Behandlingsresultat vid rektalcancerkirurgi

KIRURGISK TEKNIK HAR STOR BETYDELSE

Randomiserade studier visar att preoperativ strålbehandling minskar risken för lokalrecidiv efter operation av rektalcancer. Dessutom är kirurgernas erfarenhet och tekniska kunnande av avgörande betydelse för att öka möjligheten till botande behandling.

Rektalcancer är en vanlig tumörform i Sverige. Årligen diagnostiseras ca 2 000 nya patienter [1]. Av dessa har 30–40 procent redan utvecklade fjärrmetastaser och/eller lokalt avancerad primärtumör vid diagnostillfället. Primärt radikal operation, där all synlig tumörvävnad avlägsnas, kan således utföras hos ca 60 procent av patienterna.

Även om kirurgin bedöms som radikal finns risk att tumören senare återkommer i form av fjärrmetastaser och/eller lokalrecidiv, vilket påtagligt försämrar prognosen.

Risken för lokalrecidiv efter primärt radikal operation varierar i olika rapporter men har tidigare varit 20–40 procent i svenska populationsbaserade studier [2-5]. Det finns dock utländska centra som rapporterat en lokalrecidivfrekvens under 5 procent [6]. De stora riskskillnaderna kan bero på slumpmässig variation, patientselektion, kvalitet och längd på uppföljning, diagnosmetoder och obduktionsfrekvens men också på skillnader i behandling såsom kirurgisk »skicklighet» och adjuvant strålbehandling.

Tumörväxt i den cirkumferenta marginalen av operationspreparatet korrelerar starkt till risken för lokalrecidiv [7]. Därför är kirurgens förmåga att utföra en lokalt radikal operation troligen av central betydelse. I flera studier har resultaten efter kolorektal cancerkirurgi analyserats i relation till opererande kirurg. Det har visats att den enskilde kirurgen är en oberoende prognostisk faktor som påverkar risk för postoperativ morbiditet/mortalitet, lokalrecidiv och överlevnad. Man har föreslagit att dessa skillnader kan bero på skillnader i kirurgisk teknik [8, 9].

Strålbehandling given före eller efter operation av rektalcancer kan minska risken för lokalrecidiv. I två svenska, randomiserade studier har visats att preoperativ strålbehandling med 5×5 Gy även kan förbättra femårsöverlevnaden [10, 11]. Syftet med denna artikel är att belysa betydelsen av behandlande sjukhus och kirurg vid rektalcancerkirurgi i Sverige samt att analysera om den minskade risken för lokalrecidiv efter preoperativ strålbehandling är likartad för olika sjukhus och kirurger.

Stockholmsstudier

Stockholm colorectal cancer study group är sammansatt av kirurger, onkologer och patologer inom Stockholm–Gotlandregionen som är engagerade i behandlingen av kolorektal cancer. Gruppen har genomfört två populationsbaserade studier för att undersöka värdet av preoperativ strålbehandling vid rektalcancer. I den första studien (Stockholm I Trial, 1980–1987) randomiserades 849 patienter från Stockholm och Gotland men även från Malmö [4]. Hälften av patienterna fick strålbehandling med 5×5 Gy under en vecka, följt av operation veckan efter, och hälften opererades enbart. Strålbehandlingen gavs med två fält mot en relativt stor volym (övre begränsning andra lumbalkotan).

Vid utvärderingen av studien fann man en signifikant minskad risk för lokalrecidiv efter strålbehandling men också en ökad postoperativ mortalitet inom 30 dagar orsakad framförallt av fler kardiovaskulära komplikationer hos patienter över 80 år i strålbehandlad grupp.

I den andra Stockholmsstudien (Stockholm II Trial 1987–1993) inkluderades 557 patienter och strålbehandlingen gavs med fyra fält mot en mindre volym (övre begränsning fjärde lumbalkotan) [10]. Patienter äldre än 79 år randomiserades inte. Även i denna studie fann man en klart minskad risk för lokalrecidiv i strålbehandlad grupp men den postoperativa dödligheten var inte signifikant ökad.

Uppskattningsvis inkluderade Stockholmsstudierna 60–70 procent av de patienter med rektalcancer som diagnostiserades och uppfyllde studiernas inklusionkriterier under studieperioden 1980–1993 [12].

Sammanlagt randomiserades alltså 1 406 patienter från 14 olika sjukhus; 1 399 av dessa opererades och bildar underlaget till föreliggande arbete. I januari 1995 var medianuppföljningstiden i den första Stockholmsstudien 140 (95–178) månader och i den andra 62 (19–95) månader.

METODER

Resultat efter kirurgi i form av postoperativ död inom 30 dagar, kirurgiska komplikationer (sårinfektion, sårruptur och anastomosläckage) samt överlevnadstid analyserades hos samtliga 1 399 patienter, medan förekomst av lokalrecidiv analyserades hos de 1 175 patienter som rapporterats ha genomgått »kurativ» operation.

För att studera resultat i relation till antal randomiserade patienter per sjukhus indelades sjukhusen i tre grupper: ≤ fem patienter, sex–tio patienter och > tio patienter randomiserade i genomsnitt per år. Sjukhusen klassificerades också som universitetssjukhus (3) och icke universitetssjukhus (11). Operationsberättelser från 1 372 patienter återfanns och opererande kirurg noterades. Om fler än en kirurg deltog vid operationen definierades seniorkirurg som

Författare

TORBJÖRN HOLM
avdelningsläkare, kirurgiska kliniken

HEMMING JOHANSSON
statistiker, onkologiskt centrum

BJÖRN CEDERMARK
docent, överläkare, kirurgiska kliniken

LARS-ERIK RUTQVIST
docent, chefsöverläkare, onkologiskt centrum; dessa vid Karolinska sjukhuset, Stockholm

GÖRAN EKELUND
docent, chefsöverläkare, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

ansvarig operatör. Kirurgerna indelades i två grupper: en–tre opererade patienter och fler än tre opererade patienter i genomsnitt per år inom ramen för studierna.

Kirurgen klassificerades också efter om han/hon varit specialistkompetent i mindre eller mer än tio år vid tidpunkten för respektive operation.

Elva kirurger opererade fler än 25 randomiserade patienter under studieperioden (1980–1993). Resultaten efter kirurgi bland patienter opererade av dessa kirurger analyserades separat för att värdera skillnader relaterade till den enskilde kirurgen. I de statistiska analyserna användes en multivariat modell med justering för ålder, kön, tumörstadium (Dukes') och strålbehandling.

RESULTAT

Variabilitet mellan sjukhus

Medelantalet randomiserade patienter per år varierade mellan 4 och 19 mellan de 14 olika sjukhusen. Tabell I visar den justerade relativa risken för postoperativ död, kirurgiska komplikationer, lokalrecidiv och död i rektalcancer i relation till medelantalet randomiserade patienter per år samt i relation till universitets- respektive icke universitetssjukhus. Resultaten efter operation påverkades inte signifikant av antalet patienter som randomiserats per sjukhus och år. Däremot var risken för lokalrecidiv och död i rektalcancer signifikant lägre för patienterna som opererats på de tre universitetssjukhusen.

I Tabell II visas resultaten efter operation separat för varje sjukhus. Risken för postoperativ död och kirurgiska komplikationer varierade mellan 14 och 31 procent, risken för lokalrecidiv (3 års kumulativ incidens) varierade mellan 13 och 32 procent och risken för död i rektalcancer (5 års kumulativ incidens) varierade mellan 29 och 54 procent.

Variabilitet mellan kirurger

För de 1 399 operationerna ansvarade 149 kirurger och antalet operationer per kirurg varierade mellan 1 och 87. 80 kirurger ansvarade för färre än 6 operationer, 25 kirurger för 6–10 operationer, 19 kirurger för 11–15 operationer, 14 kirurger för 16–25 operationer och elva kirurger för fler än 25 operationer. Medelantalet opererade patienter per år

Tabell I. Justerad (för ålder, kön, Dukes' stadium och radioterapi) relativ risk för postoperativ död och kirurgiska komplikationer, lokalrecidiv och död i rektalcancer i relation till studerade sjukhusfaktorer. Siffror inom parentes är 95 procents konfidensintervall.

	Antal patienter	Postoperativ död	Kirurgiska komplikationer	Localrecidiv	Död i rektalcancer
Medelantal randomiserade / år					
≤ 5	158	1,0	1,0	1,0	1,0
6–10	465	0,9 (0,3–2,3)	0,9 (0,6–1,5)	0,9 (0,6–1,4)	1,0 (0,8–1,3)
> 10	776	0,7 (0,3–1,8)	0,8 (0,5–1,3)	0,7 (0,5–1,1)	0,9 (0,7–1,1)
Icke universitetssjukhus	1 094	1,0	1,0	1,0	1,0
Universitetssjukhus	305	0,8 (0,4–1,7)	1,3 (0,9–1,7)	0,7 (0,5–0,9)	0,8 (0,7–1,0)

Tabell II. Jämförelse av postoperativ död och kirurgiska komplikationer, lokalrecidiv och död i rektalcancer bland de 14 sjukhus som deltog i de båda Stockholmsstudierna. Siffrorna inom parentes anger procent.

Sjukhus	Patienter	Postoperativ död eller kirurgiska komplikationer	Lokalrecidiv	3 - års kumulativ incidens för lokalrecidiv	Död i rektalcancer	5 - års kumulativ incidens för död i rektalcancer
1	119	30 (25)	32	(32)	47	(49)
2	57	14 (25)	11	(28)	25	(56)
3	66	15 (23)	11	(25)	24	(47)
4	221	31 (14)	48	(24)	78	(37)
5	140	29 (21)	21	(17)	34	(29)
6	147	35 (24)	22	(15)	49	(38)
7	63	12 (19)	11	(20)	19	(37)
8	184	39 (21)	29	(19)	60	(45)
9	55	8 (15)	12	(27)	26	(54)
10	49	15 (31)	14	(27)	16	(43)
11	52	9 (17)	8	(16)	13	(37)
12	81	15 (19)	12	(13)	22	(32)
13	70	19 (27)	13	(19)	27	(41)
14	95	29 (30)	11	(13)	26	(32)

Tabell III. Justerad (för ålder, kön, Dukes' stadium och radioterapi) relativ risk för postoperativ död och kirurgiska komplikationer, lokalrecidiv och död i rektalcancer i relation till studerade kirurgfaktorer. Siffror i parentes är 95 procents konfidensintervall.

	Antal patienter	Postoperativ död	Kirurgiska komplikationer	Localrecidiv	Död i rektalcancer
Specialist i kirurgi					
≤ 10 år	467	1,0	1,0	1,0	1,0
> 10 år	857	0,6 (0,4–1,2)	0,9 (0,6–1,2)	0,8 (0,6–1,0)	0,8 (0,7–0,9)
Data saknas	75				
Medelantal operationer/år					
1–3	1 037	1,0	1,0	1,0	1,0
> 3	335	1,2 (0,6–2,3)	0,7 (0,5 -1,0)	0,9 (0,7–1,2)	0,9 (0,7–1,1)
Data saknas	27				

och kirurg varierade mellan en och nio men endast nio kirurger opererade fler än tre randomiserade patienter per år i genomsnitt.

Tabell III visar justerade relativa risker för postoperativ död, kirurgiska komplikationer, lokalrecidiv och död i rektalcancer i relation till medelantalet opererade patienter per kirurg och år samt i relation till kirurgens tid som specialist i kirurgi vid operationstillfället. Resultaten påverkades inte signifikant av om kirurgen var ansvarig operatör för 1–3 eller fler än 3 operationer i medeltal per år. Patienter opererade av kirurg som varit specialist i mer än tio år hade en lägre risk för lokalrecidiv och död i rektalcancer än patienter som opererats av kirurg med kortare tid som specialist.

Resultaten efter kirurgi analyserades separat för de elva kirurger som varit ansvariga operatörer vid fler än 25 rektalcanceroperationer under studietiden (Tabell IV). Risken för postoperativ död och kirurgiska komplikationer varierade mellan kirurgerna från 11 till 43 procent, risken för lokalrecidiv (3 års kumulativ incidens) varierade mellan 0 och 41 procent och risken för död i rektalcancer (5 års kumulativ incidens) varierade mellan 16 och 57 procent.

När resultaten för respektive kirurg jämfördes med resultaten för de övriga tio tillsammans, efter justering för ålder, kön, tumörstadium och radioterapi, framkom en signifikant heterogenitet mellan kirurgerna avseende alla tre studerade resultatvariablerna (Figur 1).

Effekt av strålbehandling i relation till sjukhus och kirurg

Risken för lokalrecidiv minskade med 50 procent bland patienter randomiserade till preoperativ strålbehandling. När risken för lokalrecidiv hos strålbehandlade respektive icke strålbehandlade patienter analyserades separat för respektive sjukhus och kirurg framkom inga signifikanta skillnader i riskreduktion. Således kan vi inte förkasta hypotesen att preoperativ strålbehandling ger en proportionellt sett likartad reduktion av risken för lokalrecidiv oavsett sjukhus och opererande kirurg.

DISKUSSION

Att jämföra olika sjukhus och kirurger avseende behandlingsresultat är kontroversiellt och svårt. Flera studier visar dock att kirurgisk subspecialisering ger bättre resultat vid olika former av cancerkirurgi [13, 14]. Detta gäller även rektalcancer [15]. Att resultaten skiljer sig mellan olika kirurger synes således klarlagt men orsakerna till dessa skillnader är mer oklara. En faktor kan vara kirurgisk teknik.

Den kirurgiska tekniken för total excision av mesorektum (TME) vid operation av rektalcancer beskrevs av Heald i början av 1980-talet [16, 17]. Tekniken innebär att hela rektum och mesorektum mobiliseras under noggrann dissektion ända ned till bäckenbotten. Skillnaden mot konventionellt använd teknik vid rektalcanceroperation ligger i att hela mesorektum avlägsnas rutinmässigt. TME-tekniken vid rektalcancer har tillämpats vid flera centra och synes ge en låg risk för lokalrecidiv, även utan adjuvant strålbehandling [18]. Detta kan vara ett exempel på betydelsen av noggrannhet och tekniskt kunnande hos kirurgen.

Någon officiell subspecialisering i kolorektal kirurgi finns inte i Sverige, och de flesta allmänkirurger opererar patienter med kolorektal cancer. Detta avspeglade sig i Stockholmsstudierna där majoriteten av de opererande kirurgerna utförde ett fåtal rektalcanceroperationer under den sammanlagda studietiden. Dessutom visade operationsberättelserna att trubbig dissektion användes i de flesta fall och att TME-tekniken ej användes rutinmässigt.

Skillnader i resultat mellan olika kirurger kan bero på patientmaterialets sammansättning. För att ta hänsyn till detta gjordes de statistiska analyserna med justering för andra prognostiska faktorer såsom ålder, kön, Dukes' tumörstadium och radioterapi.

Medelantalet opererade patienter per år var i denna studie ingen signifikant prognostisk faktor. Däremot var risken för lokalrecidiv och död i rektalcancer lägre bland patienter opererade av kirurg med mer än tio år som specialist. Detta avspeglar troligen att erfarenhet och tekniskt kunnande ökar med åren samt att subspecialisering är vanligare hos kirurger med lång erfarenhet, vilket ger bättre resultat.

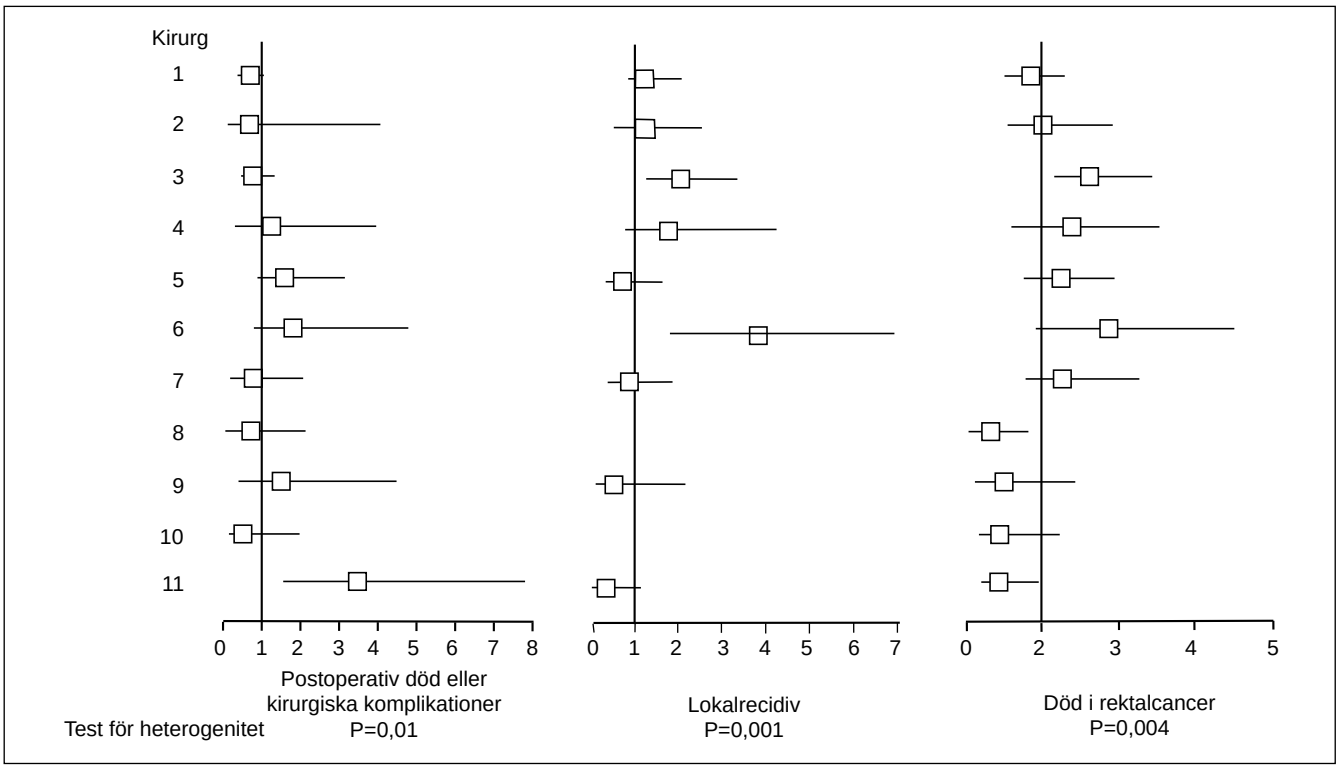
Av de 305 patienter som behandlades på något av universitetssjukhusen opererades 225 (74 procent) av kirurger med mer än tio år som specialist. Motsvarande siffror på icke universitetssjukhus var 632/1 094 (56 procent). Att fler patienter på universitetssjukhus opererades av kirurger med längre tid som specialist kan troligen delvis förklara den lägre risken för lokalrecidiv och död i rektalcancer på dessa sjukhus. Trots att resultaten på universitetssjukhus som grupp var bättre än på icke universitetssjukhus som grupp är det är viktigt att notera att vissa icke universitetssjukhus hade lika bra eller bättre resultat än enskilda universitetssjukhus.

För meningsfulla analyser av interkirurgisk variabilitet krävs att många patienter opereras av samma kirurg. I Stockholmstudierna var det endast elva kirurger som utförde fler än 25 rektalcanceroperationer. Jämförelsen mellan dessa visade signifikanta skillnader avseende risken för postoperativ mortalitet, kirurgiska komplikationer, lokalrecidiv och död i rektalcancer. Kunskapen om dessa olikheter mellan kirurger bör leda till att varje klinik har en fortlöpande kvalitetskontroll för att följa upp resultaten i sitt patientmaterial.

En koncentration av rektalcancerbehandlingen är dessutom önskvärd för att uppnå den volym per kirurg och kli-

Tabell IV. Jämförelse av postoperativ död och kirurgiska komplikationer, lokalrecidiv och död i rektalcancer bland de elva kirurger som utfört fler än 25 rektalcanceroperationer i de båda Stockholmsstudierna. Siffror inom parentes anger procent.

Kirurg	Patienter	Postoperativ död eller kirurgiska komplikationer	Lokalrecidiv	3 - års kumulativ incidens för lokalrecidiv	Död i rektalcancer	5 - års kumulativ incidens för död i rektalcancer
1	87	10 (11)	15	(20)	23	(34)
2	25	4 (16)	7	(29)	10	(40)
3	71	10 (14)	19	(26)	32	(36)
4	28	7 (25)	6	(28)	10	(41)
5	62	17 (27)	8	(11)	23	(41)
6	31	11 (35)	12	(41)	12	(57)
7	42	9 (21)	7	(15)	15	(54)
8	30	5 (17)	0	(0)	4	(17)
9	26	6 (23)	2	(11)	5	(16)
10	27	4 (15)	0	(0)	5	(32)
11	35	15 (43)	3	(7)	9	(33)



Figur 1. Relativa risker för postoperativ död och kirurgiska komplikationer, lokalrecidiv och död i rektalcancer för patienter opererade av de elva kirurger som utförde fler än 25 rektalcancer-operationer i de båda Stockholmsstudierna. Varje kirurg jämfördes med de tio övriga tillsammans (relativ risk = 1). 95 procents konfidensintervall är angivet.

nik som tillåter tillförlitliga analyser. Det är också viktigt att förbättra den kirurgiska utbildningen, vilket sedan några år pågår bl a i regi av Stockholm colorectal cancer study group, i form av arbetsmöten med demonstrationsoperationer och diskussioner under ledning av dr Heald och andra erfarna specialister i kirurgi, onkologi och patologi.

I Stockholmsstudierna minskade risken för lokalrecidiv efter preoperativ strålbehandling från 30 till 15 procent, dvs risken halverades. En viktig fråga är om kirurger som kan redovisa en lokalrecidivfrekvens på under 10 procent utan adjuvant strålbehandling rutinmässigt skall rekommendera sina patienter preoperativ strålbehandling.

Även om risken för lokalrecidiv halveras efter strålbehandling blir den absoluta vinsten liten om risken för lokalrecidiv är låg. På kliniker som kan redovisa en lokalrecidivfrekvens på under 10 procent bör man kanske därför balansera nyttan av den preoperativa strålbehandlingen mot risken för tidiga och sena biverkningar av behandlingen [19, 20].

En förbättrad kvalitetskontroll, regelbunden utbildning av kirurger samt ett optimalt användande av adjuvant strålbehandling kan förhoppningsvis innebära att vi i Sverige kommer att kunna minska risken för lokalrecidiv högst väsentligt och därigenom förbättra prognosen för patienter med rektalcancer.

Referenser

1. The Swedish National board of health and welfare. Cancer incidence in Sweden 1992. Stockholm: The Swedish National Board of health and welfare, Centre for Epidemiology, 1995.
2. Påhlman L. Rectal Carcinoma; an evaluation of the local recurrence rate, surgery for cure, staging and perioperative radiotherapy [dissertation]. Uppsala: University of Uppsala, 1985.
3. Berge T, Ekelund G, Mellner C, Pihl B, Wenckert A. Carcinoma of the colon and rectum in a defined population. Acta Chir Scand 1973; suppl 438: 19-38.
4. Stockholm rectal cancer study group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. Cancer 1990; 66: 49-55.
5. Swedish rectal cancer trial. Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. Eur J Surg 1996; 162: 397-402.
6. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993; 341: 457-60.
7. Quirke P, Dixon MF, Durdey P, Williams NS. Local recurrence of rectal carcinoma due to inadequate surgical resection. Lancet 1986; 2: 996-9.
8. McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. BMJ 1991; 302: 1501-5.
9. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S, The German study group colo-rectal carcinoma (SGCRC). Prognostic factors of rectum carcinoma – Experience of the German multicentre study SGCRC. Tumori 1995; 81: 60-4.
10. Stockholm colorectal cancer study group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. Ann Surg Oncol 1996; 3: 423-30.
11. Swedish rectal cancer trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997; 336: 980-7.
12. Holm T. Rectal cancer. Aspects on preoperative radiation, surgery and local recurrence. Stockholm: Karolinska Institute, 1996.
13. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspeciality training on the management of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1992; 47: 203-9.
14. Gillis CR, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3 786 patients in the west of Scotland. BMJ 1996; 312: 145-8.
15. Rosen L, Stasik JJ, Reed JF, Olenwine JA, Aronoff JS, Sherman D. Variations in colon and rectal surgical mortality. Dis Colon Rectum 1996; 39: 129-35.
16. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence. Br J Surg 1982; 69: 613-6.
17. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1986; 28: 1479-82.
18. Arbman G, Nilsson E, Hallböök O, Sjödahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 1996; 83: 375-9.
19. Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Cedermark B. Postoperative mortality in rectal cancer, treated with or without preoperative radiotherapy; Causes and risk factors. Br J Surg 1996; 83: 964-8.
20. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in rectal cancer. Adverse effects during long term follow up of two randomized trials. Cancer 1996; 78: 968-76.