

Residiv av endetarmskreft – synspunkter på behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Vi ønsket å undersøke holdninger til utredning, behandling og henvisning for lokalt residiv ved endetarmskreft. Spørreundersøkelsens formål var å belyse om det forelå en restriktiv holdning til utredning og behandling av pasienter med lokalt residiv etter primærbehandling for rectumcancer, og om behandlingspraksis varierte.

Materiale og metode. Samtlige 46 norske sykehus som behandler rectumcancer besvarte et spørreskjema om egen praksis for utredning, henvisning og behandling av pasienter med lokalt residiv.

Resultater. Alle sykehus ville utrede et lokalt bekkenresidiv med magnetisk resonanstomografi (MR). Majoriteten mente det i utgangspunktet forelå et kurativt potensial ved lokalt residiv. Mange ville henvide pasientgruppen til sykehus med høyere kompetanse. Åtte sykehus i Norge behandler størsteparten av disse pasientene. Flertallet ville strålebehandle før eventuell kirurgisk reseksjon.

Fortolkning. Det synes å foreligge en nokså lik holdning til utredning, behandlingsnivå og behandling av pasienter med residiv etter primærkirurgi for rectumcancer. Fagmiljøet har i noen grad selv sentralisert behandlingen. Pasientene bør diskuteres i multi-disiplinære team.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 3055

Anne Gry Bentzen

anne.gry.bentzen@unn.no
Kreftavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Barthold Vonen

Gastrokirurgisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø

Johan N. Wiig

Kirurgisk avdeling
Rikshospitalet

Lise Balteskard

Kreftavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge

Gjennom Rektumcancerregisteret (fra januar 2007 kalt Colorectalcancerregisteret) foreligger i Norge en nasjonal oversikt over primær rectumcancer og forekomsten av lokale residiver. I motsetning til ved primær cancer, foreligger det ingen klare nasjonale retningslinjer for hvordan residiv etter kirurgi for endtarmskreft skal behandles. Formålet med undersøkelsen var å undersøke om sykehusene hadde en passiv holdning til behandling av lokalt residiv, og om det forelå variasjon i holdninger til utredning og behandling.

Materiale og metode

Avdelingsoverleger ved kirurgiske avdelinger ved 61 norske sykehus fikk våren 2006 tilsendt et spørreskjema. Skjemaet inneholdt spørsmål om hvordan avdelingen ville utrede, behandle eller eventuelt henvide diagnostiserte lokale residiver. Svarkategoriene i spørreskjemaet var *alltid, ofte, sjelden og aldri*. For å få en mer hensiktsmessig kategorisering, ble svarene aggregert i to kategorier, *alltid/ofte* eller *sjelden/aldri*. Spørreskjemaet prøvde også å fange opp subjektive oppfatninger om satsingsnivå i forskjellige kliniske settinger. Statistiske analyser ble ikke ansett som egnet på bakgrunn av spørreundersøkelsens lave tallmateriale og form, hvor man etterspurte synspunkter på behandling og ikke eksakte behandlingsresultater.

Resultat

Av 61 forespurte sykehus var det 15 som utgikk fra studien da de etter funksjonsfordeling verken utredet, behandlet eller kontrollerte disse pasientene. De resterende 46 sykehus ble inkludert, og samtlige svarte. Av disse var det fem som tidligere hadde status

som regionsykehus, 16 som tidligere hadde status som sentralsykehus og 25 som tidligere hadde status som lokalsykehus (ramme 1).

Utredning

Hvor utredes pasientene når lokalt residiv er diagnostisert?

Ved mistanke om lokalt residiv, utredet alle region- og sentralsykehus pasienten selv. 17 lokalsykehus utredet pasienten selv, mens tre henviste videre til sentralsykehus og fem direkte til regionsykehus.

Hvordan utredes lokalt residiv?

Alle region- og sentralsykehus samt 16 av 25 lokalsykehus, benyttet magnetisk resonanstomografi (MR) av bekken i utredningen av residiv. De resterende ni lokalsykehus henviste til annet sykehus for å få utført MR. Anorektal ultralydundersøkelse ble utført på fire av fem regionsykehus, sju av 16 sentralsykehus og fire av 25 lokalsykehus.

Bilddiagnostisk utredning av fjernmetastaser

Alle sykehus unntatt ett lokalsykehus, utredet pasienten med henblikk på lungemetastaser. Det ble da tatt enten bare røntgen (n = 16), bare computertomografi (CT) (n = 17) eller begge deler (n = 12).

Alle sykehus utredet for levermetastaser. Det ble enten foretatt bare ultralydundersøkelse av lever, (n = 9), bare CT (n = 20), eller begge deler (n = 17). Alle regionsykehus benyttet CT, nær 80 % av lokalsykehusene utførte ultralydundersøkelse av lever. Seks sykehus utførte MR for å diagnostisere eventuelle levermetastaser.

Henvisningspraksis

Når residiv uten tegn til fjernmetastaser ble diagnostisert, henviste 23 av 25 lokalsykehus

Hovedbudskap

- Norske sykehus synes å ha en aggressiv holdning til behandling av residiv etter endetarmskreft
- Det er tilnærmet like holdninger til utredning og behandling av denne tilstanden i Norge
- Pasienter med residiv fra rectumcancer bør diskuteres i tverrfaglig team med kirurg, onkolog, radiolog og helst patolog

alltid til annet sykehus for behandling. 12 av 16 sentralsykehus henviste alltid slike pasienter, mens ingen regionsykehus henviste alle slike pasienter. Det er altså 11 av 46 sykehus i Norge som behandler lokale residiver av rectumcancer: to lokalsykehus, fire sentralsykehus og alle fem regionsykehusene.

Type residiv

Pasienter med ulike typer residiver (ramme 2) ble beskrevet. Sykehusene ble bedt om å beskrive hvilke pasienter de behandlet selv og hvilke som ble henvist til et høyere sykehusnivå (tab 1).

De to lokalsykehusene og ett sentralsykehus behandlet noen få pasienter med anastomoseresidiv, men henviste de øvrige. Alle regionsykehusene og tre av sentralsykehusene behandlet de fleste anastomoseresidivene selv. Pasienter med mer kompliserte residiver henviste to av sentralsykehusene alltid eller ofte videre. Ett sentralsykehus behandlet ofte residiv med innvekst i blære, uterus, og/eller vagina i tillegg til anastomoseresidiv, men henviste hvis innvekst i prostata, og ved innvekst i bekken/sacrum dersom man vurderte pasienten operabel etter strålebehandling. Tre regionsykehus behandlet alltid eller ofte residiv med innvekst i blære/uterus/vagina og prostata, mens bare to behandlet residiv som hadde gitt innvekst i bekken/sacrum.

Behandling

Er behandlingsintensjonen kurativ eller palliativ?

Ved alle norske sykehus var behandlingsintensjonen i utgangspunktet mulig kurativ når lokalt residiv av rectumcancer ble diagnostisert hos pasienter uten tidligere pre- eller postoperativ strålebehandling. Hos tidligere bekkenbestrålte pasienter, var behandlingsintensjonen hos seks lokalsykehus alltid palliativ. De øvrige sykehusene anga å ha kurativ intensjon.

Hvordan behandles de lokale residivene?

Her presenteres svarene fra de fem regionsykehusene og tre sentralsykehus, som i hovedsak behandler disse pasientene tab 2. De tre sykehusene som bare behandlet noen få anastomoseresidiver, er utelatt. Flere av de åtte sykehusene henviste pasientene med de mest kompliserte tilfellene, men vi valgte likevel å ta med deres svaralternativer for å danne et mer helhetlig bilde av oppfatningen i de største gastrokirurgiske miljøene i Norge. Respondentene ble spurt om de ville gi preoperativ strålebehandling i kombinasjon med kjemoterapi, eller utføre kirurgi uten radiokjemoterapi.

Den gjennomgående oppfatningen var at residiv burde bestråles preoperativt og at man sjelden eller aldri gikk rett på kirurgi. Ett regionsykehus skilte seg likevel ut ved at det sjelden ga preoperativ strålebehandling ved anastomoseresidiv, men utførte kirurgi uten forutgående kjemoradioterapi. De mer

kompliserte tilfellene henviste dette sykehuset til annet regionsykehus, men svarte at preoperativ strålebehandling sjelden burde gis.

Kirurgi av lokalt residiv ved inkurable fjernmetastaser?

Seks av 46 sykehus mente at kirurgi av lokalt residiv sjelden eller aldri var aktuelt med samtidige inkurable fjernmetastaser. 23 sykehus, inkludert alle regionsykehusene, utførte alltid eller ofte kirurgi i en slik situasjon. 17 sykehus henviste disse pasientene til høyere nivå (tab 3).

Finnes skriftlige prosedyrer?

