

# Ny behandlingsstrategi for patienter med primær, ikkeresektabel rectumcancer

Overlæge Per Pfeiffer, overlæge Gunnar Baatrup,  
overlæge Helle Anita Jensen & professor Ole Kronborg

Odense Universitetshospital, Onkologisk Afdeling og  
Kirurgisk Afdeling

## Resume

**Introduktion:** Patienter med lokalt avanceret, ikkeresektabel rectumcancer (IRRC) har tidligere haft en meget dårlig prognose. Moderne behandlingsprincipper, som inkluderer præoperativ radiokemoterapi og efterfølgende total mesorektal excision, giver mulighed for radikal operation og dermed helbredelse hos en væsentlig del af patienterne.

**Materiale og metoder:** Der blev foretaget en prospektiv registrering af IRRC-patienter, som blev behandlet med præoperativ radiokemoterapi og efterfølgende resektion.

**Resultater:** Fra 1998 til 2000 blev 20 patienter med IRRC behandlet med højdosis strålebehandling suppleret med kemoterapi (UFT + leucovorin), og vurdering for resektabilitet blev foretaget 4-6 uger efter afsluttet strålebehandling. 60% af patienterne fik efterfølgende foretaget radikal resektion, hvilket er væsentligt flere end i en historisk kontrolgruppe.

**Diskussion:** Patienter med IRRC bør tilbydes intensiv præoperativ strålebehandling i kombination med kemoterapi. Vurdering af resektabilitet skal tidligst udføres efter fire uger. En sådan strategi med anvendelse af moderne kirurgiske teknikker øger muligheden for radikal operation og dermed helbredelse.

I Danmark diagnosticeres der 1.200 nye tilfælde af rectumcancer hvert år [1, 2]. Den primære og vigtigste behandling er kirurgi. Efter radikal operation er henholdsvis 90%, 60% og 30% af patienterne med Dukes stadie A ( $T_{1-2}N_0M_0$ ), B ( $T_{3-4}N_0M_0$ ) og C ( $T_{1-4}N_{1-2}M_0$ ) i live efter fem år [1, 3]. Frekvensen af lokalrecidiv afhænger af den kirurgiske ekspertise og operationstype og var tidligere 30% eller højere [3, 4], men efter indførelsen af total mesorektal excision er frekvensen af lokalrecidiv i nyere serier ofte under 10% [2, 3, 5].

I det seneste årti er strålebehandling alene (RT) eller i kombination med kemoterapi (radiokemoterapi (RKT)) blevet anvendt i stigende grad. Formålet med præoperativ behandling kan både være at nedsætte frekvensen af lokalrecidiv, at øge overlevelsen, at øge muligheden for sfinkterbevarende operation, at give mulighed for efterfølgende radikal operation hos patienter med ikkeresektable tumorer og endelig at kurere patienter, hvor operation ikke er mulig [3].

Omkring 10% af patienterne har lokalt avanceret, ikkeresektabel tumor (IRRC) på diagnosetidspunktet. Prognosen for

denne patientgruppe er meget dårlig med en medianoverlevelse på 9-18 måneder [6]. I en dansk randomiseret undersøgelse var den mediane overlevelse på 12 måneder, og kun to ud af 59 patienter fik efter RT foretaget radikal operation [7].

Resultaterne af flere undersøgelser tyder på, at man med høj præoperativ stråledosis (mindst 50 Gy/25 fraktioner), ofte i kombination med kemoterapi, kan gøre halvdelen af patienter med IRRC resektable [3] og dermed opnå mulighed for helbredelse. Samtidig med påbegyndelse af en vstdansk fase I- (og senere fase II-) undersøgelse ændrede vi derfor vores generelle behandlingsstrategi, og resultaterne heraf præsenteres.

## Materiale og metoder

Alle patienter havde histologisk verificeret adenocarcinom og IRRC. Den primære tumor blev defineret som ikkeresektabel, hvis en erfaren kirurg ved klinisk vurdering fandt, at tumoren (primærtumor eller recidiv) var fikseret til nærliggende bloddele eller bækkenknogler, således at simpel resektion en bloc med naboorganer ikke var sandsynlig.

Materialet består af 20 patienter med IRRC (International Classification of Diseases C20.9), som løbende blev registreret og behandlet i henhold til retningslinjerne i en fase I/II-undersøgelse, hvori man vurderede kombineret strålebehandling og kemoterapi [8]. Der var ingen tegn på metastasering uden for det lille bækken ved røntgen af thorax, abdominal ultralydundersøgelse, computertomografi (CT) eller magnetisk resonans (MR)-skanning.

## Strålebehandling

Strålebehandlingen blev givet med CT-baseret teknik med anvendelse af følgende definitioner: *gross tumor volume* (GTV): Makroskopisk identificerbart tumorvæv ved CT/MR-skan-

### Forkortelsesliste

IRRC: ikkeresektabel rectumcancer  
MR: magnetisk resonans  
CT: computertomografi  
RT: strålebehandling alene  
RKT: radiokemoterapi  
GTV: *gross tumor volume*  
CTV: *clinical target volume*  
RO: mikroskopisk radikal operation  
R1: makroskopisk radikal operation  
R2: operation, hvor der efterlades synligt tumorvæv

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

ning og/eller klinisk undersøgelse og *clinical target volume* CTV): GTV + væv, som indeholder potentiel subklinisk sygdom. GTV blev behandlet med 60 Gy over 30 fraktioner og CTV med 48,6 Gy over 27 fraktioner. Der blev anvendt femfeltsteknik med et bagfræfelt og to sidefelter (1,8 Gy/dag mod CTV) med samtidig *boost* på to små sidefelter (0,2 Gy/dag mod GTV) og afsluttende boost på 6 Gy over tre fraktioner på de små sidefelter. Alle felter blev behandlet en gang daglig i fem dage om ugen, mens patienten lå på ryggen.

### Kemoterapi

For at øge virkningen af RT blev der givet kapsler UFT (50-100 mg/m<sup>2</sup> tre gange daglig) og levofolininsyre (7,5 mg tre gange daglig) på alle strålebehandlingsdage, altså fem dage ugentlig. Med peroral UFT kan der opnås samme serum- og tumorkoncentrationer af 5-fluorouracil, som der opnås med kontinuerlig infusion af 5-fluorouracil, men uden anvendelse af centrale infusionskatetre.

### Vurdering af resektabilitet

Resektabilitet af tumoren blev vurderet ved rektal eksploration uden anæstesi foretaget af en erfaren kolorektal kirurg. Patienterne blev vurderet efter 4-6 uger.

### Statistik

Der blev anvendt nonparametrisk statistik. Mediane værdier efterfølges af spændvidde, og overlevelsen blev beregnet med Kaplan-Meier-metoden **Figur 1**.

### Resultater

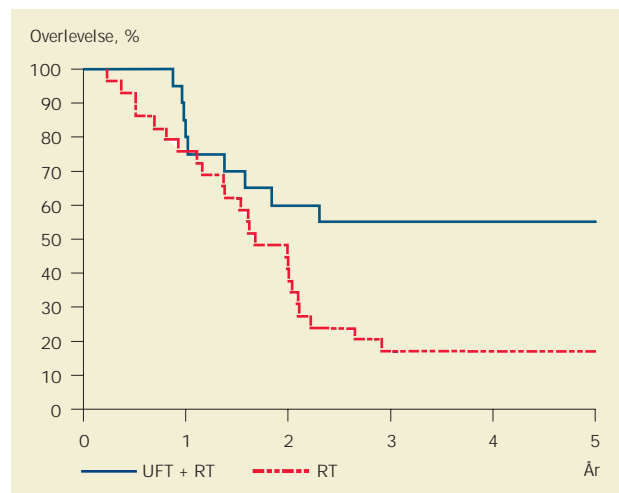
Fra april 1998 til januar 2000 behandlede vi 20 patienter (12 mænd og otte kvinder) med kombineret strålebehandling og kemoterapi (gruppe 2). Medianalderen var 65 år (31-76 år). En oversigt over de vigtigste patientdata ses i **Tabel 1**.

Alle patienter fik den planlagte stråledosis på 60 Gy over 30 behandlinger på mediant 43 dage (39-49 dage). Ved klinisk vurdering efter mediant seks uger blev tumor hos 15 (75%) patienter fundet resektabel. Henholdsvis 12 (60%) og to (10%) patienter fik foretaget mikroskopisk radikal operation (R0) og makroskopisk radikal operation (R1), mens der blev efterladt synligt tumorvæv (R2) hos en patient.

Patienterne blev vurderet hver anden uge under strålebehandling. Der var ingen målelig knoglemarvstoksicitet. Kun en patient havde udtalte (grad 3) bivirkninger (kvalme og opkastning), men ellers blev der kun registreret milde bivirkninger: diare (30%), kvalme (65%), erytem (35%), dysuri (25%), smerter (40%) eller træthed (30%). Efter tre år var 55% af patienterne fortsat i live.

### Diskussion

Omkring 10% af patienterne med adenokarcinom i rectum har IRRC uden tegn på fjermetastaser på diagnosetidspunktet. Disse patienter kan ikke umiddelbart tilbydes operation,



**Figur 1.** Overlevelsen for 20 patienter med lokalt avanceret ikke-resektabel rectumcancer behandlet på Odense Universitetshospital. Patienterne fik forbehandling med højdosis strålebehandling + kemoterapi og planlagt operation seks uger efter afsluttet strålebehandling (UFT + RT). Til sammenligning er vist overlevelsen for andre 29 patienter, som i en tidligere periode havde fået strålebehandling og planlagt operation umiddelbart efter afsluttet strålebehandling (RT).

da tumoren er fikseret til knogle eller bløddede, der ikke lader sig fjerne ved en simpel en bloc-resektion, og ved primær operation vil der oftest blive efterladt synligt tumorvæv. For eksempel er tumorer med indvækst i vagina, uterus eller højt på urinblæren ikke defineret som ikke-resektable og ikke inkluderet i dette studie. Prognosen for denne patientgruppe er dårlig med en medianoverlevelse på 9-18 måneder [6, 7]. At skelne mellem egentlig IRRC (med tumor fast fikseret til andre organer) og store ikkefikserede tumorer kræver stor klinisk erfaring, men måske kan MR-skanning bidrage til en bedre udvælgelse af patienterne. Det er vores erfaring, at flere patienter rent faktisk kan findes egnede til radikal operation, hvis man vurderer resektabilitet ved MR-skanning i stedet for ved rektal eksploration efter kombinationsbehandling. I perioden fra den 1. april 2002 til den 1. april 2003 har vi således foretaget R0-resektioner på tre patienter, hvor tumoren efter rektal eksplorationen blev vurderet som nonresektabel seks uger efter afsluttet kombinationsbehandling. Disse tre patienter blev alle vurderet med MR-skanning, som viste at tumoren sandsynligvis var resektabel.

Kortvarig præoperativ strålebehandling (25 Gy på fem behandlinger) nedsætter frekvensen af lokalrecidiv [5] og anvendes rutinemæssigt i Danmark til patienter med Dukes stadie B og C, hvis tumoren er lokaliseret i de nederste 10 cm af rectum [1]. Hvis strålebehandling gives med tre- eller firefeltsteknik, og operationen udføres inden for få dage efter afsluttet strålebehandling, er der kun få alvorlige bivirkninger [5]. Selv når der anvendes moderne operationsteknik, nedsættes frekvensen af lokalrecidiv [5], men der opnås ikke tumorsvind, og kortvarig intensiv RT kan derfor ikke anvendes til patienter med IRRC.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Langvarig RT (25-30 behandlinger) giver derimod mulighed for tumorsvind og dermed efterfølgende radikal operation [3]. Tilsyneladende findes der sammenhæng mellem dosis og effekt, således at en større stråledosis øger muligheden for tumorsvind [9, 10]. RKT er mere effektivt end RT alene, i hvert fald hos patienter, som får adjuverende behandling [6, 11]. Indgift af 5-fluorouracil, specielt kontinuerlig infusion, under RT øger kræftcellernes strålefølsomhed [12], og med peroral behandling (kapsler UFT) kan man på en nem måde, dvs. uden anvendelse af centrale katetre, opnå de samme serum- og tumorkoncentrationer af 5-fluorouracil, som der opnås med kontinuerlig infusion [12, 13]. Endelig vides det, at et langt tidsinterval fra afslutning af strålebehandling til operation (mindst seks uger) øger sandsynligheden for tumorsvind og dermed muligheden for radikal operation [14]. Effekten af denne ændrede behandlingsstrategi er vist i en række fase I- og II-undersøgelser, men disse resultater afhænger dog af graden af selektion, og vi afventer derfor endelig bekræftelse fra igangværende fase III-undersøgelser [1, 3].

Vores behandlingsstrategi er ændret på flere punkter, og derfor kan betydningen af de enkelte faktorer kan ikke angives. For at vurdere den samlede effekt af den ændrede behandlingsstrategi fandt vi frem til 29 patienter (16 mænd og 13 kvinder), som fra april 1987 til oktober 1998 havde fået behandling efter vores tidligere retningslinjer (Tabel 1): strålebehandling alene (56 Gy) og vurdering af resektabilitet under eller kort efter afsluttet strålebehandling. Efter ny klinisk vur-

dering fik 17 (58%) patienter tilbudt operation, men kun seks (21%) fik foretaget R0-resektion, og kun 17% var i live efter tre år.

I forhold til tidligere har vi ændret stråleteknik og øget stråledosis. Desuden har vi kombineret strålebehandling med peroral kemoterapi og udsat operationen til mindst seks uger efter afslutning af strålebehandling for at få maksimal tumorsvind før operationen. Derved har vi opnået, at signifikant flere patienter kan opereres radikalt, og dette har bidraget til den forbedrede overlevelse, som er fuldt på højde med udenlandske overlevelsesdata. Vi kan dog ikke afgøre, hvilke enkeltfaktorer der har været afgørende for de forbedrede resultater af den nye behandlingsstrategi. Vi kender ikke udvælgelseskriterierne, der blev anvendt i de to grupper, og måske er de to patientpopulationer ikke sammenlignelige. De forbedrede resultater er der dog ingen tvivl om. Den relativt intensive præoperative behandling har heldigvis ikke øget den perioperative mortalitet, da der ikke blev observeret dødsfald inden for 30 dage efter operation. Den aktive behandlingsstrategi, der anvendes i dag, er således meningsfyldt [15]. Der er primært to strategier, der kan give yderligere fremskridt for disse patienter, dels en tidligere diagnose og dels yderligere forbedring af den kombinerede onkologiske og kirurgiske behandling. Sidstnævnte planlægges i form af fælles dansk fase I/II-undersøgelse, hvor man vil undersøge virkningen af den beskrevne strålebehandling i kombination med ny og mere intensiv kemoterapi.

**Tabel 1.** Patientdata for 20 konsekutive patienter med ikke-resektabel rectumcancer. Patienterne fik præoperativ behandling med høj dosis radiokemoterapi. Til sammenligning er anført data på 29 patienter, som i en tidligere periode fik forbehandling med stråler alene.

	RKT med kirurgisk vurdering seks uger efter afsluttet RT	RT med kirurgisk vurdering under eller lige efter afsluttet RT
Antal i alt	20	29
Primær ikke-resektabel		
rectumcancer, n	16	29
Lokalt recidiv, n	4	0
Alder, år (spændvidde)	65 (31-76)	67 (45-80)
Diagnosedato	april 1998 til december 1999	april 1987 til oktober 1999
Stråledosis, Gy (spændvidde)	60	56 (22-64)
Antal behandlinger (spændvidde)	30	28 (12-32)
Varighed af RT, dage (spændvidde)	43 (39-49)	42 (13-69)
<i>Operativ procedure efter præoperativ behandling</i>		
Resectio recti, n	10	4
Abdominoperineal resektion, n	4	9
Hartmanns operation, n	1	0
Eksplorativ laparotomi, n	0	4
Ingen operation, n	5	12
<i>Radikalitet af operation</i>		
R0, n (%)	12 (60)	6 (21)
R1, n	2	4
R2, n	1	7
<i>Overlevelse</i>		
Efter tre år, %	55	17,4

RKT: radiokemoterapi. RT: strålebehandling. R0: mikroskopisk operation.

R1: makroskopisk radikal operation. R2: operation, hvor der bliver efterladt synligt tumorvæv.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Korrespondance: Per Pfeiffer, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: per.pfeiffer@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 29. juli 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Kronborg O, Jakobsen AK. Cancer recti. Ugeskr Læger 2002;164:3046-8.
2. Harling H, Bülow S, Kronborg O et al. Behandling af cancer recti i Danmark 1994-1999. Ugeskr Læger 2004;166:368-71.
3. Glimelius B. Chemoradiotherapy for rectal cancer – is there an optimal combination? Ann Oncol 2001;12:1039-45.
4. 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.
5. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. New Eng J Med 2001;345:638-46.
6. Gunderson LL. Indications for and results of combined modality treatment of colorectal cancer. Acta Oncol 1999;38:7-21.
7. Overgaard M, Bertelsen K, Dalmark M et al. A randomized feasibility study evaluating the effect of radiotherapy alone or combined with 5-fluorouracil in the treatment of locally recurrent or inoperable colorectal carcinoma. Acta Oncol 1993;32:547-53.
8. Pfeiffer P, Jakobsen A. Concurrent UFT/leucovorin and curative intended radiotherapy (60 Gy) in patients with locally advanced rectal cancer (IRRC): a phase I/II trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2000:255 (Abstr 992).
9. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: Dose time factors for pathological complete response. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:883-8.
10. Glimelius B, Isacsson U, Jung B et al. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose response effect favouring pre-operative treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:281-7.
11. Tveit KM. Radiotherapy in Rectal Cancer. Acta Oncol 1999;38:5-6.
12. Minsky BD. UFT plus oral leucovorin calcium (Orzel) and radiation in combined modality therapy. Int J Cancer 2001;96:1-10.
13. Sadahiro S, Suzuki T, Kameya T et al. A pharmacological study of the week-day-on/weekend-off oral UFT schedule in colorectal cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 2001;47:447-50.
14. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between pre-operative radiation therapy and surgery on down-staging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial. J Clin Oncol 1999;17:2396-402.
15. Lauerberg S. Cancer recti-behandling i Danmark – hvordan gør vi det bedre? Ugeskr Læger 2004;166:349.

## Forekomst og betydning af anæmi hos patienter med kronisk hjertesvigt

Læge Katrine Egelykke, læge Helle Petersen & professor Torben H. Haghfelt

Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling B

## Resume

**Introduktion:** Undersøgelsens formål var at belyse forekomst og betydning af anæmi hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens og at undersøge hyppigheden af samtidig nedsat nyrefunktion.

**Materiale og metoder:** Der blev foretaget en retrospektiv undersøgelse med registrering af 163 patienter med systolisk kronisk hjerteinsufficiens (uddrivningsfraktion  $\leq 45\%$ ), 50 kvinder og 113 mænd. Data blev indsamlet ved journalgennemgang. Alder ved inklusionen var  $70 \pm 8$  år. Opfølgningstiden var  $30,9 \pm 7,5$  mdr. Anæmi blev defineret som hæmoglobin  $< 8,0$  mmol/l for begge køn.

**Resultater:** Ved inklusionen var 23% og ved opfølgningen var 35% anæmiske. Niogfyrre patienter fik målt en hæmoglobinværdi ved både inklusion og opfølgningen. Hæmoglobinværdien for disse patienter var ved inklusionen  $8,8 \pm 1,1$  mmol/l og ved opfølgningen  $8,3 \pm 1,1$  mmol/l ( $p < 0,001$ ). Ti af disse patienter var anæmiske både ved inklusionen og ved opfølgningen (Gruppe A), hos andre ti patienter udvikledes der anæmi i opfølgningsperioden (Gruppe B), 26 patienter havde ikke anæmi hverken ved inklusionen eller ved opfølgningen (Gruppe C), og tre patienter havde anæmi ved inklusionen, men ikke ved opfølgningen (Gruppe D). Der blev observeret et fald i hæmoglobin i A, B og C samt en stigning i serumkreatinin i alle fire grupper. I B og C var faldet i hæmoglobin og stigningen i serumkreatinin signifikant. Seksoghalvfems patienter

fik målt serumkreatinin ved både inklusionen og ved opfølgningen, og der blev observeret et signifikant fald. 18% af patienterne døde, og 7% udgik i opfølgningsperioden.

**Konklusion:** Undersøgelsens resultater viste, at såvel anæmi som nedsat nyrefunktion forekom hos ca. en fjerdedel af patienterne med kronisk hjerteinsufficiens (23-32% henholdsvis 20-27%), og at bl.a. livskvalitet og funktionsniveau synes at kunne relateres hertil. I fremtiden bør fokus skærpes på anæmi og nedsat nyrefunktion hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens.

*Silverberg et al* [1] har beskrevet the cardio-renal anemia syndrome og påvist en sammenhæng mellem kronisk hjertesvigt (CHF), nyreinsufficiens og anæmi (**Figur 1**). Selv en hæmoglobinværdi (Hb), der ligger lavt i normalområdet kan være tegn på anæmi hos CHF-patienter [1].

Ætiologien er ofte multifaktoriel (**Figur 2**): Jernmangel-anæmi menes at forekomme hyppigere hos CHF-patienter end hos normal befolkningen, dette tilskrives den ofte dårlige ernæringsstatus, samt det at patienter med CHF (sekundært til iskæmisk hjertesygdom), ofte får acetylsalicylsyre (og dermed er i risiko for at få gastrointestinalblødning) [2, 3]. Andre årsager er anæmi på grund af kronisk sygdom, hvor det især er den øgede cytokinaktivitet, der spiller en rolle, og fortyndningsanæmi pga. den øgede tilbøjelighed til væskeretention, som ses hos CHF-patienter [4, 5]. Koncentrationen af cytokiner, f.eks. tumornekrosefaktor-alfa, i blodet hos CHF-patienter