

Lokalrecidiv efter operation for cancer recti

Resultatet af en ændret kirurgisk metode udført af få specialiserede kirurger

Overlæge Steffen Bülow, reservelæge Thomas Kümler & statistiker Ib Jarle Christensen

H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden

Resumé

Introduktion: Lokalrecidivraten efter konventionel operation for rectumcancer var 39% hos patienter behandlet i 1986-1990 på Hvidovre Hospital. Vi fremlægger nu resultaterne efter indførelse af total mesorektal excision (TME) ved få rutinerede kirurger.

Materiale og metode: Der blev foretaget en femårsopfølgning af 79 ud af 164 patienter med cancer recti, som i 1996-1998 blev opereret med kurativt sigte for rectumcancer med TME udført eller superviseret af en afdelingens tre rectumkirurger. Der blev foretaget registrering af data vedrørende demografi, tumorstadium, perioperativt forløb, lokalrecidiv, fjerne metastaser og overlevelse.

Resultater: Seks patienter (8%) fik lokalrecidiv, og den kumulerede femårslokalrecidivrate var 11% (95% sikkerhedsgrænser 2-19). Seksten patienter fik fjerne metastaser. Den kumulerede femårsoverlevelse (*crude survival*) var 53% (95% sikkerhedsgrænser 42-64) og den kumulerede relative femårsoverlevelse var 73% (95% sikkerhedsgrænser 62-84).

Konklusion: Denne og andre nye nordiske undersøgelser viser, at total mesorektal excision ved få rutinerede kirurger medfører en betydelig nedsættelse af risikoen for lokalrecidiv og en forbedring af overlevelsen. Resultaterne støtter en centralisering af rectumcancerkirurgien til færre afdelinger med færre kirurger, som indgår i et tværfagligt behandlingsteam.

Hyppigheden af lokalt cancerrecidiv var tidligere stor efter operation for rectumcancer [1], og i 1997 rapporterede vi om en femårslokalrecidivrate på 39% hos patienter, der var blevet opereret på Hvidovre Hospital med konventionel metode. Årsagerne til den høje recidivrate var flere: den kirurgiske metode var utilfredsstillende, indgrebet blev udført af adskillige kirurger og læger under uddannelse blev ikke systematisk superviseret af trænede rectumkirurger [2]. Total mesorektal excision (TME) blev indført i begyndelsen af 1990'erne og blev hurtigt den internationale guldstandard på grund af et betydeligt fald i lokalrecidivraten til under 10% [3-6]. I svenske studier har man desuden påvist et klart fald i lokalrecidivraten, såfremt operationerne koncentrerer sig til færre specialiserede kirurger i hver afdeling [7, 8]. I et dansk multicenterstudie sammenlignede man resultatet efter TME ved få kirurger med historiske kontroller og fandt en reduktion af lokalrecidivraten efter tre år fra 30% efter konventionel operation til 11%

efter TME, og en samtidig stigning af treårsoverlevelsen fra 62% til 77% [9].

Siden begyndelsen af 1996 har standardoperationen for rectumcancer på Hvidovre Hospital været TME, som udføres eller superviseres af afdelingens rectumteam. Vi har fundet det af interesse at præsentere resultatet af denne ændring i behandlingsmetode og strategi.

Materiale og metoder

I perioden fra den 1. januar 1996 til den 31. december 1998 blev 164 patienter behandlet for nydiagnosticeret rectumcancer (adenokarcinom ≤ 15 cm over ydre analåbning). Alle patienter blev præoperativt udredt med rektaleksploration og rektoskopi med henblik på lokal stadieinddeling og røntgenundersøgelse af thorax og ultralydskanning af leveren med henblik på evt. fjerne metastaser. Hos 12 patienter blev der ikke foretaget operation, og 12 fik udført lokal tumorexcision. Tredive havde præoperativt påviste fjerne metastaser, og hos ti uden påviste fjerne metastaser kunne tumor ikke fjernes på grund af indvækst i naboorganer eller bækkenet, og der blev alene anlagt en stomi. Hos syv patienter med indvækst i naboorganer kunne radikal tumorfjernelse ikke opnås med TME, men kun med konventionel teknik. Fjorten operationer blev i begyndelsen af perioden udført af en operatør, som ikke var uddannet i TME. I alt 79 patienter med en medianalder på 71 år (spændvidde 43-90) fik udført TME med kurativt sigte og udgjorde det aktuelle materiale. Patient- og tumorvariable ses i **Tabel 1**. Alle operationer blev enten udført eller superviseret af en af afdelingens tre seniore læger fra rektalteamet. Ingen af patienterne fik radio- eller kemoterapi.

Alle patienter blev fulgt med perioperativ koloskopi inden for tre måneder, sigmoideoskopi hvert halve år i to år og herefter koloskopi hvert fjerde år med henblik på metakron neoplasi. Status blev opgjort efter fem år med registrering af lokalrecidiv, fjerne metastaser og evt. dødsårsag. Ved tumorrecidiv blev der foretaget klinisk vurdering og udført computer-tomografi med henblik på muligheden af reoperation, og skønnet inoperable patienter blev henvist til onkologisk afdeling med henblik på palliativ stråle- eller kemoterapi.

Journaloplysningerne blev overført til SPSS 10.1 og i den statistiske analyse blev der anvendt Kaplan-Meiers estimat til beregning af kumuleret lokalrecidiv samt kumuleret samlet overlevelse og relativ overlevelse.

Resultater

Blandt de 79 radikalt opererede med TME fik seks patienter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

(8%) lokalrecidiv (hos fem blev det histologisk bekræftet), og heraf havde fem lokalrecidiv alene, mens en havde både lokalrecidiv og fjermetastaser. Femten patienter (19%) fik alene fjermetastaser. Den kumulerede hyppighed af lokalrecidiv var efter fem år 11% (95% sikkerhedsgrænser 2-19) (Figur 1). Fire af syv patienter (57%), der var blevet opereret radikalt med konventionel metode, fik lokalrecidiv og døde derefter.

Ved udgangen af 2003 var 18 ud af 74 TME-patienter (23%) døde af kolorektal cancer, 20 var døde af anden årsag, og 41 var i live. Den kumulerede femårsoverlevelse (*crude survival*) var 53% (95% sikkerhedsgrænser 42-64) (Figur 2), og den kumulerede relative overlevelse efter fem år var 73% (95% sikkerhedsgrænser 62-84) (Figur 3).

Diskussion

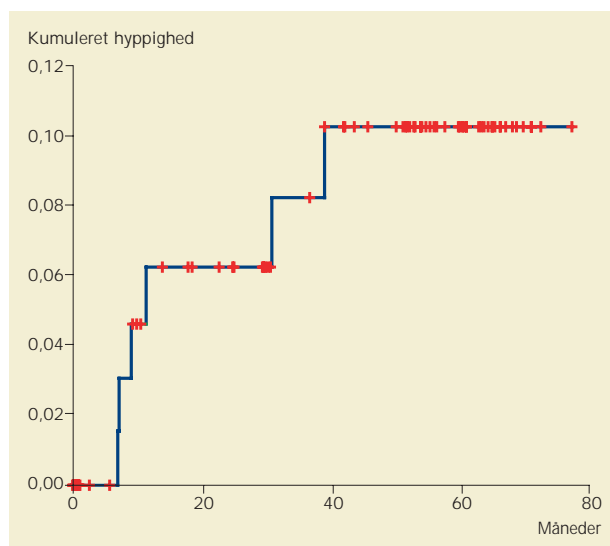
I vores artikel i 1997 om resultaterne af konventionel operation anbefalede vi anvendelsen af TME, og at indgrebet skulle udføres af få rutinerede kirurger [2]. Disse ændringer blev efterfølgende indført i afdelingen, og vi kan nu dokumentere et fald lokalrecidivhyppigheden fra 39% til 10%. Lignende resultater er fundet i det danske TME-studie [9] og i en anden dansk serie [10] samt desuden i en lang række internationale undersøgelser [3-8].

I de senere år har man i Sverige og Norge efter indførelsen af TME som standardoperation gennemført en centralisering af behandlingen af cancer recti. Patienterne behandles på færre kolorektale centre, og færre kirurger opererer patienter

