

# Organsparande behandling vid rektalcancer – färre opereras

## NEOADJUVANT TERAPI KAN I VISSA FALL HELT ELIMINERA TUMÖREN

**Torbjörn Holm**, adj professor, överläkare, kirurgi, Södersjukhuset; institutionen för klinisk forskning och utbildning Södersjukhuset, Karolinska institutet (KI)

• torbjorn.holm@ki.se

**Per J Nilsson**, docent, överläkare, kolorektalsektionen, ME bäckencancer, Karolinska universitetssjukhuset, Solna; institutionen för molekylär medicin och kirurgi (MMK), KI

**Chikako Suzuki**, med dr, överläkare, diagnostisk radiologi, bild och funktion, Karolinska universitetssjukhuset, Solna; MMK, KI

**Sylwester Szczegielniak**, bitr överläkare, enheten för GI-endoskopi, ME övre buk, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**Shahrazad Kordnejad**, kontakt-/forsknings-sjuksköterska, kolorektalsektionen, ME bäckencancer, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**Peter T Schmidt**, docent, överläkare, medicinkliniken, Ersta sjukhus; institutionen för medicin Solna, KI

**Lennart Blomqvist**, professor, överläkare, diagnostisk radiologi, bild och funktion, Karolinska universitetssjukhuset, Solna; MMK, KI

**Anna Martling**, professor, överläkare, kolorektalsektionen, ME bäckencancer, Karolinska universitetssjukhuset, Solna; MMK, KI

**Rektalcancer** diagnostiseras hos cirka 2000 personer årligen i Sverige. Tumörformen är något vanligare hos män än hos kvinnor med förhållandet 1,3:1, och medianålder vid diagnos är cirka 70 år. Incidensen har ökat gradvis under de senaste decennierna för såväl män som kvinnor [1]. Alla patienter med anala besvär, blödning och/eller slem per rektum eller smärtor från anus och rektum måste undersökas med rektalpalpation, proktoskopi och rektoskopi. Unga patienter utgör inget undantag från denna regel, eftersom rektalcancer förekommer även i 20-årsåldern, även om det är ovanligt. Under 2012-2016 diagnostiserades 4 procent av all koloncancer och 5 procent av all rektalcancer hos patienter yngre än 50 år [2]. Vid välgrundad misstanke om rektalcancer ska vidare utredning ske inom ramen för standardiserat vårdförlopp (SVF).

Omhändertagandet av patienter med rektalcancer har genomgått genomgripande förändringar de senaste 20-25 åren. Det förändrade omhändertagandet innefattar den preoperativa utredningen, i vilken magnetresonanstomografi (MRT) nu är central, behandlingen före operation, det vill säga neoadjuvant strål- och cytostatikaterapi, den kirurgiska tekniken, den histopatologiska undersökningen av operationspreparatet och uppföljningen av behandlingsresultaten. Sedan drygt tio år finns ett nationellt vårdprogram som anger riktlinjer för utredning, behandling och uppföljning. Svenska kolorektalcancerregistret ligger till grund för de detaljerade rapporter avseende handläggning och behandlingsresultat på nationell basis som årligen publiceras av Regionala cancercentrum i samverkan (RCC).

Fram till i mitten av 1990-talet var risken för lokala tumöråterfall i bäckenet 25-30 procent. Som ett resultat av ovanstående förbättringar har risken minskat till cirka 5 procent, och även överlevnaden har förbättrats.

I den senaste kvalitetsregisterrapporten är den relativa överlevnaden närmare 70 procent för patienter i stadium I-III [3]. Tidigare fick drygt 50 procent av patienterna en permanent kolostomi mot i dag knappt 30 procent.

Ett ökat fokus finns nu även på funktionellt utfall, där förbättringar avseende tarm- och urogenital funktion kan skönjas.

### Behandling

Alla patienter som diagnostiseras med rektalcancer ska diskuteras vid en multidisciplinär teamkonferens (MDK) med deltagande av radiologer, kirurger, patologer, onkologer och koordinerande sjuksköterskor innan behandling rekommenderas.

Den traditionella behandlingen av rektalcancer var

kirurgisk med avlägsnande av ändtarmen, med eller utan anläggande av permanent stomi. För att, i första hand, minska risken för lokala recidiv har strålbehandling använts sedan i början av 1980-talet. Strålbehandlingen ges numera nästan uteslutande före operationen. Beroende på utfall av den preterapeutiska utredningen kan denna behandling ges som kort behandling (5 fraktioner om 5 gray [Gy] under en vecka) eller som konventionellt fraktionerad strålning (25-28 behandlingar om 1,8-2 Gy under cirka 5 veckor) och kan kombineras med cytostatika. Andelen patienter med rektalcancer som får strålbehandling, och hur den ges, varierar i olika länder beroende på lokala traditioner; i Sverige får cirka 60 procent av patienterna strålbehandling före operationen.

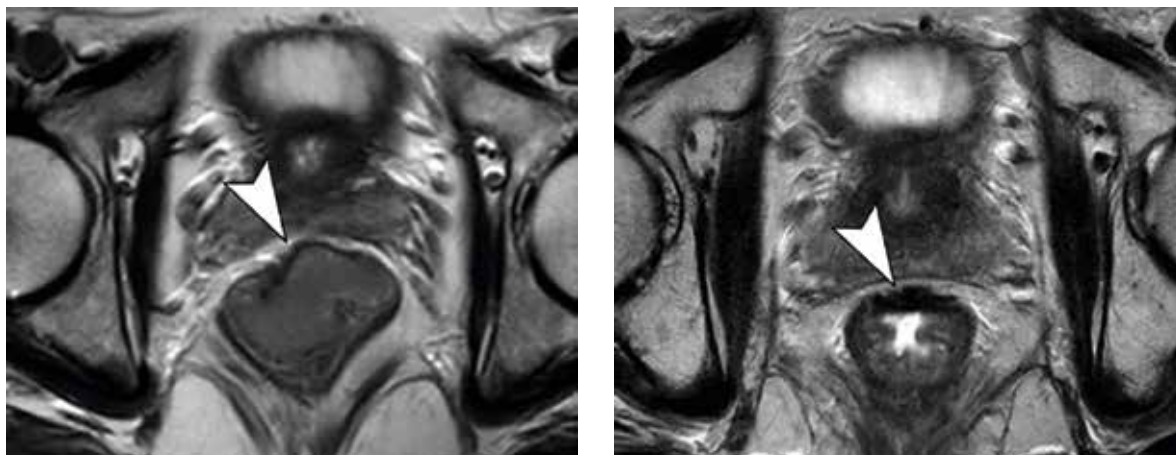
Om strålningen ges som 5 × 5 Gy görs operation antingen direkt, 2-4 dagar efter avslutad strålning, eller fördröjt, 8-10 veckor efter avslutad strålning. Om man väljer fördröjd operation görs cirka 6-8 veckor efter genomförd behandling en ny utvärdering med MRT, datortomografi (DT) torax-buk, rektoskopi och MDK inför den planerade kirurgin. MRT vid uppföljning ska vara en riktad undersökning där flera parametrar, såsom högupplösta T2-viktade och diffusionsviktade bilder, vägs samman för att bedöma svar på behandlingen. Beroende på såväl tumör- som patientfaktorer kan operation med anastomos eller permanent stomi rekommenderas.

### Komplett respons

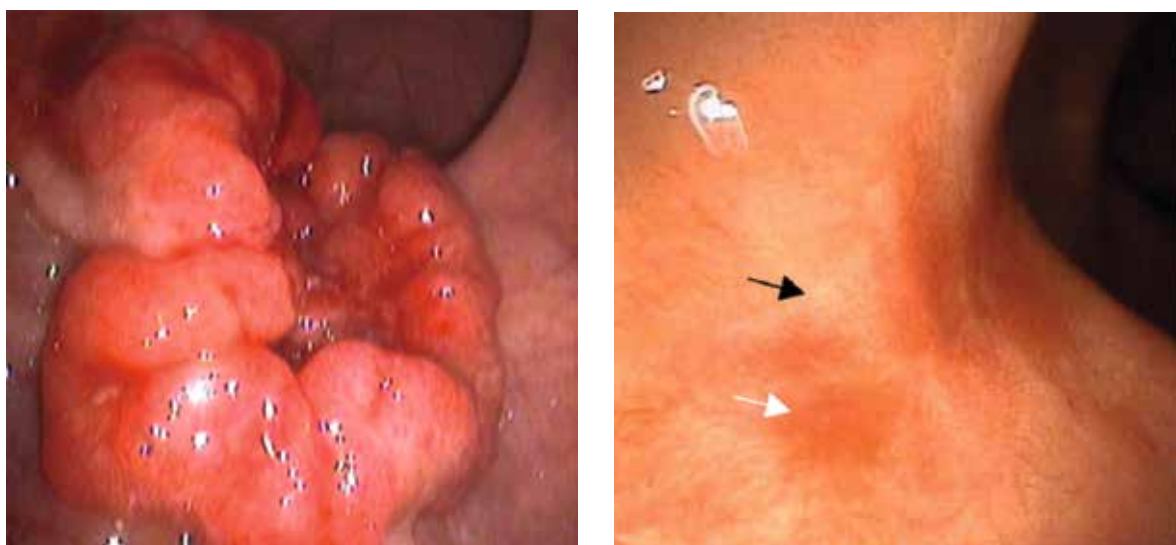
Det primära syftet med neoadjuvant terapi är att lokalt krympa tumören och slå ut eventuella mikrometastaser inom bäckenhålan. Ibland opereras patienter och man kan inte återfinna någon viabel tumör i ope-

### HUVUDBUDSKAP

- Samtliga patienter med rektalcancer ska utredas med datortomografi av torax-buk, MRT av rektum, tumörmarkör (CEA), endoskopi av primärtumör och om möjligt av hela kolon.
- Samtliga patienter med rektalcancer ska diskuteras på multidisciplinär terapikonferens.
- För att bedöma svar på genomförd terapi ska patienter som erhållit neoadjuvant behandling efter cirka sex veckor genomgå en ny utredning enligt ovan.
- Vid tecken till klinisk komplett respons ska patienten erbjudas ett centraliserat omhändertagande och alternativet att avvakta med operation och i stället följas upp tätt inom ramen för ett prospektivt »watch and wait«-protokoll vid en klinik som erbjuder sådan uppföljning.



**Figur 1.** Till vänster: Axial MRT-bild av cancer som nästan utfyller mellersta rektum. Notera grått område i tumören (vit pil). Till höger: Tumören har helt ersatts av fibros. Notera svart område i fibros (vit pil).



**Figur 2.** Till vänster: Rektal cancer före neoadjuvant behandling. Till höger: Komplet klinisk respons (cCR) efter neoadjuvant radio-kemoterapi. Notera typiskt vitt ärr (svart pil) och telangiektasier (vit pil).

rationspreparatet. Detta kallas patologisk komplett respons (pCR) och visar att den neoadjuvanta terapin i vissa fall kan eliminera tumören fullständigt.

Genom att validera tumörrespons med MRT, rektalpalpation och endoskopisk undersökning efter genomförd neoadjuvant terapi kan en komplett respons påvisas redan innan operation utförts, så kallad klinisk komplett respons (cCR). cCR definieras som inga tecken till kvarvarande tumör på MRT samt ingen synlig eller palpabel tumör vid endoskopisk undersökning och rektalpalpation (Figur 1 och 2).

Andelen patienter som får cCR varierar kraftigt i olika rapporter: från 10–15 procent upp till 78 procent. Att andelen med cCR är så olika beror på vilken behandling som givits, vilka tumörer som behandlats samt vid vilken tidpunkt utvärdering av respons görs i relation till strålterapi avslutande. Givna stråldoser varierar i olika studier, och huruvida strålning och cytostatika givits som kombinationsbehandling varierar också. Generellt kan sägas att andelen tumörer som svarar med cCR ökar ju högre stråldos och ju

mer cytostatika som ges. Tidiga tumörer begränsade till tarmväggen (T1–T2) svarar oftare med cCR än mer avancerade tumörer. Sannolikt har olika tumörer också olika biologiska egenskaper och svarar därför olika väl på given terapi. I dag saknas prediktiva markörer för detta.

### Vad göra vid cCR?

Om den neoadjuvanta behandlingen leder till cCR och ingen kvarvarande tumör kan ses eller palperas uppstår frågan om patienten måste opereras.

Den första kirurg som ifrågasatte om operation behövdes var Angelita Habr-Gama från Brasilien, som redan 1998 publicerade en studie av patienter som inte opererats efter cCR [4]. Som alla pionjärer med nya idéer blev hon starkt ifrågasatt. Med tiden ökade dock intresset för så kallad organsparande behandling, där man avstod från operation vid en konstaterad cCR efter förbehandling. Ett program där man avvaktar med operation och i stället kontrollerar patienterna mycket noga med upprepade kliniska undersök-

ning, innefattande rektalpalpation och endoskopisk undersökning av rektum, samt MRT av rektum utvecklades. Denna organbevarande strategi benämns ofta »watch and wait» (W&W), och operation utförs endast vid tecken till lokal tumöråterväxt, definierad som endoskopiskt eller palpatoriskt diagnostiserad ny tumörväxt på platsen för tidigare tumör.

Vid jämförelse mellan patienter med pCR som opererats och de som ingått i W&W-protokoll har man inte sett några signifikanta skillnader i överlevnad [5, 6]. Under de senaste tio åren har ett flertal publikationer redovisat resultat av W&W-strategi, och man kan i dag säga att detta är ett accepterat behandlingsalternativ, under förutsättning att patienten accepterar att inte opereras och i stället genomgå täta kontroller under lång tid. Sedan 2015 finns ett internationellt register (International Watch & Wait Database, IWWD) som inkluderar patienter med cCR från 15 olika länder, inklusive Sverige.

### Så vanlig är cCR och här är resultaten

I en metaanalys från 2018 av 17 publikationer redovisas en incidens av cCR hos 22,4 procent av 2 973 patienter som fått neoadjuvant behandling. Under uppföljning av dessa 692 patienter utvecklade 153 (22,1 procent) lokal tumöråterväxt. Hos 147 av 153 patienter (96 procent) upptäcktes återväxten inom tre år, en kumulativ incidens av tumöråterväxt på 21,6 procent vid tre år. Endast 57 (8,2 procent) av patienterna diagnostiserades med fjärrmetastaser, och av dessa hade 35 patienter inga tecken till lokal tumöråterväxt. Överlevnad vid tre års uppföljning var 93,5 procent [7]. Resultat från IWWD-registret, baserat på 880 patienter, rapporterade 2018 liknande resultat: lokal tumöråterväxt vid 2 år på 25,2 procent, varav 88 procent upptäcktes inom 2 år, 8 procent diagnostiserades med fjärrmetastaser, 5-årsöverlevnad var 85 procent och sjukdomsspecifik överlevnad 94 procent [8].

Bland de W&W-patienter där lokal tumöråterväxt uppträder kvarstår som regel möjligheten att då ut-

**»... utfallet ... indikerar att W&W-protokollet är säkert även för de patienter där tumören återväxer ...«**

föra kirurgi. I publicerade serier har kurativt syftande kirurgi kunnat utföras hos 78–100 procent, och det onkologiska utfallet med 3- och 5-årsöverlevnad på 88–95 procent indikerar att W&W-protokollet är säkert även för de patienter där tumören återväxer efter initial cCR [9].

### Så handläggs patienter med cCR i Sverige

Vetskapen om att neoadjuvant strålbehandling, med eller utan cytostatika, kan ge cCR hos patienter med rektalcancer har spridit sig även i Sverige. Sedan 2015 har Karolinska universitetssjukhuset initierat ett centraliserat och standardiserat omhändertagande av dessa patienter i Stockholm-Gotland-regionen. Cirka

sex veckor efter neoadjuvant behandling ska samtliga patienter genomgå en ny DT av torax-buk, en ny MRT av rektum och bäckenet samt en ny klinisk undersökning med rektalpalpation och rektoskopi. Om det föreligger tydliga tecken på cCR och inga tecken till fjärrmetastaser ska patienten erbjudas att ingå i ett W&W-protokoll och remitteras till Karolinska universitetssjukhuset för bedömning. Om cCR bedöms föreligga även vid upprepad undersökning, och patienten efter information vill delta, erbjuds ett standardiserat uppföljningsprogram på Karolinska universitetssjukhuset med avvaktan av kirurgi. Patienter som ej bedöms ha en cCR återgår till remitterande klinik för operation.

Uppföljningsprogrammet består av rektalpalpation, endoskopisk undersökning av rektum med fotodokumentation, MRT av rektum samt kontroll av tumörmarkör (CEA). Denna uppföljning görs var tredje månad under två år, var sjätte månad upp till fem år och därefter årligen upp till 10 år efter diagnos. Dessutom görs DT torax-buk efter ett och tre år, något som görs på alla patienter som opererats för rektalcancer. Vid återväxt av tumör opereras patienten efter behandlingsrekommendation på sedvanlig MDK.

Sedan starten av Karolinska universitetssjukhusets W&W-program har 142 patienter remitterats från sjukhus inom och utanför regionen och bedömts avseende cCR. Av dessa hade 88 patienter (33 kvinnor, 55 män) klarlagt cCR och inkluderades i det prospektiva protokollet. Efter en medianuppföljningstid på 103 (19–560) veckor hade 17 patienter (19 procent) utvecklat lokal tumöråterväxt. 16 opererades med avlägsnande av rektum och hos 15 var operationen potentiellt kurativ (R0-resektion). Endast en patient har diagnostiserats med fjärrspridning (para-aortala lymfkörtelmetastaser, utan föregående lokal återväxt) under uppföljningen.

Baserat på de positiva erfarenheterna från internationella W&W-protokoll och från Karolinska universitetssjukhuset startades 2018 implementeringen av ett svenskt nationellt protokoll för W&W där alla patienter med komplett respons erbjuds att delta (NCT03125343, huvudprövare Eva Angenete, Göteborg, Anna Martling, Stockholm). Deltagande centrum är Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra i Göteborg, Akademiska sjukhuset i Uppsala, universitetssjukhusen i Örebro, Linköping, Malmö och Umeå samt Västmanlands sjukhus Västerås. Samtliga centrum erbjuder W&W med den uppföljning som beskrivits ovan. Ett nationellt register för prospektiv registrering av patienter med cCR har startats, och inom ramen för detta genomförs även mätningar av funktionella resultat och livskvalitetsmätningar [10].

### Framtida utveckling av W&W-strategier

Om det finns indikation för att kombinera strål- och cytostatikabehandling, som vid lokalt avancerade tumörer, har behandlingarna tidigare givits som lång tids strålbehandling samtidigt med cytostatika under 5–6 veckor. Baserat på en nyligen rapporterad internationell studie (RAPIDO) rekommenderar nu det senaste svenska vårdprogrammet att man i stället ska ge 5 × 5 Gy följt av cytostatika. I RAPIDO-studien opererades alla patienter, och man såg då en patologisk

komplett respons hos 28 procent av de patienter som fått 5 × 5 Gy följt av cytostatika.

Baserat på rapporter och metaanalyser av studier på patienter med cCR kan vi i dag rekommendera ett W&W-program med prospektiv uppföljning för de patienter som önskar avvakta med operation och i stället acceptera tät uppföljning. Data talar entydigt för att patientens prognos inte försämras om man avvaktar med operationen tills patienten får en lokal tumöråterväxt, och majoriteten av patienterna får aldrig någon återväxt efter cCR.

Nackdelen med en W&W-strategi är att patienten måste ingå i ett mycket omfattande uppföljningsprogram med ett flertal rektala undersökningar och MR-undersökningar. Detta är kostsamt och kan er-

vecklas så att fler patienter kan ingå i W&W-protokoll och undvika en operation. Viktigt att notera är att vi i dag inte har ändrat på indikationerna för neoadjuvant terapi. I Sverige ges inte neoadjuvant behandling till patienter med rektalcancer i syfte att uppnå cCR, utan för att minska risken för lokala recidiv och metastaser. Det svenska vårdprogrammet för rektalcancer rekommenderar inte neoadjuvant behandling till patienter med tidiga tumörer begränsade till tarmvägg eller med begränsad genomväxt av tarmväggen, eftersom det onkologiska utfallet knappast påverkas av neoadjuvant terapi hos denna patientgrupp. Samtidigt vet vi att tidiga tumörer i högre utsträckning går helt i regress, cCR, efter neoadjuvant behandling. I valet mellan en rektumamputation med permanent stomi eller neoadjuvant behandling med en hög sannolikhet för cCR och ingen operation är det möjligt att många patienter skulle välja det senare alternativet. Dock föreligger här ett dilemma, eftersom åtminstone 50 procent av patienter med tidiga tumörer inte kommer att uppnå cCR efter neoadjuvant terapi och därför ändå måste genomgå operation. Den neoadjuvanta terapin har då givits »i onödan«, vilket inte bara är resurskrävande utan också ökar risken för komplikationer i samband med kirurgi och postoperativ funktionspåverkan. I dag saknas pålitliga prediktiva biomarkörer för att förutsäga svar på strålbehandling. Det är dock troligt att indikationerna för neoadjuvant behandling kommer att kunna ändras framöver, särskilt om respons på behandlingen kan komma att förutsägas utifrån genetiska analyser av provtagning från tumören. ○

## »Det händer att patienter föredrar en operation med avlägsnade av rektum i stället för en ständig oro ...«

bjuda logistiska problem med att tillhandahålla erforderliga undersökningar i rätt tid. Dessutom känner många patienter en stark oro för att man ska hitta tumöråterväxt i samband med nästa undersökning. Det händer att patienter föredrar en operation med avlägsnade av rektum i stället för en ständig oro för tumöråterväxt.

Majoriteten av patienterna med cCR vill dock inte opereras och eventuellt få en permanent stomi. Där för är det viktigt att behandlingen av rektalcancer ut-

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:20014*

### REFERENSER

1. Cancer i siffror 2018. Populärvetenskapliga fakta om cancer. Stockholm: Socialstyrelsen/Cancerfonden; 2018. Artikelnr 2018-6-10.
2. Regionala cancercentrum i samverkan (RCC). Tjock- och ändtarmscancer. Nationellt vårdprogram. Version 2.0. 25 mar 2020. <https://cancercentrum.se/syd/cancerdiagnoser/tjock-tarm-andtarm-och-anal/tjock--och-andtarm/vardprogram/>
3. Regionala cancercentrum i samverkan (RCC). Rektalcancer 2019. Nationell kvalitetsrapport för år 2019 från Svenska kolorektalcancerregistret. Umeå: Regionalt cancercentrum Norr; 2020.
4. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(9):1087-96.
5. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus non-operative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240(4):711-7.
6. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):174-83.
7. Dattani M, Heald RJ, Goussous G, et al. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *Ann Surg.* 2018;268(6):955-67.
8. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E; IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018;391(10139):2537-45.
9. Beets GL, Figueiredo NF, Beets-Tan RG, et al. Management of rectal cancer without radical resection. *Annu Rev Med.* 2017;68:169-82.
10. Västra Götalandsregionen. WoW – ickeoperativ behandling av ändtarmscancer. Projekt nr 249091. <https://www.researchweb.org/is/researchweb.org/is/vgr/project/249091>

## SUMMARY

### **20-25 procent of patients with rectal cancer may be saved from a rectal resection**

Besides clinical evaluation, all patients with rectal cancer must be examined with CT of the chest and abdomen to assess the presence of metastases, pelvic MRI to stage the tumour locally, and if possible, colonoscopy to detect synchronous lesions. The recommended treatment is then discussed at an MDT conference and neoadjuvant radio- or chemoradiotherapy given according to national guidelines. A new digital rectal examination (DRE) and proctoscopy, CT and pelvic MRI should be performed around six weeks after treatment. The purpose is to detect potential new metastases and to assess tumour response after treatment. It is crucial to do a second MDT with careful MRI evaluation to detect a possible clinical complete response. If the post-treatment MRI shows a complete or near complete response, corresponding to clinical findings on DRE and endoscopy, the patient should be offered a prospective watch and wait protocol in a dedicated institution. With proper management of patients with rectal cancer, 20-25 procent may be saved from a rectal resection and the potential risk of a permanent stoma.