

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V04220267

# Gastrointestinale senfølger til behandling af kræft i bækkenorganer

Janne Fassov<sup>1, 2</sup>, Katrine Emmertsen<sup>2, 3</sup>, Therese Juul<sup>2, 4</sup>, Peter Christensen<sup>2, 4</sup>, Asbjørn Mohr Drewes<sup>2, 5</sup>, Søren Laurberg<sup>2, 4</sup> & Klaus Krogh<sup>1, 2</sup>

1) Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Danish Cancer Society Centre for Research on Survivorship and Late Adverse Effects after Cancer in the Pelvic Organs, 3) Mave- og Tarmkirurgisk Afdeling, Regionshospitalet Randers, 4) Mave- og Tarmkirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 5) Mave- og Tarmsygdomme, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V04220267

### HOVEDBUDSKABER

- Antallet af langtidsoverlevende efter kræft i det lille bækken er stigende.
- Gastrointestinale senfølger til kræftbehandling er kendte, invaliderende og livsbegrænsende.
- Udredning og behandling i dedikerede, tværfaglige senfølgeklinikker kan hjælpe mere end halvdelen af patienterne.

Denne statusartikel har til formål at give overblik over gastrointestinale (GI) senfølger efter behandling af kræft i bækkenorganerne herunder at beskrive udredning og behandlingsmuligheder. GI-senfølger i form af hyppige, løse, fragmenterede afføringer, svær imperiøs afføringstrang, fækal inkontinens, tømningbesvær og mavesmerter har negativ indvirkning på daglig aktivitet og medvirker til betydeligt reduceret livskvalitet [1]. Tidlig diagnostik og bedre behandlingsmuligheder har medført, at antallet af langtidsoverlevende efter kræftbehandling er stigende. I 2030 estimeres der at være 4 mio. langtidsoverlevende i Storbritannien og 22 mio. i USA. Cirka 20-25% har kroniske fysiske problemer [2].

### BAGGRUND

#### Kolorektal- og analkræft

Efter højresidig hemikolektomi ± adjuverende (adj.) kemoterapi for colonkræft oplever ca. 20% løs afføring, øget afføringsfrekvens og/eller natlig afføring [3]. En dansk tværsnitsundersøgelse viser, at 19% har daglig imperiøs afføringstrang og 29% har fækal inkontinens [4]. Afføringsforstyrrelsen kan være ledsaget af kvalme, luftgener samt mavesmerter og ubehag [5].

Efter sigmoideumresektion ± adj. kemoterapi ses hos 21% fækal inkontinens, hos 47% fækal imperiøsitet, hos 32% natlig afføring, hos 56% fragmenteret afføring og hos 24% tømningbesvær med behov for laksantia eller digital udtømning [6]. Afføringsforstyrrelserne kan være ledsaget af luftgener samt mavesmerter og ubehag [5].

I det første år efter total mesorektal excision eller partiel mesorektal excision ± adj. kemoterapi for endetarmskræft har 80% symptomer på low anterior resection syndrome (LARS) karakteriseret ved hyppige, fragmenterede afføringer vekslende i konsistens, tømningbesvær samt fækal imperiøsitet og inkontinens [7]. 40% har vedvarende symptomer efter et år [8].

Nordiske studier af kemo-stråle-behandlet analkræft rapporterer, at 56-65% har fækal imperiøsitet, mens 43-54% oplever fækal inkontinens for løs afføring [9].

## Gynækologisk kræft

Efter strålebehandling ± kirurgi for endometrie-, livmoderhals- og ovariekræft viser et ældre studie en relativ risiko (RR) på 11,9 for fækal inkontinens og 5,9 for fækal imperiøsitet sammenlignet med kontrolgruppen. Gruppen af opererede havde endvidere ofte rektalt tømningsbesvær [10]. Det er uvist, hvorvidt nyere behandlingsregimer reducerer problemerne.

## Prostatakræft

Få ældre studier viser en risiko for fækal imperiøsitet på 26-31% og for fækal inkontinens på 10-15% efter ekstern strålebehandling ± kirurgi ± brakyterapi. Dertil kommer øget risiko for ufrivillig afgang af slim samt forstoppelse [11]. Det er uvist, hvorvidt nyere behandlingsregimer ændrer på tallene.

## Blærekræft

I et tysk studie rapporteres et år efter radikal cystektomi: løse afføringer hos 29% af patienterne, fækal imperiøsitet hos 21%, fækal inkontinens hos 8% og øget flatulens hos 49% [12].

