

Jónas Magnússon¹, Páll Helgi Möller¹, Pórarinn Sveinsson²

ENDAPARMSKRABBAMEIN Á BORGARSPÍTALANUM 1975-1987. HORFUR EFTIR AÐGERÐ

ÁGRIP

Endaparmskrabbamein er nokkuð algengt krabbamein hérlendis, þrettánda í röðinni hjá konum og níunda hjá körlum. Skurðaðgerð er tæknilega erfið og tíðni staðbundinna afturkomu æxlis (local recidiv) er há. Upplýsingar um lífshorfur og tíðni staðbundinnar endurkomu eftir aðgerð vegna endaparmskrabbameins liggja ekki fyrir hérlendis. Tilgangur rannsóknarinnar var að ákvarða lífslíkur (probability of survival) og tíðni staðbundinnar endurkomu eftir aðgerð vegna endaparmskrabbameins á skurðeild Borgarspítalans.

Afturvirk rannsókn var gerð á þeim sjúklingum skurðeildar Borgarspítalans, sem greindust með endaparmskrabbamein árin 1975-1987. Dukes flokkun var notuð við stigun sjúkdómsins. Lífslíkur voru metnar með líftöflu að hætti Kaplan-Meyer og miðast við 1. janúar 1989. Alls fundust 63 sjúklingar, 25 konur og 38 karlar. Sex sjúklingar féllu í Dukes stig A, 20 sjúklingar í Dukes stig B og 10 í Dukes stig C. Tuttugu og sjö sjúklingar voru taldir ólæknandi, þar af 15 vegna þess að æxlin voru vaxin föst í grindarholi. Þrettán sjúklingar af 36 með læknalegan sjúkdóm (36%) og tíu sjúklingar af 27 með ólæknandi sjúkdóm (37%) höfðu æxlið innan 10 cm frá endaparmsopi. Dánartala eftir aðgerð var 1.6% (einn sjúklingur).

Sjúklingar virtust læknaðir eftir aðgerð ef um stig Dukes A var að ræða. Líkindin á fimm ára lifun eftir aðgerð vegna stigs Dukes B reyndist kringum 55%, en í kringum 25% við Dukes stig C. Ef um líknandi aðgerð var að ræða voru líkindi á lifun miklu lakari. Staðbundin afturkoma kom ekki fyrir við stig

Dukes A, en í tveimur tilfellum við Dukes stig B (2/20) og sjö við Dukes stig C (7/10).

Við greiningu voru 43% sjúklinga (27/63) ólæknandi. Aðeins 42% sjúklinga féllu í hóp Dukes A eða B með sæmilegar batahorfur. Tuttugu og þrjú æxli 37% (23/63), voru innan 10 cm frá endaparmsopi en tíu þeirra ólæknandi þegar við greiningu. Ef einhver breyting til batnaðar á að verða á lifun við þennan sjúkdóm, verður að greina hann fyrr, sem ætti að vera þrautalaust þegar þriðjungur æxlanna er innan 10 cm frá endaparmsopi. Tíðni staðbundinna afturkoma er mikið vandamál (2/20 við Dukes stig B og 7/10 við Dukes stig C).

Þegar niðurstöður þessarar rannsóknar eru dregnar saman er ljóst að þessi æxli greinast fremur seint, dánartala tengd aðgerð er lág, lifun er í samræmi við stigun og staðbundin afturkoma er verulegt vandamál hérlendis sem og erlendis.

INNGANGUR

Að frátöldum tveimur athugunum frá Landspítala (1,2) hefur lítið verið fjallað um endaparmskrabbamein hérlendis, þrátt fyrir að sjúkdómurinn er þrettánda algengasta krabbamein í konum og níunda í körlum (1988) (3). Tíðni þessa krabbameins fer vaxandi með aldrinum, og með auknum fjölda gamalmenna í landinu má búast við fjölgun tilfella á næstu árum. Lífshorfur eftir aðgerð hérlendis eru ekki þekktar. Við verðum því að styðjast við erlendar rannsóknir við forspá um lifun eftir aðgerð við hin ýmsu sjúkdómsstig krabbameinsins. Staðbundin afturkoma er vandamál í kjölfar læknandi aðgerða vegna endaparmskrabbameins, en tíðni þeirra er ekki þekkt hérlendis.

Það er hæpið að reyna að gera sér grein fyrir aðdraganda veikinda, sjúkdómseinkennum

Frá skurðeild Borgarspítalans¹, krabbameinsslækningadeild Landspítalans². Fyrirspurnir, bréfaskipti: Jónas Magnússon.

Table I. Sex, age and staging of patients (median and range).

	Females		Males		Total	
	n	age	n	age	n	age
Dukes classification:						
A	1	60	5	68 (60-75)	6	68 (60-75)
B	8	65 (53-81)	12	70 (57-85)	20	68 (53-85)
C	3	57 (52-66)	7	61 (57-80)	10	61 (52-80)
Incurable patients:						
Local fixation	10	78 (30-89)	5	74 (56-79)	15	77 (30-89)
Distant spread	3	66 (62-82)	9	64 (33-73)	12	65 (33-82)
	25	66 (30-89)	38	68 (30-85)	63	66 (30-89)

og þvílíku við afturskyggnar rannsóknir á sjúkraskrá. Sjúkraskrár eru ekki staðlaðar og færsla þeirra óviss og tilviljanakennd. Við höfum kosið að einskorða rannsókn okkar við dauðsföll, þar sem um afturvirka athugun er að ræða. Tilgangur þessarar rannsóknar var að ákvarða lífshorfur sjúklinga og tíðni staðbundinnar afturkomu hjá sjúklingum, sem hafa verið skornir upp vegna endaparmskrabbameins á Borgarspítalanum árin 1975-1987.

EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Afturskyggn rannsókn var gerð á sjúklingum, sem gengust undir aðgerð vegna endaparmskrabbameins á skurðeild Borgarspítalans, frá ársbyrjun 1975 til ársloka 1987. Alls fundust 63 sjúklingar, 25 konur og 38 karlar. Með endaparmskrabbameini er átt við að æxlin hafi verið staðsett neðan spjaldhöfða (promontorium). Hér er eingöngu fjallað um kirtlakrabbamein.

Kyn, aldur og stigun eru sýnd í töflu 1. Við stigun sjúkdómsins var stuðst við flokkun Dukes (4) (Stig A: æxli í garnavegg án meinvarpa í eitlum. Stig B: æxli gegnum garnavegg án meinvarpa í eitlum. Stig C: æxli með meinvörpum í eitlum). Sjúklingar með æxli á stigum A, B og C voru flokkaðir læknanlegir og aðgerðir á þeim læknanandi (curative), en sjúklingar með hærri stigun ólæknanandi og aðgerðir á þeim líknandi (palliative). Sjúklingar töldust ólæknanandi ef þeir höfðu fjarmeinörp og einnig ef æxlið var fastvaxið í aðlægg líffæri.

Staðsetning æxla mælt í cm frá endaparmsopi hjá læknanlegum sjúklingum voru 13 æxli innan 10 cm og 23 æxli ofan við 10 cm. Hjá

Table II. Type of rectal operation according to Dukes classified and incurable patients.

	Low anterior resection	Rectal amputation	TART ¹⁾	Biopsy only
Dukes classification				
A	2	1	3	
B	8	12	—	
C	6	4	—	
Incurable	8	8		11
Total number (63)	24 ²⁾	25 ³⁾	3 ⁴⁾	11

1) Transanal resection.

2) One patient first operated with TART.

3) Patients without recurrent disease, thence assumed to be stage A.

4) Two patients first operated with low anterior resection.

ólæknanandi sjúklingum voru tíu æxli (fimm konur og fimm karlar) innan við tíu cm og sautján (átta konur og níu karlar) ofan við 10 cm frá endaparmsopi. Þessi fjarlægð miðast við mat þess skurðlæknis, sem framkvæmdi aðgerðina.

Tegund aðgerðar er sýnd í töflu II. Bæði val- og bráðaáaðgerðir eru teknar saman og ekki reynt að skilja þær að, vegna erfiðleika að flokka aðgerðir afturskyggnat. Dánartala tengd aðgerð (operative mortality) var skilgreind sem dauðsfall innan 30 daga frá aðgerð. Stuðst var við líftöflur að hætti Kaplan-Meyer við ákvörðun á lifun (5). Öll dauðsföll eru tekin með í töflunum, bæði dauðsföll eftir aðgerð og einnig dauðsföll ótengd krabbameini. Miðað er við 1. jan 1989 við gerð taflanna.

Staðbundin afturkoma var skráð ef hún var sönnuð meinfræðilega og miðast við sömu dagsetningu.

Geislun með cobalt⁶⁰ tækjum krabbameinsdeildar Landspítalans var gefin í tveimur reitum (aftan og framan). Annars

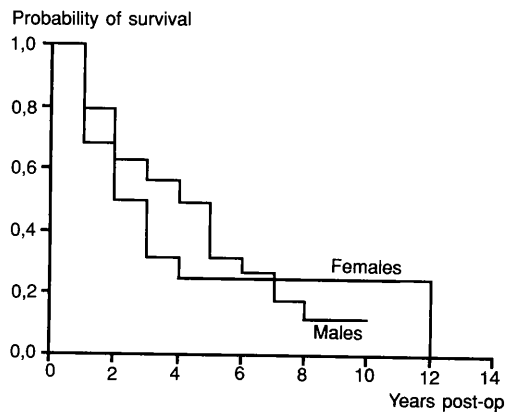


Fig. 1. Probability of survival according to gender.

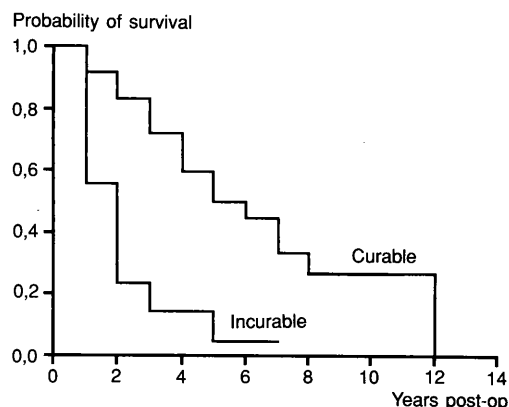


Fig. 2. Probability of survival for curable and incurable patients.

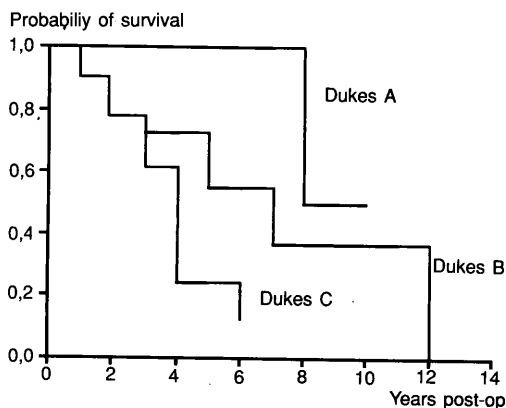


Fig. 3. Probability of survival according to Dukes classification.

vegur var mjaðmagrind geisluð frá endaparmi (anus) að spjaldhöfða (geislaaðferð 1). Þessa geislun fengu fjórir sjúklingar, samtals 50 Gy á fimm vikna tímabili eftir aðgerð. Einn þeirra fékk síðan aftur geislun er æxli kom aftur.

Hins vegar var lagður reitur eins og áður er lýst, en efri mörkin voru á mótum L2-L3 og sex sjúklingar fengu 40 Gy á þremur vikum eftir aðgerð (geislaaðferð 2). Einn sjúklingur fékk slíka meðferð fyrir aðgerð. Allir þessir sjö sjúklingar fengu samtímis geislameðferðinni CMF (C=Sendoxan, M=Methotrexate, F=5-Fluorouracil) fjöllyfjameðferð í hefðbundnum skömmtum.

NIÐURSTAÐA

Heildardánartala tengd aðgerð var ~1.6% (1/63, kona). Sjúklingur lést sama dag og stóma- (transversostomia) og sýnistaka hafði verið framkvæmd. Mynd 1 sýnir líkindin á lifun fyrir konur og karla. Mynd 2 sýnir líkindin á lifun eftir lækningu og líkandi aðgerð. Mynd 3 sýnir líkindin á lifun eftir stígun æxlisins.