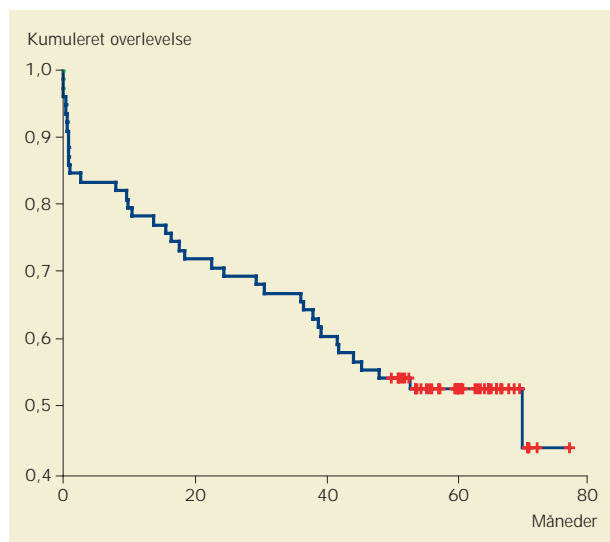
på de enkelte centre, således at den enkelte kirurg dermed udfører et større antal operationer. Disse ændringer har medført en nedsat hyppighed af permanent kolostomi, postoperative komplikationer og lokalrecidiv samt en forbedring af overlevelsen [8, 11, 12]. Det er desuden påvist, at lokalrecidivraten er lavere efter operation udført af en trænet rectumkirurg end efter operation foretaget af en ikke-specialist, men uafhængigt af, om rectumkirurgen udfører operationen eller superviserer en kollega under uddannelse [13]. Lokalrecidivraten er endvidere lavere, hvis kirurgen udfører mere end 12 TME-operationer om året, en hvis kirurgen udfører færre operationer [14]. De kirurgrelaterede faktorer er dog ikke entydige, og mange faktorer gør en sammenligning med historiske kontrolserier vanskelig. I de seneste årtier er bl.a. sket en væsentlig udvikling i præoperativ stadiinddeling via en for-

Tabel 1. Patient- og tumorvariable hos 79 patienter opereret med total mesorektal excision med kurativt sigte.

	n	%
Alder, år		
0-59	18	23
60-69	16	20
70-79	27	34
80-	18	23
Køn		
Mænd	39	49
Kvinder	40	51
Tumorklassifikation		
Øverste 1/3 af rectum (11-15 cm)	37	47
Mellemste 1/3 af rectum (6-10 cm)	16	21
Nederste 1/3 af rectum (0-5 cm)	24	31
Operationstype		
Lav anterior resektion	61	77
Rectumektomi	13	17
Hartmanns operation	5	6
Dukes tumorstadium		
Stadium A	20	25
Stadium B	32	41
Stadium C	27	34
Cirkumferentielt tumormargin, mm		
1	1	1
2+	32	41
Uoplyst	46	58

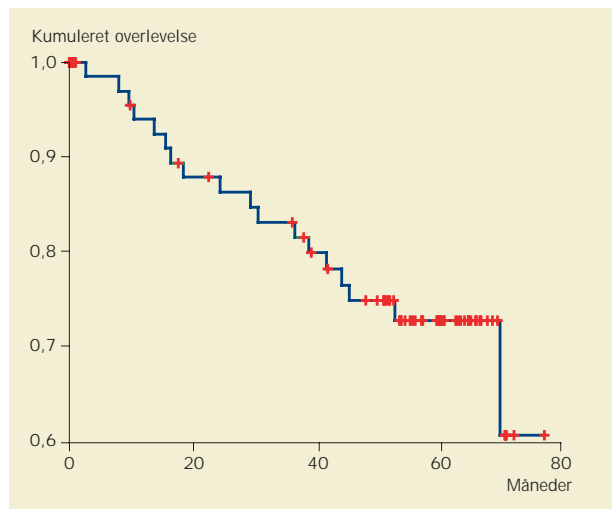


Figur 1. Kumuleret hyppighed af lokalrecidiv.



Figur 2. Kumuleret samlet overlevelse.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 3. Kumuleret relativ overlevelse.

bedret billeddiagnostik, samt i den patoanatomiske diagnostik og stadienddeling. I vores serie fandtes der hos 17 patienter tumorindvækst i naboorganer. Det må antages, at de fleste af disse patienter i dag ville have fået det lokalt avancerede tumorstadium påvist præoperativt ved magnetisk resonansskanning og/eller rektal ultralydskanning, således at præoperativ strålebehandling kunne have været tilbudt med henblik på *downstaging* og evt. senere forsøg på tumorfjernelse. Desuden anvendes adjuverende præoperativ stråleterapi nutildags langt oftere. Selv om disse faktorer har medvirket til et bedre resultat, er der ikke tvivl om, at indførelsen af TME ved færre kirurger er den væsentligste årsag til den ændrede prognose for rectumcancer [6, 7].