## HYPPIGSTE ÅRSAGER TIL GASTROENTEROLOGISKE SENFØLGER

På Royal Marsden Hospital, London, etablerede man som de første en klinik dedikeret til behandling af senfølger til kræftbehandling. Blandt 325 patienter med GI-senfølger var de hyppigste årsager bakteriel overvækst i tyndtarmen samt galdesyremalabsorption [13]. Hovedparten af patienterne fik påvist mere end én årsag til deres symptomer. Behandling reducerede symptombyrden og bedrede livskvaliteten signifikant.

I en dansk opgørelse fra 2019 af patienter med GI-symptomer efter kræftbehandling i bækkenorganerne fandt man i lever-, mave- og tarmmedicinsk regi ved systematisk udredning mindst én specifik diagnose hos 80%. De hyppigste fund var galdesyremalabsorption samt bakteriel overvækst i tyndtarmen. Ved målrettet behandling havde 83% bedring af symptomerne [14].

### Bakteriel overvækst i tyndtarmen

Bakteriel overvækst i tyndtarmen defineres som et forhøjet antal og/eller abnorm type bakterier. Hos kræftoverlevende er tilstanden associeret til kirurgi, ændret bevægelsesmønster af mave-tarm-kanalen og strålebehandling [15, 16]. Symptomerne er typisk diarré, oppustethed, øget luftafgang samt ubehag og mavesmerter. Guldstandard for diagnostik er endoskopi med dyrkning af jejunalaspirat. Ofte foretages i stedet pusteprobe, hvor en øgning i udåndingsluftens koncentration af enten hydrogen til  $\geq 20$  ppm eller metan til  $\geq 10$  ppm indikerer bakteriel overvækst [17]. Den glukosebaserede pusteprobe korrelerer bedst med resultatet af jejunalaspirat (72%). Ofte måles både hydrogen og metan for at øge sensitiviteten [18].

### Galdesyremalabsorption

Årsagen til galdesyremalabsorption efter kræftbehandling i bækkenorganerne er dysfunktion af terminale ileum pga. resektion, strålebehandling og/eller bakteriel overvækst [19, 20]. Det kliniske billede er præget af diarré, imperiøsitet, inkontinens samt abdominalt ubehag. Galdesyremalabsorption diagnosticeres ofte ved en  $^{75}\text{Se}$ -23-selena-25-homocholsyre-taurin (SeHCAT)-skanning. Restretention på  $< 15\%$  er sikkert abnorm og 15-20% i grænseområdet [21]. Sensitiviteten af SeHCAT-skanning er 89-97%, og specificiteten er 100%. Aktuelt udvikles diagnostiske alternativer, herunder blodprøver for  $7\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-on og fibroblast growth factor-19 samt afføringsprøver til bestemmelse af galdesyrekoncentrationen.

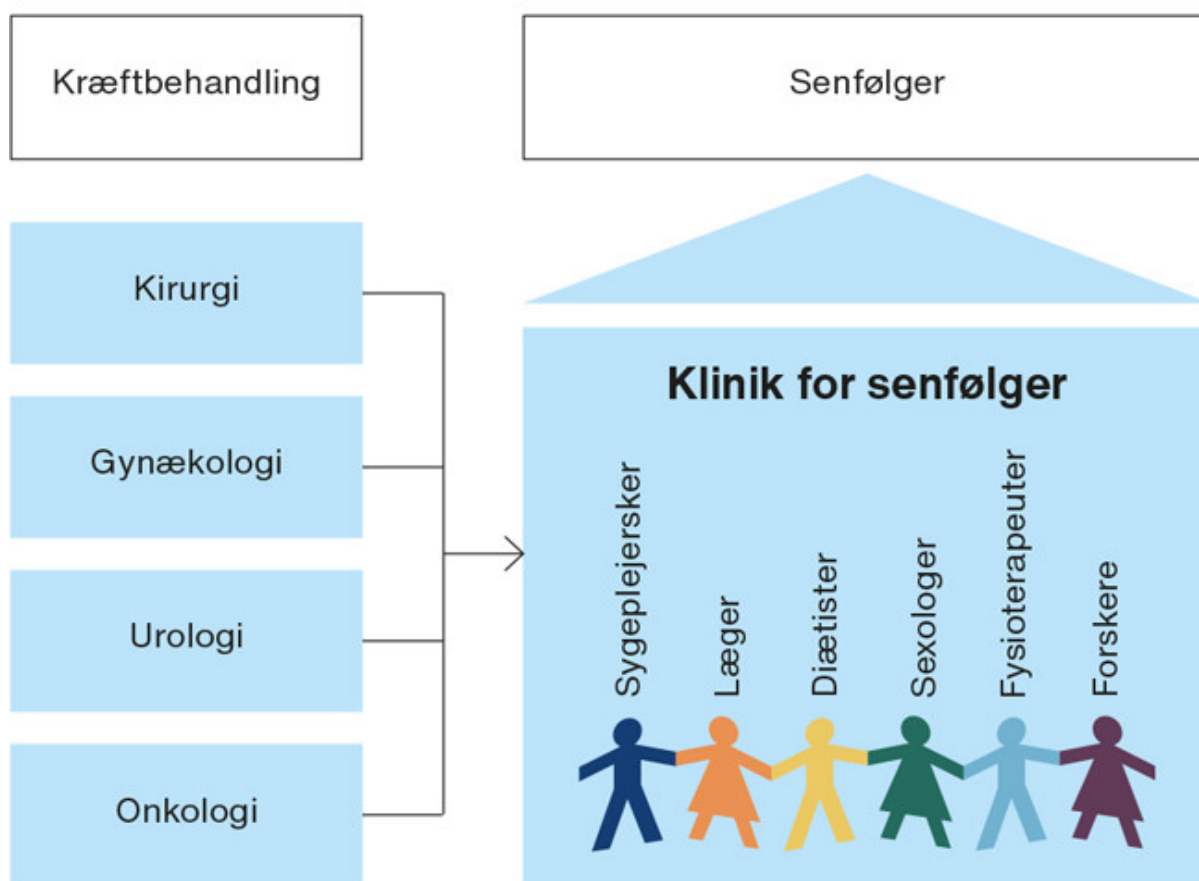
## Low anterior resection syndrome

LARS er defineret ved otte symptomer: variabelt og ustadigt afføringsmønster, ændring i afføringskonsistens, øget afføringsfrekvens, gentagne smertefulde defækationer, tømningsbesvær, imperiøsitet, fækal inkontinens og soiling. Der er for nuværende ikke fundet kongruente patofysiologiske årsagssammenhænge til symptomerne. LARS-scoren beskriver sværhedsgraden af GI-symptomer som minor eller major LARS, der korrelerer inverst til patienternes selvrapporterede livskvalitet [7, 22]. Prædiktive faktorer for LARS er ung alder på operationstidspunktet, adj. strålebehandling samt total mesorektal excision [8, 22].

## BEHANDLING

Behandling af GI-senfølger til kræftbehandling i bækkenorganerne er multidisciplinær og bør foregå i samarbejde mellem gastroenterologer, kirurger, diætister samt specialuddannede sygeplejersker (se **Figur 1**).

**FIGUR 1** Tværfaglig senfølgeklinik.



Ved første fremmøde sikres, at GI-symptomerne er opstået efter kræftbehandling og ikke skyldes komorbiditet eller bivirkning til medicin. Senfølgeklinikkerne udreder ikke for recidiv af kræft, hvorfor der ved en sådan mistanke skal henvises til relevant kirurgisk afdeling. Patienter med kronisk diarré udredes som standard med blodprøvepakke samt afføringsprøve (se **Figur 2**).

## **FIGUR 2** Standardudredning ved kronisk diarré som senfølge til kræftbehandling i det lille bækken.

### Blodprøver

- transglutaminaseantistof-Ig A, Ig A
- laktasegentest
- thyroideastimulerende hormon
- natrium, kaliumchlorid, fosfat, magnesium, kreatinin, estimeret glomerulær filtrationsrate
- C-reaktivt protein, leukocytter
- hæmoglobin, middelcellevolumen, transferrin, ferritin
- D-vitamin, B<sub>12</sub>-vitamin, folat

### Afføringsprøve

- fæcescalprotectin

Ig = immunglobulin.

---

### Bakteriel overvækst i tyndtarmen

Standardbehandling er antibiotika. Foretrukne antibiotika og doser varierer fra land til land. Generelt er behandlingens længde reduceret til 6-7 dage, og kun i sjældne, svære tilfælde tilrådes cyklisk antibiotisk behandling for recidiverende bakteriel overvækst. Rifaximin har vundet indpas som et bredspektret, ikkeabsorberbart antibiotikum, der formår at bevare den normale colonflora [23]. Den terapeutiske effekt af rifaximin stiger med øget dosis, men behandlingen er relativt dyr for patienten. Generelt er antibiotika placebo overlegen ved behandling af bakteriel overvækst i tyndtarmen, men evidensen er baseret på små studier med betydende heterogenitet [23, 24]. Findes der samtidig bakteriel overvækst og galdesyremalabsorption, behandles bakteriel overvækst først, da den kan være årsagen til galdesyremalabsorption.

### Galdesyremalabsorption

Standardbehandling er en anionbytter (colestyramin/colesevelam), der binder sig til de ikke reabsorberede galdesyrer og dermed hindrer den skadelige virkning i colon. Effekten af galdesyrebinderen korrelerer til graden af galdesyremalabsorption bedømt ved SeHCAT-skanning [25]. Oftest anvendes colestyramin som førstevalg, da pulveret er nemt at dosere. De hyppigste bivirkninger: forstoppelse, reflux, kvalme, mavesmerter og luftdannelse, er dosisrelaterede. Derfor startes med en lille dosis, der kan øges efter behov. Colesevelam er i et retrospektivt studie fundet at have behandlingseffekt hos to tredjedele af patienter med galdesyremalabsorption uden effekt af colestyramin [25]. Hos patienter med tyndtarmsresektion eller tidligere galdeblærefjernelse kan behandling med galdesyrebindere startes på klinisk mistanke uden forudgående SeHCAT-skanning.

### Low anterior resection syndrome

Behandlingen af LARS er oftest konservativ og afhænger af det dominerende symptom: lopperfrøskaller, loperamid, magnesiumoxid ± natriumpicosulfat-dråber, suppositorier og klystersprøjte samt vejledning i korrekte toiletvaner, bækkenbundstræning, evt. biofeedback og kostråd. Ved utilstrækkelig effekt kan der (fraset

ved diarrédominant LARS) iværksættes transanal irrigation (TAI) med skylning af tarmen af 250-1.000 ml lunkent vand hver til hver anden dag. TAI reducerer antallet af både daglige og natlige afføringer samt inkontinensstilfælde, men behandlingen kræver en varig indsats af patienten [26]. Sakral nervestimulation reducerer antallet af afføringer og inkontinensstilfælde med en succesrate på 74% [27]. Ved diarrédominant LARS henvises til gastroenterologisk udredning. Permanent stomi kan være en mulighed ved svær, behandlingsrefraktær LARS.

## Stoppende farmaka

Loperamid samt opiumdråber kan anvendes ved kronisk diarré, såfremt der ikke findes en grundlæggende årsag, eller specifik behandling ikke har effekt. Der findes endnu ikke specifik evidens blandt patienter med GI-senfølger til kræftbehandling.

## Diætintervention

Ved symptomgivende bakteriel overvækst i tyndtarmen kan en diæt med lavt indtag af fermenterbare oligosakkarider, disakkarider, monosakkarider og polyoler forsøges, men evidensen er sparsom. Et studie har undersøgt effekten af 14 dages elementær diæt, hvor man fandt, at 80% af patienterne havde symptomreduktion og de fleste en normal kontrolpusteprov for bakteriel overvækst [28]. Det er uvist, om elementær diæt inducerer langvarig remission.

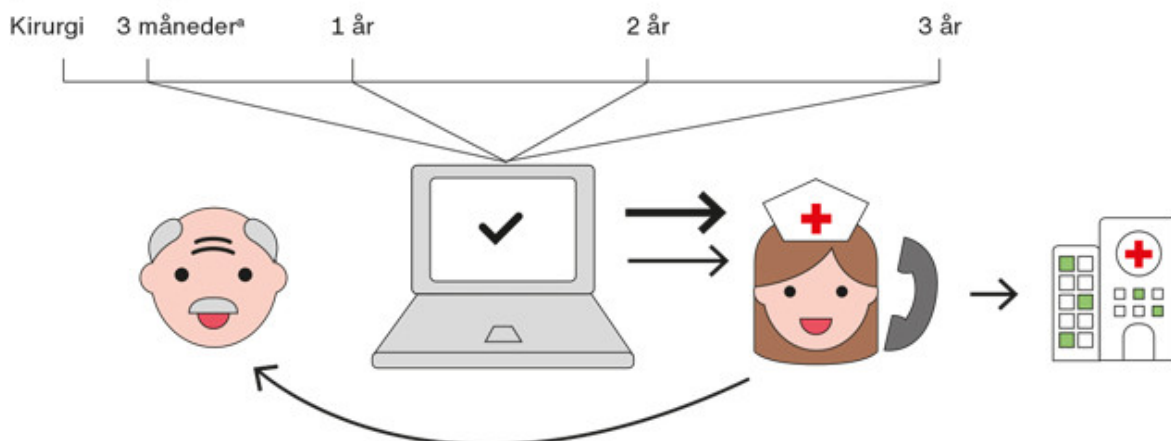
Ved symptomgivende galdesyremalabsorption kan fedtreduceret kost supplere den medicinske behandling eller stå alene afhængig af graden af galdesyremalabsorptionen [29]. Den multidisciplinære tilgang reducerer signifikant afføringsfrekvensen, graden af imperiositet og hyppigheden af fækal inkontinens [21, 29].