Af fjórum sjúklingum, sem fengu geislameðferð 1, eru tveir láttnir. Af sex sjúklingum, sem fengu geislameðferð 2, eru fjórir láttnir og einn með staðbundna afturkomu. Einn sjúklingur fékk slíka geislameðferð 2 fyrir aðgerð vegna þess að hann var talinn óskurðtækur (1984). Við aðgerð síðar var allur endaparmur fjarlægður gagnert (abdominal-perineal resection) og æxlið reyndist í flokki Dukes B. Þessi sjúklingur er lifandi án þekkts æxlis. Einn sjúklingur fékk þessa geislun er æxli hafði greinst í mjaðmagrind tveimur árum eftir aðgerð, en hann er nú látinn.

Einn sjúklingur (kona fædd 1908) fékk 7 gr 5-Fluorouracil á viku (1989) eftir að staðbundið æxli hafði uppgötvast í mjaðmagrind. Þessi sjúklingur lést vegna aukaverkana sextán dögum eftir að lyfjameðferð lauk.

Tveir sjúklingur eru á lífi eftir lyfjameðferð án þekktra meinvarpa, en einn sjúklingur er á lífi með staðbundna afturkomu. Tveir sjúklingar, sem fyrst gengust undir lágt fremra endaparmshögg, voru síðar teknir til gagngerðrar aðgerðar og endaparmur fjarlægður vegna æxlis.

Sá fyrri var upphaflega skorinn vegna krabbameins í flokki Dukes C, en það óx á ný. Sá síðari var upphaflega skorinn vegna krabbameins í flokki Dukes A, sem óx á ný sem æxli í flokki Dukes A og virðist sjúklingur læknaður.

Staðbundin afturkoma kom ekki fram eftir aðgerð ef um Dukes stig A var að ræða, en tvívegis við Dukes stig B (2/20) en sjö sinnum við Dukes stig C (7/10).

UMRÆÐA

Ríflega helmingur sjúklinganna (flokkur Dukes A og B 37/63) er þegar við greiningu með sjúkdóm í eitlum eða fastvaxið æxli í grindarbotni og þar af leiðandi með slæmar horfur. Stigun á endaparmsæxlum er venjulega talin vera Dukes A 10-20%, Dukes B 20-40%, Dukes C 30-40% og ólæknandi 20-30% (6-10). Stigun okkar sjúklinga er því svipuð annarra.

Af 23 æxlum, sem voru innan við 10 cm frá endaparmsopi, voru einungis 13 læknanleg. Endaparmskrabbamein valda nær undantekningalaust blæðingu og breytingum á hægðavenjum. Rannsókn sem þessi getur ekki lagt mat á orsakir þess að sjúklingar greinast svo seint (töf sjúklings eða töf læknis). Greiningartöf hjá læknum er á stundum furðuleg, þegar þess er gætt að 37% æxlanna eiga að nást með fingri. Við viljum minna á að röntgenrannsókn á ristli er ekki nægjanleg til að útiloka endaparmskrabbamein, speglun á endaparmi er nauðsynleg ef minnsti grunur er um æxli (11). Kembileit að krabbameinum í ristli og endaparmi er ekki mjög árangursrík en mjög kostnaðarsöm (12,13). Hérlandis hefur verið gerð athugun á þessu á vegum Krabbameinsfélags Íslands en niðurstöður hafa ekki verið birtar.

Dánartala eftir læknanlegar endaparmsaðgerðir er talin á bilinu frá 5-10% (14-16). Okkar dánartala 1.6% eftir aðgerð er því frambærileg og nokkuð hagstæðari en síðustu tölur frá Landspítala (2) (7%), enda var þar fjallað um eldra efni.

Lifun eftir aðgerðir er svipuð og við sambærilega stigun annars staðar (myndir 1, 2 og 3) (8,15,17-19). Einn sjúklingur virðist læknaður þrátt fyrir það að hann sé flokkaður ólæknandi (mynd 3). Skýringin á

þessu liggur í skilgreiningu okkar á ólæknandi ástandi. Æxli geta verið fastvaxin vegna bólgubreytinga og þurfa ekki endilega að vera það vegna mikils æxlisvaxtar.

Tæknileg vandkvæði við skurðaðgerð á endaparmskrabbameini hafa aðallega verið tvenns konar. Í fyrsta lagi að komast tryggilega fyrir æxlið í þrengslum mjaðmagrindarinnar og síðan að tengja þarmaenda saman, oft afar neðarlega. Tenging er nú auðveldari viðfangs eftir tilkomu hefti eða saumavéla (stapling devices), en með þeim má gera öruggar tengingar alveg niður undir endaparmsop (17-19).

Það er eftirtektarvert að fimm sjúklingar í þessari rannsókn með æxli handan 10 cm frá endaparmsopi (tafla 2) eru skornir með algjöru brotnámi endaparms (rectal amputation). Með tilkomu hefti- eða saumavéla er þó mögulegt að búa til tæknilega öruggar tengingar með sömu batahorfum fyrir sjúkling alveg niður að endaparmsopi (20-22), enda fer ábendingum um algjört brotnám endaparms fækkandi (23).

Langalvarlegust er síðan há tíðni á staðbundinni afturkomu eftir aðgerð. Hlutfall staðbundinnar afturkomu er talið vera: Dukes A 5-10%, Dukes B 25-40% og Dukes C 30-70% (24). Okkar niðurstöður falla að þessum tölum. Það eru til niðurstöður frá sérdeildum fyrir endaparmskrabbamein, þar sem staðbundin afturkoma hefur verið í minna en 10% tilfella eftir skurðaðgerð (25,26), en sérstök áhersla hefur þá verið lögð á svokallaða »mesorectal excision« (27) til þess að ná slíkum árangri. Það er hugsánlegt að þessi árangur sérdeilda sé að hluta vegna vals á sjúklingum, eða að eftirliti eftir aðgerð sé ábótavant, en góður árangur virðist vera háður skurðlækni (21).

Geislameðferð fyrir eða eftir aðgerð hefur verið gagnleg til þess að fækka eða seinka staðbundinni afturkomu, en hefur ekki lengt líf sjúklinganna (28,29). Staðbundin afturkoma í grindarholi veldur miklum einkennum. Æxlið eyðir spjaldbeini (sacrum) með tilheyrandi verkjum, garna fistlar geta myndast, blæðing orðið o.s.frv. Reyna ber til hins ýtrasta að fækka staðbundum afturkomum og meðfylgjandi hörmungum. Til að fá vissu um stöðu þessarar meðferðar væri rétt að gera framskyggða rannsókn á áhrifum geislameðferðar (30).

Við höfum að mestu notast við geislun eftir aðgerð án þess þó að ná nokkrum sjáanlegum tókum á vandanum. Því miður hafa aðgerðirnar ekki verið staðlaðar (hvorki skurðaðgerðir né geislameðferð) hvað varðar geislamagn, geislareit eða á hve löngum tíma geislarnir eru gefnir, en í nýlegum leiðara í Br J Surg er lögð rík áhersla á stöðlun í allri meðferð á þessum sjúkdómi (31). Til þess að mögulegt sé að ná einhverjum tókum á endaparmskrabbameini og bera árangur meðferðar á Íslandi saman við árangur annarra verða allir spítalarnir að sameinast um ákveðna meðferðaráætlun. Til greina kemur að mynda samstarfshóp skurðlækna og krabbameinslækna, sem kæmi sér saman um staðlaða meðferð og sæi til þess að henni yrði framfylgt.

Þegar niðurstöður þessarar rannsóknar eru dregnar saman er ljóst að þessi æxli greinast fremur seint, dánartala tengd aðgerð er lág, lifun er í samræmi við stigun og staðbundin afturkoma er verulegt vandamál, hérlendis sem og erlendis.

HEIMILDIR

- Hallgrímsson S. Krabbamein í colon og rectum. Greinargerð um 135 sjúklinga, sem vistast hafa á handlæknisdeild Landspítalans á árunum 1952-1965. Læknablaðið 1968; 54: 153-67.
- Þórarinnsson H. Krabbamein í ristli og endaparmi. Greinargerð um 238 sjúklinga, sem vistast hafa á handlæknisdeild Landspítalans á árunum 1952-1971. Læknablaðið 1976; 62: 185-95.
- Upplýsingar (skriflegar) frá Krabbameinsskrá Íslands 1990.
- Dukes C. The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bacteriol 1932; 35: 323-32.
- In: Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, eds. Fundamentals of clinical trials. 2nd ed. Littleton Mass: PSG Publishing Company, 1985: 191-211.
- Dukes C. Cancer of the rectum: an analysis of 1000 cases. J Pathol Bacteriol 1940; 50: 527-39.
- Astler V, Coller F. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 1954; 139: 846-51.
- Berge T, Ekelund G, Mellner C, Phil B, Wenckert A. Carcinoma of the colon and rectum in a defined population. Acta Chir Scand 1973; Suppl. 438.
- McDermott FT, Hughes ESR, Phil EA, Milne BJ. Changing survival prospects in carcinoma of the rectum. Br J Surg 1980; 67: 775-80.
- Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, MacPherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: A prospective study of 503 cases. Cancer 1981; 47: 1424-9.
- Kjartansson Ó, Brekkan Á, Tulinius H, Sigvaldason H. Röntgengreining á krabbameinum í ristli og endaparmi – úrvinnsla úr Krabbameinsskrá Íslands og tölvuskra Röntgendeildar Borgarspítalans. Læknablaðið 1983; 69: 3-10.
- Dent TL, Kukora JS, Buinewicz BR. Endoscopic screening and surveillance for gastrointestinal malignancy. Surgical endoscopy. Surg Clin North Am 1989; 69: 1205-25.
- Neugut AI, Pita S. Role of sigmoidoscopy in screening for colorectal cancer: A critical review. Gastroenterology 1988; 95: 492-9.
- Lockhart-Mummery HE, Ritchie JK, Hawley PR. The results of surgical treatment for carcinoma of the rectum at St Mark's Hospital from 1948-1972. Br J Surg 1976; 63: 673-7.
- Whittaker M, Goligher JC. The prognosis after surgical treatment for carcinoma of the rectum. Br J Surg 1976; 63: 384-8.
- Hughes ESR, McDermott FT, Masterton JP, Cunningham IGE, Polglase AL. Operative mortality following excision of the rectum. Br J Surg 1980; 67: 49-51.
- Copeland E, Miller L, Jones R. Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum. Am J Surg 1968; 116: 875-81.
- MacLeod J, Chipman M, Gordon P, Graham C. Survivorship following treatment for cancer of the colon and rectum. Cancer 1970; 26: 1225-31.
- Rao A, Kagan R, Chan P, Nussbaum H, Hintz BL. Patterns of recurrence following curative resection alone for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid colon. Cancer 1981; 48: 1492-5.
- Graf W, Pahlmann L, Enblad P, Glimelius B. Anterior versus abdominoperineal resections in the management of mid-rectal tumors. Acta Chir Scand 1990; 156: 231-5.
- Varma JS, Chan ACW, Li MKW, Li AKC. Low anterior resection of the rectum using a double stapling technique. Br J Surg 1990; 77: 888-90.
- Griffen FD, Knight CD, Whittaker JM, Knight CD jr. The double stapling technique for low anterior resection. Ann Surg 1990; 211: 745-51.
- Kirwan WO, O'Riordan MGO, Waldron R. Declining indications for abdominoperineal resection. Br J Surg 1989; 76: 1061-3.
- Pahlmann L. Rectal carcinoma, an evaluation of the local recurrence rate, surgery for cure, staging and perioperative radiotherapy. Uppsala: Departments of surgery and oncology, 1985. (Thesis).
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982; 69: 613-6.
- Pheils MT, Chapuis PH, Newland RC, Colquhoun K. Local recurrence following curative resection for carcinoma of the rectum. Dis Colon Rectum 1983; 26: 98-102.
- Karanjia ND, Schache DJ, North WRS, Heald RJ. »Close shave« in anterior resection: Br J Surg 1990; 77: 510-2.
- Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Ann Surg 1988; 208: 606-14.
- Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. Ann Surg 1990; 211: 187-95.
- Taylor I, Northover JMA. Adjuvant therapy in colorectal cancer: the need for a mega-trial. Br J Surg 1990; 77: 841-2.
- Williams NS. Changing patterns in the treatment of rectal cancer. Br J Surg 1989; 76: 5-6.