

- bral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1246-54.
24. Ettinger B, Pressman A, Schein J et al. Survey of women taking alendronate: prevalence of non-compliance with instructions and discontinuation. *Osteoporos* 2002;7 (suppl 2):46.
 25. Ettinger B, Pressman A, Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care* 1998;4:1377-82.
 26. Miller PD, Woodson G, Licata AA et al. Rechallenge of patients who had discontinued alendronate therapy because of upper gastrointestinal symptoms. *Clin Ther* 2000;22:1433-42.
 27. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL et al. United Kingdom experience with alendronate and oesophageal reactions. *Br J Gen Pract* 1998;48:1161-2.
 28. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
 29. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:720-6.
 30. Palmisano J, Lewiecki EM, Rosen C et al. Alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg once daily preference study in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Min Res* 2002;16(suppl 1).

Cancer recti-behandling ved et provinssygehus

En prospektiv undersøgelse gennem 11 år

Jørgen Kiil

Resumé

Introduktion: Der redegøres for resultaterne af operation for ekstirpabel cancer recti ved et provinssygehus gennem en 11-årsperiode fra 1991 til 2002. Patienterne blev fulgt i op til fem år. Komplikationsfrekvens, recidivrate og overlevelse blev brugt som parametre.

Materiale og metoder: Et hundrede patienter blev opereret af én kirurg. Dukes' stadium var: A 12, B 36, C 48 og »D« 4. Operationstype: lav anterior resektion: 68, heraf seks med J-pouch. Extirpatio recti: 29, Hartmanns operation: tre. Firs blev opereret radikalt. Indtil den 31. december 1994 blev der foretaget konventionel operation på 34 patienter, men fra den 1. januar 1995 blev der på 46 patienter foretaget total excision af rectumkrøset ved tumorer med underkanten mindre end 10 cm fra anus, mens krøset og tarm deltes 5 cm under tumors nedre grænse ved højereliggende tumorer.

Resultater: Tredivedagesletalitet: 4%. To patienter døde af kardiopulmonale årsager, en døde efter reoperation for ileus og en på grund af almen svækkelse. Yderligere to døde inden udskrivelsen efter reoperation for ileus. Syv fik anastomoselækage efter resektion (10%). Ingen af disse syv patienter døde, men tre fik permanent stomi (6%). For radikalt opererede faldt den kumulative femårslokalrecidivrate fra 0,32 i periode 1 til 0,11 i periode 2 ($p=0,12$). Den kumulative femårsoverlevelseshastighed var i de to perioder henholdsvis 0,62 og 0,70 ($p=0,47$).

Diskussion: Resultaterne viser, at operation for cancer recti kan udføres med gode resultater på en centralsygehusafdeling, både hvad angår komplikationsfrekvens og overlevelse, når operationerne udføres af en enkelt operatør. Operationsraten var ikke stor med 9-10 operationer pr. år, men var på niveau med, hvad de enkelte kirurger havde ved kirurgisk gastroenterologiske afdelinger på det pågældende tidspunkt. Recidivrate og overlevelse viste en nonsignifikant tendens til forbedring ved ændret teknik i løbet af observationsperioden. Vore resultater indikerer, at samling af operationer for cancer recti på én afdeling på en funktionsbærende enhed, vil kunne give tilfredsstillende resultater.

Operationer for cancer recti udførtes i 1992-1993 af et stort antal kirurger ved de store kirurgisk gastroenterologiske afdelinger [1]. Resultatet var på kort sigt mange komplikationer i form af anastomoselækage [2] og høj frekvens af lokalrecidiv [3]. Overlevelsen var dårligere end i vore nabolande [4] i overensstemmelse med en sammenhæng mellem kirurgens erfaring og komplikationsfrekvens og overlevelse [5].

I Sverige blev operationer for cancer recti tidligt samlet på afdelinger med få involverede kirurger og total mesorektal excision (TME) [6] indførtes. Resultatet var en femårsrecidivfrekvens på 6% og en kumulativ femårsoverlevelse på 75% [7]. Lignende ændringer anbefales nu også i Danmark [3]. Samtidig indførtes imidlertid andre ændringer: præoperativ strålebehandling, der reducerer letalitet ved cancer recti, i hvert fald i serier, hvor der er en stor frekvens af lokalrecidiv og en høj letalitet [8]. Screening anvendes ved nogle afdelinger, hvorved tumorer påvises tidligere, og prognosen bedres [9].

I dette prospektive arbejde præsenteres resultaterne af operation for cancer recti på en større parenkymkirurgisk afdeling, hvor operationerne udførtes af én kirurg med vekslende kirurger som assistent. I nogle tilfælde fungerede den erfarne kirurg dog som assistent. Der er inkluderet 100 patienter, der er opereret i en 11-årsperiode fra 1991-2002.

Materiale og metoder

Arbejdet omfatter 100 konsekutivt udvalgte patienter med resektabelt adenocarcinoma recti maksimalt 15 cm fra linea dentata. Patienterne blev opereret elektivt fra den 1. februar 1991 til den 1. marts 2002 (på Randers Centralsygehus: fra den 1. februar 1991 til den 31. december 1994). Patienterne registreredes i en database (Paradox 4.0) og blev fulgt i op til fem år. Letalitet inden 30 dage og inden udskrivelsen, anastomoselækage, lokalrecidivfrekvens og overlevelse blev registreret. Manglende oplysninger blev indhentet fra journaler, patienter, familie eller praktiserende læger. Ingen fik adjuverende kemoterapi eller stråleterapi.

Definitioner

1. Tumorlokalisering: <6 cm fra linea dentata: lav tumor; 6-10 cm: midtrectum; 11-15 cm: høj tumor.
2. Radikal operation: makroskopisk tumorvæv, herunder regionale metastaser fjernet ved operationen og ingen fjernmetastaser. Ingen tumorinfiltration ved den centrale over-skæring af krøse eller svarende til krøsets afgrænsning bagtil eller lateralt og ikke indvækst i organer foran rectum, som ikke kunne reseceres i tumorfrit væv.
3. Primærletalitet: død inden for 30 dage eller død under indlæggelse ud over 30 dage.
4. Anastomoseinsufficiens efter resektion [10]: tarmindhold observeret i dræn eller i laparotomicikatricen, absces ved anastomosen, sepsis, metaboliske forstyrrelser og/eller multipelt organsvigt med samtidig defekt påvist radiologisk, endoskopisk eller ved laparotomi.
5. Sårinfektion: pus fra spaltet sår eller cellulitis behandlet med antibiotika.
6. Lokalrecidiv: recidiv lokaliseret til rectum, pelvis eller tilstødende organer i pelvis. Verifikation ved histologisk undersøgelse og/eller palpabelt recidiv og progredierende cancersygdom – herunder forhøjet karcinoembryonalt antigen (CEA).

Fyrre patienter var kvinder, og 60 mænd. Medianalder: 68 år, spændvidde: 34-87 år. Dukes' stadium: A 12, B 36, C 48 og »D« fire. Otteogtyve var lave, 35 i midtrectum og 37 høje tumorer. Operationstype: resektion 68, heraf seks med J-pouch som kolo-anal anastomose. Extirpatio recti: 29, Hartmanns operation: tre. Firs blev opereret radikalt. Heraf var 11 (14%) Dukes' stadium A, 30 (38%) stadium B og 39 (49%) stadium C. Alle fik foretaget præoperativ tarmudrensning og fik profylaktisk antibiotika peroperativt. Peroperativ skylning distalt fra caecum udførtes ved behov. Peroperativt anlagdes nøgen-dræn til sakralhulen.

Data for resektion (68 patienter): 63 stapled (tværstapler + cirkulær stapler [Autosuture]) med størst muligt staplerhoved (60/63 >30 mm). Der blev udført irrigation med chlorhexidin (Klorhexidin cetrimid liniment) 0,07% + 0,03% transanalt neden for en initial tværstapling efterfulgt af definitiv tværstapling længere distalt på rectum. Fem anastomoser blev håndsyede. Afstanden fra linea dentata til tumors underkant var median 10 cm (spændvidde 4-12 cm). Anastomosen udførtes med colon transversum eller descendens efter mobilisering af venstre fleksur og med blodforsyning fra a. colica media hos 64 (94%). Colon sigmoideum anvendtes hos fire. Aflastende loopileostomi anvendtes hos 27/68, heraf alle med J-pouch, og transversostomi hos en. Læktet udførtes tidligt i perioden med rektoskop og senere ved inspektion af anastomosen med sigmoideoskop.

Indtil den 1. januar 1995 deltes rectum 2 cm under tumors underkant uanset tumors placering (periode 1). Efter den dato udførtes en mere radikal operation: mesorectum deltes minimalt 5 cm under tumors underkant ved høje tumorer. Ved tu-

mor i midtrectum og lavere, blev krøset fjernet helt. Endelig blev lymfeglandler på forsiden af aorta indtil duodenum's tredje stykke fjernet (periode 2). Kvinder udgjorde 39% i periode 1 og 41% i periode 2, og den mediane alder var henholdsvis 70 år og 67 år. Patienter med Dukes' stadium C udgjorde 49%, og 19% var lavt differentierede i periode 1 mod 53% og 13% i periode 2. Extirpatio recti (29 patienter): Afstanden fra linea dentata til underkanten af processen var median 3 cm (spændvidde 0-12 cm). Tre patienter med tumors underkant mere end 6 cm fra linea dentata og fik foretaget ekstirpation på grund af dårlig blodforsyning af tarmen.

Statistik

Kumulativ overlevelse blev beregnet a.m. Kaplan-Meier med log-rank test til vurdering af differencer. Signifikansniveau: $p=0,05$.

Resultater

Operationsvarigheden var median 180 min for resektion og 160 minutter for ekstirpation. Den mediane indlæggelsestid postoperativt var 14 dage (spændvidde 7-73 dage).

Letalitet

Fire døde inden 30 dage. En fandtes død på tredjedagen efter et ukompliceret forløb (ingen sektion), en døde af occlusio arteriae coronariae efter reoperation for tyndtarmsileus (+ sektion), en på grund af multiorgansvigt efter tre operationer for tyndtarmsileus (+ sektion), en på grund af svækkelse og høj alder (ingen sektion). To døde før udskrivelse, henholdsvis på 42. dagen pga. multiorgansvigt og 64. dagen pga. pulmonale komplikationer efter reoperationer for tyndtarmsileus.

Anastomoselækage

Syv patienter (10%) fik klinisk anastomoselækage, 12% i periode 1 og 10% i periode 2 (ikkesignifikant). Fire lækager optrådte hos patienter uden profylaktisk aflastende stomi. Tre med profylaktisk loopileostomi undgik reoperation. To er blevet lukket, og den tredje afventer lukning. Fire patienter (6%) fik permanent stomi. Patienter med lækage var postoperativt indlagt i 41 dage (spændvidde 31-73 dage). Der var ingen dødsfald efter lækage. Toogtyve af 27 patienter har fået lukket den midlertidige stomi. Fire fik sårinfektion efter lukning og en blev reopereret på grund af blødning. To afventer lukning, to er døde, og en fik recidiv lokalt.

Reoperation

Ud over de ovennævnte patienter blev to opereret for blødning, syv for ileus, fire for sårruptur og en for dyb absces.

Lokalt recidiv

Ti af 53 radikalt opererede, som er blevet observeret i fem år, fik recidiv (19%). Den kumulative femårslokalrecidivrate fremgår af **Fig. 1**.

Der var højere recidivrate i periode 1 end i periode 2, men

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

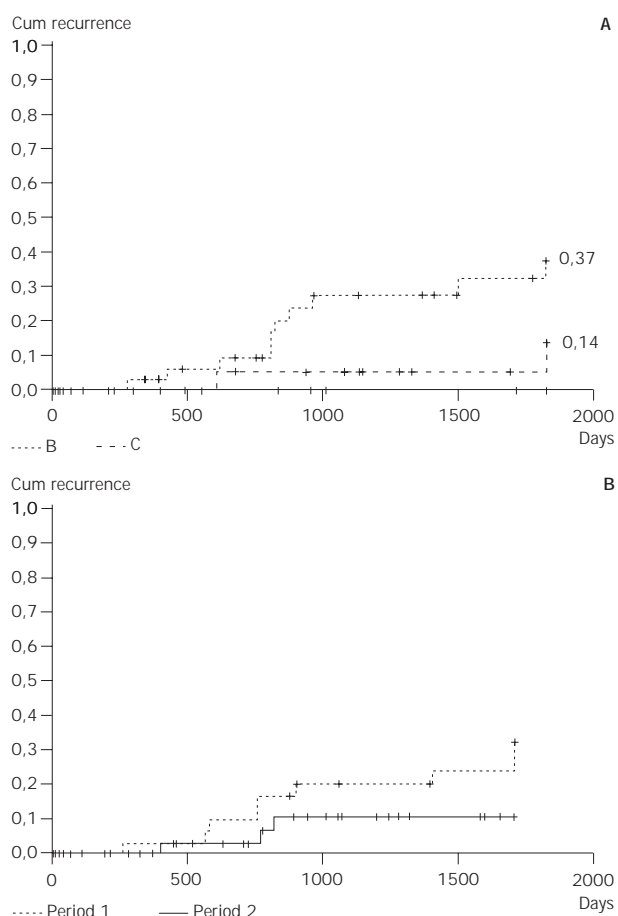


Fig 1. A. Cumulative recurrence rate after radical operation for rectal cancer in 80 patients during 11 years. There were no recurrences in patients with Dukes' type A cancer. **B.** Cumulative recurrence rate after conventional operations from February 1, 1991 to December 31, 1994 (period 1) and after extended operations with total mesorectal excision in tumors in the middle and lower rectum from January 1, 1995 to March 1, 2002 (period 2). (Kaplan-Meier). $p=0.13$ (Log rank).

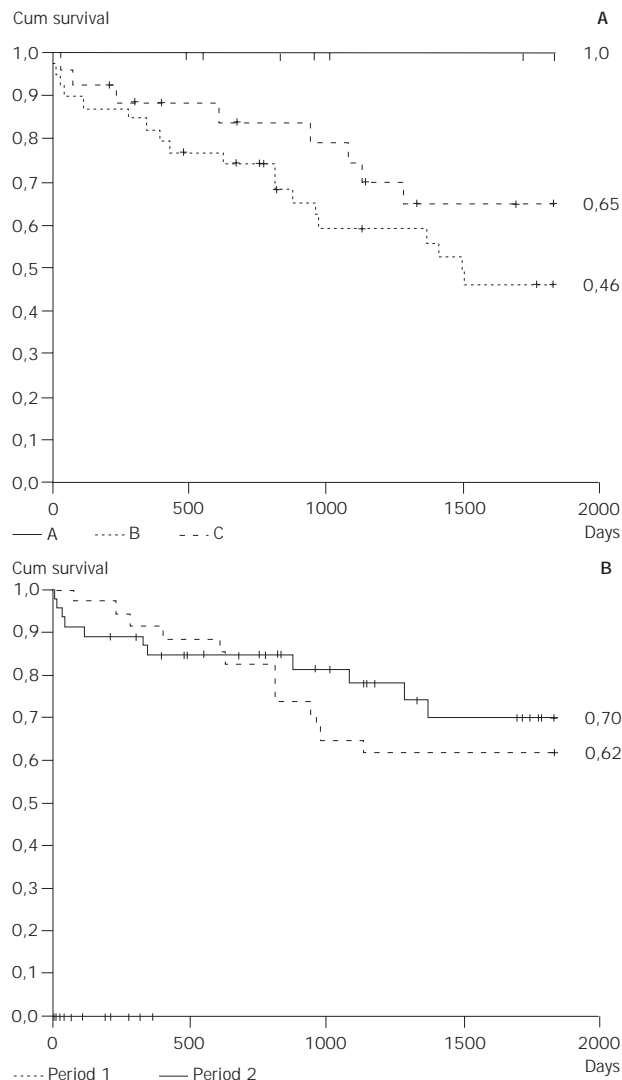


Fig 2. A. Cumulative survival in 80 patients after radical operation for rectal cancer during an 11 year period. **B.** Cumulative survival after conventional operation from February 1, 1991 to December 31, 1994 and after extended operations with total mesorectal excision in tumors in the middle and lower rectum from January 1, 1995 to March 1, 2002 (period 2). (Kaplan-Meier). $p=0.47$ (Log rank).

forskellen var ikke signifikant ($p<0,13$). I periode 2 blev lokalt recidiv kun påvist efter Dukes' stadium C. I periode 1 blev recidiv påvist hos to efter Dukes' stadium B og hos syv efter Dukes' stadium C.

Overlevelse

Den kumulative overlevelsesrate for radikalt opererede ses i **Fig. 2.** Der var en ikkesignifikant bedring i overlevelse fra periode 1 til periode 2.

Diskussion

Operation for cancer recti har kunnet gennemføres med en 30-dages-letalitet på 4% og en komplikationsfrekvens, der svarer til den, man har rapporteret om i internationale meddelelser [8, 11].

Anastomoselækage formodes at øge hyppigheden af recidiv, selv efter operation for Dukes' stadium A-tumorer [1] og resulterer i øget morbiditet og letalitet og stor risiko for permanent stomi. En beskyttende stomi kan ikke hindre lækage, men morbiditeten reduceres [12-14]. Loopileostomien giver mindre morbiditet end en transversostomi såvel ved anlæggelsen som efter lukning af stomien [15], og i overensstemmelse hermed, var der i dette materiale kun sårinfektion og ingen lækage eller dybere abdominal infektion forbundet med lukning af de profylaktiske loop-ileostomier.

Vi anvendte *Dixon et al's* teknik ved resektion for at opnå en lav lækagerate [11]. Colon sigmoideum er af flere grunde uegnet til anastomose - en relativt dårlig blodforsyning i forhold til colon descendens eller transversum, en tarmvæg, der kan være fortykket, og lumen snævert. Derfor er det vigtigt at

mobilisere venstre colonfleksur og at dele alle kar til venstre colonhalvdel, så a. colica media bliver fødekar til det tarmstykke - oftest colon descendens - der anvendes til anastomose. Vore resultater med 10% klinisk lækage og 6% blivende stomi efter et år svarer til andres resultater [14-16].

Vi fandt ikke, som andre har meddelt [6], en øget hyppighed af lækage efter den mere omfattende dissektion, vi anvendte i periode 2.

En lokalrecidivrate på 19% var rimelig efter tidens standard [3]. Med indførelsen af den udvidede dissektion observerede vi som andre [8], at både femårslokalrecidivraten (Fig. 2) og overlevelseshraten (Fig. 1) viste en tendens til bedring, selv om resultaterne i periode 1 og periode 2 ikke var signifikant forskellige. Disse resultater svarer til andres [17, 18]. *Zabeer et al* fandt en højere overlevelse end vi, hvilket forklares ved, at 75% af patienterne i deres materiale havde T₁- og T₂-tumorer (maks. Dukes' stadium B uden gennemvækst af tramvæggen) mod 49% Dukes' stadium C i vort materiale. En tidlig påvisning af cancer recti bedrer prognosen, som det er vist i forbindelse med screening [9].

Konklusion

Vi har vist, at man kan opnå resultater ved rectumkirurgi på større parnkymkirurgiske afdelinger, som svarer til, hvad der opnås på specialiserede kirurgisk-gastroenterologiske afdelinger, når man koncentrerer det ret beskedne operationsantal på en enkelt kirurg.

Vi har tillige fundet, at man kan gennemføre en mere radikal kirurgi, uden at det fører til øget hyppighed af anastomose-lækage eller andre komplikationer. Yderligere forbedring af resultaterne vil først og fremmest afhænge af en tidligere diagnose, således at andelen af tumorer af Dukes' stadium C- og stadium D-tumorer reduceres.

Summary

Jørgen Kiil:

Rectal cancer treated in a county hospital.

A prospective study.

Ugeskr Læger 2003;165: 2739-42.

Introduction: The results of rectal cancer surgery in a county hospital during an 11-year period from 1991 to 2002 are presented. Complications, local recurrence rate and survival were registered

Material and methods: One hundred patients operated by one surgeon were included in the study. Twelve were Dukes' type A, 36 B, 48 C, and four were D. Low anterior resection was performed in 68 patients (six with J-pouch), abdominoperineal resection in 29 and a Hartmann's procedure in three patients. The operation was radical in 80 patients. Until December 31, 1994 a conventional operation was performed in 34 patients. Thereafter total mesorectal excision was introduced with excision of the mesorectum for tumours below 10

cm from the anal verge and resection of the mesorectum 5 cm below tumour for higher tumours (46 patients).

Results: Thirty days mortality was 4%. The clinical leakage rate after resection was 10% and 6% ended up with a permanent stoma. There were no deaths among patients with leakage. As a consequence of the change in surgical technique from January 1, 1995 the 5-year local recurrence rate declined from 0.32 to 0.11 (p=0.13) and the overall survival rate exhibited a slightly rising tendency from 0.62 to 0.70 (p=0.47).

Discussion: Operations for rectal cancer can be performed in a county hospital with a satisfactory outcome as to complication rates and operative mortality provided the operations are concentrated on few hands. The local recurrence rate and the overall survival showed non-significant tendencies to improvement with the introduction of a more radical operation which is in accordance with results from international trials.

Reprints not available. Correspondence to: Jørgen Kiil, P. S. Krøyers Vej 33, DK-8270 Højbjerg. E-mail: joergenkiil@dadlnet.dk

Antaget den 14. april 2003.

Viborg Sygehus, Organkirurgisk Afdeling.

Litteratur

- Rasmussen KC, Skarbye M, Hartvigsen AB et al. Lokalt cancerrecidiv efter lav anterior resektion ved cancer recti. Ugeskr Læger 1997;159:7495-9.
- Bulow S, Moesgaard FA, Billesbolle P et al. Anastomoseleakage efter lav anterior resektion for cancer recti. Ugeskr Læger 1997;159:297-301.
- Bulow S, Moesgaard FA, Crone PO et al. Recidiv og overlevelse efter konventionel lav anterior resektion for cancer recti. Ugeskr Læger 2001;163:3793-7.
- Kronborg O, Jakobsen AK. Cancer recti. Ugeskr Læger 2002;164:3046-8.
- Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 2002;346:1128-37.
- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1986;1:1479-82.
- Arbman G, Nilsson E, Hallbook O et al. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 1996;83:375-9.
- Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R et al. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. Ann Surg 1998;227:800-11.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult blood test. Lancet 1996;348:1467-71.
- Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. Ann R Coll Surg Engl 1991;73:385-8.
- Dixon AR, Maxwell WA, Holmes JT. Carcinoma of the rectum: a 10-year experience. Br J Surg 1991;78:308-11.
- Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C et al. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis. Br J Surg 1998;85:1114-7.
- Law WL, Chu KW. Impact of total mesorectal excision on the results of surgery of distal rectal cancer. Br J Surg 2001;88:1607-12.
- Rullier E, Laurent C, Garrelon JL et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. Br J Surg 1998;85:355-8.
- Rullier E, Le Toux N, Laurent C et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. World J Surg 2001;25:274-7.
- Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I et al. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. Br J Surg 1998;85:526-9.
- Storm HH, Engholm G. Relativ overlevelse for danske kræftpatienter diagnosticeret 1981 til 1997 og fulgt til år 2001. Ugeskr Læger 2002;164:2855-64.
- Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. Br J Surg 2002;89:1142-9.