

Behandling af cancer recti

Overlæge Steffen Bülow,
overlæge Peter Christian Rasmussen &
professor Anders Kristian M. Jakobsen

H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden,
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kirurgisk Gastro-
enterologisk Afdeling L, og
Vejle Sygehus, Onkologisk Afdeling

Behandlingen af rectumcancer har i de senere år ændret sig fra at være rent kirurgisk til at være en multidisciplinær opgave for et team bestående af kolorektalkirurger, billeddiagnostikere, patologer og onkologer. På baggrund af en nøje præoperativ billeddiagnostisk udredning træffes der ved ugentlige fælles behandlingskonferencer beslutning om et samlet kirurgisk-onkologisk behandlingstilbud [1]. Den kirurgiske behandling foregår nu på færre afdelinger end tidligere [2], og på de enkelte afdelinger varetages behandlingen af færre og mere specialiserede kirurger, hvilket har medført en nedsat risiko for lokalrecidiv og en forbedret overlevelse [3]. For nylig er der udsendt en rapport med forslag til reorganisering af den samlede kirurgiske behandling af kolorektal cancer [4].

Præoperativ udredning

Den kirurgisk-onkologiske behandling af histologisk verificeret rectumcancer (tumor op til 15 cm fra anus) afhænger af lokalisationen og tumorstadiet. Der foretages rektoskopi med et stift skop, for at man kan fastlægge den nedre tumorgrænse. Ved røntgenundersøgelse af thorax og ultralydskanning eller computertomografi (CT) af leveren undersøges der for evt. fjermetastaser. Med henblik på lokal tumorstadiet inddeles der desuden rektal magnetisk resonans (MR)-skanning og/eller transrektal ultralydskanning, og herved fastlægges T-stadiet jf. TNM-systemet og afstanden fra tumor til den mesorektale fascie (cirkumferentielle tumormargin (CRM)).

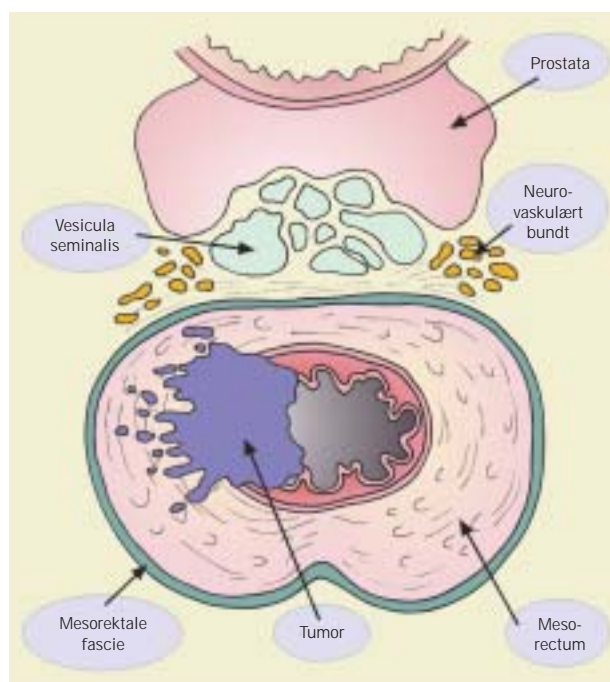
Kirurgisk behandling

Total mesorektal ekscision (TME) indebærer en nervebevarende fridissektion af mesorectum med bevarelse af en intakt fascia recti propria (**Figur 1**). TME har medført en betydelig nedsættelse af risikoen for lokalrecidiv til omkring 10% fra op til godt 30% efter brug af konventionel procedure. Effekten på overlevelsen er dog endnu usikker. Her i landet blev TME indført i 1996, og en forbedret overlevelse og en lavere lokalrecidivrate er efterfølgende blevet dokumenteret [3]. TME medfører sammenlignet med den tidligere metode mindre blødning og transfusionsbehov samt reduceret risiko for ner-

veskade med deraf følgende impotens, retrograd ejakulation og blæredenerivation.

