

Carcinoma ani á Íslandi 1987-2003

– lýðgrunduð rannsókn

Ágrip

Halla Viðarsdóttir,
LÆKNANEMII,

Páll Helgi Möller,
SKURÐLÆKNIR^{1,2}

Jakob
Jóhannsson,
KRABBAMEINSLÆKNIR³,

Jón Gunnlaugur
Jónasson,
MEINAFRÆÐINGUR^{1,4,5}

Inngangur: Krabbamein í daus (anal cancer) er sjaldgæfur sjúkdómur og úttekt á honum hefur ekki áður verið gerð á Íslandi. Markmið þessarar rannsóknar er að lýsa krabbameini í daus á Íslandi á sautján ára tímabili með tilliti til nýggengis, vefjagerðar, meðferðar, endurkomu og lifunar.

Efniviður og aðferðir: Afturskyggn rannsókn var gerð á sjúklingum sem greindust með krabbamein í daus á Íslandi á árunum 1987-2003. Upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskrá þessara einstaklinga. Vefjasýni frá öllum sjúklingunum voru skoðuð og endurmetin af sama meinafræðingi. Rannsóknin nær til alls landsins og er því lýðgrunduð rannsókn.

Niðurstöður: Alls greindust 38 sjúklingar með krabbamein í daus á tímabilinu, 28 konur og 10 karlar. Meðalaldur þeirra var 63,4 ár (bil, 33-92). Aldursstaðlað nýggengi fyrir Ísland á rannsóknartímabilinu er 0,3 (+/-0,2) af hverjum 100.000 körlum en 0,9 (+/-0,4) af hverjum 100.000 konum. Flestir sjúklingarnir voru með flöguþekjukrabbamein (n=30) en aðrar vefjagerðir voru sortuæxli

(n=3), kirtil-flöguþekjukrabbamein (n=1), kirtil-frumkrabbamein (n=1), GIST (n=1) og óþroskað krabbamein (n=2). Helstu einkenni voru blæðing frá endaparmi (n=27), fyrirferð (n=28), sársauki (n=19) og kláði (n=4) og voru flestir sjúklingarnir með fleiri en eitt einkenni. Tímalengd einkenna var 3,5 mánuðir (bil, 0,5-96) að miðgildi. Meðferð var lyfjameðferð (n=12), geislameðferð (n=25) og staðbundið brottnám (n=18) og/eða APR (n=5). Einn sjúklingur fékk enga meðferð. Margir sjúklinganna fengu fleiri en eina meðferð (n=18). Tólf sjúklingar fengu endurkomu sjúkdóms. Tíminn frá greiningu og að endurkomu var 15,6 mánuðir (bil, 5,9-117) að miðgildi. Sextán sjúklingar eru látnir þar af tíu af völdum krabbameins í daus. Fimm ára lifun þeirra sem greindust 1987-1998 var 75% í heild, en 82% ef einungis er tekið mið af þeim sem létust úr sjúkdómnum.

Ályktun: Nýggengi krabbameins í daus á Íslandi er sambærilegt við það sem þekktist erlendis. Meðalaldur, kynjahlutfall og horfur er svipað og þekktist annars staðar. Lægra hlutfall kirtilfrumu-krabbameins greinist hér á landi.

ENGLISH SUMMARY

Viðarsdóttir H, Möller PH,
Jóhannsson J, Jónasson JG
Anal cancer in Iceland 1987-2003.
A population based study

Læknablaðið 2006; 92: 365-72

Objective: Anal cancer is a rare disease. The aim of this study was to describe anal cancer in Iceland in 1987-2003 with respect to incidence, histologic type, treatment, recurrence rate and survival.

Material and methods: This is a retrospective study in which all malignant anal tumours diagnosed in Iceland in the period 1987-2003 were reviewed with respect to patient outcome. Information was obtained from hospitals registers. All histological material was reviewed by a consultant histopathologist (JGJ). This is a nationwide, population-based study of malignant tumours of the anal region.

Results: From 1987-2003 thirty-eight patients were diagnosed with anal cancer, 28 females and 10 males. The average age at diagnosis was 63.4 years. Age standardized incidence rates for anal cancer in Iceland were 0.3 (+/-0.2) of 100.000 males and 0.9 (+/-0.4) of 100.000 females. Most patients had squamous cell carcinoma (n=30). The remaining histologic types were malignant melanoma (n=3), adenosquamous carcinoma (n=1), adenocarcinoma (n=1), GIST (n=1) and

undifferentiated carcinoma (n=2). The most common symptoms were rectal bleeding (n=27), mass lesion (n=28), pain (n=19) and pruritus (n=4). Most patients had more than one symptom. The duration of symptoms before diagnosis ranged from 2 weeks to 96 months (mean value 3.5 months). Treatment modalities used were chemotherapy (n=12), radiotherapy (n=25) and local excision (n=18) and/or APR (n=5). One patient received no treatment. Many patients were treated with more than one treatment modality (n=18). Twelve patients had recurrent cancer. The mean value of the time from diagnosis of the primary to the recurrent cancer was 15.6 months (range, 5.9-117). Sixteen patients remain with disease and ten have died of anal cancer. The five year survival rate for patients diagnosed in the years 1987 to 1998 is 75% but cancer-specific survival is 82%.