Ett sentralsykehus og tre regionsykehus hadde skriftlige prosedyrer for hvordan lokalt residiv av rectumcancer skulle håndteres.

Hvor mange residiver vurderes på sykehuset per år?

Sykehuset ble bedt om å angi hvor mange residiver de vurderte per år. Både lokalsykehusene og sentralsykehusene oppga 30–55 residiver per år. De fem regionsykehusene anga til sammen 34–38 residiver per år, hvorav ett hadde hele 25 av disse, mens de øvrige regionsykehus hver oppga 2–4 residiver årlig.

Diskusjon

Lokalt residiv etter primærkirurgi for rectumcancer er et alvorlig og fryktet problem. Innføring av total mesorektal eksisjon (TME-metoden) fra begynnelsen av 1990-årene med gradvis sentralisering av kirurgien, samt økt bruk av adjuvant radiokjemoterapi, har redusert residivraten gradvis fra 30 % (1) til ned mot 10 % (2, 3). Det lave residivtallet fører til at hvert enkelt sykehus ser færre pasienter, og muligheten til å tilegne seg erfaring og kompetanse på området blir mindre.

Enighet om residivutredning

Denne spørreundersøkelsen viser at sykehusene i Norge har nokså lik holdning til utredning og behandling av disse pasientene, og holdningene synes å være i tråd med internasjonalt praksis. Når det gjelder utredning, er det stor enighet om bruk av MR bekken. Også sykehus som ikke selv har MR beskrev at de henviste til annet sykehus for å få dette utført. MR-diagnostikk av et residiv er imidlertid selv for erfarne radiologer vanskelig, blant annet fordi mesorectum som oftest er fjernet i primærsituasjonen.

Variasjon i metastaseutredning

De aller fleste sykehus utredet med tanke på fjernmetastaser. En tredel utredet lungene med røntgen av thorax, og ikke CT. Det er bedre deteksjon av metastaser ved bruk av CT enn ved konvensjonell røntgen, spesielt ved små lesjoner og ved mediastinale patologiske forhold (4). Det var større bruk av ultralydundersøkelse av lever ved lokalsyke-

Ramme 1

- *Regionsykehus*
Ullevål universitetssykehus, Rikshospitalet, Haukeland Universitetssykehus, St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset Nord-Norge
- *Sentralsykehus*
Sørlandssykehuset Kristiansand, Sørlandssykehuset Arendal, Telemark sentralsykehus, Sykehuset Vestfold Tønsberg, Sykehuset Buskerud, Aker universitetssykehus, Sentralsykehuset Østfold Fredrikstad, Akershus universitetssykehus, Sykehuset Innlandet Hamar, Sykehuset Innlandet Gjøvik, Hugesund sjukehus, Stavanger universitetssykehus, Helse Førde – Førde Sykehus, Sykehuset Levanger, Ålesund sykehus, Nordlandssykehuset Bodø
- *Lokalsykehus*
Blefjell Sykehus Rjukan, Blefjell Sykehus Notodden, Blefjell Sykehus Kongsberg, Ringerike Sykehus, Sykehuset Innlandet Lillehammer, Sykehuset Innlandet Tynset, Sykehuset Innlandet Kongsvinger, Diakonhjemmets Sykehus, Sykehuset Asker og Bærum, Haraldsplass Diakonale Sykehus, Stord Sykehus, Voss Sykehus, Volda Sykehus, Molde Sykehus, Kristiansund Sykehus, Orkdal Sykehus, Sykehuset Namsos, Helgelandssykehuset Sandnessjøen, Helgelandssykehuset Mosjøen, Helgelandssykehuset Mo i Rana, Nordlandssykehuset Lofoten, Universitetssykehuset Nord-Norge Narvik, Universitetssykehuset Nord-Norge Harstad, Helse Finnmark – Hammerfest Sykehus, Helse Finnmark – Kirkenes Sykehus

Ramme 2

Type residiv angitt etter lokalisering

- Anastomoseresidiv
- Innvekst i blære/uterus/vagina
- Innvekst i prostata
- Innvekst i bekkenvegg
- Innvekst i sacrum

hus. Ultralyd uten kontrast har relativt lav sensitivitet, på 40–69 %, for deteksjon av levermetastaser (5), mens CT har høyere sensitivitet (6). Ultralyd med kontrast som etter hvert er blitt et utbredt tilbud, har bidratt til at man i stor grad kan avklare malignitet ved usikre lesjoner. Klinikere kan i mye større grad gjøre nytte av CT-bilder enn av ultralydbilder. CT av thorax og lever anbefales derfor som standardutredning.

Tabell 1 Henvisning til høyere sykehusnivå ved lokalt residiv

| Henvises pasienten til høyere sykehusnivå? | Lokalsykehus n = 25 | Sentralsykehus n = 16 | Regionsykehus n = 5 |
|----------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| <i>Anastomoseresidiv</i> | | | |
| Alltid/ofte | 25 (ofte = 2) | 13 (ofte = 1) | 0 |
| Sjelden/aldri | 0 | 3 | 5 |
| <i>Innvekst i blære, uterus eller vagina</i> | | | |
| Alltid/ofte | 25 | 15 | 2 |
| Sjelden/aldri | 0 | 1 | 3 |
| <i>Innvekst i prostata</i> | | | |
| Alltid/ofte | 25 | 16 | 2 |
| Sjelden/aldri | 0 | 0 | 3 |
| <i>Innvekst i bekkenvegg</i> | | | |
| Alltid/ofte | 25 | 15 | 2 |
| Sjelden/aldri | 0 | 1 | 3 |
| <i>Innvekst i sacrum</i> | | | |
| Alltid/ofte | 25 | 15 | 3 |
| Sjelden/aldri | 0 | 1 | 2 |

Tabell 2 Rapportert behandling av lokale residiv

| | Preoperativ strålebehandling | | Kirurgi uten strålebehandling | |
|----------------------------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|
| | Sentralsykehus n = 3 | Regionsykehus n = 5 | Sentralsykehus n = 3 | Regionsykehus n = 5 |
| <i>Anastomoseresidiv</i> | | | | |
| Alltid/ofte | 3 | 4 | 0 | 1 |
| Sjelden/aldri | 0 | 1 | 3 | 4 |
| <i>Innvekst i blære, uterus eller vagina</i> | | | | |
| Alltid/ofte | 3 | 4 | 0 | 0 |
| Sjelden/aldri | 0 | 1 | 3 | 5 |
| <i>Innvekst i prostata</i> | | | | |
| Alltid/ofte | 3 | 5 | 0 | 0 |
| Sjelden/aldri | 0 | 0 | 3 | 5 |
| <i>Innvekst i bekkenvegg</i> | | | | |
| Alltid/ofte | 1 | 3 | 0 | 0 |
| Sjelden/aldri | 1 | 1 | 3 | 4 |
| <i>Innvekst i sacrum</i> | | | | |
| Alltid/ofte | 1 | 2 | 0 | 0 |
| Sjelden/aldri | 1 | 1 | 3 | 3 |

Tabell 3 Holdning til å utføre residivkirurgi om pasienten har andre inkurabile metastaser

| Lokal residivkirurgi hvis inkurabile metastaser? | Lokalsykehus n = 25 | Sentralsykehus n = 16 | Regionsykehus n = 5 |
|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| Alltid/ofte kirurgi | 9 | 9 | 5 |
| Aldri/sjelden kirurgi | 2 | 4 | 0 |
| Henviser alltid | 14 | 3 | 0 |

Ny kirurgi med kurativ intensjon

Sykehusene er samstemte i at det er mulig å kurere pasienter med lokalt bekkenresidiv som tidligere er ubestrålt. Studier viser at dersom det oppnås radikal kirurgi (R0), kan 37–57 % kureres (7, 8). En stor studie fra Radiumhospitalet viste at man etter preoperativ radioterapi oppnådde R0- og R1-reseksjon hos henholdsvis 39 % og 36 % av pasientene med lokalt residiv etter rectumcancer (9). Gevinst av preoperativ strålebehandling er vist i flere studier (10). Multimodal terapi med radiokjemoterapi har gitt oppløftende resultat hos primært inoperable pasienter, med betydelig nedgradering av tumorstadium (down-staging) og mulighet for komplett reseksjon (11).

Flere av lokalsykehusene mente at målsettingen alltid ville være palliativ hvis pasienten var bestrålt i primærsituasjonen. I dag bestråles stadig større andel av pasientene med rectumcancer preoperativt (3), anslått til over 30 %. Dette vil forhåpentligvis gi færre residiver på sikt. Men ettersom det er de med mest avansert sykdom som bestråles, er det også en økende risiko for at residivpasienten i fremtiden er tidligere bestrålt.

Pasienter med metastatisk kolorektal cancer som behandles med kjemoterapi, har en median overlevelse på nærmere 20 måneder (12, 13). Det betyr at mange lever i både tre og fire år etter at metastaser er diagnostisert. Grensene for hva som synes mulig, endres kontinuerlig i medisinske sammenhenger. En stadig større andel får utført leverreseksjon for metastaser fra kolorektal cancer, og ca. 30 % av disse lever over fem år (14). Nå pågår også en studie ved Rikshospitalet av levertransplantasjon ved inoperable levermetastaser. Det vil derfor være viktig å være aktiv i forhold til utredning og behandling av et lokalt residiv, også der det viser seg å foreligge metastatisk sykdom.

Lokalisering og sentralisering av residivbehandling

Både lokalsykehus og sentralsykehus rapporterte opp mot 55 pasienter med lokalt residiv årlig. Det er sannsynlig at noen av disse pasientene er de samme, da lokalsykehusene henviser de fleste slike tilfeller videre. Man kan ane en viss diskrepans mellom disse tallene og det antallet som vurderes av de åtte behandlende sykehusene, ca. 40–48 pasienter årlig. Dette er imidlertid selvrappporterte overslag og ikke registerbaserte tall. De færreste institusjoner har systematiske registreringer, og tallene er derfor usikre. Det nye Colorectal cancerregisteret arbeider nå systematisk med å kartlegge forekomsten og behandlingen av lokale residiver.

Sosial- og helsedirektoratet har sammen med Kunnskapssenteret satt i gang et omfattende arbeid for å sikre at alle norske pasienter får et så likt behandlingstilbud som mulig. Enkelte regionale helseforetak har foretatt en funksjonsfordeling av kirurgien mellom sykehusene, noen foretak har også bestemt hvor lokale residiver etter rectumcancer skal

behandles. Det har forgått en naturlig sentralisering av behandling av lokale residiver. Fortsatt behandler 8–11 sykehus de lette til moderate tilfellene av lokalt residiv av rectumcancer. Bare to sykehus behandler dem med mest avansert sykdom.

Da behandling av residiv er betydelig mer krevende enn primær cancer, er erfaring avgjørende for et godt resultat. Mange vil hevde at ytterligere sentralisering av denne behandlingen er nødvendig. Denne undersøkelsen har ikke substans nok til å kunne trekke ytterligere konklusjoner i forhold til spørsmålet om ytterligere sentralisering. Vi har ikke hatt mulighet for å undersøke behandlingsresultat, kun synspunkter på håndtering. Det er imidlertid viktig at pasienter med lokalt residiv og med sannsynlig lang levetid, med og uten fjermetastaser, blir diskutert i et tverrfaglig team med størst mulig erfaring og kompetanse. Dataregistrering og analyser i Colorectalcancerregisteret vil om noen år forhåpentlig kunne gi grunnlag for nærmere anbefaling for håndtering av denne utfordrende pasientgruppen.

Litteratur

1. Rein KA, Wiig JN, Sæther OD et al. Lokalt residiv ved rectum cancer. Tidsskr Nor Lægeforen 1987; 107: 2318–20.
2. Wibe A, Moller 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. A national audit. Dis Colon Rectum 2002; 45: 857–66.
3. Hansen MH, Kjaeve J, Revhaug A et al. Impact of radiotherapy on local recurrence of rectal cancer in Norway. Br J Surg 2007; 94: 113–8.
4. Lyn BE, Ayoub AW, Saunders MI et al. Chest radiography or computed tomography to assess the response of lung cancer to radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1992; 4: 154–9.
5. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A et al. Detection and characterisation of liver metastases. Eur Radiol 2004; 14 (suppl 8): 25–33.
6. Gaa J, Wieder H, Schwaiger M et al. Modern imaging for liver metastases from colorectal tumors. Chirurg 2005; 76: 525–34.
7. Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. Ann Surg 2003; 237: 502–8.
8. Palmer G, Martling A, Cedermark B et al. A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14: 447–54.
9. Wiig JN, Larsen SG, Giercksky KE. Operative treatment of locally recurrent rectal cancer. Recent Results Cancer Res 2005; 165: 136–47.
10. Vermaas M, Ferenschild FT, Nuyttens JJ et al. Preoperative radiotherapy improves outcome in recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; 48: 918–28.
11. Rodel C, Grabenbauer GG, Matzel KE et al. Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 2000; 43: 312–9.
12. 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.
13. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22: 229–37.
14. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 2004; 240: 644–57.

Manuskriptet ble mottatt 15.4. 2007 og godkjent 1.10. 2007. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide.