

Kontrol af patienter efter radikal operation for kolorektal cancer

Mogens Rørbæk Madsen & Henrik Harling på vegne af
Danish Colorectal Cancer Group (DCCG)*

Herning Sygehus, Kirurgisk Forskningsafsnit, og
H:S Bispebjerg Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K

Resumé

Introduktion: Værdien af kontrol efter radikal operation for kolorektal cancer er utilstrækkeligt belyst, og formålet med denne undersøgelse var at belyse, hvorledes kontrol foregår på danske kirurgiske afdelinger.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en spørgeskemaundersøgelse på de 38 kirurgiske afdelinger, hvor man i 2003 opererede for kolorektal cancer. Der blev skelnet mellem kontrol for tidlig diagnostik af metastaser og recidiv og kontrol for ny cancer eller adenom. Der blev spurgt om metoder og tidsintervaller.

Resultater: Alle afdelinger svarede. På tre afdelinger blev patienterne ikke tilbudt nogen kontrol, på syv afdelinger var der ikke faste retningslinjer for kontrol, mens kontrol på de resterende 28 afdelinger foregik efter bestemte retningslinjer. I kontrol indgik klinisk undersøgelse, blodprøveanalyser, måling af karcinoembryonalt antistof, ultralydskanning, computertomografi og/eller magnetisk resonans-skanning og endoskopi i meget forskellige kombinationer og med stor variation i tidsintervallerne.

Diskussion: Den sparsomme videnskabelige evidens både med hensyn til sammensætning af et kontrolprogram og værdien af et sådant afspejler sig i meget varierende praksis i Danmark. Resultaterne af igangværende og kommende randomiserede undersøgelser vil forhåbentlig afklare, med hvilke metoder og intervaller patienterne fremover skal tilbydes at blive kontrolleret.

I Danmark gennemgår ca. 2.200 patienter hvert år interderet kurativ operation for kolorektal cancer (KRC) [1], og de fleste af disse tilbydes efterfølgende at indgå i et kontrolprogram. Omfanget og værdien af den postoperative kontrol er imidlertid kun i ringe udstrækning baseret på videnskabelig evidens, hvilket afspejles i varierende udformning af kontrolprogrammer såvel nationalt som internationalt. Formålet med denne undersøgelse er at belyse, hvordan kontrol efter radikal operation for KRC foregår i Danmark.

Materiale og metoder

Der blev foretaget en tværsnitsundersøgelse i form af et spørgeskema udsendt til de 38 kirurgiske afdelinger, hvor man ifølge Danish Colorectal Cancer Group (DCCG)'s database foretog operation for KRC i 2003. På 11 afdelinger behandlede man kun coloncancer, på en afdeling kun rectumcancer, mens man på 26 afdelinger opererede for cancer med

begge lokalisationer. Spørgeskemaet indeholdt spørgsmål om den enkelte afdelings operationsantal, om hvorvidt radikalt opererede blev tilbudt kontrol og i givet fald hvilke kontrolundersøgelser, hvor hyppigt og i hvor lang tid efter operationen. Der blev skelnet mellem kontrol af patienter, der var opereret for coloncancer og for rectumcancer, og kontrol, der var foretaget mhp. tidlig opsporing af recidiverende lokal og/eller metastatisk sygdom, og kontrol foretaget mhp. diagnostik af metakron neoplasi (ny cancer eller adenom). Data fra de enkelte afdelinger indgik anonymt i undersøgelsen.

Resultater

Alle afdelinger besvarede spørgeskemaet.

Kontrol mhp. tidlig opsporing af recidiverende sygdom

Patienterne på tre afdelinger (8%) blev ikke tilbudt nogen form for kontrol. På syv afdelinger (18%) blev beslutning om ordination af et kontrolprogram truffet individuelt, afhængigt af patientens alder, ledsagende sygdomme, patientønsker og den behandlende læges eget syn på værdien af kontrol. På de øvrige 28 afdelinger (74%) blev patienterne tilbudt afdelingens faste kontrolprogram, som på 19 af afdelingerne forelå i trykt form i en instruksbog eller lignende. Fra flere afdelinger oplyste man, at de faste programmer i tiltagende grad blev fraveget og som regel efter ønske/pres fra patient eller pårørende med især ekstra billeddiagnostiske undersøgelser til følge. Kontrollen foregik ved forskellige kombinationer af klinisk undersøgelse, blodscreening (måling af hæmoglobinniveau, leverfunktion, C-reaktivt protein/sænkingsreaktion), tumormarkørstatus (karcinoembryonalt antigen (CEA)), thoraxrøntgen, ultralyd (UL)-skanning af hepar/abdomen, computertomografi (CT) af thorax og hepar/abdomen. Efter operation for rectumcancer blev der desuden anvendt CT/magnetisk resonans (MR)-skanning eller endorektal UL-skanning af bækkenet for ekstraintestinalt bækkenrecidiv og rektoskopi/sigmoideoskopi til visuel erkendelse af anastomoseområdet. Ingen afdelinger anvendte positronemissionstomografi (PET) til rutinemæssig kontrol. Metoderne blev anvendt således:

Klinisk undersøgelse

På 11 afdelinger (29%) afstod man fra postoperativ klinisk kontrol, idet opgaven blev overladt til patienternes egen læge. På 24 afdelinger (63%) kom patienterne til ambulans klinisk undersøgelse inden for tre måneder efter operationen, og på 16 af disse afdelinger fortsatte de kliniske kontroller med varierende intervaller i 1-5 år efter operationen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Screening af hæmoglobin, leverfunktionsprøver og C-reaktivt protein/sænkingsreaktion

Screening blev udført på syv afdelinger (18%) med intervaller på 1-12 måneder i 1-5 år efter operationen.

Tumormarkører

CEA blev målt postoperativt på ni afdelinger (24%) med 3-6 måneders intervaller i 1-5 år efter operationen.

CT af thorax/thoraxrøntgen

CT blev foretaget på ti afdelinger (26%) med 6-12 måneders intervaller i 1-5 år efter operationen.

UL-skanning/CT af lever/abdomen

UL-skanning/CT blev foretaget på 14 afdelinger (37%) med 3-12 måneders intervaller i 1-5 år efter operationen.

CT/MR-skanning og/eller endorektal UL-skanning af bækkenet

Disse skanninger blev foretaget på tre (11%) af de 27 afdelinger, hvor man foretog operation for rectumcancer, alle tre steder hver sjette måned i to år (en afdeling) eller tre år (to afdelinger).

Rektoskopi/sigmoideoskopi

Rektoskopi/sigmoideoskopi blev udført på 17 (63%) af de afdelinger, hvor man opererede for rectumcancer, med 3-6 måneders intervaller i fra tre måneder til fem år postoperativt.

Omfanget af de enkelte afdelingers programmer var uden sammenhæng med afdelingernes karakter (universitetssygehus/centralsygehus) og afdelingernes størrelse målt på antallet af operationer. På alle afdelinger afsluttedes kontrollen senest fem år efter operationen.

Kontrol for diagnostik af metakron neoplasi

På alle afdelinger foretog man koloskopi for synkron neoplasi enten præoperativt eller inden for tre måneder postoperativt. På tre afdelinger (8%) foretog man ikke yderligere koloskopi, mens man på 14 afdelinger (37%) tilbød yderligere en koloskopi fra 3 år til 5 år efter operationen. Koloskopikontrol blev foretaget på 21 afdelinger (55%) gentagne gange med 4-5-års intervaller, enten livslangt eller med en øvre aldersgrænse varierende mellem 70 år og 80 år. På to afdelinger afsluttedes koloskopikontrollen dog efter fem år, hvis patienterne på operationstidspunktet var mere end 50 år gamle.

Omfanget af koloskopikontrol var uden sammenhæng med afdelingernes karakter og størrelse.

Diskussion

Kontrolprogrammerne var meget uensartede. På tre afdelinger udførtes der ingen kontrol overhovedet, mens det mest omfattende kontrolprogram bestod af klinisk undersøgelse, screening af hæmoglobin, leverfunktionsprøver og CEA, UL-skanning af lever og koloskopi hver sjette måned i to år og

herefter en gang årligt til fem år efter operationen. De øvrige afdelingers kontrolprogrammer lå mellem disse yderpunkter med stor variation i omfang, kombination af metoder og hyppighed.

Begrundelsen for kontrol efter radikal operation for KRC kan være: 1) ønske om påvisning af lokalt eller metastatisk recidiv på et præsymptomatisk tidspunkt, hvor muligheden for kurativ behandling er bedst, 2) ønske om at kunne give tidlig palliativ kemoterapi ved inoperabelt recidiv, 3) diagnosticering af adenomer og metakron cancer, 4) ønske om at kunne give psykosocial støtte, 5) med videnskabelige og/eller auditmæssige formål og 6) pga. andre forhold. Denne undersøgelse har udelukkende haft til formål at belyse de tre førstnævnte punkter.

Anvendelse af kontrol for tidlig opsporing af recidiv har gennem flere år været kontroversiel, fordi den videnskabelige evidens for udbyttet af kontrol har været sparsom og inkonklusiv. Derfor har DCCG ikke kunnet rekommandere noget rutinemæssigt kontrolprogram [2]. Da op mod 80% af lokale eller fjernrecidiver opstår inden for de første to år postoperativt, har der mange steder været tradition for særlig tæt kontrol i denne periode. Alligevel opstår de fleste symptomatiske recidiver i intervallerne mellem kontrolundersøgelserne [3]. I flere studier er det vist, at patienter med asymptomatisk recidiv hyppigere kan opereres med kurativ sigte, men effekten på overlevelsen har dog været ringe [4]. Patienter med asymptomatisk recidiv synes at opnå længere overlevelse, hvis kemoterapi institueres, mens recidivet er asymptomatisk, frem for at vente, til patienterne får symptomer [5].

Selv om man med intensive kontrolprogrammer overser op mod 50% af de asymptomatiske recidiver [6], er der i nyere observationelle studier vist forbedret overlevelse for patienter, der er i kontrol [7].

Resultaterne af randomiserede studier har været modstridende [8], men i metaanalyser af de randomiserede studier [9, 10] er det vist, at hyppig og omfattende kontrol medførte en signifikant bedre overlevelse end mindre hyppig og sporadisk kontrol. Imidlertid må resultaterne tolkes med forsigtighed, da de for metaanalyserne tilgrundliggende undersøgelser er af stor heterogenitet både mht. intensiteten af kontrol og kontrolmetoder. Således var kontrolgruppen (ingen eller »let« kontrol) mere omfattende i nogle studier end interventionsgruppen (»intensiv« kontrol) i andre studier. To studier [11, 12], hvori man påviste stor effekt af hyppig, postoperativ kontrol, var formentlig heller ikke repræsentative, da antallet af lokale recidiver i begge var meget stort. Efter indførelsen af bedre kirurgisk teknik (total mesorektal excision) og stigende anvendelse af adjuverende stråleterapi må antallet af lokale recidiver efter operation for rectumcancer forventes at falde betragteligt [13], og det må formodes, at effekten af kontrol for lokalt recidiv i fremtiden vil være begrænset.

Undersøgelse af leveren inden for de første to år postoperativt for at identificere operable metastaser har ikke tidligere

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

medført overlevelsesevinst [14], men analyse af undergrupper i de tre af ovennævnte metaanalyserede, randomiserede studier, hvori man specifikt undersøgte for levermetastaser, viste en forbedret overlevelse [10]. Også fra dansk side [15] er billeddiagnostisk kontrol for levermetastaser blevet anbefalet, men det er fortsat kontroversielt [16, 17].

Værdien af koloskopikontrol for metakron neoplasi er bedre dokumenteret, selv om dokumentationen på flere områder ikke er sufficient. Patienter, der er blevet opereret for kolorektal cancer, har en øget risiko for fremtidig adenomudvikling, og koloskopikontrol resulterer i påvisning af et betydeligt antal neoplasier. Der foreligger ikke evidens for, at koloskopisk kontrol har signifikant indflydelse på overlevelsen efter KRC, men det har vist sig, at mange metakrone tumorer fundet ved kontrolkoloskopi kan behandles kurativt, idet tumorstadiet er mindre avanceret end ved den initiale cancer [18, 19]. Risikoen for metakron KRC antages at være 2-10%, afhængigt af alder og observationstidens længde [20], og i en ny undersøgelse baseret på den amerikanske The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)-database med flere end 300.000 patienter fandt man en kumulativ risiko for metakron KRC på 6,4% efter 15 år og 10,2% hos patienter, som havde mere end en primær cancer. Den relative risiko varierede med alderen på diagnosetidspunktet og var meget høj i yngre aldersgrupper, mens den absolutte risiko ikke adskilte sig meget fra risikoen i samme aldersgrupper i baggrundsbefolkningen. Dette taler ikke for anvendelse af koloskopi som rutinemæssig kontrol af alle opererede patienter, men peger på, at man bør målrette kontrollen mod grupper af patienter med særlig høj risiko for at få metakron KRC. Yderligere studier er påkrævet, før sikre retningslinjer kan angives.

Den uensartede postoperative kontrol på danske afdelinger, som denne undersøgelse har afsløret, er utvivlsomt et udtryk for, at evidensbaserede rekommandationer savnes. Resultatet er varierende praksis afhængig af tradition, personlige præferencer, økonomiske og personalemæssige resurser, lokale faciliteter og andre forhold. En sådan variation i tilbuddet om kontrol skaber utryghed hos patienterne og sikrer ikke den bedste udnyttelse af de økonomiske resurser. Behovet for evidensbaserede retningslinjer er stort, men der mangler stadig undersøgelser af, hvilke metoder og hvilke intervaller der skal anvendes, ligesom livskvalitet og økonomi må tages med i kommende studier. I øjeblikket pågår der en italiensk og en engelsk undersøgelse, ligesom en stor nordeuropæisk, prospektiv, randomiseret undersøgelse er under forberedelse på dansk initiativ.

*) Øvrige medlemmer af DCCG: *Flemming Burcharth, Steffen Bülow, Gunnar Baatrup, Henrik Christensen, Claus Fenger, Per Gandrup, Anders Jakobsen, Hans Jørgen Nielsen, Søren Rafaelsen, Ole Øder Rasmussen og Jens Benn Sørensen.*

Litteratur

1. Årsrapport 2001-2002 fra Dansk Kolorektal Cancer Database. www.kirurgisk-selskab.dk/maj 2004.
2. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. www.kirurgisk-selskab.dk/maj 2004.
3. Hulton NR, Hargreaves AW. Is long-term follow-up of all colorectal cancer necessary? *J R Coll Surg Edinb* 1989;34:21-4.
4. Kjeldsen B, Kronborg O, Fenger C et al. A prospective randomised study of follow up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:666-9.
5. Glimelius B. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1991;27(suppl 2):S82.
6. Böhm B, Schwenk W, Huckle HP et al. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993;36:280-6.
7. Rosen M, Chan L, Beart RW et al. Follow-up of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1116-26.
8. Kievit J, Bruinvels DJ. Detection of recurrence after surgery for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:1222-5.
9. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-21.
10. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, 2002, Issue 4. Oxford: Update Software.
11. Pietra N, Sarli L, Costi R et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-33.
12. Secco GB, Fardelli R, Gianquino D et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective randomised and controlled trial. *EJSO* 2002;28:418-23.
13. Kapiteijn E, Marjnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
14. Schoemaker D, Black R, Giles L et al. Yearly colonoscopy, liver, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.
15. Rokkjær M, Burcharth F. Kirurgisk behandling af levermetastaser. *Ugeskr Læger* 2002;164:3049-51.
16. Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000;355:395-99.
17. Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer* 2002;38:986-99.
18. Kronborg O, Fenger C, Deichgräber E. Kolonoskopi efter radikal kirurgi for kolorektal cancer. *Ugeskr Læger* 1991;153:503-6.
19. Kjeldsen BJ. Evaluation of long-term follow-up in patients having had surgery for colorectal cancer with curative intent [ph.d.-afhandling]. Syddansk Universitet, Odense, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, 1998.
20. Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG et al. *Dis Colon Rectum* 1993;36:388-93.

Korrespondance: *Mogens Rørbæk Madsen*, Kirurgisk Forskningsafsnit, Herning Sygehus, DK-7400 Herning.
E-mail: hecmr@ringamt.dk

Antaget: 5. maj 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet