektede serier vinkelrett og parallelt med tumoren/analkanalen. Dette er for å kartlegge tumors innvekst i det anale sfinkterapparatet, tilgrensende organer som prostata og vagina/cervix og øvrige bekkenstrukturer.

Diffusjonsvektede serier brukes i økende grad og bør være en del av MR-protokollen. Disse er til hjelp ved deteksjon av tumor, ved avgrensning og stadiemessig inndeling av tumor, og spesielt ved å skille residiv- eller resttumor fra behandlingsrelaterte forandringer som fibrose (39).

Diffusjon kan være til hjelp for å detektere lymfeknuter, men kan foreløpig ikke brukes til å vurdere om en lymfeknute er malign eller benign.

En serie med T1 vektning bør være en del av MR protokollen for å fremstille bekkenskjelett og deler av lumbosacral-columna. Dette er for å se på behandlingsrelaterte forandringer som insuffisiensfrakturer og for å se etter skjelettmetastaser.

Serier av hele bekkenet med T2-vektning 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 (42;45). Nesten halvparten av affiserte lymfeknuter ved analcancer har vist seg å være mindre enn 5 mm (46) 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 (47;48), og det anbefales derfor å bruke både morfologiske kriterier og størrelse ved vurdering av lymfeknuter i bekkenet (49). Det er imidlertid publisert lite om dette temaet for analcancer. Det angis at lymfeknutemetastasene ofte har liknende signalintensitet på T2 som primærtumoren. Andre kriterier som manglende fetthilus, forandret kontur som avviker fra vanlig oval form, 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 (40).

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

### **5.5.2 Endoanal ultralyd**

Endoanal ultralyd kan være nyttig i vurderingen av små svulster og ved mistenkt infiltrasjon i sfinktermuskulaturen (50;51). 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 (52).

### **5.5.3 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 (53-55). 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.

### **5.5.4 FDG-PET/CT**

FDG-PET/CT er nyttig for fastsettelse av stadium 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 (56-58). 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, samt ved oligometastatisk sykdom.

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

### 5.5.5 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 fjerne metastaser (**evidensgrad B**).

FDG-PET/CT bør utføres ved T2–T4-svulster, eller ved malignitetssuspekterte lymfeknuter, og kan vurderes ved oligometastatisk sykdom (**evidensgrad B**).

## 5.6 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**).

## 5.7 Histopatologisk undersøkelse

Diagnosen bør bekreftes med biopsi (se kapittel 11 Patologi for detaljer). Det bør testes for p16 eller HPV.

#### Anbefaling

Diagnosen bør bekreftes med biopsi, og en bør undersøke for p16 eller HPV (**evidensgrad B**).

## 5.8 Multidisiplinært team

Pasientene skal som hovedregel diskuteres i multidisiplinært team (MDT) for beslutning av behandlingsplan (59;60). Pasienter som ikke oppnår komplett remisjon, eller der det er mistanke om residiv, bør også diskuteres i MDT.

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

### Anbefaling

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

## 5.9 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 2](#).

Ved diagnosetidspunkt har analcancer oftest lokal/lokoregional utbredelse, 30–40 % har spredning til lymfeknuter, mens kun 5–8 % har fjernmetastaser (61).

Stadieinndeling baserer seg på en kombinasjon av kliniske, radiologiske, og patologiske opplysninger, og gjøres etter TNM-klassifikasjon ([tabell 2](#)). Man bruker nå TNM versjon 8 (62). Den har en annen klassifisering av N-status enn tidligere versjoner. TNM status kan også benyttes til stadie-inndeling ([tabell 3](#)) (63).

**Tabell 2**

*TNM-klassifikasjon analcancer (versjon 8) (62)*

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 infiltrer naboorgan(er) som vagina, urethra, urinblære. OBS! Direkte infiltrasjon i rektalvegg, perianal hud, subcutant vev eller av bare sfinktermuskulatur regnes IKKE som T4.

NX	Regionale lymfeknuter ikke undersøkt
N0	Ingen regionale lymfeknuter med metastase
N1	Metastase i regionale lymfeknute(r)
N1a	Metastaser i inguinale, mesorectale og/eller iliaca interna lymfeknuter
N1b	Metastaser i iliaca externa lymfeknuter
N1c	Metastaser i iliaca externa og i inguinale, mesorectale og/eller iliaca interna lymfeknuter

M0	Ingen fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser

**Tabell 3***Stadieinndeling av analkancer*

Stadium I	T1N0M0
Stadium IIA	T2N0M0
Stadium IIB	T3N0M0
Stadium IIIA	T1–2N1M0
Stadium IIIB	T4N0M0
Stadium IIIC	T3–4N1M0
Stadium IV	T1–4N0–1M1

## **6 Kurativ behandling av lokalisert sykdom**

Allerede tidlig på 1980-tallet begynte man å behandle analcancer primært med strålebehandling i stedet for kirurgi (64;65). Senere er det vist bedre resultater med strålebehandling i kombinasjon med kjemoterapi (66;67). Basert på disse studiene, anses strålebehandling kombinert med kjemoterapi å være primær behandling ved lokalisert analcancer (54;55;68). Primær kirurgi av tumor er kun aktuelt ved spesielle lokalisasjoner og i tidlige stadier som spesifisert nedenfor. Ved lokal behandlingssvikt etter gjennomgått kjemoradioterapi gjøres kirurgi som salvage-behandling (kapittel 7). Behandlingsopplegg bør diskuteres i MDT. Kurativ behandling gjøres ved regionale sentra.

## 6.1 Kirurgi primært

### 6.1.1 Svulster i analkanalen

Analcancer, dvs. cancer i analkanalen, 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.

### 6.1.2 Perianale svulster

Området perianalt (engelsk *anal margin*) er området i en radius på 5 cm fra analåpningen (engelsk *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 (69;70). Ved ufrie render kan det gjøres rereseksjon og/eller kjemoradioterapi (71;72). Alternativet er kjemoradioterapi dersom kirurgi vil kunne skade sfinkterapparatet og resultere i symptomgivende redusert funksjon. Det gis da 54 Gy mot makrotumor/tumorseng med 2 cm margin til CTV og 1 kur mitomycin/5-FU eller mitomycin/kapecitabin. Elektive glandelområder kan utelates.

All annen primær behandling er onkologisk.

### 6.1.3 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**).

## 6.2 Kjemoradioterapi

### 6.2.1 Introduksjon

Strålebehandling kombinert med mitomycin C og 5-FU er bedre enn strålebehandling alene (66;67;73). 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 (74-76). 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 (61).

I et norsk materiale som omfattet alle som fikk kurativ strålebehandling i perioden 2000–2007, fikk 87 % av pasientene komplett respons etter kjemoradioterapi (37). Med etterfølgende kirurgi av resttumor ble 93 % tumorfrie. Cirka en fjerdedel av pasientene fikk senere residiv, hovedsakelig lokoregionalt. Tre- og fem-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. Et senter i Storbritannia har vist at andelen med lokal behandlingssvikt er lavere og det er bedre overlevelse i nyere tidsperiode enn tidligere (77). Nylige resultater fra 132 pasienter behandlet med kjemoradioterapi 2013-2017 ved ett norsk senter viser behandlingssvikt hos 14% og 3-års og 5-års sykdomsfri overlevelse på 85% og 78% (78).

### 6.2.2 Strålebehandling

Strålebehandling gis sekvensielt med 1,8–2 Gy-fraksjoner, evt. med simultan integrert boost (SIB) teknikk (se avsnitt 6.4.2), 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 verken for tumor eller risikoområder, og forskjellige doser er i bruk internasjonalt, men det anbefales at strålebehandling gis med minimum 50,4 Gy mot primærtumor (55;68). Studier tyder også på at store tumores trenger en høyere dose enn små tumores for å oppnå tumorkontroll (79;80). Tilsvarende gjelder for N1 status og T4 sykdom (79). I tråd med dette er de norske anbefalingene at GTVp (primærtumor) får 54 Gy ved T1–2N0 tumor, og 58 Gy ved T3–4 tumor eller N1. Enkelte steder, for eksempel i Sverige, behandles pasienter med svulst >4 cm som ved T3 tumor. 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 SIB ble det f.eks. gitt 54 Gy til primærtumor og 54 eller 50,5 Gy til patologiske lymfeknuter avhengig av størrelse. 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 og 54 Gy til patologiske lymfeknuter (81;82). Basert på dette foreslås det at patologiske lymfeknuter < 2 cm i største diameter får 54 Gy, mens større lymfeknuter fortsatt får 58 Gy.



Stråledose til risikoområdet for subklinisk spredning (CTVe) varierer internasjonalt mellom 30 Gy og 46 Gy, der vi i Norden har gitt ca. 46 Gy mens man i USA og Storbritannia har ligget lavere. Sammenlignende studier foreligger ikke, men flere studier viser lav regional residivrisiko etter 30–36 Gy (sekvensiell behandling) (83;84). Studier indikerer også at doser ned mot 30 Gy kan være tilstrekkelig for å kontrollere svært små analcancer (71) og at det ved tumores < 2 cm ikke er signifikant sammenheng mellom «local tumor control probability» (LTCP) og stråledose i dosenivå 30–70 Gy (79). I de nyere nasjonale britiske retningslinjene for strålebehandling av analcancer (IMRT med SIB) gis 40 Gy (1,43 Gy x 28) til CTVe. I Sverige anbefales også tilsvarende 40 Gy (EQD2) til CTVe gitt enten sekvensielt eller som SIB i handlingsprogram for analcancer. Vi anbefaler nå tilsvarende i Norge med dose til CTVe = 40 Gy (EQD2). Forhåpentligvis vil dette kunne redusere både akutt og sein toksisitet og gi færre behandlingspauser som det er vist er negativt for prognosen (85).

### 6.2.3 Kjemoterapi

Kjemoterapi gis med mitomycin 10 mg/m<sup>2</sup> (maksdose 20 mg) iv dag 1, og 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/døgn kontinuerlig infusjon dag 1–4. Som alternativ kjemoterapi kan man benytte en kombinasjon av mitomycin og peroral kapecitabin (86-88). En gir da mitomycin 10 mg/m<sup>2</sup> (maks dose 20 mg) iv dag 1, kombinert med kapecitabin 825 mg/m<sup>2</sup> peroralt morgen og kveld, 5 dager per uke, alle dager med strålebehandling (87-89). Hematologiske blodprøver følges ukentlig med tanke på dosereduksjon eller seponering av kapecitabin hvis nødvendig.

Ved lokalisert sykdom (T1–2N0) gis kjemoterapi samtidig med strålebehandlingen i uke 1. Ved mer lokalavansert sykdom (T3–4 eller N1) gis kjemoterapi samtidig med strålebehandling i uke 1 og 5.

I enkelte land (bl.a. i Storbritannia, ACT II-studien) gis mitomycin med dose 12 mg/m<sup>2</sup> kun dag 1, slik at i uke 5 gis kun 5-FU ved kontinuerlig infusjon, med gode resultater (76). Ved toksisitet kan man vurdere å utelate mitomycin dag 29.

En liten andel pasienter har DPD-mangel (Dihydropyrimidin-dehydrogenase) og kan risikere alvorlig toksisitet av 5-FU og kapecitabin (90). Det er mulig å undersøke på noen genetiske varianter ved å undersøke DPYD genotype (91). European Medicines Agency (EMA) har anbefalt at alle pasienter som skal behandles med 5-FU eller kapecitabine bør testes for eventuell mangel på DPD før oppstart av behandling. DPYD testing er etablert i Norge. Ved genotype som tyder på redusert DPD-aktivitet, bør en følge anbefalinger i internasjonale retningslinjer med redusert startdose (92). Ved genotype som tyder på manglende DPD-aktivitet bør behandling med 5-FU eller kapecitabin unngås.

### 6.2.4 Annet

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 (74). Man kan vurdere å gi kjemoterapi som ved metastatisk sykdom med karboplatin/paklitaksel, og kjemoradioterapi som ved lokalisert sykdom til utvidet strålefelt med mitomycin/5-FU. Dette kan vurderes hos pasienter i god allmenntilstand dersom lymfeknutemetastaser kan inkluderes i strålefeltet (93). En nylig

publikasjon argumenterer for å vurdere behandling som potensielt kurativ dersom metastatiske lymfeknuter kan inkluderes i strålefeltet (94).

Ved perianal cancer, T1N0M0, tumor <1 cm, med høy/moderat differensiering, se kapittel 7 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 eller mitomycin/kapecitabin. Elektive lymfeknuteregioner kan utelates.

Pasienter bør vurderes for inklusjon i kliniske studier dersom det er mulig. Det er utarbeidet en oversikt over hva som er viktig å undersøke i kliniske studier av analcancer (95). Dette inkluderer bl.a. behandlingseffekt, lokal/regional behandlingssvikt, fjernspredning, kirurgi, overlevelse, sykdomsfri overlevelse, anal inkontinens, «urgency», fistel, stomi, og livskvalitet.

### Anbefalinger

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

Ved T1–2N0-svulst, gis 54 Gy til makroskopisk tumor (primærtumor) og 40 Gy til elektive lymfeknuteregioner, kombinert med 1 kur mitomycin/5-FU eller mitomycin/kapecitabin (**evidensgrad A**).

Ved T3–4N0- eller ved N1, gis 58 Gy til makroskopisk primærtumor, 54 eller 58 Gy til patologiske lymfeknuter avhengig av størrelse (under/over 2 cm), og 40 Gy til elektive lymfeknuteregioner, kombinert med 2 kurer mitomycin/5-FU eller mitomycin/kapecitabin (**evidensgrad A**).

Strålebehandling gis med 1,8–2 Gy-fraksjoner til tumor, alternativt med simultan integret boost (SIB), 5 dager per uke (**evidensgrad D**).

Svar på DPYD genotype bør foreligge før start av behandling med 5-FU eller kapecitabine (**evidensgrad B**).

Pauser i behandlingen bør unngås og vurderes kompensert (**evidensgrad C**). Kurativ kjemoradioterapi kan vurderes ved oligometastatisk sykdom som kan inkluderes i strålefeltet (**evidensgrad D**).

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

## 6.3 Inntegning av målvolument ved strålebehandling av analcancer

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

- RTOG (96) 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 målvolumentene (81).
- AGITG (97): 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 risikoorger. 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 målvolum for stråleterapi benyttes begrepet *Gross Tumour Volume* (GTV) om makroskopisk tumor, både primærtumor og patologiske lymfeknuter. *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.

### 6.3.1 Inntegning av primærtumor

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

CTVp\_54/58: GTVp + 15 mm. Utvides manuelt til å inkludere hele analkanalen fra analåpningen til anorektalovergangen og interne og eksterne sfinkter.

Ved perianale lesjoner, vurder margin GTVp + 20 mm og ved større mesorektal tumor-komponent GTVp + 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.

### 6.3.2 Inntegning av patologiske lymfeknuter

GTVn: Patologiske lymfeknuter (mindre/større enn 2 cm).

CTVn54/58: GTVn + 7–10 mm (avhengig av størrelse og utseende). Korreksjon for muskler og skjelett hvis ikke innvekst.

### 6.3.3 Inntegning av elektivt bekkenfelt

CTVe\_40: 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 CTVe\_40.

Iliaca externa-området inkluderes hos alle T3–T4 og alle N1. Vurderes individuelt ved T2N0, ut i fra tumorstørrelse, risiko for tarmtoksitet og alder/allmenntilstand. (Internasjonale retningslinjer anbefaler at iliaca externa-området inkluderes hos alle.)

For å dekke lymfeknuteregioner ved iliaca interna- og externa-området legges ca. 7 mm margin til kar (korreksjon for muskel og skjelett) (98).

Ved T1–2N0-svulster lokalisert kun i analkanal/perianalt legges kranielle grense av CTVe\_40 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.

### 6.3.4 Inntegning av elektivt lyskefelt

CTVe\_ing\_L/R\_40: 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 arteria iliaca externa. Lymfeknutene ligger hovedsakelig medialt for kar. Karstammen og fettvevet medialt for denne samt alle synlige lymfeknuter i området inkluderes.

### 6.3.5 Planning target volume (PTV)

Institusjonsavhengig, vanligvis CTV + 5–10 mm.

### 6.3.6 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/*BowelBag*. Doserestriksjonen gjelder imidlertid for hele OAR, ikke hjelpevolumet.

*Tynntarm* kan tegnes på to måter:

ENTEN: Tegnes som *Bowelbag* (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 *BowelBag* fra 1,5 cm over PTV ned til rektosigmoidovergangen. Anteroposteriort fra fremre bukvegg til bakerste del av bakerste tarmavsnitt. Lateral fra mest laterale tarmvegg til tarmvegg. Veiledende doserestriksjon ved denne inntegningsmåten: V30 < 310cc, V40 < 70cc (99). En ny australsk studie konkluderer med at *BowelBag* tegnet på denne måten er den mest sensitive prediktor for grad 3 vs grad 0–2 diare og de anbefaler at man forsøker å holde V30 < 300 cc (6 % vs 42 % risiko for grad 3 diare) (100).

ELLER: Tegnes som separate tynntarmslynger fra 1 cm over PTV, også eventuelle slynger innenfor CTVe\_40 tegnes. Peroral kontrast er en fordel. Veiledende doserestriksjoner: 45 Gy < 20 cc, 35 Gy < 150 cc, 30 Gy < 200 cc (101).

Det er ofte vanskelig å holde seg innenfor disse doserestriksjonene, spesielt hos kvinner som kan ha mye tynntarm beliggende nede i bekkenet og ved N1b/c sykdom (102). 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.

## 6.4 Strålebehandlingsteknikker

### 6.4.1 Bakgrunn

Strålebehandling ved analcancer er kompleks på grunn av varierende størrelse og form på målvolument og nærhet til risikoorganer som ofte får en stor stråledose ved konvensjonell

radioterapi. Bruk av IMRT og *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT) gir mulighet for høyere doser til tumor samtidig som en kan minimere dose til omgivende normalvev (103). 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 (104), men også i genitalia og blære, samt hematologisk toksisitet (81;105). Større randomiserte studier som sammenligner IMRT og konvensjonell strålebehandling ved analcancer finnes ikke. Imidlertid bruker nå de fleste moderne sentre 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/VMAT gir minst like gode resultater mht. overlevelse og lokal kontroll som konvensjonell behandling (106), men dette må følges tett.

#### 6.4.2 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 utnyttning 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.

#### 6.4.3 Behandlingskjema for analcancer

Tabell 4 gir en kort oppsummering av anbefalt kjemoradioterapi av analcancer. Tabellen viser fraksjonering ved sekvensiell behandling og ved simultan integrert boost (SIB).

**Tabell 4**

*Strålebehandling av analcancer*

Stadium	Behandlingskjema A		Behandlingskjema B	
	T1-T2 N0 M0		T3-T4 N0 M0 T1-T4 N1 M0	
Teknikk	Sekvensiell	SIB	Sekvensiell	SIB
Primærtumor D / n (d)	54,0 / 27 (2,0)	54,0 / 27 (2,0)	58,0 / 29 (2,0)	57,5 / 27 (2,13)
Lymfeknuter >2 cm			58,0 / 29 (2,0)	57,5 / 27 (2,13)
Lymfeknuter <2 cm			54,0 / 27 (2,0)	54,0 / 27 (2,0)
Elektivt felt bekken/lysker	40,0 / 20 (2,0)	41,6 / 27 (1,54)	40,0 / 20 (2,0)	41,6 / 27 (1,54)
Kjemoterapi	MiFu eller MiCap x 1		MiFu eller MiCap x 2	

D = totaldose (Gy), n = antall fraksjoner, d = fraksjonsdose (Gy)

## Anbefalinger

Strålebehandling bør gis med VMAT- eller IMRT--teknikk (evidensgrad B).

### 6.4.4 Behandlingspauser

Det er godt dokumentert at total behandlingstid har betydning for lokal kontroll og sykdomsfri overlevelse ved kurativ behandling av plateepitelcarcinomer (f.eks. hode-hals kreft og livmorhalskreft). Man er særlig bekymret for at akselerert repopulasjon kan redusere lokal kontroll ved for lange ukompenserte pauser. Det finnes mindre spesifikk dokumentasjon på dette for analcancer, men data fra RTOG 8704 og 9811 konkluderte med at behandlingstid var signifikant assosiert med lokal kontroll og sykdomsfri overlevelse også ved anal cancer (107;108).

Dagens dokumentasjon av behandlingseffekt foreligger på bakgrunn av behandling 5 dager per uke. Ved pauser i behandlingen (maskinstans, helligdager o.l.) bør det ved kurativ intensjon vurderes kompensasjons-behandlinger. Selv om ikke det spesifiseres i internasjonale studier, bør sammenhengende behandlingsfrie perioder (>3 dager) unngås (for eksempel påske) og man bør tilstrebe å opprettholde planlagt anbefalt total behandlingstid.

Bese et al. (109) og RCR Guidelines (110) skisserer mulige kompensasjonsløsninger i prioritert rekkefølge:

1. Opprettholde total behandlingstid, totaldose og dose pr fraksjon ved å:
  - Behandle i helg eller på annen helligdag
  - Gi 2 fraksjoner på samme dag med minst 6 timers mellomrom (fortrinnsvis rett før helgefri)
  - Det skal ikke gis mer enn 6 fraksjoner per 7 påfølgende dager.
2. Opprettholde total behandlingstid med økt dose pr fraksjon
  - Her må det velges om det skal gis ekvivalente doser med tanke på tumoreffekt eller med tanke på sene strålereaksjoner
3. Akseptere økning av total behandlingstid og gi ekstra fraksjoner
  - Her reduseres gjerne den terapeutiske bredden med følger både for tumorkontroll og forekomst av sene strålereaksjoner

Det må has i mente at en for aggressiv kompensasjon vil gi uker med høy dose som, særlig ved konkomitant kjemoterapi, kan øke forekomst av akutte strålereaksjoner (111).

## 6.5 Plateepitelkarsinom i rectum

Plateepitelkarsinom i rectum er en sjelden tilstand.

Begrepet benyttes om en tumor som ikke strekker seg ned i analkanalen, 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, CT og PET/CT. En bør bruke TNM-klassifiseringen for analcancer da det har betydning for valg av behandling.

Plateepitelcarcinom i rektum behandles primært med kjemoradioterapi, med stråledoser og kjemoterapi som ved analcancer (112-114). Behandlingsrespons vurderes etter 6 uker og etter 3 måneder, som ved analcancer. Ved resttumor vurderes salvage kirurgi (115). Kirurgien følger prinsippene som for endetarmskreft og analcancer som tilsikter frie marginer. Dersom klinisk komplett respons oppnås (cCR) kan man vurdere observasjon av pasienten, med kirurgi ved gjenvekst (116-118). Pasienten bør diskuteres i MDT.

### Anbefalinger

Plateepitelkarsinom i rectum behandles med kjemoradioterapi som ved analcancer, ofte etterfulgt av kirurgi som ved anal- eller rectumcancer (**evidensgrad C**).

## 6.6 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 (119). 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 (120) kan brukes for observasjon og objektiv gradering av både akutt og sen toksisitet, og bør brukes som beslutningsgrunnlag for å iverksette tiltak og behandling (tabell 5). 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.

**Tabell 5**

*RTOG/EORTC-skalaen for akutt stråleindusert hudtoksisitet (120)*

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.

### 6.6.1 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 (121;122). 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 (123;124). Vanligvis anbefales oppstart når den akutte inflammasjonen har roet seg ned, dvs. 2–6 uker etter avsluttet strålebehandling. Andre mener at man bør starte på slutten av behandlingsperioden før tilhelingsprosessen starter og dermed redusere 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.

### 6.6.2 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 (125). Det kan være nødvendig med intravenøs væske, elektrolytttilskudd og ernæring. Ved behov bør ernæringsfysiolog involveres.

### 6.6.3 Cystitt

I akuttfasen 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).



#### 6.6.4 Hematologiske og andre bivirkninger

Benmargstoksisitet forekommer pga. kjemoterapi og strålebehandling mot bekkenskjelettet. 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 tynn-tarmstoksisitet (**evidensgrad D**).

Bruk av vaginal dilatator anbefales for å unngå sammenvoksninger i vagina (**evidensgrad C**).

#### 6.7 Rehabilitering

Pasienter bør få kartlagt behov for rehabilitering. Dette kan omfatte hjelp til å håndtere psykiske reaksjoner, fysisk aktivitet, ernæring, rettigheter og arbeidsliv. En bør involvere relevante yrkesgrupper under behandlingen. En bør vurdere om det er behov for oppfølging i kommunen eller ved rehabiliteringsinstitusjon. Fastlegene har en viktig rolle i den videre oppfølgingen av pasienten etter fullført behandling.

#### 6.8 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 si 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., men det er partiell respons, kan pasienten observeres lengre, for eksempel til 6 mnd (126). Noen pasienter vil være aktuelle å vurdere for kirurgi 3 mnd etter strålebehandling, 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 mnd., 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 9 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 C**).

## **7 Kirurgi ved resttumor eller lokalt residiv**

## **7.1 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 inneholde 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 (126).

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 % (10 % første år og 8–15 % senere) av behandlede pasienter innenfor en treårsperiode (127;128).

## **7.2 Salvage-kirurgi**

### **7.2.1 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 operable metastaser i lyskene er salvage-kirurgi aktuelt. Ved annen fjernmetastasering kan kirurgi i enkelte tilfeller vurderes, men nytten knyttet til overlevelse er ikke klarlagt. I forbindelse med utredningssamtalen ved den preoperative planleggingen bør pasienten forberedes på omfanget av det kommende inngrepet, vanlige komplikasjoner og forventet rehabilitering. En bør diskutere behovet for varig stomi med pasienten, og sørge for kontakt med stomiterapeut for stomimarkering og veiledning i utstyr.

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 behandlede kirurgisk senter for å planlegge framtidig inngrep. Pasienter med operabelt

lokoregionalt residiv og som ikke har fjernmetastaser, bør vurderes for salvage-kirurgi av et multidisiplinært team med bred erfaring med denne pasientgruppen (128;129).

### 7.2.2 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 sjeldent tilfelle. Residiv av små perianale, tidligere lokalt kirurgisk behandlede svulster, kan reeksideres med vide marginer.

### 7.2.3 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 lymfekanaler. 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 %) (128).

### 7.2.4 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 %. Mobilisering av oment 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, og blir derfor ofte for liten. Den kan være en løsning for eksempel hos pasienter med to stomier (kolostomi og urostomi) hvor rectus abdominis er skadet og ikke kan brukes til rekonstruksjon. En eller to musclocutane gluteallapper kan imidlertid være et godt alternativ i slike tilfeller.

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

### 7.2.5 Lyskeglandeltoalett

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

### 7.2.6 Rehabilitering

Allerede ved utredningssamtalen bør pasienten være informert om forventet liggetid, mobilisering og mulige komplikasjoner. På sykehuset vil mobilisering, ernæring og stomitrening være viktige emner det fokuseres på allerede fra dag en. Omtrent 1–2 uker etter operasjonen (avhengig av svinglapp) burde pasienten være i stand til å reise hjem. Noen vil være tjent med et rehabiliteringsopphold, andre klarer dette fint i hjemmesituasjon, med støtte fra hjemmesykepleien og fastlegen, samt fysioterapeut og stomiterapeut i egen kommune eller ved lokalsykehuset. En tilstreber at pasienten skal bli selvhjulpen med stomi i løpet av kort tid. Noen har glede og nytte av å få kontakt med andre pasienter med stomi for å utveksle erfaringer. Slik kontakt med likepersonstjenesten får en gjennom pasientforeningen Norilco ([www.norilco.no](http://www.norilco.no)).

### 7.2.7 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 % etter gjennomført salvage-kirurgi (130). 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 % (129).

### 7.2.8 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 bekkeneksenterasjon.

#### 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**).

# **8 Behandling av eldre pasienter**

Eldre pasienter vurderes individuelt på bakgrunn av allmenntilstand, funksjonsnivå og eventuelt komorbiditet. Geriatrisk vurdering kan være nyttig (131) og beslutning om behandling bør tas i samråd med pasienten. Mange eldre kan behandles etter standard protokoller (132). 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 C**).



## **9 Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling**

## 9.1 Innledning

De fleste pasienter som behandles for analcancer i kurativ hensikt kan helbredes. Ifølge en norsk populasjonsbasert studie (37) fikk 18 % lokalt tilbakefall. De fleste tilbakefall (73 %) oppsto lokalt i analkanalen, om lag 23 % i lymfeknutene i lyskere-region og 12 % langs iliaca-karene (37). Ca. 13 % av alle tilbakefall er metastaser til andre organer, først og fremst lungene, men også i lever og skjelett. Forekomst av tilbakefall og metastaser er hyppigere ved høyere T og N stadium, men kan oppstå ved alle stadier.

Det finnes 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) (74;106).

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 (sfinker, rektum, blære, seksualfunksjon) og dermed livskvalitet (133;134).

Det er publisert ulike retningslinjer, i hovedsak fra UK og ESMO (55), USA (54) og Canada (135). 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.

## 9.2 Utforming av kontrolloppet – etter endelig responsevaluering

Kontrolloppet etter komplett remisjon tar hensyn til utbredelse av sykdom ved diagnosetidspunktet, og må sees i sammenheng med responsevalueringen etter avsluttet primær behandling. Gjennomføring av kontrolloppet med tanke på å avdekke lokoregionalt tilbakefall eller spredning forutsetter at pasientens alder og allmentilstand tillater eventuell behandling av residiv. Risiko for tilbakefall er større ved avansert sykdomsstadium, og lokoregionalt tilbakefall forekommer oftere enn metastaser (38).

Kontrollene etter T1–2N0-sykdom retter seg derfor mot lokoregional status, mens det hos pasienter med T3–4N0- og T1–4N1-sykdom også omfatter andre organer, først og fremst lunger og lever. 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.

### 9.2.1 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 punkt 3.3).

### 9.2.2 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 T1–4N1 ved diagnosetidspunkt med hensyn til residiv dypt i bekkenet og fjernmetastaser. Pasienter med HPV negativ svulst har dårligere prognose, og disse pasientene bør også følges opp med bildediagnostikk. Det kan være aktuelt å kontrollere enkelte pasienter med T1–2 svulster også med billediagnostikk.

#### 9.2.2.1 Bekkenresidiv

MR bekken for å oppdage residiv anbefales i 3 år for følgende pasientgrupper (38):

- Tumorstørrelse > 5 cm eller innvekst i naboorganer (T3-4)
- Pasienter med positive lymfeknuter (N1) uansett T-stadium
- Pasienter med HPV16 / p16 negativ tumor
- Pasienter som er operert for residual tumor/inkomplett respons

#### 9.2.2.2 Fjernmetastaser

Bilediagnostikk for fjernmetastaser anbefales for pasienter med stadium T3-4N0 og T1-4N1, og evt. for pasienter med HPV negativ tumor, og pasienter operert med salvage kirurgi, i form av CT lunger, lever og bakre bukvegg med kontrast. FDG-PET/CT vurderes for enkelte pasienter.

### 9.2.3 Kontrollopplegg

Tiden fra avsluttet primærbehandling til en varig remisjon kan variere. Av den grunn vil antall måneder i forløpet fra avsluttet behandling til oppfølging av antatt endelig status variere. Kontrollene starter etter at responsevaluering har vist komplett remisjon, og ses i sammenheng med tid siden avsluttet behandling.

**Tabell 6**

*Skjema for kontrollopplegg*

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

- 1 Tidspunkt etter avsluttet strålebehandling. Vurder tettere eller lengre oppfølging ved usikkerhet om residiv eller symptomgivende seneffekter.
- 2 Klinisk kontroll inkluderer vurdering og ev. behandling av seneffekter.
- 3 Kun rutinemessig for pasienter med lokalavansert sykdom, T3–4 eller N1 og HPV/p16 negativ tumor.

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.

#### 9.2.4 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.

#### 9.2.5 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 ev. behandling av tilbakefall bør kontrolleres i 5 år etter oppnådd komplett remisjon.

Ved T1–2N0 er det rutinemessig kun klinisk kontroll.

Ved T3–T4 eller N1, eller HPV16/p16 negativ tumor, eller pasienter operert med salvage kirurgi, er det tillegg av CT thorax/abdomen og MR-bekken de første årene. Seneffekter må kartlegges og eventuelt behandles.

### 9.3 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 (133). Slike seneffekter kan oppstå etter noen måneder, men også flere år etter behandling. Generelle livsstilsråd kan være nyttige. Fastlegen har en sentral rolle i å identifisere seneffekter med tanke på adekvat oppfølging.

#### 9.3.1 Tarmfunksjon

De vanligste plagene etter gjennomgått kjemoradioterapi er relatert til tømningfunksjonen av rektum og inkontinensproblemer for avføring og luft. Hastefornemmelse (*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 (134). 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. Generelle kostråd kan være nyttige. 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 (136). Man bør involvere stomi- og kontinens-sykepleier som har spesialkompetanse om disse problemstillingene. Pasienter med betydelige plager bør henvises til gastrokirurgisk virksomhet med kompetanse innen bekkenbunns-sykdommer for vurdering av spesielle tiltak som f.eks. tarmskyl/anal irrigasjon i samarbeid med stomisykepleier.

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 (136).

### 9.3.2 Stråleskadet tarm

Skademekanismen er dels direkte celleskade av stråling, dels skade pga. nedsatt vevssirkulasjon. I akutfasen ser vi akutt inflammasjon, skade av arterioler med nedsatt mikrosirkulasjon og skade av lymfekar med ødem. Kronisk skade kommer til syne med iskemi og fibrose. Ved stråleskade av tynntarm kan oppsuging av næringsstoffer reduseres og en får diaré og mangelfullt opptak av fett, proteiner, vitaminer og sporstoffer. En kan også få kvalme, smerter, oppkast, redusert appetitt, og tegn på passasjehinder. Behandling retter seg mot symptomer og mangler. Feilernæring og underernæring bør håndteres i samarbeid med klinisk ernæringsfysiolog for å sikre nødvendig inntak av energi og næringsstoffer for å unngå unødvendig ekskludering av matvarer fra kosten. Energirik kost med mye fett og karbohydrater kan forverre malabsorpsjon og diaré og derfor anbefales redusert inntak av fett, fiber, fruktose og laktose. Ved diaré kan det også være nyttig med loperamid eller kolestyramin. Metronidazol forsøkes ved bakteriell overvekst. En prøver å unngå å operere i akutfasen da fare for fistler og lekkasjer er tilstede. Hyperbar oksygenbehandling kan forsøkes ved stråleskade.

Pasienter som sliter med inkontinensplager eller bekkenbunnsdysfunksjoner etter gjennomført strålebehandling kan ha nytte av å bli henvist sykehus med bekkensenter eller stomiterapeut på hjemstedet.

### 9.3.3 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 (137). 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 (138).

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 (137).

Erekttil dysfunksjon hos menn er vanlig i etterkant av behandlingen (133). Testosteronnivået kan reduseres pga. stråling mot testiklene. Tretthet, energiløshet, svettendens, 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.

### **9.3.4 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 tømning 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 infeksjons 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 (139)

### **9.3.5 Hyperbar oksygenbehandling**

Hyperbar oksygenbehandling i trykkammer kan vurderes hos utvalgte pasienter med store plager (139;140). Det foreligger ikke god dokumentasjon for nytten av behandlingen (141). Haukeland universitetssjukehus har landsfunksjon for planlagt trykkammerbehandling.

### **9.3.6 Livskvalitet**

Det er dokumentert at en del pasienter har redusert livskvalitet etter gjennomført strålebehandling for analcancer (133;142). Dette gjelder både problemer med tarmfunksjon og seksuell funksjon, men også innen mer generelle områder som fatigue, og redusert sosial funksjon. Det er utarbeidet egne livskvalitetsskjema for pasienter med anal som anbefales brukt i forskning (143).

### **9.3.7 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 (144).

Langtidsoverlevende har økt angstnivå og utfordringer med rolleforståelse sammenlignet med personer som ikke er behandlet for analcancer (133). 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.

### 9.3.8 Rehabilitering

Det kan oppstå ulike seneffekter etter kreftbehandling, og en bør vurdere hvilke tiltak som kan bedre dette. Enkelte kan ha nytte av rehabiliteringsopphold. Det vises for øvrig til publikasjonen «[Seneffekter etter kreftbehandling. Faglige råd](#)» (145) utgitt av Helsedirektoratet.

Det er ingen pasientorganisasjon for pasienter med analcancer. Norsk forening for stomi, reservoar, mage- og tarmkreft (NORILCO) kan være aktuell da de ivaretar forhold som er aktuelle for en del pasienter behandlet for analcancer.

#### Anbefalinger

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

Ved kronisk diaré, bør kolestyramin vurderes.

Ved mistanke om bakteriell overvekst, bør metronidazol vurderes.

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**).

# **10 Behandling av metastaserende sykdom**



## 10.1 Kirurgi

Det finnes ikke større studier som har evaluert effekten av metastasekirurgi, og det finnes lite evidens. Det er aktuelt med kirurgi for lymfeknutemetastaser i lysken dersom ikke lokal kjemoradioterapi har ført fram (146). Ved solitære eller få metastaser kan kirurgi vurderes på individuelt grunnlag. Det kan være aktuelt i selekterte tilfeller å vurdere kirurgi av begrenset antall lever- eller lungemetastaser, evt. i kombinasjon med kjemoterapi. 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. Sigmoideostomi kan være aktuelt ved lokalt inoperabel tumor eller residiv.

## 10.2 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 har vært standardbehandling i de fleste land (147). Det har nylig vært gjennomført en internasjonal multisenterstudie som randomiserte pasienter med metastatisk analcancer til enten cisplatin/5FU eller karboplatin/paklitaksel. Det var ingen forskjell i responsrate (57 vs 59 %), men signifikant forskjell i alvorlige bivirkninger (62 vs 36 %), og median progresjonsfri overlevelse var 5,7 vs 8,1 mnd ved cisplatin/5FU sammenlignet med karboplatin/paklitaksel (148). Karboplatin/paklitaksel anbefales som 1. linje behandling ved metastatisk analcancer (68). Det er tidligere publisert serier som viser effekt av karboplatin/paklitaksel (149;150). Kjemoterapi ved metastatisk analcancer er beskrevet i et par nylige oversiktsartikler (151;152). En en-armet fase 2 studie har vist gode resultater med docetaxel, cisplatin og 5-FU (modifisert DCF) (153).

Andrelinje kjemoterapi kan vurderes til selekterte pasienter i god almenntilstand. Som 2. linje behandling kan man vurdere CiFu. Små retrospektive studier har vist at ulike regimer basert på docetaxel, irinotekan eller oksaliplatin kan ha effekt både i første- og andrelinjesbehandling (154-156). Det har vært vist effekt av irinotekan og cetuximab (157;158). Effekten av antistoff og tyrosinkinase-hemmere er ikke avklart.

European Medicines Agency (EMA) har anbefalt at alle pasienter som skal behandles med 5-FU eller kapecitabine bør testes for eventuell mangel på DPD før oppstart av behandling. DPYD testing på EDTA-fullblod er etablert i Norge, og inngår som en farmakogenetisk analyse. Ved genotype som tyder på redusert DPD-aktivitet, bør en følge anbefalinger i internasjonale retningslinjer med redusert startdose (92). Ved genotype som tyder på manglende DPD-aktivitet bør behandling med 5-FU eller kapecitabin unngås.

En studie har vist responsrate 24 % med nivolumab hos tidligere forbehandlede pasienter (159). Det planlegges ytterligere studier på bruk av immunterapi ved analcancer.

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

### **Anbefalinger**

Karboplatin/paklitaksel anbefales som førstelinjes palliativ kjemoterapi (**evidensgrad A**).

Andrelinjesbehandling, for eksempel med cisplatin/5-FU, kan vurderes hos pasienter med god allmenntilstand (**evidensgrad C**).

Svar på DPYD genotype bør foreligge før start av behandling med 5-FU eller kapecitabine (**evidensgrad B**).

## **10.3 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 10–13.

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

### **Anbefaling**

Palliativ strålebehandling kan være aktuelt (**evidensgrad D**).

## **10.4 Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak)**

Det vises til [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](#) (160).

# 11 Patologi

## 11.1 Definisjon

Histologisk deles analkanalen 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 plateepitelmetaplasi eller urotel. Den mest distale delen av analkanalen består av plateepitelkledt slimhinne uten keratinisering eller adneksale strukturer (26).

Utenfor analkanalen 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 analkanalen.

## 11.2 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 cellestørrelse, basaloid uttrykk (ofte høy-risiko HPV positive), keratiniseringen osv. (161). Det finnes en gruppe pasienter med svært overfladiske plateepitelkarsinomer som har blitt kalt for «superficially invasive squamous-cell carcinoma of the anus» (SISCCA) med invasiv dybde under 3 mm, som ikke strekker seg utover et område på 7 mm og som er fjernet i sin helhet. Disse pasientene synes å ha en utmerket prognose (28;162).

Verrukøse karsinomer er en variant av godt differensierte plateepitelkarsinomer som ikke er assosiert til HPV-infeksjon, og besvares i henhold til dette. Kjempekondylom, også kalt Buschke-Löwenstein tumor, regnes som en godartet svulst uten egenskaper til invasiv vekst, infisert med lavrisiko HPV-virus, og beskrives derfor som egen entitet (29).

### 11.2.1 Forstadier (se kapittel 3.2)

Kjønnsvorter: Kondyloma accuminata. Lavgradige og høygradige anal skvamøse intraepiteliale lesjoner (LSIL/HSIL).

HSIL antas å kunne progrediere videre til plateepitelkarsinom (163;164).

### 11.2.2 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 (165).

Ved påvist plateepitelkarsinom i analkanalen / perianalt kan påvisning av aktivt HPV-virus være av prognostisk betydning ettersom man finner dårligere respons på terapi for gruppen som er HPV negative (8;11;166). Tumorvevet kan undersøkes med tanke på tilstedeværelse av HPV DNA, men dette gir ikke sikre holdepunkt for aktivt virus. p16 er et onkogen som vanligvis ikke uttrykkes i cellecyklus på grunn av spesifikke hemmere, men et aktivt HPV-virus opphever

dette og p16 blir overuttrykt. Noen få svulster vil være p16 positive selv om det ikke foreligger HPV-infeksjon ettersom også andre mekanismer kan oppregulere uttrykk av dette proteinet. Undersøkelse av HPV DNA sammen med uttrykk av p16 synes derfor gi størst sikkerhet for at det virkelig foreligger en aktiv HPV-infeksjon (167), men undersøkelse av HPV DNA er ikke utbredt tilgjengelig. Uttrykk av p16 ved immunhistokjemisk metode ansees som en god surrogatmarkør med tanke på aktiv HPV infeksjon. Metoden er godt etablert i patologi-avdelingene og bør utføres.

### 11.2.3 Adenokarsinom

Representerer oftest en nedvekst av adenokarsinom fra rectum. Disse kan ligge perianalt eller i anorektale fistler. En og annen gang kan man finne adenokarsinomer som er utgått fra anale kjertler, og immunhistokjemisk undersøkelse kan skille mellom opprinnelse i rektum eller anus. Graderes som adenokarsinomer i rektum, og adenomer regnes som et forstadium.

### 11.2.4 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.

### 11.2.5 Stråleskader

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

## 11.3 Tumorspredning og stadielinndeling

Tumorene bør klassifiseres etter TNM-klassifikasjonen med tanke på tumor, lymfeknuter og metastase, se [tabell 2](#) (62). Ut fra denne klassifiseringen kan pasientene stadielinndeles med tanke på utbredelse av sykdom, se [tabell 3](#) (168). Regionale lymfeknuter er perirektale (anorektale, perirektale og laterale sakrale), iliaca interna, iliaca externa og inguinale (superficielle og dype femorale). Metastaser til andre lymfeknuter oppfattes som fjernmetastaser (M).

Se tabell for TNM-klassifisering i punkt 5.9 om stadielinndeling.

#### Anbefalinger

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

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

## 11.4 Forslag til mal for besvarelse

### 11.4.1 Biopsier

Angi alltid kirurgens angivelse av lokalisasjon!

### 11.4.2 Resektater

Preparatets art, tumors lokalisasjon og hoveddiagnose med histologisk type.

Eksempel: Anorektalresektat med ulcererende tumor i anus.

Middels høyt differensiert plateepitelkarsinom.

#### Tabell 7

*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
Infiltrasjon tykkelse:	Angi i mm fra basalmembranen (med tanke på SISCCA)
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, f. eks. TNM Classification of Malignant Tumours, 8. utg.

# 12 Proses og metode

## 12.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helse- og sykehusplan (2015–2019) (169) 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 (170) 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, bør dette dokumenteres og begrunnes.

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

## 12.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale faglige 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 tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens som er det nivå HelseDirektoratet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

I forbindelse med den første nasjonale retningslinjen for analcancer samarbeidet arbeidsgruppen, og daværende Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret), for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

I en tidlig fase av arbeidet avklarte arbeidsgruppen hva retningslinjene skulle omfatte når det gjaldt diagnostikk, behandling og oppfølging av analcancer.

Kunnskapssenteret, i samarbeid med arbeidsgruppen, gjennomgikk anbefalingene med hensyn til metode og hvilket kunnskapsgrunnlag de var basert på.

Arbeidsgruppen vurderte i samarbeid med HelseDirektoratet og Kunnskapssenteret hvilke områder det var behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapssenteret.

Kunnskapssenteret identifiserte 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](http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html)  
Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp>

### **12.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved første utgave av handlingsprogrammet**

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under *Nasjonalt strategiprogram for kreftomsorgen 2006–2009* (171) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene var en kjerneoppgave i oppfølging av *Sammen mot kreft – Nasjonalt kreftstrategiprogram 2013–2017* (172), og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. *Nasjonalt kreftstrategiprogram Leve med kreft 2018–2022* (173). 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 hadde i en årrekke arbeidet med – og utviklet – behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. HelseDirektoratet ønsket i arbeidet med nasjonale handlingsprogrammer å ta utgangspunkt i, og bygge 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 bisto gruppen med søk og gradering av kunnskapsgrunnlaget.

De regionale helseforetakene (RHF-ene) ble 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 hadde handlingsprogrammet til vurdering og ga innspill til arbeidsgruppen før utkast ble sendt til Helsedirektoratet.

Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret, i samarbeid med arbeidsgruppen, ferdigstilte i 2016 et høringsutkast som ble sendt på høring til RHF-ene, Den norske legeförening og Kreftforeningen høsten 2016. Etter høringen ble høringsinnspillene gjennomgått av arbeidsgruppen og Helsedirektoratet. Endelig utgave ble ferdigstilt og publisert av Helsedirektoratet i mai 2017.

### 12.3.1 Arbeidsgruppens medlemmer – første utgave av handlingsprogrammet

Marianne Grønlie Guren, leder av arbeidsgruppen	Avdeling for kreftbehandling	Oslo universitetssykehus HF
Eva Hofslie	onkologisk avdeling	St Olavs hospital HF
Magnar Johansen	Kreftavdelingen	Universitetssykehuset Nord-Norge HF
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	gastrokirurgisk avdeling	Stavanger Universitetssjukehus HF
Christine Undseth	Avdeling for kreftbehandling	Oslo universitetssykehus HF
Sigrunn Sebjørnsen	Kreftavdelingen	Haukeland
Geir Tollåli	gastromedisinsk avdeling	Nordlandssykehuset Bodø <sup>1</sup>
Åse Skår fra Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet bisto gruppen med metodestøtte.		

### 12.4 Bakgrunn og arbeidsprosess ved andre utgave av handlingsprogrammet, 2019

Handlingsprogrammet er oppdatert av en oppdateringsgruppe med medlemmer oppnevnt fra RHF-ene. Representant fra Folkehelseinstituttet har bidratt med metodestøtte, søk og bistand til gradering av kunnskapsgrunnlaget. Utkast til revidert handlingsprogram er behandlet i NGICG styret før det ble oversendt til Helsedirektoratet for endelig ferdigstillelse.

<sup>1</sup> Geir Tollåli deltok i arbeidsgruppen frem til han tiltrådte stillingen som fagdirektør i Helse Nord RHF.

### 12.4.1 Oppdateringsgruppens medlemmer – andre utgave av handlingsprogrammet

<i>Leder av arbeidsgruppen:</i>		
Marianne Grønlie Guren, onkolog	Avdeling for kreftbehandling	Oslo universitetssykehus HF
Hartwig Kørner, kirurg	Gastrokirurgisk avdeling	Stavanger Universitetssjukehus HF
Christine Undseth, onkolog	Avd. for kreftbehandling	Oslo universitetssykehus HF
Stein Larsen, kirurg	Avdeling for gastro- og barnekirurgi	Radiumhospitalet, Oslo universitetssykehus HF
Monika Eidem, onkolog	Stråleterapiavdelingen	St. Olavs Hospital

Anne-Hilde Røsvik, FHI, har bidratt med søk og bistand til gradering

I tillegg har gruppen fått bidrag fra:

Inger Kristin Larsen	Kreftregisteret		kapittel 2: Epidemiologi
Sonja Steigen	Avd. for klinisk patologi	UNN, Tromsø	kapittel 3: Forebygging og 11 Patologi
Bettina Hanekamp	Avd. for radiologi og nukleærmedisin	Oslo universitetssykehus HF	kapittel 5: Diagnostikk og utredning
Marianne Sande	Avd. for radiologi	Stavanger Universitetssjukehus	kapittel 5: Diagnostikk og utredning

Medlemmer av NGICG-CR har også gitt innspill til handlingsprogramarbeidet.

### 12.4.2 Oppdateringsgruppens medlemmer – tredje utgave av handlingsprogrammet (2021)

<i>Leder av arbeidsgruppen:</i>		
Marianne Grønlie Guren, onkolog	Avdeling for kreftbehandling	Oslo universitetssykehus HF
Hartwig Kørner, kirurg	Gastrokirurgisk avdeling	Stavanger Universitetssjukehus HF
Christine Undseth, onkolog	Avd. for kreftbehandling	Oslo universitetssykehus HF
Stein Larsen, kirurg	Avdeling for gastro- og barnekirurgi	Oslo universitetssykehus HF
Monika Eidem, onkolog	Stråleterapiavdelingen	St. Olavs Hospital

Anne-Hilde Røsvik, FHI, har vært tilgjengelig for bidrag med søk og bistand til gradering.

I tillegg har gruppen fått bidrag fra:

Inger Kristin Larsen	Kreftregisteret		kapittel 2: Epidemiologi
Tom-Andreas Wik	Avdeling for gastro- og barnekirurgi	Oslo universitets- sykehus HF	kapittel 3: Forebygging
Sonja Steigen	Avd. for klinisk patologi	UNN, Tromsø	kapittel 11: Patologi

Medlemmer av NGICG-CR har diskutert og gitt innspill til handlingsprogramarbeidet.

## 12.5 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale faglige 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.	Nivå 1a	<b>A</b>
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie.	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering.	Nivå 2a	<b>B</b>
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering.	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	<b>C</b>
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	<b>D</b>

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-systemet<sup>2</sup>, 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.

<sup>2</sup> [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org) – The Grading of Recommendations assessment.

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.

## **12.6 Generelt om oppdatering av handlingsprogrammene**

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 fagpersoner oppnevnt av RHF-ene. Folkehelseinstituttet deltar i arbeidet, og bistår med søk og gradering av kunnskapsgrunnlaget. De oppdaterte retningslinjene vil publiseres av direktoratet på [helsedirektoratet.no](https://helsedirektoratet.no) som pdf, og i elektronisk versjon på [helsebiblioteket.no](https://helsebiblioteket.no).

# Referanser

1. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2019: cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2020. Tilgjengelig fra: [https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin\\_report.pdf](https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf)
2. Guren MG, Aagnes B, Nygard M, Dahl O, Moller B. Rising Incidence and Improved Survival of Anal Squamous Cell Carcinoma in Norway, 1987-2016. Clin Colorectal Cancer 2019;18(1):e96-e103.
3. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. Int J Epidemiol 2017;46(3):924-38.
4. Statistikk om analkræft [nettside]. København: Kræftens Bekæmpelse [oppdatert 12. august 2019; lest 6. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.cancer.dk/analkraeft- analcancer/statistik-analkraeft/>
5. Krzowska-Firych J, Lucas G, Lucas C, Lucas N, Pietrzyk L. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. J Infect Public Health 2019;12(1):1-6.
6. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 2000;92(9):690-8.
7. 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.
8. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Hogdall E, Geertsen 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.
9. 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.
10. Mai S, Welzel G, Ottstadt M, Lohr F, Severa S, Prigge ES, et al. Prognostic Relevance of HPV Infection and p16 Overexpression in Squamous Cell Anal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93(4):819-27.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. Coffey K, Beral V, Green J, Reeves G, Barnes I. Lifestyle and reproductive risk factors associated with anal cancer in women aged over 50 years. *Br J Cancer* 2015;112(9):1568-74.
19. 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.
20. Humant papillomavirus (HPV), genitale infeksjoner - veileder for helsepersonell. Smittevernveilederen [nettdokument]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 21. feb 2016; lest 23. aug 2016]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/humant-papillomavirus-hpv-genitale/>
21. Nilsen E, Alfsen 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>
22. HPV og HPV-vaksine [nettside]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 2016; lest 23. aug. 2016]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/vaksine/hpv/>
23. 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.
24. 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.
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. Liu Y, Sigel K, Gaisa MM. Human Papillomavirus Genotypes Predict Progression of Anal Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *J Infect Dis* 2018;218(11):1746-52.
28. Gautier M, Brochard C, Lion A, Henno S, Mallet AL, Bodere A, et al. High-grade anal intraepithelial neoplasia: Progression to invasive cancer is not a certainty. *Dig Liver Dis* 2016;48(7):806-11.
29. Zidar N, Langner C, Odar K, Hošnjak L, Kamaradova K, Daum O, et al. Anal verrucous carcinoma is not related to infection with human papillomaviruses and should be distinguished from giant condyloma (Buschke-Lowenstein tumour). *Histopathology* 2017;70(6):938-45.
30. Macaya A, Munoz-Santos C, Balaguer A, Barbera MJ. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD009244.
31. 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.
32. Pineda CE, Welton ML. Management of anal squamous intraepithelial lesions. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22(2):94-101.



33. 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.
34. 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.
35. Brogden DRL, Walsh U, Pellino G, Kontovounisios C, Tekkis P, Mills SC. Evaluating the efficacy of treatment options for anal intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2021;36(2):213-26.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Kochhar R, Plumb AA, Carrington BM, Saunders M. Imaging of anal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(3):W335-44.
40. Roach SC, Hulse PA, Moulding FJ, Wilson R, Carrington BM. Magnetic resonance imaging of anal cancer. *Clin Radiol* 2005;60(10):1111-9.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Stoker J, Rociu E, Wiersma TG, Lameris JS. Imaging of anorectal disease. *Br J Surg* 2000;87(1):10-27.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 2010;254(1):31-46.
50. Magdeburg B, Fried M, Meyenberger C. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging, and follow-up of anal carcinomas. *Endoscopy* 1999;31(5):359-64.

51. 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.
52. 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.
53. 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.acpghi.org.uk/content/uploads/2007-CC-Management-Guidelines.pdf>
54. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(7):852-71.
55. 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. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii10-20.
56. 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.
57. 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.
58. Wells IT, Fox BM. PET/CT in anal cancer - is it worth doing? *Clin Radiol* 2012;67(6):535-40.
59. Nasjonal handlingsplan for kreft 2015-2017. Oslo: Helsedirektoratet; 2015. IS-2298. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-handlingsplan-for-kreft-2015-2017>
60. 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.
61. 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.
62. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekin C, red. TNM Classification of Malignant Tumours. 8. utg. New York: John Wiley & Sons; 2017.
63. Shida D, Kanemitsu Y, Hamaguchi T, Shimada Y. Introducing the eighth edition of the tumor-node-metastasis classification as relevant to colorectal cancer, anal cancer and appendiceal cancer: a comparison study with the seventh edition of the tumor-node-metastasis and the Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(4):321-8.
64. Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1984;27(12):763-6.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;Jun 22 Epub ahead of print.

69. Balamucki CJ, Zlotecki 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.
70. Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg* 1997;185(5):494-505.
71. 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.
72. Leon O, Hagberg O, Johnsson A. Primary surgery with or without postoperative radiotherapy in early stage squamous cell carcinoma in the anal canal and anal margin. *Acta Oncol* 2018;57(9):1209-15.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Sekhar H, Malcomson L, Kochhar R, Sperrin M, Alam N, Chakraborty B, et al. Temporal improvements in loco-regional failure and survival in patients with anal cancer treated with chemo-radiotherapy: treatment cohort study (1990-2014). *Br J Cancer* 2020;122(6):749-58.
78. Slørdahl KS, Klotz D, Olsen J, Skovlund E, Undseth C, Abildgaard HL, et al. Treatment outcomes and prognostic factors after chemoradiotherapy for anal cancer. *Acta Oncol* 2021;Dec 15 [Epub ahead of print].
79. Johnsson A, Leon O, Gunnlaugsson A, Nilsson P, Hoglund P. Determinants for local tumour control probability after radiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol* 2018;128(2):380-6.
80. Muirhead R, Partridge M, Hawkins MA. A tumor control probability model for anal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2015;116(2):192-6.
81. 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.
82. 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.
83. Henkenberens C, Toklu H, Tamme C, Bruns F. Clinical Value of Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCAg) in Anal Cancer - A Single-Center Retrospective Analysis. *Anticancer Res* 2016;36(6):3173-7.
84. Lepinoy A, Lescut N, Puyraveau M, Caubet M, Boustani J, Lakkis Z, et al. Evaluation of a 36 Gy elective node irradiation dose in anal cancer. *Radiother Oncol* 2015;116(2):197-201.
85. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, McDonald A, Gollins S, James R, et al. "Mind the gap"--the impact of variations in the duration of the treatment gap and overall treatment time in the first UK Anal Cancer Trial (ACT I). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1488-94.

86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1639-50.
91. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of DPYD\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34(3):227-34.
92. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(2):210-6.
93. 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.
94. Nilsson MP, Nilsson ED, Johnsson A, Leon O, Gunnlaugsson A, Scherman J. Patterns of recurrence in anal cancer: a detailed analysis. *Radiat Oncol* 2020;15(1):125.
95. Fish R, Sanders C, Adams R, Brewer J, Brookes ST, DeNardo J, et al. A core outcome set for clinical trials of chemoradiotherapy interventions for anal cancer (CORMAC): a patient and health-care professional consensus. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(12):865-73.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Ng M, Ho H, Skelton J, Guerrieri M, Guiney M, Chao M, et al. Intensity-modulated Radiotherapy for Anal Cancer: Dose-Volume Relationship of Acute Gastrointestinal Toxicity and Disease Outcomes. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30(10):634-41.

101. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan 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.
102. 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. *J Med Radiat Sci* 2015;62(2):99-107.
103. 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;89(1060):20150832.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, Flam M, Gunderson L, Pollock J, et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol* 2010;28(34):5061-6.
108. Julie DR, Goodman KA. Advances in the Management of Anal Cancer. *Curr Oncol Rep* 2016;18(3):20.
109. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):654-61.
110. The Royal College of Radiologists. The timely delivery of radical radiotherapy: standards and guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions. 4. utg. London: The Royal College of Radiologist; 20019. Tilgjengelig fra: [https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field\\_publication\\_files/bfco191\\_radiotherapy-treatments-interruptions.pdf](https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfco191_radiotherapy-treatments-interruptions.pdf)
111. Erridge SC, Kerr GR, Downing D, Duncan W, Price A. The effect of overall treatment time on the survival and toxicity of radical radiotherapy for cervical carcinoma. *Radiother Oncol* 2002;63(1):59-66.
112. Dutta SW, Alonso CE, Waddle MR, Khandelwal SR, Janowski EM, Trifiletti DM. Squamous cell carcinoma of the rectum: Practice trends and patient survival. *Cancer Med* 2018;7(12):6093-103.
113. Jeong BG, Kim DY, Kim SY. Concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the rectum. *Hepatogastroenterology* 2013;60(123):512-6.
114. Musio D, De Felice F, Manfrida 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.
115. Dyson T, Draganov PV. Squamous cell cancer of the rectum. *World J Gastroenterol* 2009;15(35):4380-6.
116. Guerra GR, Kong CH, Warriar 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.

117. 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.
118. 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* 2017;40(2):163-6.
119. 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.
120. 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.
121. Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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>
125. 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.
126. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, Begum R, Adab F, et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):347-56.
127. Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol* 2004;5(3):149-57.
128. 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.
129. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 2002;89(11):1425-9.
130. Renehan AG, O'Dwyer ST. Management of local disease relapse. *Colorectal Dis* 2011;13 Suppl 1:44-52.
131. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2595-603.
132. Dale JE, Sebjornsen S, Leh S, Rosler C, Aaserud S, Moller B, et al. Multimodal therapy is feasible in elderly anal cancer patients. *Acta Oncol* 2017;56(1):81-7.
133. Bentzen AG, Balteskard L, Wanderås 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.
134. 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.

135. 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>
136. 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.
137. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med* 2013;10 Suppl 1:53-64.
138. 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>
139. Liem X, Saad F, Delouya G. A Practical Approach to the Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Drugs* 2015;75(13):1471-82.
140. 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.
141. 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.
142. Sodergren SC, Vassiliou V, Dennis K, Tomaszewski KA, Gilbert A, Glynne-Jones R, et al. Systematic review of the quality of life issues associated with anal cancer and its treatment with radiochemotherapy. *Support Care Cancer* 2015;23(12):3613-23.
143. Sodergren SC, Johnson CD, Gilbert A, Tomaszewski KA, Chu W, Chung HT, et al. Phase I-III development of the EORTC QLQ-ANL27, a health-related quality of life questionnaire for anal cancer. *Radiother Oncol* 2018;126(2):222-8.
144. Higham CE, Faithfull S. Bone Health and Pelvic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27(11):668-78.
145. Seneffekter etter kreftbehandling: faglige råd. Oslo: Helsedirektoratet; 2017. IS-2551. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1276/Seneffekter%20etter%20kreftbehandling-IS-2551.pdf>
146. 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.
147. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, et al. Carcinome epidermoïde métastatique de l'anus: étude rétrospective de l'efficacité de l'association de 5-fluoro-uracile en perfusion continue et de cisplatine [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer* 1999;86(10):861-5.
148. Rao S, Sclafani F, Eng C, Adams RA, Guren MG, Sebag-Montefiore D, et al. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAACT. *J Clin Oncol* 2020;38(22):2510-8.
149. 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.
150. 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.
151. Rogers JE, Eng C. Pharmacotherapy of Anal Cancer. *Drugs* 2017;77(14):1519-30.

152. Sclafani F, Rao S. Systemic Therapies for Advanced Squamous Cell Anal Cancer. *Curr Oncol Rep* 2018;20(7):53.
153. Kim S, François E, André T, Samalin E, Jary M, El Hajbi F, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(8):1094-106.
154. 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.
155. Lim F, Glynn-Jones R. Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2011;37(7):520-32.
156. 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.
157. Kim DW, Byer J, Kothari N, Mahipal A, Chang YD, Kim RD. EGFR Inhibitors in Patients with Advanced Squamous Cell Anal Carcinomas: A Single-Institution Experience. *Oncology* 2017;92(4):190-6.
158. Lukan N, Ströbel P, Willer A, Kripp M, Dinter D, Mai S, et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology* 2009;77(5):293-9.
159. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(4):446-53.
160. 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>
161. 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.
162. Arana R, Fléjou JF, Si-Mohamed A, Bauer P, Etienney I. Clinicopathological and virological characteristics of superficially invasive squamous-cell carcinoma of the anus. *Colorectal Dis* 2015;17(11):965-72.
163. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005;92(9):1133-6.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Sun G, Dong X, Tang X, Qu H, Zhang H, Zhao E. The prognostic value of HPV combined p16 status in patients with anal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(8):8081-8.
168. 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.



169. Nasjonal helse- og sykehusplan (2016–2019). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2015. Meld. St. 11 (2015–2016). Tilgjengelig fra:  
<https://www.regjeringen.no/contentassets/7b6ad7e0ef1a403d97958bcb34478609/no/pdfs/stm201520160011000dddpdfs.pdf>
170. Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester. LOV-2011-06-24-30.
171. 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>
172. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013-2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra:  
[https://www.regjeringen.no/contentassets/07cd14ff763444a3997de1570b85fad1/kreftstrategien\\_2013.pdf](https://www.regjeringen.no/contentassets/07cd14ff763444a3997de1570b85fad1/kreftstrategien_2013.pdf)
173. Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018-2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018. Tilgjengelig fra:  
[https://www.regjeringen.no/contentassets/266bf1eec38940888a589ec86d79da20/regjeringens\\_kreftstrategi\\_180418.pdf](https://www.regjeringen.no/contentassets/266bf1eec38940888a589ec86d79da20/regjeringens_kreftstrategi_180418.pdf)