En mindre andel af patienterne har et stort dagligt indtag af kostfibre [13]. Evidensen er fortsat sparsom, men erfaringsmæssigt kan en normalisering af kostfiberindtaget reducere patientens symptomer.

## DISKUSSION OG KONKLUSION

Et nyligt dansk studie viste, at mere end 80% af adspurgte patienter behandlet for tyktarmskræft ønskede at indgå i en senfølgescreeningsdatabase med mulighed for henvisning til udredning og behandling af GI-senfølger [5]. Screeningsdatabaser kan således være vejen frem for at sikre erkendelse af senfølger, hvad enten de er GI, urologiske/gynækologiske, sexologiske eller psykosociale (se **Figur 3**).

**FIGUR 3** Systematisk screening for senfølger for kolorektalkræftpatienter i Region Midtjylland og Region Nordjylland. I et skema kan der afkrydses ønske om kontakt fra senfølgesygeplejerske. Senfølgesygeplejersken afklarer mulige behandlingsbehov med patienten og henviser relevant.



a) Ved midlertidig stomi 3 mdr. efter tilbagelægning.

GI-senfølger til kræftbehandling i det lille bækken kan med en målrettet indsats for få midler ofte reduceres i betydeligt omfang [1, 5, 13, 14, 21, 25-27, 29, 30]. Da de enkelte GI-symptomer kan skyldes flere årsager, bør behandling baseres på udredningsalgoritmer samt udelukkelse af anden underliggende GI-sygdom. Selvstændigt for senfølger til kolorektal- og analkræft er der nyligt udarbejdet nationale guidelines [30].

Erkendelse, udredning og behandling af senfølger er med fordel et murstensløst tværfagligt samarbejde mellem gastroenterologer, kirurger, onkologer, sexologer, diætister og specialuddannede sygeplejersker. Baseret på britiske og nordiske erfaringer bør udredning og behandling foregå i særlige enheder med dedikeret, fagspecifikt personale. I Danmark kunne der være en enhed for senfølger efter kræftbehandling i det lille bækken i hver af landets fem regioner. Senfølgeklinikkerne bør til stadighed være funderet på og drevet af en forskningsbaseret evidens for de specifikke behandlinger samt langtidseffekten heraf.

**Korrespondance** *Janne Fassov*. E-mail: janfas@rm.dk

**Antaget** 19. juli 2022

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 12. september 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V04220267

## SUMMARY

### Gastrointestinal late sequelae to cancer treatment of the pelvic organs

Janne Fassov, Katrine Emmertsen, Therese Juul, Peter Christensen, Asbjørn Mohr Drewes, Søren Laurberg & Klaus Krogh

Ugeskr Læger 2022;184:V04220267

Late sequelae to cancer treatment of the pelvic organs are common. Gastrointestinal symptoms including chronic diarrhoea, faecal urgency, and faecal incontinence are some of the most disabling with a negative impact on quality of life. By investigating and treating the gastrointestinal symptoms in specialised late adverse effects clinics more than half of the patients can be helped. The treatment is individually tailored depending on the patients' main symptoms and underlying pathophysiology performed in collaboration between gastroenterologists, surgeons, oncologists, dieticians, and specialised nurses, as argued in this review.

## REFERENCER

1. Andreyev JH, Benton BE, Lalji A et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2013;382:2084-92.
2. Armes J, Crowe M, Colbourne L et al. Patients' supportive care needs beyond the end of cancer treatment: a prospective, longitudinal survey. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6172-9.
3. Hope C, Reilly J, Lund J et al. Systematic review: the effect of right hemicolectomy for cancer on postoperative bowel function. *Support Care Cancer*. 2020;28:4549-4559.
4. Larsen HM, Elfeki H, Emmertsen KJ et al. Long-term bowel dysfunction after right-sided hemicolectomy for cancer. *Acta Oncol*. 2020;59(10):1240-1245.
5. Larsen HM, Mekhael M, Juul T et al. Long-term gastrointestinal sequelae in colon cancer survivors: prospective pilot study on identification, need for clinical evaluation and effect of treatment. *Colorectal Dis*. 2021;23(2):356-366.
6. Elfeki H, Larsen HM, Emmertsen KJ et al. Bowel dysfunction after sigmoid resection for cancer and its impact on quality of life. *Br J Surg*. 2019;106(1):142-151, erratum: 805.
7. Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection syndrome for rectal cancer. *Ann Surg*. 2012;255(5):922-8.
8. Croese AD, Lonie JM, Trollope AF et al. A meta-analysis of the prevalence of low anterior resection syndrome and systematic review of risk factors. *Int J Surg*. 2018;56:234-241.
9. Sunesen KG, Nørgaard M, Lundby L et al. Long-term anorectal, urinary and sexual dysfunction causing distress after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cross-sectional questionnaire study. *Colorectal Dis*. 2015;17(11):O230-O239.
10. Dunberger G, Lind H, Steineck G et al. Self-reported symptoms of faecal incontinence among long-term gynaecological cancer survivors and population-based controls. *Eur J Cancer*. 2010;46(3):606-15.
11. Alsadius D, Olsson C, Petterson N et al. Patient-reported gastrointestinal symptoms among long-term survivors after radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2014;112(2):237-43.
12. Hupe MC, Vahlensieck W, Ozimek T et al. Diarrhea and flatulence are major bowel disorders after radical cystectomy: Results from a cross-sectional study in bladder cancer patients. *Urol Oncol*. 2018;36(5):237.e1-237.e8.
13. Muls AC, Lalji A, Marshall C et al. The holistic management of consequences of cancer treatment by a gastrointestinal and nutrition team: a financially viable approach to an enormous problem? *Clinical Med (Lond)*. 2016;16(3):240-6.
14. Larsen HM, Borre M, Christensen P et al. Clinical evaluation and treatment of chronic bowel symptoms following cancer in the colon and pelvic organs. *Acta Oncol*. 2019;58(5):776-781.
15. Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):1964-72.
16. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest development and clinical guidance. *Ther Adv Chronic*. 2014;5(1):15-29.
17. Pimentel M, Saad RJ, Long MD et al. ACG Clinical Guideline: small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165-178.
18. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(suppl 1):1-49.
19. Vijayvargiya P, Camilleri M. Update on bile acid malabsorption: finally ready for prime time? *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(3):10.

20. Lyutakov I, Ursini F, Penchev P et al. Methods for diagnosing bile acid malabsorption: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):185.
21. Jackson A, Lalji A, Kabir M et al. The efficacy of a low-fat diet to manage the symptoms of bile acid malabsorption – outcomes in patients previously treated for cancer. *Clin Med (Lond).* 2017;17(5):412-418.
22. Pieniowski EHA, Palmer GJ, Juul T et al. Low anterior resection syndrome and quality of life after sphincter-sparing rectal cancer surgery: a long-term longitudinal follow-up. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(1):14-20.
23. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):604-616.
24. Shah SC, Day LW, Somsouk M et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):925-34.
25. Wedlake L, Thomas K, Lalji A et al. Effectiveness and tolerability of colesevelam hydrochloride for bile-acid malabsorption in patients with cancer: a retrospective chart review and patient questionnaire. *Clin Ther.* 2009;31(11):2549-58.
26. Rosen H, Robert-Yap J, Tentschert G et al. Transanal irrigation improves quality of life in patients with low anterior resection syndrome. *Color Dis.* 2011;13(10):335-8.
27. Ramage L, Qiu S, Kontovounisios C et al. A systematic review of sacral nerve stimulation for low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis.* 2015;17(9):762-71.
28. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to test and treat small intestinal bacterial overgrowth: an evidence-based approach. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(2):8.
29. Gupta A, Muls AC, Lalji A et al. Outcomes from treating bile acid malabsorption using a multidisciplinary approach. *Support Care Cancer.* 2015;23(10):2881-90.
30. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper. Kliniske retningslinjer. *Kræft.* [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer).