

# Behandling af cancer recti i Danmark 1994-1999

Ledende overlæge Henrik Harling, overlæge Steffen Bülow, professor Ole Kronborg & centerchef Torben Jørgensen på vegne af Danish Colorectal Cancer Group (DCCG)\*

H:S Bispebjerg Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K, H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Odense Universitetshospital. Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling A, og Forskningscenter for forebyggelse og sundhed, Amtssygehuset i Glostrup

## Resumé

**Introduktion:** Cancer recti hører til blandt de hyppigst kræftformer i Danmark, og overlevelsen er dårligere end i det øvrige Norden og det meste af Europa. I 1994 blev der etableret en national database for cancer recti (DCCG), og formålet med denne undersøgelse var at vurdere den præoperative diagnostik, den operative behandling og de kortsigtede resultater.

**Materiale og metoder:** I perioden fra den 1. september 1994 til den 31. august 1999 blev 5.034 patienter med nydiagnosticeret adenokarcinom i rectum indberettet til databasen fra kirurgiske afdelinger. Et datasæt vedrørende præoperativ diagnostik, behandling, sygdomsstadie og postoperativt forløb blev registreret. Databasens dækningsgrad blev vurderet gennem samkørsel med Cancerregisteret, og 30-dages postoperativ mortalitet blev beregnet efter samkørsel med Det Centrale Personregister.

**Resultater:** Databasens dækningsgrad var ca. 93%. I løbet af den femårige studieperiode blev et stigende antal patienter undersøgt for fjernspredning med røntgenundersøgelse af thorax og ultralydsskanning af leveren. Sygdomsstadiet ændrede sig ikke gennem perioden, og 30% af patienterne kunne ikke opereres med kurativt sigte. Der blev ikke anvendt præoperativ strålebehandling for avanceret svulststadiet i fornødent omfang, 45% af patienterne fik en permanent kolostomi, og 13% fik lækage efter en lav anterior resektion. Den postoperative 30-dages mortalitet var 7% i hele materialet og 12% efter anastomoselækage.

**Diskussion:** Forbedrede behandlingsresultater kræver, at fremtidige patienter i langt større omfang bliver strålebehandlet inden operation, og hyppigheden af anastomoselækage og postoperativ død bør nedbringes. En del af udgangspunktet før iværksættelse af den nationale kræftplan er nu fastlagt, og den løbende overvågning i DCCG's kolorektal cancer-database vil vise, om de ønskede forbedringer indtræder.

I Danmark er den aldersstandardiserede incidensrate pr. 100.000 personår for rectumcancer faldet fra 19,2 hos mænd og 12,0 hos kvinder i 1946 til hhv. 14,3 og 8,8 i 1999 [1]. Imidlertid hører den relative femårsoverlevelse på 37% hos mænd og 42% hos kvinder til blandt de laveste i Europa, og ligger 7-11 procentpoint under de øvrige nordiske lande [2, 3]. Denne forskel har været meget debatteret, og det er nødvendigt, at

behandlingsresultaterne til stadighed forbedres. I 1994 etablerede Danish Colorectal Cancer Group (DCCG) en national database for rectumcancer, og i 1998 udgav DCCG retningslinjer for diagnostik og behandling af sygdommen [4]. Vi ønsker hermed at beskrive den præoperative diagnostik, operative behandling, sygdomsstadie og de kortsigtede behandlingsresultater for perioden 1994-1999.

## Materiale og metoder

I perioden fra den 1. september 1994 til den 31. august 1999 blev patienter med en primær rectumcancer af adenokarcinomtype lokaliseret fra 0 cm til 15 cm oppe i endetarmen anmeldt til databasen fra kirurgiske afdelinger. Foruden demografiske patientdata blev der indsamlet oplysninger om præoperativ diagnostik i form af røntgenundersøgelse af thorax og ultralydsskanning af lever, operativ behandling, sygdomsstadie og postoperativt forløb. Afdelingerne indberettede patienterne på et standardpapirskema, og alle skemaer blev gennemgået for fejl og mangler af en uafhængig kirurg, før data blev tastet ind i basen, ligesom der i databasen blev foretaget yderligere datavalidering. Databasens dækningsgrad blev vurderet gennem en sammenligning med antallet af patienter i Cancerregisteret for perioden 1995-1997, og 30-dages postoperativ mortalitet blev beregnet ved samkørsel med Det Centrale Personregister. De deltagende afdelinger blev i en årlig rapport orienteret om egne resultater i forhold til landsgennemsnittet.

## Etik

Registeret er godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Viborg og Nordjyllands Amter (j.nr. 2-16-4-1-94) og Registertilsynet.

## Statistik

Simple sammenligninger blev foretaget med  $\chi^2$ -test. Ændringer over tid blev undersøgt i en logistisk regressionsanalyse med korrektion for køn og alder, og denne analyse blev også anvendt til belysning af variable med indflydelse på præoperativ strålebehandling og anastomoselækage. Der blev valgt et signifikansniveau på 5%.

## Resultater

Ved afslutningen af femårsperioden var der anmeldt 5.034 patienter til databasen. Tretten patienter måtte ekskluderes pga. insufficiante data, så materialet bestod af 5.021 patienter. Antallet af patienter i databasen for perioden 1995-1997 var 3.032 mod 3.262 i Cancerregisteret. Det anslås derfor, at databasens dækningsgrad var omkring 93%. Antallet af patienter, der fik foretaget præoperativ røntgenundersøgelse af thorax og ultralydsskanning af leveren, steg signifikant gennem perioden

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

**Tabel 1.** Antal patienter, som præoperativt fik foretaget henholdsvis røntgenundersøgelse af thorax og ultralydskanning af lever. Forekomst af metastaser ved disse undersøgelser.

	Årstal									
	1994-1995		1995-1996		1996-1997		1997-1998		1998-1999	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Røntgenundersøgelse af thorax . . . . .	859	85,9	804	84,4	957	90,8	966	91,6	878	91,5
+ metastaser . . . . .	25	2,9	30	3,7	25	2,6	37	3,8	29	3,3
Ultralydskanning af lever . . . . .	645	64,5	601	63,1	813	77,2	870	82,5	831	86,6
+ metastaser . . . . .	80	12,4	77	12,9	101	12,4	117	13,4	90	10,8
I alt	1.000		953		1.053		1.055		960	

(Tabel 1), men der var ingen reduktion i andelen af patienter med metastaser til disse lokalisationer. Hos 3.563 patienter var det muligt at vurdere tumor ved rektaleksploration, og 811 svulster blev bedømt som værende fikserede. I undersøgelsens første år blev der givet præoperativ strålebehandling til tre ud af 153 patienter før fjernelse af en fikseret svulst, og i det sidste år blev der givet præoperativ strålebehandling til 29 ud af 95 patienter ( $p < 0,05$ ). Anvendelse af præoperativ strålebehandling faldt signifikant med stigende patientalder. 11% af mændene og 7% af kvinderne blev strålebehandlet ( $p < 0,05$ ).

Elektiv kirurgisk behandling blev foretaget hos 94% af patienterne, 3% blev opereret akut, mens 3% enten ikke blev behandlet eller kun modtog lokal, pallierende behandling. Resektionstypen i relation til svulsthøjde fremgår af Tabel 2. Rectumresektion blev foretaget hos 81% (variation 80-83%), og som det fremgår af Tabel 3 aftog anvendelse af abdominoperineal resektion til fordel for en stigning i Hartmanns procedure ( $p < 0,05$ ). Resektion med anastomose blev foretaget hos 54% (variation 51-59%), mens anlæggelse af en midlertidig aflastning af en lav anastomose steg signifikant fra 9% til 21% gennem perioden. Ud fra præoperative undersøgelser, kirurgens peroperative observationer og histologisk undersøgelse af rectumresektatet kunne 70% (variation 69-72%) af operationerne klassificeres som kurative. Kun 33% af de fikserede tumorer kunne resekeres med kurativt sigte, når der ikke var givet præoperativ strålebehandling mod 54% efter forudgående strålebehandling ( $p < 0,05$ ). Andelen af patienter i Dukes stadium A steg fra 13,4% til 15,5% gennem perioden ( $p < 0,05$ ), de øvrige svulststadier ændrede sig ikke signifikant: 30% Dukes B (variation 28-32%), 27% Dukes C (variation 25-30%), 18% med

**Tabel 2.** Resektionstype hos 4.021 patienter, hvor svulsthøjde over anus var oplyst.

Resektionstype	Svulsthøjde over anus					
	0-5 cm		6-10 cm		11-15 cm	
	n	%	n	%	n	%
APR . . . . .	977	81	249	16	33	3
LAR + stomi . . . . .	78	7	416	27	209	16
LAR - stomi . . . . .	34	3	545	36	918	70
Hartmann . . . . .	111	9	307	20	144	11
I alt	1.200		1.517		1.304	

APR: abdominoperineal resektion.

LAR: lav anterior resektion.

Hartmann: resektion med blindlukning af rectum og anlæggelse af kolostomi.

fjernmetastaser (variation 17-20%), mens 11% ikke kunne klassificeres (variation 10-12%). Svulststadiet var uafhængigt af alder og køn. Hyppigheden af klinisk anastomoselækage var 13% (variation 12-15%) gennem perioden. Lækage opstod i 19% af anastomoserne, hvis svulsten sad 0-5 cm oppe, 16% ved en svulst 5-10 cm oppe og 9% ved en svulst 11-15 cm oppe ( $p < 0,05$ ). Anastomoselækage indtraf hos 16% af mændene og hos 9% af kvinderne ( $p < 0,05$ ). Med korrektion for tumorhøjde og køn fandtes der ingen indflydelse af alder, tumorstadiet eller aflastende stomi på hyppigheden af anastomoselækage. Reoperation for anastomoselækage blev foretaget hos 52% af de patienter, der havde fået anlagt aflastende stomi, og hos 88% af dem, der ikke havde ( $p < 0,05$ ). Den samlede 30-dagesmortalitet var 7% (variation 5-9%) og ændrede sig ikke gennem perioden. Mortaliteten var 6% efter elektiv kirurgi og 17% efter akut kirurgi. Der var ingen forskel på mortaliteten blandt kurativt og palliativt opererede patienter; der var heller ingen for-

**Tabel 3.** Resektionstype hos 4.084 patienter.

Resektionstype	Årstal									
	1994-1995		1995-1996		1996-1997		1997-1998		1998-1999	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
APR . . . . .	302	37,3	284	36,9	224	25,5	248	29,4	212	26,9
LAR + stomi . . . . .	90	11,1	87	11,3	145	16,6	187	22,2	201	25,5
LAR - stomi . . . . .	336	41,5	302	39,3	372	42,6	276	32,7	219	27,8
Hartmann . . . . .	81	10,0	96	12,5	133	15,2	133	15,6	156	19,8
I alt	809		769		874		844		788	

APR: abdominoperineal resektion.

LAR: lav anterior resektion.

## VIDENS KAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

skel blandt kønnene, men 12% af patienterne med anastomose-lækage døde mod 5% uden denne komplikation ( $p < 0,05$ ).

**Diskussion**

Den præoperative diagnostik blev forbedret gennem perioden, og afdelingerne levede i tilfredsstillende grad op til DCCG's anbefalinger. Næsten en tredjedel af patienterne havde fjernmetastaser, og anvendelsen af præoperativ strålebehandling før operation af fastsiddende svulst var utilstrækkelig. Der var en relativ høj forekomst af anastomose-lækage, og denne komplikation var ledsaget af en høj dødelighed.

Observationer i en klinisk database kan give et sandt billede af den nationale status, hvis registreringsgrad og datakvalitet er tilstrækkelig høj. Vor dækningsgrad på 93% er særdeles tilfredsstillende i et internationalt perspektiv, men tallet er behæftet med usikkerhed. Således hviler vort skøn på en samkørsel med Cancerregisteret for cancer i »rectum«, men i registeret findes også en undergruppe benævnt »rektosigmoidum«, der er placeret sammen med cancer coli. En sådan gruppering er uhensigtsmæssig, og med henblik på sammenligninger med udlandet opfordrer vi til, at man også i Danmark kun skelner mellem »rectum« og »colon« med grænsen 15 cm over analåbningen.

Et minimum af præoperativ stadieinddeling er nødvendig især med henblik på valget mellem at forsøge kurativ operation eller give palliativ behandling hos disse ofte ældre patienter. Det er derfor tilfredsstillende, at praksis i stor udstrækning levede op til anbefalingerne. Rektal eksploration gav kun oplysninger om tumorfiksation til omgivelserne hos ca. 71% af patienterne. Denne vurdering er desuden subjektiv og ikke dokumenterbar, og tumorfiksation har betydelige konsekvenser i form af en længerevarende strålebehandling før operation. Da tumorstadiet var ens hos kønnene, er det interessant, at strålebehandling blev anvendt hyppigst hos mænd. En forklaring kunne være, at der ved rektal eksploration er en tendens til at bedømme en svulst som mere avanceret hos mænd pga. det snævre bækken. Fraset helt små, mobile svulster bør der af disse årsager foretages MR-skanning hos alle patienter, hvor resektion påtænkes [5, 6]. Betydningen af præoperativ strålebehandling for fastsiddende svulst er veldokumenteret [7], og vi fandt også, at strålebehandling bedrede muligheden for efterfølgende kurativ resektion. Der er ingen tvivl om, at for få patienter af begge køn fik præoperativ strålebehandling før forsøg på fjernelse af fastsiddende svulst, men spørgsmålet om i hvor høj grad kan ikke besvares præcist, fordi det i databasen ikke er muligt at skelne mellem de operationer, som havde tumorresektion som mål og dem, der måske fra starten kun var planlagt som en palliativ stomi.

Blandt de 4.084 patienter i vort materiale, som fik foretaget rectumresektion, blev der anlagt en anastomose hos 54%. I andre undersøgelser af store befolkningsgrupper angives 54-66% [8, 9], men også 83% er rapporteret [10]. Det skift, vi fandt fra abdominoperineal resektion mod Hartmanns procedure, kan

måske tilskrives *Bill Healds* anbefaling af at undgå et perinealt sår for at forebygge risikoen for lokalt recidiv i bækkenbunden [11], selv om andre ikke har kunnet bekræfte, at et perinealt sår øgede risikoen for lokalrecidiv [12]. Total mesorektal excision blev her i landet indført i 1996, og da en af disse procedures konsekvenser er et større antal lave anastomoser, var det ikke overraskende, at antallet af aflastende stomier steg gennem perioden. Betydningen af sen diagnose for tumorstadiet og udsigt til helbredelse har været meget diskuteret. Bortset fra en meget beskedent øgning i antallet af patienter med Dukes A-cancer fandt vi ingen tegn på, at patienterne blev diagnosticeret i et tidligere svulststadium gennem studieperioden. Dette vil kræve iværksættelse af forsøg med screening som anbefalet i den danske MTV-rapport [13]. Anastomose-lækage er en meget alvorlig komplikation, som foruden en risiko på 12% for efterfølgende død også øger risikoen for lokalrecidiv [14]. Hyppighed af anastomose-lækage er i andre populationsbaserede opgørelser 5-10% [8-10, 15, 16], og der er behov for en væsentlig nedsættelse af hyppigheden på 13% her i landet. I overensstemmelse med andre [17] fandt vi, at især meget lave anastomoser og mandligt køn er disponerende faktorer, som må tages i betragtning, når patienten skal rådgives med hensyn til valg mellem en permanent kolostomi eller en sfinkterbevarende operation. Den samlede 30-dages postoperative mortalitet på 7% er på linje med en engelsk angivelse [9], men klart højere end angivelser på 2,3% i en svensk population [15] og 3% for Norge som helhed [16].

En del af udgangspunktet for den nationale kræftplan [18] er nu fastlagt for endetarmskræfts vedkommende, og løbende overvågning i DCCG's kolorektal cancer-database fra 2001 må vise, om den tilsigtede forbedring af behandlingsresultaterne opnås.

Korrespondance: *Henrik Harling*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail HH06@bbh.hosp.dk

Antaget: 12. november 2003  
Interessekonflikt: Ingen angivet

Databasen har modtaget økonomisk støtte fra Hovedstadens Sygehusfællesskab.

\*) Øvrige medlemmer af DCCG: *Flemming Burcharth, John Christiansen, Claus Fenger, Per Gandrup, Anders Jakobsen, Søren Laurberg, Mogens Rørbæk Madsen og Torben Skovsgaard.*

**Litteratur**

1. Sundhedsstatistik. Cancer incidence i Danmark 1999. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.
2. Engeland A, Haldorsen T, Dickman PW et al. Relative survival of cancer patients – a comparison between Denmark and the other Nordic countries. *Acta Oncol* 1998;37:49-59.
3. Gatta G, Faivre J, Capocaccia R et al and the Eurocare Working group. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998;34:2176-83.
4. Dansk Kirurgisk Selskab. Retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. *Ugeskr Læger* 1998;160 (suppl 4):1398-560.
5. Botterill ID, Blunt DM, Quirke P et al. Evaluation of the role of pre-operative magnetic resonance imaging in the management of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2001;3:295-303.
6. Church JM, Gibbs P, Chao MW et al. Optimizing the outcome for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:389-402.
7. Pahlman L, Dahlberg M, Glimelius B. Perioperative radiation therapy. *World J Surg* 1997;21:733-40.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

8. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG et al. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. *Br J Surg* 1997;84:1731-6.
9. McCue J. Mount Vernon colorectal cancer network audit. *Colorectal Dis* 2000;2 (suppl 1):74.
10. Aitken RJ. The Lothian and borders large bowel cancer project. *Colorectal Dis* 2000;2 (suppl. 1):73.
11. Heald RJ, Smedh RK, Kald A et al. Abdominoperineal excision of the rectum – an endangered operation. *Norman Nigro Lectureship. Dis Colon Rectum* 1998;41:120-1.
12. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R et al. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1998;227:800-11.
13. Kræft i tyktarm og endetarm. Diagnostik og screening. Statens Institut for medicinsk Teknologivurdering 2001;3.
14. Merkel S, Wang WY, Schmidt O et al. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis* 2001;3:154-60.
15. Arbmam G, Nilsson E, Störgren-Fordell V et al. Outcome of surgery for colorectal cancer in a defined population in Sweden from 1984 to 1986. *Dis Colon Rectum* 1995;38:645-50.
16. Wibe A, Møller B, Nordstein J et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. *Dis Colon Rectum* 2002;45:857-66.
17. 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.
18. National kræftplan. Status og forslag til initiativer i relation til kræftbehandling. København: Sundhedsstyrelsen, 2000.

## UL-diagnostik med Doppler-ultralyd ved reumatologiske sygdomme

Reservelæge Lene Terslev, læge Etienne Qvistgaard, klinisk assistent Helle Kristoffersen, overlæge Søren Torp-Pedersen & professor Henning Bliddal

H:S Frederiksberg Hospital, Parker Institutet

### Resumé

**Introduktion:** Formålet med studiet var at undersøge Doppler-UL's anvendelighed til kvalitativ og delvis kvantitativ vurdering af abnormt flow ved reumatologiske sygdomme.

**Materiale og metoder:** I alt 4.121 muskuloskeletale skanninger blev suppleret med Doppler-undersøgelser. Som kontrol blev Doppler-skanning af led og sener, hvor man ikke havde nogen klinisk mistanke om inflammation, foretaget på både patienter og raske forsøgspersoner. Til UL-skanningerne anvendtes en Acuson Sequoia med en 8-15-MHz lineær transducer. Vaskulariseringsgraden i de inflammerede strukturer blev vurderet ud fra Doppler-billedet med højeste aktivitet, og ved hjælp af et pc-baseret bearbejdningsprogram (Corel Photo-Paint 7) blev antallet af farvede pixler udtrykt i forhold til den totale mængde pixler.

**Resultater:** Farve-Doppler kunne anvendes til de fleste overfladenære led, sener og seneskeder hos patienter med klinisk tegn på inflammation, men kun undtagelsesvis til dybereliggende led. Doppler-funktionen kunne hjælpe ved differentiering af ekkofattig synovialis fra fri væske både i led og omkring sener. I tilfælde af vellykket behandling af inflammatoriske tilstande i bevægeapparatet sås et fald i antallet af farvede pixler i målområdet.

**Diskussion:** Doppler-undersøgelse giver et væsentligt supplement til den konventionelle gråtone-UL-undersøgelse af led og sener. Ofte vil differentialdiagnosen mellem aktiv og inaktiv sygdom ved synovialishypertrofi kunne afklares med Doppler-undersøgelse.

giver morfologisk information, gør Doppler-UL det muligt at opnå informationer om strømningshastigheden og strømningsretningen, dvs. en mulighed for visuelt at erkende kar i væv. Med farve-Doppler overlejerer Doppler-signalerne gråtonebilledet, og blodkar med målbar strømning farvelægges og vises som levende billeder. Doppler-funktionen er baseret på, at en bølgeformet energiudbredelse registreres af modtageren med en ændret frekvens, hvis der samtidig finder en relativ bevægelse sted mellem sender og modtager. Denne forskel i frekvens mellem den udsendte og den observerede frekvens kaldes Doppler-frekvens-skiftet opkaldt efter den østrigske fysiker og matematiker *Chr. Andreas Doppler*, som beskrev fænomenet første gang for lys i 1843 [3]. I muskuloskeletal skanning skyldes Doppler-signalerne de røde blodlegemers bevægelse i forhold til transducerhovedet.

Doppler-UL har længe været anvendt i andre specialer f.eks. med henblik på påvisning af arterielle eller venøse flowændringer [4-6]. I reumatologien er anvendelsen af Doppler-UL endnu ny [7], men har allerede herhjemme været brugt til vurdering af inflammation [2, 8-10].

Formålet med dette studie var at vurdere Doppler-UL's anvendelighed til kvalitativ og delvis kvantitativ vurdering af abnormt flow i et bredt udsnit af klinisk symptomgivende reumatologiske sygdomme.

### Materiale og metoder

#### Patienter

Patienter fra Reumatologisk Klinik, H:S Frederiksberg Hospital, henvist til muskuloskeletal UL-skanning (gråtoneskanning) fik suppleret undersøgelsen med farve- og spektral-Doppler. Der blev i 2000-2001 foretaget i alt 4.761 led- og seneundersøgelser på 646 patienter fordelt på gennemsnitlig tre besøg (spændvidde 1-26) pr. patient og gennemsnitlig 2,5

Doppler-UL anvendes i stigende grad inden for den muskuloskeletale diagnostik af inflammation [1, 2]. Hvor gråtone-UL