Conclusion: Age-standardized incidence for anal cancer in Iceland is similar to other regions. Average age at diagnosis, male-female ratio and prognosis is similar to reports in other studies. The proportion of adenocarcinoma of the anus is lower in Iceland than elsewhere.

Keywords: anal cancer, histopathology, surgery, chemotherapy, radiotherapy, survival.

Correspondence: Páll Helgi Möller, pallm@landspitali.is

¹Læknadeild HÍ, ²skurðlækningadeild Landspítala Hringbraut, ³krabbameinslækningadeild Landspítala Hringbraut, ⁴rannsóknastofa HÍ í meinafræði, ⁵Krabbameinskrá Krabbameinsfélags Íslands.

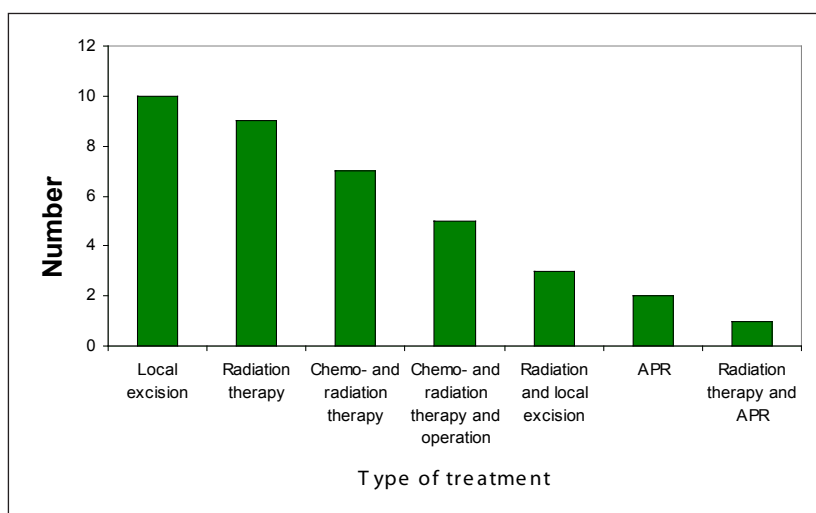
Fyrirspurnir og bréfaskipti: Páll Helgi Möller, skurðlækningadeild Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími 5431000, bréfsími 5434835. pallm@landspitali.is

Lykilord: krabbamein í daus, meinafræði, skurðaðgerð, lyfjameðferð, geislameðferð, lifun.

Inngangur

Í þessari grein höfum við kosið að þýða enska hugtakið anal cancer með íslenska hugtakinu krabbamein í daus. Orðið bakrauf hefur verið notað um hugtakið anal canal en við teljum það ekki heppilegt til notkunar um þessi krabbamein og orðið endaparmsop kemur enn síður til álita þar sem erfitt er að hugsa sér krabbamein upprunnið í opi. Orðið daus er skýrt í Íslenskri orðabók (2002) sem rass eða sitjandi, og í þessari grein telja höfundar orðið einna helst vísa til þess svæðis sem við fjöllum um í þessari grein. Þau krabbamein sem fjallað er um í þessari grein eiga uppruna sinn í vefnum við endaparmsopið og/eða húðinni við endaparmsop (perianal skin).

Krabbamein í daus er sjaldgæfur sjúkdómur. Tíðnin í Bandaríkjunum árin 1987-1991 var 0,9 af hverjum 100.000 íbúum (1) og er það minna en 2% af krabbameinum í meltingarfærum (2). Aldursstaðlað nýgengi flöguþekjukrabbameins í daus á heimsvísu er á bilinu 0,5-1,0 af hverjum 100.000 konum og 0,3-0,8 af hverjum 100.000 körlum. Tölverð aukning hefur orðið í tíðni þessa krabbameins á síðustu 50 árum og er talið að breyting hafi orðið á orsakafáttum. Í rannsókn Frisch



og félaga er bent á tengsl við breyttar kynlífsvenjur (3, 4). Hæsta tíðni þessa krabbameins er á aldursbilinu 60-70 ára. Það er mun algengara hjá konum en körlum, eða allt að fimm sinnum algengara (5). Kynjahlutfallið er þó misjafnt eftir rannsóknum, eða frá 1,23 og upp í 4,64 (5-11). Krabbamein í dausgöngum (anal canal) eru algengari hjá konum en krabbamein í dausbrún (anal margin) eru algengari hjá körlum (2).

Nostrar vefjagerðir koma fyrir í ælum sem eiga uppruna sinn í daus. Flöguþekjukrabbamein er algengast, eða tæp 80% af krabbameinum í daus (1). Helstu einkenni krabbameins í daus eru blæðing, kláði, slímkennd útfærð, endaparmskveisa (tenesmus), fyrirferð og breyting á hægðavenjum (11, 12). Æxli í dausgöngum gefa sig mjög ósértækt til kynna og í flestum tilvikum (70-80%) er það upphaflega greint sem góðkynja sjúkdómur (5). Í flestum tilvikum koma einkenni fram meðan æxlið er enn staðbundið. Blæðing er algengasta upphafseinkenni flöguþekjukrabbameins (6, 7, 12, 13). Blæðing er til staðar hjá 40-50% sjúklinga, sársauki hjá 30-35% og kláði hjá um 20% sjúklinga (8, 11, 13). Allt að 30% sjúklinga finna hvorki fyrir sársauka né fyrirferðaraukningu og 20% hafa engin einkenni (11).

Áður fyrr var eina meðferðin við krabbamein í daus skurðaðgerð: brottnám endaparms og dauss um kvið og spöng (abdominoperineal resection = APR) með varanlegu ristilstóma (colostomy) (13). Miklar breytingar urðu í meðferð þessa krabbameins seint á áttunda áratug síðustu aldar og í upphafi þess níunda. Þá var farið að beita samsettri lyfja- og geislameðferð (14). Rannsóknir hafa síðar sýnt að árangur af meðferð með tilliti til lifunar og endurkomu sjúkdóms af samsettri lyfja- og geislameðferð við flöguþekjukrabbameini er svipuð og ef sjúklingar fara í skurðaðgerð (5).

Rannsókn á krabbameini í daus hefur ekki áður verið gerð á Íslandi og því er ekki vitað hvort þessi æxli séu svipuð að tíðni, vefjagerð og eðli hérlandis og annars staðar. Ennfremur er ekki vitað um árangur meðferðar og lifun, einkum sjúkdóms sértæka lifun einstaklinga sem greinst hafa með krabbamein í daus.

Markmið þessarar rannsóknar var að athuga nýgengi sjúkdómsins hér á landi, athuga vefjagerð og þroskunargráðu æxlanna, kanna útbreiðslu þeirra við greiningu, hvaða meðferð sjúklingar fengu sem og afdrif þeirra. Hér er um að ræða rannsókn sem nær til heillar þjóðar og er rannsóknin því lýðgrunduð (population based).

Efniviður og aðferðir

Afturskyggn rannsókn var gerð á öllum einstaklingum sem greindust með krabbamein í daus á

tímabilinu 1987-2003 að báðum árum meðtöldum. Upplýsingar um sjúklinga voru fengnar úr tölvukerfum Landspítala og Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri (FSA). Nafnalisti var borinn saman við upplýsingar frá Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands og þannig tryggt að allir einstaklingar sem fengið hefðu greininguna krabbamein í daus á umræddu tímabili væru með. Vefjasýni frá öllum sjúklingum voru fengin frá meinafræðideildum landsins, rannsóknarstofu Háskólans í meinafræði, vefjarannsóknarstofunni Álfheimum 74 og meinafræðideild FSA. Öll vefjasýni voru skoðuð og endurmetin af sérfræðingi í meinafræði með tilliti til vefjagerðar æxlanna samkvæmt flokkun WHO (3), þroskunargráðu, TNM stigun (tafla I) (3,15) og hvort skurðbrúnir töldust fríar eða ekki eftir því sem því var við komið. Ef vefjasneiðar voru ófullnægjandi hvað varðar gæði litunar voru sýnin endurlituð (H&E). Sérlítanir og mótefnalítanir voru notaðar til nákvæmari flokkunar eftir því sem ástæða þótti til.

Sjúkraskrár sjúklinga voru skoðaðar. Upplýsingar um kyn, aldur við greiningu, einkenni, tíma einkenna, meðferð og endurkomu voru skroma krabbameinsins var skilgreind sem endurkoma sjúkdóms eftir lækningu meðferð, staðfest með vefjasýni.

Upplýsingar um dánardag sjúklinga voru fengnar úr þjóðskrá og dánarmein úr dánarvottorðum frá Hagstofu Íslands.

Við útreikninga á aldursstöðluðu nýgengi og gerð Kaplan Meier lifunargreiningu var fengin aðstoð hjá Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands sem notaðist annars vegar við fólksfjöldatölur frá Hagstofu Íslands (19) og hins vegar Intercooled Stata 8.2 for Windows. Rannsóknin var gerð með leyfi Persónuverndar, Vísindasiðanefndar, Landspítala og FSA.

Niðurstöður

Þrjátíu og átta sjúklingar greindust með krabbamein í daus á rannsóknartímabilinu, þar af 28 konur og 10 karlar (mynd 1). Hlutfallið milli kvenna og karla fyrir allan hópin var 2,8 en fyrir sjúklinga með flöguþekjukrabbamein (n=30) var hlutfallið fjórar konur á móti einum karli. Meðalaldur sjúklinganna var 63,4 ár (bil: 33-92) og sambærilegur hjá konum og körlum.

Aldursstaðlað nýgengi fyrir landið á rannsóknartímabilinu var 0,3 ($\pm 0,2$) af hverjum 100.000 körlum en 0,9 ($\pm 0,4$) af hverjum 100.000 konum.

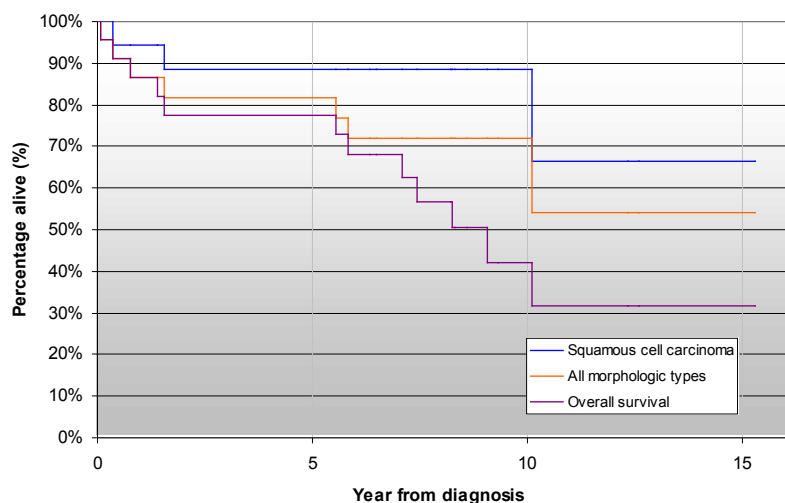
Upplýsingar um einkenni fengust hjá 36 sjúklingum. Blæðing og þreifanleg fyrirferð við daus voru algengustu einkennin. Rúmlega helmingur sjúklinganna fann fyrir verkjum í og kringum daus (tafla II). Flestir sjúklinganna eða

Table I. TNM staging, American Joint Committee on Cancer (AJCC) (3,15).

Primary tumour (T)	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour less than 2 cm in greatest dimension
T2	Tumour more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 5 cm in greatest dimension
T4	Tumour of any size invades adjacent organ(s), e.g. vagina, urethra, bladder. (Involvement of sphincter muscle(s) alone is not classified as T4)
Regional lymph nodes (N)*	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in perirectal lymph node(s)
N2	Metastasis in unilateral iliac and/or inguinal lymph nodes
N3	Metastasis in perirectal and inguinal lymph nodes and/or bilateral internal iliac and/or inguinal lymph nodes
Distal metastasis (M)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

* The following lymph nodes belong to regional nodes: Perirectal (anorectal, perirectal, lateral sacral), internal iliac (hypogastric) and inguinal (superficial, deep femoral). All other lymph node groups count as distal metastasis.

Kaplan-Meier survival analysis



30 höfðu fleiri en eitt einkenni. Tuttugu og fjórir höfðu tvö eða þrjú einkenni og sex sjúklingar höfðu fjögur eða fimm einkenni. Tími einkenna var einungis þekktur hjá 20 sjúklingum en hann var frá tveimur vikum og upp í 96 mánuði. Miðgildi var

Table V. Summary of primary treatment.

Year	Age (yr)	Sex	Morphologic type of tumour	TNM Stage	LE*	Chemotherapy	Radiation therapy
1987	77	Female	Squamous cell carcinoma	T2N0M0	Yes		Yes
1987	73	Male	GIST	-	Yes		No
1988	63	Female	Squamous cell carcinoma	T2N3MX	No		Yes
1988	67	Male	Squamous cell carcinoma	T2NXMX	Yes		Yes
1988	73	Female	Undifferentiated Squamous cell carcinoma	T3NXM0	No		Yes
1988	77	Female	Squamous cell carcinoma	TXN2M1	No		No
1990	79	Male	Squamous cell carcinoma	T1NXMX	Yes		No
1990	55	Female	Undifferentiated Squamous cell carcinoma	-	No		Yes
1991	74	Male	Squamous cell carcinoma	-	No		Yes
1991	51	Female	Squamous cell carcinoma	T1N0M0	Yes		no
1992	81	Female	Squamous cell carcinoma	-	No	5-FU/Mitomycin	Yes
1994	63	Male	Melanoma, mucosal lentigenous	TXN0MX	Yes		No
1994	47	Female	Squamous cell carcinoma	T1N0M0	No		Yes
1995	67	Female	Squamous cell carcinoma	-	No		Yes
1995	33	Female	Squamous cell carcinoma	T2N0M0	No		Yes
1995	41	Female	Squamous cell carcinoma	T2NXM0	Yes	5-FU/Mitomycin	Yes
1996	84	Female	Squamous cell carcinoma	T1NXMX	Yes		No
1996	60	Female	Squamous cell carcinoma	T2NXM0	Yes	Cisplatinum and 5-FU	Yes
1997	55	Female	Squamous cell carcinoma	-	No	5-FU/Mitomycin	Yes
1997	38	Male	Squamous cell carcinoma	T3NXM0	No	5-FU/Mitomycin	Yes
1998	81	Male	Melanoma, nodular	-	Yes		No
1998	61	Female	Squamous cell carcinoma	T2N0M0	No	5-FU/Mitomycin	Yes
1999	44	Female	Squamous cell carcinoma	T1NXMX	Yes		No
1999	87	Female	Squamous cell carcinoma	T2N0M0	Yes		Yes
1999	44	Female	Squamous cell carcinoma	T3N0M0	Yes	5-FU/Mitomycin	Yes
2000	52	Female	Squamous cell carcinoma	T1N0M0	Yes	5-FU/Mitomycin	Yes
2000	73	Female	Squamous cell carcinoma (basaloid)	T2NXM0	No		Yes
2000	53	Female	Squamous cell carcinoma	T2NXM0	Yes		No
2001	73	Female	Squamous cell carcinoma	T2N1MX	No		No
2001	43	Male	Squamous cell carcinoma	T2NXMX	Yes		No
2001	61	Female	Squamous cell carcinoma (basaloid)	T2N0M0	No	5-FU/Mitomycin	Yes
2001	67	Female	Squamous cell carcinoma (basaloid)	T2N2MX	No	5-FU/Mitomycin	Yes
2001**	80	Male	Melanoma, nodular	TXNXM1	No		No
2002	92	Female	Adenocarcinoma	T1NXMX	Yes		No
2002	36	Male	Squamous cell carcinoma	T2N0M0	Yes	5-FU/Mitomycin	Yes
2003	77	Female	Squamous cell carcinoma	T3N2MX	No		Yes
2003	53	Female	Squamous cell carcinoma	T3NXM0	No	5-FU/Mitomycin	Yes
2003	74	Female	Adenosquamous carcinoma	T4N3M0	No		Yes