De kirurgiske metoder med kurativt sigte omfatter alle laparotomi med TME: anterior resektion med anastomose, Hartmanns procedure og rectumeksstirpation. Der foreligger endnu ikke valide data vedrørende laparoskopisk rectumcancerkirurgi. For at sikre den lavest mulige lokalrecidivrate og højest mulige langtidsoverlevelse er det afgørende at tilstræbe opnåelse af en CRM ≥ 1 mm, fjernelse af rectum 2 cm analt for tumor og mesorectum 5 cm analt for tumor samt at undgå peroperativ tumorperforation [1]. Ved lokalt avanceret tumor med indvækst i naboorganer foretages der en bloc-resektion, evt. i samarbejde med personale fra andre relevante specialer.

Anterior resektion med anastomose og bevarelse af sfinkter bør tilstræbes ved tumorer i de øverste to tredjedele af rectum og kan udføres i en del tilfælde ved tumorer i den nederste tredjedel. Anastomoselækage opstår hos 6-18% og medfører øget postoperativ mortalitet, øget risiko for lokalrecidiv, forværret funktionelt resultat og forringet langtidsoverlevelse. Risikofaktorer for lækage er lav anastomose, hankøn, overvægt, stort alkohol- og tobaksforbrug, utilstrækkelig operatørfaring, stor blødning, høj alder samt præoperativ stråle- og kemoterapi [5]. En aflastende stomi nedsætter ikke risikoen for anastomoselækage, men anbefales ved lav anastomose for at nedsætte konsekvenserne af en lækage i form af fækal peri-



Figur 1. Total mesorektal ekscision.

tonitis, reoperation, langvarig morbiditet, permanent stomi og død. Det funktionelle resultat efter en lav anastomose varierer, og der ses ofte et øget antal afføringer, imperiøsitet og varierende grad af inkontinens. Anlæggelse af en koloanal J-pouch- eller en *side to end*-anastomose giver især i det første år bedre funktionelle resultater end en *end to end*-koloanal anastomose.

Hartmanns operation indebærer fjernelse af en tumor med permanent kolostomi og efterladelse af en blindlukket rectumstump, men der er en ikke ubetydelig risiko for stumpinsufficiens og bækkenabsces til følge. Sammenlignet med eksstirpation er fordelene, at et perinealsår undgås, men indgrebet kan ikke udføres med kurativt sigte ved helt lave cancere.

Rectumeksstirpation bør kun udføres ved en tumor i nederste tredjedel af tarmen, og de senere år er anvendelsen af eksstirpation aftaget til fordel for sfinkterbevarende kirurgi [6]. Efter eksstirpation ses der højere lokalrecidivrater end efter anterior resektion, muligvis pga. stor hyppighed af lokalt avanceret tumor og insuffICIENT kirurgisk teknik. Desuden udgør perineal sårinfektion med forlænget heling et væsentligt problem. Den perineale del af indgrebet kræver derfor stor kirurgisk erfaring, og andre løsninger (Hartmanns procedure og intersfinkterisk rectumjernelse) kan komme på tale.

Livskvaliteten efter sfinkterbevarende kirurgi og operation med permanent stomi er vanskelig at sammenligne, fordi afføringsrelaterede faktorer som hyppighed, imperiøsitet og inkontinens indgår sammen med urologiske, seksuelle, psykologiske og stomirelaterede faktorer. Det er dog vist, at livskvaliteten er højere efter en »høj« anterior resektion end efter eksstirpation, men den kan også være højere efter eksstirpation end efter en meget lav anastomose, især efter stråle- og kemoterapi. Efter anterior resektion kan livskvaliteten forbedres i løbet af de følgende år, hvorimod den i reglen forbliver uændret efter eksstirpation [1].

Lokal resektion af rectumcancer medfører en lavere morbiditet og mortalitet samt færre senfølger end transabdominal tarmresektion. Men da de regionale lymfeknuder ikke fjernes ved indgrebet, er lokal tumorresektion med kurativt sigte kun indiceret ved små T1-cancere, som dog udgør < 5% af alle rectumcancere. Lokal tumorresektion forudsætter en sikker præ-

operativ stadiebestemmelse ved transrektal ultralydskanning og udføres bedst som transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM) gennem et operationsrektoskop i et lukket system med anvendelse af stereomikroskop og specielt udformede instrumenter. TEM kan også anvendes i palliativt øjemed [1].

Synkrone fjerne metastaser ses hyppigst i leveren, og disse patienter henvises til regional leverkirurgisk vurdering og kirurgisk-onkologisk behandling.

Strålebehandling

I en metaanalyse fra 2001 fandt man, at præoperativ strålebehandling ved resektabel tumor nedsætter risikoen for lokalrecidiv med ca. 50%, mens langtidsoverlevelsen kun forbedres med ca. 4% [7]. Præoperativ strålebehandling har en bedre effekt end postoperativ strålebehandling. I en svensk randomiseret undersøgelse med 1.163 patienter fandt man, at lokalrecidivfrekvensen blev reduceret med 60%, og langtidsoverlevelsen steg fra 48% til 58% [8].

Strålebehandlingens effekt på langtidsprognosen har imidlertid ikke kunnet reproducere i en stor hollandsk undersøgelse med 1.863 patienter, som blev randomiseret til TME alene eller TME suppleret med kortvarig præoperativ strålebehandling (5 Gy × 5). Langtidsresultaterne viste, at lokalrecidivfrekvensen blev reduceret med ca. 50%, hvorimod der ikke var nogen effekt på overlevelsen. Effekten på lokalrecidivfrekvensen var kun signifikant for tumorer i den midterste tredjedel af rectum. Langtidsresultaterne har vist, at den kortvarige strålebehandling er belastet af ikke ubetydelige bivirkninger.

Der er et klart behov for en bedre udvælgelse af de patienter, der skal tilbydes strålebehandling. Strålebehandling bør reserveres til patienter med høj risiko for lokalrecidiv. En MR-påvist afstand fra tumor til den mesorektale fascie på < 5 mm synes at svare til en patoanatomisk CRM på < 1 mm, som medfører en stor risiko for lokalrecidiv. Disse patienter bør derfor tilbydes langvarig strålebehandling med henblik på tumorsvind, som ikke opnås ved den kortvarige strålebehandling. Undersøgelser fra de seneste år tyder på, at strålebehandling bør gives samtidig med kemoterapi, og kemoradioterapi betragtes nu mange steder i Europa som standard ved avancerede T3- og T4-tumorer. Med denne behandling opnås der komplet patologisk respons hos op mod 20% af patienterne.

Patienter med en fikseret tumor bør ligeledes tilbydes præoperativ kemoradioterapi, hvorefter 70% kan opereres med kurativt sigte, og ca. halvdelen af dem vil være i live efter fem år.

Patienter med resttumor efter intenderet kurativt resektion kan tilbydes postoperativ strålebehandling eller kemoradioterapi, hvis der ikke er givet præoperativ strålebehandling. Postoperativ strålebehandling kan også overvejes, hvis der har været perforation, eller hvis den tumorfrie resektionsrand er < 1 mm.

Diagnostisk og terapeutisk strategi

Klinisk og billeddiagnostisk udredning med stadieinddeling

Multidisciplinær behandlingskonference

Kirurgisk-onkologisk behandlingstilbud på grundlag af tumorstadiet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Kemoterapi

Adjuverende kemoterapi har ikke dokumenteret effekt ved cancer recti, men kemoterapi er indiceret ved metastaserende sygdom. Standardbehandlingen har i mange år været 5-fluorouracil (5-FU) i kombination med leukovorin, men det er nu vist, at kombinationen af to eller flere cytostatika (irinotecan og oxaliplatin) øger responsfrekvensen og giver bedre overlevelse. Hertil kommer, at der nu findes perorale cytostatika med samme effekt som 5-FU (capecitabin og uracil/tegafur (UFT)).

Inden for det seneste år er der endvidere blevet publiceret undersøgelser, hvori man har dokumenteret, at effekten af kemoterapi kan øges med et monoklonalt antistof, der blokerer *epidermal growth factor*-receptorerne [9], og at blokering af *vascular endothelial growth factor* med et monoklonalt antistof forlænger overlevelsen ved metastaserende kolorectal cancer [10].

Prognose

Her i landet er anastomoselækageraten på 13%, og den postoperative 30-dages-mortalitet er på 7% [2], hvilket er højere end i internationale serier [5]. Lokalrecidivraten tre år efter kurativt intenderet TME var på 11% i en dansk serie [3], hvilket svarer til det internationale niveau. Raten kan reduceres til omkring 6% efter kortvarig præoperativ strålebehandling. Femårs overlevelsen (*crude survival*) efter mikroradikal TME var i en dansk serie på 77% [3]. Det er vist i adskillige arbejder, at såvel kirurgvolumen som hospitalsvolumen er positivt korreleret til en forbedret prognose [4].

Recidiv

Ved lokalrecidiv udføres torakoabdominal CT, positron emissionstomografi (PET) og evt. MR-skanning af bækkenet, og såfremt der ikke påvises fjernmetastaser gives der kemoradio-terapi før forsøg på kurativ tumorresektion, dette foretages evt. i samarbejde med en urolog, en gynækolog, en ortopædkirurg og en plastikkirurg. Hvis resektion ikke er mulig, kan en række kirurgiske metoder anvendes til palliation: segmentær tarmresektion, lokal tumorresektion, intraluminal laserkoagulation, stentanlæggelse eller stomi.

Fremtiden

Udviklingen går i retning af at samle behandlingen af kolorektal cancer på færre afdelinger med det formål at opnå en kvalitetsforbedring via et øget patientvolumen og et multidisciplinært samarbejde mellem kolorektalkirurger, billeddiagnostikere, patologer og onkologer. Optimeret billeddiagnostisk stadieinddeling, nye biomarkører og avanceret kemo- og radioterapi vil kunne bidrage til en individualiseret og forbedret kirurgisk-onkologisk behandling. Resultaterne vil kunne forbedres via feedback fra den kolorektale cancerdatabase, således at prognosen og livskvaliteten efter behandling af rectumcancer optimeres.

Korrespondance: *Steffen Bülow*, Kirurgisk Sektion 435, Gastroenheden, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: sbulow@dadlnet.dk

Antaget: 5. september 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. Danish Colorectal Cancer Group, Dansk Kirurgisk Selskab, 3. Udgave 2005. www.kirurgisk-selskab.dk/april2005.
2. Årsrapport 2003: Landsdækkende database for kræft i tyktarm og endetarm. Danish Colorectal Cancer Group, Dansk Kirurgisk Selskab. www.kirurgisk-selskab.dk/april2005.
3. Bülow S, Christensen IJ, Harling H et al. Danish TME Study Group; RANX05 Colorectal Cancer Study Group. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:974-80.
4. Behandling af tarmkræft i Danmark med fokus på den kirurgiske behandling. Sundhedsstyrelsen 2004. www.sst.dk/april2005.
5. Harling H, Bülow S, Kronborg O et al på vegne af Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Behandling af cancer recti i Danmark 1994-1999. *Ugeskr Læger* 2004;166:368-71.
6. Engel AF, Oomen JL, Eijsbouts OA et al. Nationwide decline in annual numbers of abdomino-perineal resections: effect of a successful national trial? *Colorectal Dis* 2003;5:180-4.
7. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.
8. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
9. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.

Tilskud til lægemidler

I medfør af § 4 i bekendtgørelse nr. 180 af 17. marts 2005 om medicintilskud meddeler Lægemiddelstyrelsen, at tilskudsstatus for følgende lægemiddel pr. 10. oktober 2005 er *ændret* på fortegnelsen over lægemidler, hvortil der ydes generelt tilskud efter sygesikringslovens § 7:

(N-06-AX-21) Cymbalta enterokapsler,
Eli Lilly Danmark A/S.

Det anførte lægemiddel flyttes *fra* tilskudsgruppen uden klausulering over for bestemte sygdomme *til* tilskudsgruppen klausuleret til bestemte sygdomme. En betingelse for at opnå tilskud er, at patienten har *moderat til svær depression*, og lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 10. oktober 2005.