I to store svenske randomiserede undersøgelser er det påvist, at præoperativ korttidsradioterapi før konventionel rectumcancerkirurgi resulterer i en nedsat risiko for lokalrecidiv og en øget overlevelse [15, 16], om end komplikationer til strålebehandlingen øger mortaliteten blandt de ældste patienter [16]. Denne effekt af præoperativ strålebehandling kunne tidligere i et vist omfang »kompensere« for de utilfredsstillende resultater af konventionel rectumkirurgi, men i 2001 viste et stort hollandsk randomiseret studie, at lokalrecidivraten (efter to år) også efter indførelsen af TME var signifikant lavere i den præoperativt bestrålede gruppe (2,4%) end i gruppen, der alene var blevet behandlet kirurgisk (8,2%). Effekten var dog kun statistisk signifikant ved tumorer i de nederste to tredjedele af rectum, og der var ingen forskel i overlevelsen [4]. På baggrund af de svenske og hollandske resultater blev præoperativ korttidsstråleterapi indført i Danmark i 2002 til patienter med mobil tumor stadium T 3-4 i nederste to tredjedele af rectum, idet der gives 5×5 Gy over en uge, efterfulgt af operation med TME senest fem døgn senere. En nylig femårsopfølgning af det hollandske TME-studie viste en lokalrecidivrate på 5,3% efter præoperativ strålebehandling mod 11,3% efter kirurgi

alene, men endnu ingen overlevelsesgevinst efter præoperativ stråleterapi.

Det samlede resultat af ændringen i behandlingen af rectumcancer er en betydelig nedsættelse af risikoen for lokalrecidiv og en forbedring i overlevelsen. Det fremgår imidlertid af evalueringen af Kræftplanen fra 2000, at antallet af afdelinger i Danmark, der behandler rectumcancer, ikke er reduceret som anbefalet i Kræftplanen [17]. Årsrapporten fra den kolorektale cancer-database viser, at der i 2001-2002 var 47 afdelinger, som behandlede patienter med cancer recti med et mediant årligt operationsantal på kun 24. Seksten af disse afdelinger udførte mindre end fem årlige rectumcanceroperationer [18].

Vi finder, at de senere års nordiske resultater betyder, at der bør ske en yderligere centralisering af rectumcancerkirurgien til færre og mere specialiserede afdelinger med et begrænset antal rectumkirurger. Disse bør indgå i et multidisciplinært kolorektalt team bestående af kolorektalkirurger, billeddiagnostikere, patologer og onkologer, som på baggrund af en optimeret præoperativ stadienddeling drøfter og fastlægger det samlede kirurgisk-onkologiske behandlingstilbud [19].

Korrespondance: Steffen Bülow, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: sbulow@dadnet.dk

Antaget: 9. august 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Heriot AG, Komar D. Rectal cancer recurrence: factors and mechanisms. *Colorectal Dis* 2002;2: 126-36.
2. Rasmussen KC, Skarbye M, Hartvigsen A et al. Lokalt cancerrecidiv efter lav anterior resektion ved cancer recti. *Ugeskr Læger* 1997;159:7495-9.
3. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
4. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
5. Arbmán G, Nilsson E, Hallbook O et al. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;83:375-9.
6. Wibe A, Møller B, Norstein 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.
7. Martling AL, Holm T, Rutqvist L-E et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 2000;356:93-6.
8. Machado M, Goldman S, Jarhult J. Improved results in rectal cancer surgery – an effect of specialization? *Colorectal Disease* 2000;2:264-9.
9. Bülow S, Christensen IJ, Harling H et al. on behalf of the Danish TME Study Group, and Nielsen HJ on behalf of the RANXO Colorectal Cancer Study Group. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:974-80.
10. Kiil J. Cancer recti-behandlingen ved et provinssygehus. *Ugeskr Læger* 2003; 165:2739-42.
11. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999;86:379-84.
12. Smedh K, Olsson L, Johansson H et al. Reduction of postoperative morbidity and mortality in patients with rectal cancer following the introduction of a colorectal unit. *Br J Surg* 2001;88:273-7.
13. Bülow S, Moesgaard FA, Crone P et al. Recidiv og overlevelse efter konventionel lav anterior resektion for cancer recti. *Ugeskr Læger* 2001;163:3793-7.
14. Martling A, Cedermark B, Johansson H et al. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1008-13.
15. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
16. Martling A, Holm T, Johansson H et al. Stockholm Colorectal Cancer Study

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

- Group. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001;92: 896-902.
17. Evaluering af kræftplanens gennemførelse – status og fremtidig monitorering. Sammenfatning. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.

18. Landsdækkende database for kræft i tyktarm og endetarm. Årsrapport 2001-2002, Dansk Kolorektal Cancer Database. København: DCCG, 2004.
19. Christensen H. Udredning og behandling af cancer recti – et multidisciplinært samarbejde. Abstract, Dansk Kirurgisk Selskab, 2004. www.kirurgisk-selskab.dk /juli 2004.

Streptococcus pneumoniae-meningitis hos voksne

H:S Hvidovre Hospital 1988-2002

Reservelæge Heidi Karin Meiniche, overlæge Bettina Lundgren, afdelingschef Helle Bossen Konradsen & 1. reservelæge Thomas L. Benfield

H:S Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, og Statens Serum Institut, Streptokokafsnittet

Resumé

Introduktion: *Streptococcus pneumoniae* er den hyppigste årsag til purulent meningitis hos voksne. Dødeligheden har været uændret gennem en årrække. Formålet med nærværende undersøgelse var at karakterisere forløbet og dødeligheden ved *S. pneumoniae*-meningitis på et dansk hospital.

Materiale og metoder: Alle voksne patienter, der blev indlagt med *S. pneumoniae*-meningitis, på Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, i perioden 1988-2002 blev inkluderet i undersøgelsen.

Resultater: Otteoghalvtreds patienter indgik i undersøgelsen. Toogtyve (38%) døde under indlæggelsen. De patienter, der døde, var ældre, havde lavere perifert leukocyt- og trombocytantal, højere serumlaktatdehydrogenase, lavere spinalglukose og højere spinalprotein end de patienter, der overlevede.

Diskussion: Dødeligheden ved pneumokokmeningitis er uacceptabel høj og har været uændret over en lang årrække. Større undersøgelser synes at være nødvendige for at identificere yderligere risikofaktorer til at belyse, hos hvem man mest effektivt forebygger sygdommen, og for at identificere, hvem der er i størst risiko for at dø af sygdommen.

Streptococcus pneumoniae er den hyppigste årsag til purulent meningitis hos voksne i Danmark [1]. Sygdommen er karakteriseret ved en høj frekvens af senfølger [2, 3] og høj dødelighed (>20%) [4-6]. Dødeligheden har været uændret siden behandling med penicillin blev indført for mere end 50 år siden [7].

Formålet med denne undersøgelse var at belyse forløbet og behandlingen af *S. pneumoniae*-meningitis på et dansk hospital med infektionsmedicinsk speciale.

Materiale og metoder

Tilfælde af *S. pneumoniae*-meningitis blev identificeret ved gennemgang af arkiv og database ved Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, for perioden fra marts 1988 til marts 2002. Yderligere tilfælde blev identificeret ved hjælp af udskrivningsdiagnoser fra Hvidovre Hospital (*international classification of disease* (ICD)-8 68600 og ICD-10 G00.1).

Data blev indhentet fra journaler i henhold til et standardiseret skema. Følgende oplysninger indgik: alder, køn, evt. dato for død, underliggende kroniske sygdomme, bopæl (hjem vs. plejehjem), oplysninger om splenektomi, pneumokokvaccinestatus, tobaks- og alkoholforbrug (et i journalen angivet daglig forbrug uanset mængde); kliniske variable ved indlæggelsen: temperatur, blodtryk, puls, respirationsfrekvens og focus for infektionen; paraklinik: blod- og spinalvæskeprøver; mikrobiologiske undersøgelser: dyrknings- og resistensundersøgelser af blod, spinalvæske og andre kropsvæsker; intensiv terapi samt antibiotisk behandling og glukokortikosteroidbehandling.

Identifikation af *S. pneumoniae* og resistensbestemmelse blev foretaget på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital. *S. pneumoniae*-isolater blev serotypebestemt ad modum Quellung på Streptokok Laboratoriet, Statens Serum Institut (SSI), København, med typespecifikt pneumokokkaninantisera [8].

Statistik

Alle værdier er angivet som median med minimum- og maksimumværdier. Forskelle i værdier blev analyseret med χ^2 -test og Mann-Whitneys test.

Resultater

Patienter

Otteoghalvtreds voksne patienter, heraf 27 kvinder, blev behandlet for *S. pneumoniae*-meningitis i perioden fra marts 1988 til marts 2002 på Infektionsmedicinsk Afdeling. Toogtyve (38%, 95% konfidensinterval (CI): 22-54) døde under indlæggelsen af årsager, der var relateret til *S. pneumoniae*-meningitis