*LE = Local excision.

**Received no treatment, rejected radiation therapy. Disseminated disease.

3,5 mánuðir. Sextán sjúklingar (42%) höfðu fengið læknishjálp áður vegna þessara einkenna.

Vefjagerð langflestra æxlanna var flöguþekjukrabbamein (tafla III). Af þeim sem höfðu flöguþekjukrabbamein voru níu sjúklingar með svokallaða basaloid-gerð og einn með svokallað vörtu (verrucous) vaxtarmynstur. Aðrar vefjagerðir voru sjaldgæfari. Einn sjúklingur greindist með sléttvöðvasarkmein (leiomyosarcoma) 1987 sem við endurskoðun sýnis og eftir mótefnalitunir (jákvæði í

mótefnalitun fyrir c-kit (CD117) og CD34, en neikvæði í litunum fyrir SMA (smooth muscle actin), desmini og S-100 reyndist vera svokallað strómaæxli (gastrointestinal stromal tumor = GIST).

Flöguþekjukrabbamein (n=30) voru stíguð samkvæmt TNM stigum AJCC (American Joint Committee on Cancer). Í fjórum tilfellum voru ekki nægar upplýsingar fyrirtilgjandi til þess að hægt væri að stíga sjúkdóminn. Skiptingin sést í töflu IV. Í þeim tilvikum sem krabbameinin voru

APR	Recurrence	Alive
	No	No
	Yes	No
Yes	Yes	No
	Yes	Yes
		No
Yes		No
	Yes	No
	No	No
	No	Yes
		Yes
	Yes	No
	Yes	No
	No	Yes
	No	Yes
	Yes	Yes
	No	Yes
		No
Yes	Yes	No
		Yes
		Yes
		No
		Yes
	No	No
	Yes	Yes
	No	Yes
	Yes	Yes
		Yes
Yes		Yes
		Yes
	Yes	No
	No	Yes
		No
		No
	No	Yes
	No	Yes
	Yes	Yes

Table II. Clinical symptoms.

Symptoms	Number	%
Bleeding	27	75
Palpable mass	28	78
Pain	19	53
Alterations in habits of defecation	14	39
Incontinence	4	11
Itching	4	11

Table III. Number (n=38) and percentage of morphologic types.

Morphologic type of tumour	Numer	%
Squamous cell carcinoma	30	78.9
Melanoma	3	7.9
Undifferentiated carcinoma	2	5.3
Adenocarcinoma	1	2.6
Adenosquamous carcinoma	1	2.6
Gastrointestinal stromal tumour (GIST)	1	2.6

Table IV. Tumour stage of the squamous cell tumours (n=30).

Clinical stage	Number	%
I	6	20
II	14	47
IIIA	1	3
IIIB	3	10
IV	1	3
Unknown	5	17

Table VI. Treatment of tumour recurrence (n=12).

Treatment of tumour recurrence	Number	Alive
APR	4	3
Local excision	4	1
Chemo- and radiation therapy	2	1
Radiation therapy *	1	0
Chemotherapy †	1	0

* Palliative radiation therapy because of metastases to lung and sacrum
† Palliative chemotherapy

ekki fjarlægð með skurðaðgerð var ekki mögulegt að gera meinafræðilega stigun og því er hér um klíniska stigun að ræða. Dreifing flöguþekjukrabbameina samkvæmt T stigi (n=26) var eftirfarandi (sjá töflu 5): Sex (20%) voru með T1 stig, fimmtán (50%) með T2, fjögur (13%) með T3 og eitt (3%) með T4 stig. Í fjórum æxlum var stærðin ekki þekkt. Fimm sjúklingar voru með meinvörp í eitlum (N stig) þar af einn með N1 stig, tveir með N2 og tveir með N3 stig og einn sjúklingur

var með fjarmeinvörp (M stig). Proskunargráða flöguþekjukrabbameina skiptist nokkuð jafnt milli gráðu I (n=9), II (n=10) og III (n=11).

Allir þeir sjúklingar (n=3) sem greindust með sortuæxli voru karlmenn. Tvö æxlin voru af svokallaðri nodular gerð og eitt af svokallaðri mucosal lentigenous gerð. Hjá tveimur sjúklinganna var staðbundið brotnám framkvæmt og hjá öðrum þeirra APR í kjölfarið. Einn sjúklingur sem var með fjarmeinvörp í höfði og lungum við grein-

ingu fékk enga meðferð. Einn sjúklingur fékk endurkomu sortuæxlis og var það meðhöndlað með staðbundnu brottnámi. Sjúklingar sem greindust með sortuæxli á tímabilinu létust 2, 16 og 71 mánuðum frá greiningu.

Flestir sjúklinganna fengu geislameðferð en þar á eftir kom samtvinnuð geisla- og lyfjameðferð. Allir sjúklinganna sem fengu lyfjameðferð fengu einnig geislameðferð. Aðrir meðferðarmöguleikar voru staðbundið brott nám og APR. Mynd 2 sýnir fjölda sjúklinga í hverri meðferð við upphaflegum sjúkdómi. Sumir sjúklinganna fengu fleiri en eina meðferð.

Nú sjúklingar fóru eingöngu í lyfja- og geislameðferð og enga aðgerð vegna sjúkdómsins. Átta sjúklingar fengu eingöngu geislameðferð og enga aðra meðferð. Einn sjúklingur fékk ekki lyfjameðferð vegna þess að hann hafði svonefnt Fanconi heilkenni og hjá einum sjúklingi var meðferð hætt vegna versunar á sjúkdómnum. Tólf sjúklingar fóru eingöngu í skurðaðgerð, níu í staðbundið brott nám en þrír í APR.

Tólf sjúklingar fengu lyfjameðferð en þeir fengu auk þess allir geislameðferð. Upplýsingar um greiningarár, stigun (TNM), samsetningu lyfjameðferðar og aðra meðferð sem sjúklingarnir fengu eru settar upp í töflu 5. Algengasta lyfjameðferðin var 5-flúorouracil og mítómycín C (n=11). Í einu tilfelli var carbóplatín gefið í stað mítómycíns C auk 5-flúorouracil.

Geislameðferð fengu 25 sjúklingar (tafla V). Geislameðferð var hætt hjá einum sjúklingi vegna versunar á sjúkdómnum. Þessi sjúklingur er því ekki hafður með í útreikningum er varða geislameðferðina. Geislaskammtar voru á bilinu 40-66 Gy og var meðal geislaskammtur 54,4 Gy. Mismunandi geislaskammtur ræðst af því hvort meðferð var veitt á fyrri eða seinni hluta rannsóknatímabilsins. Tíminn sem einstaklingarnir voru í geislameðferð var mjög misjafn eða frá 28 dögum og upp í 85 daga. Að meðaltali voru einstaklingarnir 48 daga í geislameðferð. Upplýsingar um lengd geislameðferðar vantaði fyrir tvo sjúklinga. Mismunandi tímalengd helgast af mismunandi geislaskammti svo og af því að hjá 14 sjúklingum var nauðsynlegt að gera hlé á meðferð vegna aukaverkana sem voru geislabruni, sármyndun, sveppasýking í leggöngum, verkir í og umhverfis daus og niðurgangur.

Fimm sjúklingar fóru í APR (tafla V). Fjórir af fimm sjúklingum (80%) fengu endurkomu. Hjá 18 sjúklingum var gert staðbundið brott nám á krabbameininu og af þeim fékk helmingur þeirra enga frekari meðferð (tafla V).

Tólf sjúklingar fengu endurkomu krabbameinsins en af þeim voru níu sjúklingar með

flöguþekjukrabbamein, 1 með sortuæxli, 1 með strómaæxli (GIST) og einn sjúklingur með kirtillflöguþekjukrabbamein. Tíminn frá greiningu og að endurkomu var á bilinu 6 til 117 mánuðir og miðgildið 15,6 mánuðir. Af þessum 12 sjúklingum eru sjö látnir þar af fimm af völdum krabbameinsins. Meðferð sem gefin var við endurkomu krabbameinsins er sýnd í töflu VI. Þeir sjúklingar sem fóru í APR voru allt einstaklingar með flöguþekjukrabbamein. Þrír þeirra eru á lífi í dag og sá sem er látinn lést ekki af völdum krabbameinsins.

Dánartíðni var 42 % (16/38). Sjúklingarnir létust frá 1 og upp í 123 mánuðum eftir greiningu. Meðaltalslifun eftir greiningu var 47 mánuðir og miðgildið 20 mánuðir. Dauða 10 sjúklinga má rekja til krabbameins í daus en sex sjúklingar létust af öðrum orsökum. Dánartíðni af völdum sjúkdómsins var því 26%. Meðaltalslifun þeirra sem létust af völdum sjúkdómsins var því 33,4 mánuðir og miðgildið 16,6 mánuðir.

Fimm af 30 sjúklingum með flöguþekjukrabbamein létust af völdum þess (tafla VII) og af þeim voru fjórir með illa þroskuð æxli. Fimm ára lifun var 100% fyrir vel þroskuð æxli en 70% fyrir illa þroskuð æxli. Heildar fimm ára lifun reiknuð fyrir alla þá sem greindust með krabbamein í daus á árunum 1987-1998 var 75%. Ef einungis var tekið tillit til þeirra sem létust af völdum krabbameinsins þá var 5 ára lifun 82% og hækkar í 88 % sé einungis miðað við flöguþekjukrabbamein (mynd 3).

Umræður

Í þessari rannsókn á krabbameinum í daus á Íslandi höfum við sýnt fram á að aldursstaðlað nýgengi er 0,9 ($\pm 0,4$) fyrir konur og 0,3 ($\pm 0,2$) hjá körlum á rannsóknartímabilinu. Konur/karlar hlutfallið er því 3/1. Hlutfall kvenna er enn herra ef miðað er við flöguþekjukrabbamein en þá er hlutfallið 4/1. Þessar niðurstöður eru sambærilegar við það sem sýnt hefur verið fram á í öðrum rannsóknum (3, 5, 16-18). Meðalaldur sjúklinganna var 63,4 ár sem er svipað eða ívið herra en í rannsóknum erlendis frá. Meðalaldur í öðrum rannsóknum er á bilinu 56 til 63 ár (1, 5, 6, 8, 9, 11, 13). Þó var meðalaldurinn hærri í einni sænskri rannsókn eða 68 ár (16).

Algengasta einkennið var fyrirferðaraukning, í 78% tilfella. Þrír af hverjum fjórum sjúklingum höfðu blæðingu sem einkenni og rúmlega helmingur sjúklinga fann fyrir sársauka. Öll þessi einkenni eru mun hærri að tíðni hér en í rannsóknum erlendis frá en þar er blæðing einkenni í 40-50%, fyrirferð í 20-30% og sársauki í 30-35% tilfella (8, 11, 13). Erfitt er að finna skýringu á þessum mun en það kann að vera að skráning einkenna sé betri hér en annars staðar.

Sextán einstaklingar (42%) höfðu leitað sér læknishjálpar vegna einkenna sinna áður en þeir voru greindir. Miðgildi þess tíma sem einkenni höfðu varað fyrir greiningu var sjö mánuðir sam- anborið við tvo mánuði hjá þeim sem ekki höfðu áður leitað sér hjálpar vegna einkenna. Það er víða þekkt að krabbamein í daus sé greint sem góðkynja sjúkdómur og þá einkum gyllinæð í upphafi og talað um að það sé misgreint í 70-80% tilfella (5).

Fimm mismunandi vefjagerðir af þrenns konar uppruna greindust í þessum sjúklingum. Það er flöguþekjukrabbamein, kirtilflöguþekjukrabbamein, kirtilfrumkrabbamein frá útlagi/innlagi (ectoderm/endoderm), sortuæxli frá taugakambi (crista neuralis) og GIST frá bandvefskímlagi. Auk þess voru tvö tilfelli af óproskuðu krabbameini sem þó var af þekjufrumgerð. Langstærsti hlutinn var flöguþekjukrabbamein en hlutfall þess var 79% sem er í samræmi við það sem þekkist víðast hvar annars staðar (5). Átta prósent höfðu sortuæxli en sökum þess hve fá tilfelli eru þá er hlutfall þeirra í rannsóknum misjafnt eða frá 4% og upp í 10% (5,19). Aðeins 2,6% (eitt tilfelli) krabbameina í daus í þessari rannsókn var kirtilfrumkrabbamein en samkvæmt mörgum rannsóknum er hlutfall þess talsvert herra eða allt að 19% (5).

Hjá okkur var skiptingin á flöguþekjukrabbameinum í hina þrjá flokka eftir þroskunargráðu mjög jöfn eða 30%, 33% og 37% fyrir vel, meðal vel og illa þroskuð æxli. Þetta er ólíkt því sem kemur fram í sænskri rannsókn á 42 tilfellum en þar var skiptingin 10, 40 og 50% (16). Í þeirri rannsókn voru sýnin yfirfarin af einum meinafræðingi eins og í þessari rannsókn. Í rannsókn okkar voru átta sjúklingar greindir með svokölluðu sýnatökusýni (biopsy) og af þeim voru fjögur flokkuð sem meðalvel þroskuð og fjögur sem illa þroskuð. Skýringin á þessum mun kann að liggja í því að sýnatökusýni sem tekin eru á afmörkuðu svæði séu ekki lýsandi fyrir meinið í heild. Í sænsku rannsókninni var ekki tekið fram hve stór hluti sýnanna var metinn út frá sýnatökusýnum (16). Eitt tilfelli af strómaæxli (GIST) greindist í okkar rannsókn en þetta krabbamein er mjög sjaldgæft í daus (20). Þessu tilfelli hefur verið lýst í grein um sjúkratilfellið í Læknablaðinu (21).

Samkvæmt okkar rannsókn fóru 74% (25/34) af þeim sem voru með þekjuvefsæxli (carcinoma) í geislameðferð. Þetta er heldur herra hlutfall en í rannsókn sem gerð var í Bandaríkjunum fyrir tímabilið 1973-1998 en þar voru einungis 62% sem fóru í geislameðferð. Fimm sjúklingar fóru í APR en þrátt fyrir þessa viðamiklu aðgerð þá fengu fjórir sjúklinganna endurkomu sjúkdóms-

ins. Fjórir sjúklingar fóru í APR við endurkomu sjúkdómsins. Af þeim eru þrír á lífi og sá sem er látinn lést ekki af völdum sjúkdómsins. Árangur þessarar aðgerðar hér á landi við endurkomu krabbameins í daus verður því að teljast 100% en almennt er talað um að árangur af aðgerðinni við endurkomu sjúkdómsins sé um 50% (22). Það ber þó að hafa í huga að þetta eru fáir sjúklingar og því ekki á nokkurn hátt sambærilegt við rannsóknir þar sem fjöldinn er meiri.

Horfur sjúklinga með flöguþekjukrabbamein voru mjög góðar en fimm ára lifun var 88%. Fimm af þeim 30 sem greindust á tímabilinu létust af völdum krabbameinsins en fjórir af þeim voru með illa þroskuð æxli. Það kemur heim og saman við það að sjúklingar með illa þroskuð æxli eru talin hafa verstar horfur (16,23). Heildar fimm ára krabbameinssértæk lifun var 82% sem er sambærilegt við stóra faraldsfræðilega rannsókn sem gerð var í Bandaríkjunum (17) og fleiri rannsóknir (18,24).

Helstu vankantar þessarar rannsóknar er að hún er afturskyggn og byggir þar af leiðandi á upplýsingum sem teknar eru beint upp úr sjúkraskrá og ekki er unnt að sannreyna þær. Helsti styrkur rannsóknarinnar er að vefjasýni frá öllum æxlum voru endurskoðuð og metin af reyndum meinafræðingi. Öll tilfelli eru þess vegna staðfest með endurskoðun á vefjasýnum og því eru allar upplýsingar er lúta að vefjagerð, þroskunargráðu æxlis og skurðbrúnum skráðar beint af rannsókendum.

Rannsóknin nær til allra greindra tilfella á Íslandi. Þó svo að um fá tilfelli sé að ræða þá gefur hún áreiðanlega mynd af þessum sjúkdómi á Íslandi á sautján ára tímabili.

Þakkir

Við viljum þakka Elínborgu Ólafsdóttur verkfræðingi hjá Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands fyrir veitta aðstoð við útreikninga á aldurs- stöðluðu nýgengi og gerð lifunarlínurita.

Heimildir

1. Myerson RJ, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on carcinoma of the anus. *Cancer* 1997; 80: 805-15.
2. Williams GR, Talbot IC. Anal carcinoma. A histological review. *Histopathology* 1994; 25: 507-16.
3. Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. Tumours of the anal canal. In: World health organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the digestive system. ed. Lyon: IARC Press, 2000: 145-55.
4. Frisch M, Melbye M, Møller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ* 1993; 419-22.
5. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff, RD. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment and outcomes. *Cancer* 1999; 85: 1686-93.
6. Pintor MP, Northover JMA, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948-1984. *Br J Surg* 1989; 76: 806-10.
7. Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ, Block GE. Depth

- of invasion, location and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer* 1983; 51: 729-34.
8. Schneider TC, Schulte WJ. Management of carcinoma of the anal canal. *Surgery* 1981; 20: 729-34.
 9. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984; 54: 114-25.
 10. Dougherty BG, Evans HL. Carcinoma of the anal canal. A study of 79 cases. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 159-64.
 11. Beahrs OH, Wilson SM. Carcinoma of the anus. *Ann Surg* 1976; 184: 422-8.
 12. Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer* 1981; 48: 411-5.
 13. Klotz RG, Pamukoglu T, Souillard DH. Transitional cloacogenic carcinoma of the anal canal: clinicopathologic study of three hundred seventy-three cases. *Cancer* 1967; 20: 1727-45.
 14. Myerson RJ, Kong F, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ, Picus J, et al. Radiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal, clinical and treatment factors associated with outcome. *Radiother oncol* 2001; 61: 15-22.
 15. Greene FL, Page DL, Irvin DM, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. Anal Canal. In: *AJCC cancer staging manual*. 2002. 6th. ed. Chicago: Springer 2002: 125-30.
 16. 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: 444-8.
 17. Maggard MA, Beanes SR, Ko CY. Anal canal cancer. A population-based reappraisal. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1517-24.
 18. Hung A, Crane C, Declos M, Ballo M, Ajani J, Lin E, et al. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1195-202.
 19. Frisch M, Glimelius B, Wohlfahrt J, Adami HO, Melbye M. Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma: an antiestrogenic mechanism? *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 708-15.
 20. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1121-33.
 21. Viðarsdóttir H, Möller PH, Tryggvason G, Kjartanson S, Jónasson JG. Strómaæxli í meltingarvegi - sjúkratilfelli. *Læknablaðið* 2005; 2: 177-9.
 22. Allal AS, Laurecet FM, Reymond MA, Kurtz JM, Marti MC. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer* 1999; 86: 405-9.
 23. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Pène F, Parc R. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994; 73: 1569-79.
 24. Gerard JP, Ayzac L, Hun D, Rometang P, Coquard R, Ardiet JM, et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatin. Long-term results in 95 patients. *Radiother oncol* 1998; 46: 249-56.