

Elektiv behandling af coloncancer: kirurgisk og onkologisk

Overlæge Anders Fischer, overlæge Torben Skovsgaard Jensen, overlæge Linda Bardram & professor Jacob Rosenberg

Amtssygehuset i Gentofte, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D,

Amtssygehuset i Herlev, Onkologisk Afdeling, og

H:S Hvidovre Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling

I Danmark diagnosticeres der ca. 2.300 nye tilfælde af coloncancer om året [1]. Det er den hyppigste cancersygdom i mave-tarm-kanalen og overgås kun i hyppighed af lungekræft og brystkræft hos kvinder. På det tidspunkt, hvor diagnosen stilles, har ca. 30% så fremskreden sygdom, at de ikke kan kureres, mens de resterende 70% kan opereres med kurativt sigte. Af disse vil ca. halvdelen skulle tilbydes efterbehandling i form af kemoterapi.

Klassifikation

Som ved andre cancersygdomme anvendes TNM-klassifikationen. Specielt for kolorektal cancer anvender man i Danmark dog traditionelt tillige Dukes klassifikationen, hvor Dukes A svarer til T1N0M0 og T2N0M0, Dukes B svarer til T3N0M0 og T4N0M0, Dukes C svarer til TxN1M0 eller TxN2M0 (Tx angiver ethvert T-stadie), og Dukes D svarer til TxNxM1. Femårsoverlevelse for coloncancer Dukes A efter radikal operation er i dag 90-95%, for Dukes B 60-70%, Dukes C 35%, og Dukes D 0-5%. Der er dog en betydelig udvikling i gang, specielt for patienter med metastaser, hvor behandlingsregimener, der inkluderer radikal resektion af metastasebærende områder i lever og lunger og lokal behandling med radiofrekvensablation og kemoterapi forventes at øge femårsoverlevelsen i Dukes D-gruppen.

Kirurgisk behandling

Som ved enhver kirurgisk behandling af cancer tilstræbes der fjernelse af alt makroskopisk synligt tumorvæv. Patienter med coloncancer skal før operationen udredes for metastatisk sygdom med objektiv undersøgelse, laboratorieprøver og billeddiagnostik, herunder computertomografi eller ultralydskanning af abdomen og røntgenundersøgelse af thorax. Dette er afgørende for, om den kirurgiske behandling alene skal rettes mod primærtumoren, eller om operativ behandling af eventuelle begrænsede metastaser skal foretages samtidig eller efterfølgende. Identifikation af inoperable metastaser er ikke nødvendigvis en kontraindikation mod kirurgisk behandling af primærtumoren, specielt hvis der foreligger gastrointestinal

blødning eller tarmobstruktion. Det kan dog i sådanne tilfælde være relevant at overveje mindre invasive behandlinger, eksempelvis stentanlæggelse uden planlagt operation. Ved lokal avanceret tumor foretages der en bloc-resektion med evt. resektion af dele af bugvæggen, resektion af adhærent tyndtarm, ventrikel, duodenum, milt eller cauda pancreatis.

Rationalet bag de valgte resektionssteder ved kirurgisk behandling af primærtumoren er baseret på tarmens karforsyning, idet de drænerende lymfebaner for de enkelte tarmsegmenter følger karrenes forløb. Der foretages resektion af det tumorbærende tarmsegment med minimum fem centimeters afstand til tumor og med resektion af tilhørende krøs, således at de drænerende lymfeknuder fjernes med præparatet. Således foretages – afhængigt af tumors lokalisation – højresidig hemikolektomi, transversumresektion, venstresidig hemikolektomi eller sigmoideum resektion (**Figur 1**). Ved tumorer i transversum vælger mange at foretage en udvidet højresidig hemikolektomi i stedet for en lokal transversumresektion for at få en ileokolisk i stedet for en kolokolisk anastomose med deraf formodet bedre vaskularisering (Figur 1). For at fjerne flest mulige lymfeknuder ligesom karrene så centralt som muligt, og man tilstræber at få en patologisk karakteristik fra mindst 12 lymfeknuder [1]. Det er ikke med sikkerhed påvist, at fjernelse af et vist antal lymfeknuder eller en mere eller mindre central ligatur af karrene har effekt på overlevelsen. Omfattende lymfadenektomi med detaljeret patologisk karakteristik er dog af afgørende betydning for stadietildelingen og dermed for stillingtagen til adjuverende kemoterapi.

Anastomoser

Anastomoseteknikken er en væsentlig del af operationen, idet anastomoselækage er årsag til høj postoperativ morbiditet og mortalitet. Der findes forskellige teknikker til anlæggelse af anastomoser, således enlaget sutur, tolaget sutur og staplede anastomoser. Det kan være *end-to-end*-anastomoser, *end-to-side*- eller *side-to-side*-anastomoser. Der er i en Cochrane-analyse [2] ikke blevet påvist nogen forskel mellem de forskellige procedurer. Enlaget fortløbende seromuskulær teknik (Davosteknik) er hurtigere end konventionel enkeltknudeteknik og har muligvis en lavere lækagefrekvens [3]. Der anvendes forskellige teknikker for håndsnyede anastomoser rundt i landet, og det vil for den fremtidige kvalitet formentlig være hensigtsmæssigt, hvis alle unge kirurger lærte en enkelt type håndsyningsteknik.

Sentinel node

Ved andre cancerformer (f.eks. mammacancer og melanom)

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

har anvendelse af *sentinel node* (den drænerende lymfeknude)-teknikken vundet indpas. Denne indebærer, at man vha. et farvestof eller en radioaktiv *tracer* injiceret ved primærtumoren kan lokalisere den »første« lymfeknude, som drænerer tumorområdet. På denne måde kan man ved de nævnte cancerformer sikre en mere korrekt stadietildeling og en mere radikal operation. For kolorektal cancer er betydningen af denne teknik endnu uafklaret [4]. Området er dog i fortsat udvikling, og specielt da mulighederne og resultaterne ved den efterfølgende onkologiske behandling rykker ved overlevelsen (se nedenfor), vil man måske se en samlet forbedret overlevelse ved anvendelse af *sentinel node*-teknikken ved operation for kolorektal cancer fremover (da flere patienter formentlig vil blive korrekt klassificeret som Dukes C og derved blive tilbudt kemoterapi efter operationen).

Laparoskopisk resektion

Laparoskopisk operation for coloncancer er både nationalt og internationalt i en udviklingsfase. Anvendelse af den minimalt invasive teknik medfører - i forhold til den konventionelle teknik - en række fordele i det umiddelbart postoperative forløb. Den postoperative tarmparalyse afkortes, og man får færre smerter og færre lungekomplikationer efter operationen end efter åben konventionel operation [1]. Der er mindre blødning under operationen og frekvensen af sårinfektion og forekomsten af bugvægsbrok er ligeledes nedsat [1, 5].

Langtidsoverlevelsen efter laparoskopisk operation er bl.a. i et stort multicenterstudie fra USA den samme som efter åben operation. I et enkelt studie er der påvist bedre cancerrelateret langtidsoverlevelse efter laparoskopisk kirurgi end efter åben operation [1]. Der er derfor ingen tvivl om, at den laparoskopiske operationsmetode i fremtiden vil få en betydelig plads i behandlingen af patienter med coloncancer. I Danmark er metoden ved at blive etableret på en række afdelinger i takt med uddannelse af kirurgerne i den laparoskopiske teknik.

Onkologiske aspekter

Indtil ca.1990 var standardbehandlingen af primær coloncancer udelukkende kirurgisk. Billedet ændrede imidlertid karakter med det banebrydende studie af *Moertel* publiceret i 1990 og senere opdateret i 1995 [6]. Man kunne da for første gang dokumentere en klar overlevelsesgevinst for patienter med cancer coli Dukes C ved adjuverende postoperativ kemoterapi med stofferne 5FU og levamisol. Sidstnævnte stof blev dog definitivt forladt til fordel for biomodulering med folininsyre i 2000 [7].

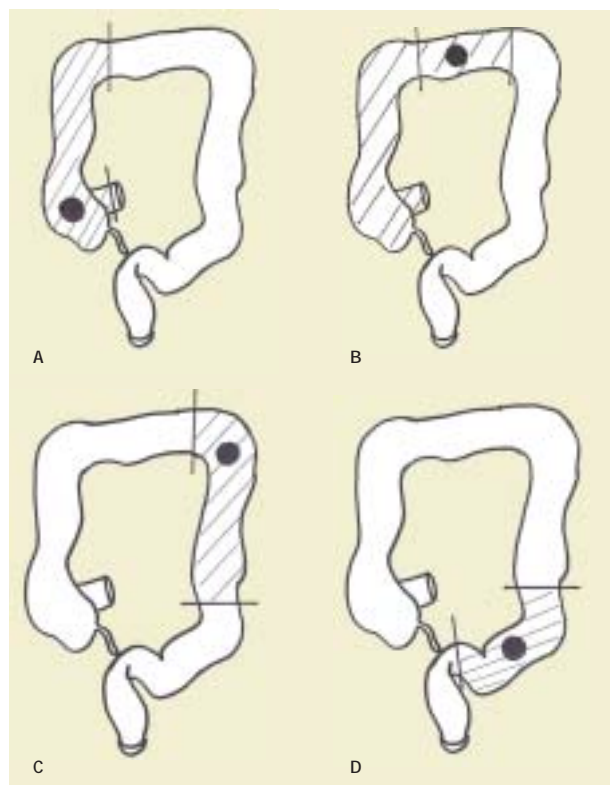
Dukes C

I 1990-2004 er der publiceret over 15 randomiserede undersøgelser, og i alle har man dokumenteret en signifikant forbedring i *overall survival* og/eller en reduktion i den relative risiko for død på ca. 30% ved anvendelse af et 5FU-holdigt regimen til patienter, der var radikalt opereret for Dukes C-coloncancer.

Indtil udgangen af 2004 har standardbehandlingen været seks måneders kemoterapi med et 5FU-holdigt regimen i kombination med lavdosis af folininsyre, idet højdosis af folininsyre ikke har vist sig at være mere effektivt [7].

Som anført har forskellige FU-holdige regimener været anvendt, uden at der med sikkerhed er vist forskelle på effektsiden, men i 1998 kunne det for patienter med metastatisk sygdom vises, at bivirkningerne var mindre og overlevelsen lidt længere, når 5FU blev givet som kontinuerlig infusion versus bolusbehandling, og regimenet, der var udviklet af *deGramont*, med 5FU givet over 46-48 timer fik da karakter af standardbehandling. Denne kemoterapi er sædvanligvis ikke særlig belastende og tåles af de fleste patienter, selv dem over 70 år. De almindeligste gener er moderat træthed, let kvalme, risiko for diareepisoder og stomatitisgener.

I 2004 blev de foreløbige resultater fra Multicenter International Study of Oxaliplatin/5flourouracil/Leucovorin in Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC)-studiet publiceret [8], og man kunne i dette studie vise, at tillæg af stoffet Oxaliplatin til *deGramont*-regimenet (i form af det såkaldte folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin (FOLFOX-4-regimen)) signifikant forøgede den recidivfrie periode. Ifølge den seneste opdatering præsenteret ved American Society of Clinical Oncology (ASCO)-konferencen i 2005 (fireårsopfølgning) betyder



Figur 1. Resektionstyper ved cancer coli. A. Højresidig hemikolektomi ved cancer caeci og cancer coli ascendens. B. Resektion ved cancer coli transversus (forklaring se tekst). C. Resektion ved cancer i nærheden af venstre flektur. D. Resektion ved cancer coli sigmoideum. • = Tumor.

tillæg af oxaliplatin en relativ reduktion i risikoen for recidiv på 25% i forhold til den gældende standard (deGramont) for patienter, der er klassificeret som havende cancer coli Dukes C. Tilsvarende reduktion i risikoen for recidiv er efterfølgende også vist i et andet kontrolleret studie (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)-protokol, C-07). På bivirkningssiden er det nye regimen imidlertid også mere belastende, hvilket specielt skyldes, at 10-15% af patienterne får svær perifer neuropati, som først svinder gradvist måneder efter behandlingsophør. FOLFOX-4 blev i december 2004 godkendt af Sundhedsstyrelsens Kræftstyregruppe som ny standard for patienter med cancer coli Dukes C, for så vidt patienternes almentilstand tåler den noget mere aggressive kemoterapi.

Dukes B

Resultaterne af foreliggende randomiserede undersøgelser foretaget på patienter med cancer coli Dukes B støtter ikke rutinemæssig anvendelse af adjuverende kemoterapi [9]. Dels er prognosen for denne gruppe rimelig god med kirurgi alene (femårs recidivfri overlevelse på 60-70%), dels er der ikke statistisk evidens for en overlevelsesegevinst ved adjuverende kemoterapi for gruppen som helhed (men dog en forlængelse af den recidivfri periode på 5-10%). Behandlingen bør dog overvejes for udvalgte grupper. Det gælder for patienter, der er dårligt klassificerede på grund af for få fjernede lymfeknuder (mindre end otte). Herudover gælder det for patienter med forventelig forøget risiko: T4-tumorer, tumorer med obstruktion/perforation, særligt lavt differentierede tumorer og tumorer med kar- eller nerveinvasion.

Fremtiden

Kan behandlingen gøres endnu mere effektiv? De seneste års fremskridt inden for behandling af metastatisk kolorektal cancer har vist meget lovende resultater, efter at molekylær målrettet behandling bestående af antistof (bevacizumab) rettet mod receptoren *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR) og antistof (cetuximab) rettet mod receptoren *epidermal growth factor receptor* (EGFR) er taget i brug [10]. Det må forventes, at disse og evt. andre stoffer af denne type snarlig vil blive inddraget i den fremtidige adjuverende behandling af coloncancer. Det må ligeledes forventes, at den hastige udvikling inden for molekylær profilering af coloncancer kan omsættes til identifikation af patientgrupper, som har særlig gavn af adjuverende kemoterapi (baseret på prædiktive faktorer), eller som har en særlig god overlevelse efter kirurgi alene (baseret på prognostiske faktorer), og som derfor ikke nødvendigvis behøver adjuverende kemoterapi.

Korrespondance: *Jacob Rosenberg*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup.
E-mail: jaro@gentoftehop.kbh.amt.dk

Antaget: 18. august 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Danish Colorectal Cancer Group. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. Dansk Kirurgisk Selskab. www.kirurgisk-selskab.dk /maj 2005.
2. Lustosa SAS, Matos D, Atallah AN et al. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Carty NJ, Keating J, Campbell J et al. Prospective audit of an extramucosal technique for intestinal anastomosis. Br J Surg 1991;78:1439-41.
4. Fazio VW, Kiran RP. Surgical treatment of colon cancer: does sentinel node technology have a role? Adv Surg 2003;37:71-94.
5. Motson RW. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. Br J Surg 2005; 92:519-20.
6. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection and stage III colon cancer. Ann Intern Med 1995;122:321-6.
7. QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. Lancet 2000;355:1588-96.
8. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51.
9. Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;22:1-12.
10. Tabernero J, Salazar R, Casado E et al. Targeted therapy in advanced colon cancer: the role of new therapies. Ann Oncology 2004;15:iv55-iv62.

Tilskud til lægemidler

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 24. oktober 2005 ydes generelt tilskud efter sygesikringslovens § 7 til følgende lægemidler:

(N-05-AL-01) Dolmatil tabletter*, Orifarm A/S
(L-02-AE-02) Eligard pulver og solvens til injektion, Astellas Pharma a/s
(A-02-BC-05) Inexium enterotabletter*, PharmaCoDane ApS
(A-10-BA-02) Metformin »Stada« tabletter*, PharmaCoDane ApS
(C-09-BA-05) Ranid tabletter*, PharmaCoDane ApS
(G-04-CA-03) Terazolin »Copyfarm« tabletter*, Copyfarm A/S

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 24. oktober 2004.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.