

Kirurgi och strålbehandling bästa terapin vid rektalcancer

Klok användning av patientregister kan ytterligare höja kvaliteten

Se artiklarna
med start
på sidan 3587
i detta nummer.

Fram till slutet av 1970-talet behandlades rektalcancer på nästan alla sjukhus i Sverige. Kvalitets-säkringen var ganska knapphändig, men rapporter om överlevnads- och lokalrecidivresultat från enskilda institutioner började nu publiceras. Lokalrecidivfrekvenser på 40–50 procent var inte ovanligt, vilket ledde till att adjuvant strålbehandling började diskuteras [1]. Någon direkt tanke på att den kirurgiska kvaliteten kunde vara en bidragande orsak till dessa dåliga resultat fanns ej, utan tumörbiologin ansågs ligga bakom.

I Uppsala hade man vid slutet av 1970-talet prövat en strålbehandlingsmodell med 25 Gy under en vecka följt av kirurgi nästkommande vecka [2]. Denna modell utarbetades av Sten Graffman, som då var ansvarig för strålterapi i Uppsala. Detta var ett koncept som var tilltalande för kirurger, och det accepterades i vårt land.

Två viktiga frågor

Två viktiga frågor fanns att besvara. En var huruvida strålbehandling verkligen behövdes, en annan huruvida sådan tilläggsbehandling skulle ges före eller efter operation. I Stockholm valde man att i en stor randomiserad studie jämföra preoperativ strålbehandling (25 Gy under en vecka) med enbart kirurgi för att utvärdera effekten av strålbehandling [3]. I Uppsalaregionen prövades hypotesen om behandlingen skulle ges före eller efter operation [4]. I Uppsalastudien randomiserades patienterna till preoperativ strålbehandling (25 Gy under en vecka) eller postoperativ strål-

behandling (60 Gy under en sexveckorsperiod).

Rektalcancerstudien initieras

När preliminära resultat från dessa två studier blev klara i mitten av 1980-talet visade det sig att det fanns stora skillnader i postoperativ mortalitet mellan Uppsala- och Stockholmstudien (3 procent respektive 8 procent), trots att dosen var densamma [3, 4]. Enda skillnaden mellan de båda studierna var stråltekniken. Om data i Stockholmstudien korrigerades för postoperativ mortalitet kunde en överlevnadsvinst skönjas till förmån för preoperativ strålbehandling.

Eftersom Uppsalastudien hade använt samma dos men strålat på annat sätt utan någon ökad postoperativ mortalitet fanns det skäl att tro att, förutsatt att strålbehandlingen gavs optimalt, reduktionen i lokalrecidiv skulle ge en överlevnadsvinst. På basis av denna hypotes beslöt man genomföra den svenska rektalcancerstudien.

Samtliga regioner, inklusive Stockholmsregionen, var med och skrev detta protokoll. Studien startade 1987, och 1990 hade vi uppnått de planerade 1 200 patienterna. Samtliga regioner i Sverige, utom Stockholmsgruppen, slutade då att inkludera patienter. I Stockholm fortsatte man inklusion av patienter fram till 1993 i den s k Stockholm II-studien.

Detta har skapat en viss oklarhet i den internationella litteraturen. Svenska rektalcancerstudien rapporterade sina data 1997 och kunde som första studie i världen visa att reduktionen av lokalrecidivfrekvensen med drygt 50 procent efter preoperativ strålbehandling gav en överlevnadsvinst till förmån för de strålade patienterna. Efter en minimiuppföljning på fem år levde 58 procent av de strålbehandlade patienterna, vilket skall jämföras med 48 procent av de ostrålade patienterna [5]. I detta material ingår två tredjedelar av Stockholm II-studiens patienter. Således är

vissa patienter dubbelrapporterade, då de ingår dels i Svenska rektalcancerstudien, dels i Stockholm II-studien, vilket har konfunderat många forskare.

Ett viktigt resultat i Svenska rektalcancerstudien var avsaknaden av ökad postoperativ mortalitet. Därmed höll hypotesen, dvs att om strålbehandling gavs på ett korrekt sätt kunde en reduktion av lokalrecidiv ge en bättre överlevnad samtidigt som inga patienter skulle förloras postoperativt [6].

Kirurgisk teknik

Under tidigt 1980-tal blev det uppenbart för flera kirurger i Sverige att kirurgin vid rektalcancer inte var optimal. Rapporter om Bill Healds teknik började bli kända, och successivt togs tekniken till Sverige [7]. Redan i mitten av 1980-talet introducerades tekniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, i slutet av 1980-talet kom den till flera sjukhus i Linköpingsregionen (Linköping, Norrköping och Motala). Resultaten har rapporterats i den internationella litteraturen [8, 9].

Under 1990-talet har utvecklingen gått dithän att rektalcancerkirurgi bedrivs av endast ett fåtal läkare på varje sjukhus. De flesta av dessa doktörer har skolats i den s k TME-tekniken, »total mesorectal excision», som Bill Heald lanserat [10]. Överlevnadsdata är ännu så länge tillgängliga endast från ett fåtal sjukhus, men baserat på rapporter om lokalrecidivfrekvens bör sannolikt en överlevnadsvinst ha ägt rum i Sverige [11].

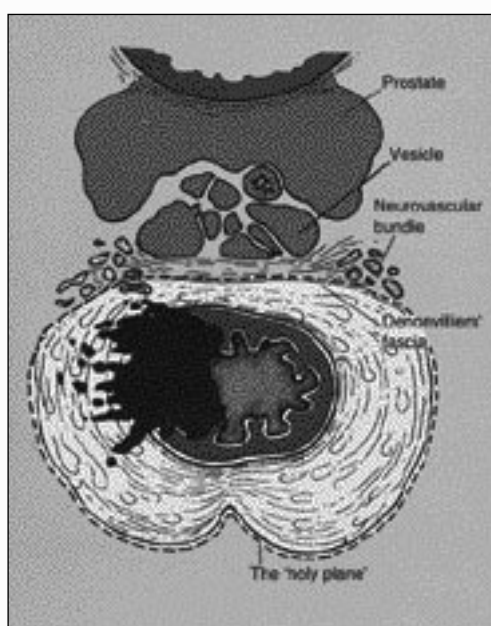
Den omstrukturering av sjukvården som skett i vårt land har främjat denna koncentration av rektalcancerkirurgi till ett fåtal händer. Många landsting har gjort om mindre sjukhus till s k femdagarssjukhus, där patienterna skrivs hem på fredagarna. Därmed kan inte rektalcancer opereras, varför denna typ av kirurgi har koncentrerats till det större sjukhuset inom landstinget. En annan modell är den s k Värmlandsmodellen, där två kirurger åker runt till de olika

Författare

LARS PÅHLMAN

professor, överläkare, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

E-post: lars.pahlman@kirurgi.uu.se



Sammanfattat

- Rektalcancer skall bara opereras av ett fåtal läkare i varje landsting.
- Samtliga patienter registreras i svenska rektalcancerregistret.
- Om strålbehandling övervägs skall den ges preoperativt.
- Värdet av tilläggsbehandling med cytostatika är ännu ej bevisat.

Skiss över den tänkta dissektionslinjen vid TME-kirurgi vid rektalcancer, där fascia Denonvilliers och rektalfascian är definierade som »the holy plane».

sjukhusen och opererar alla rektalcancerfall i hela Värmland.

Behövs strålbehandling?

Resultaten från internationella centra, liksom dem från majoriteten av de svenska sjukhusen, indikerar en drastiskt sänkt lokalrecidivfrekvens om kirurgin optimeras. Den stora frågan uppstår då huruvida strålbehandling behövs eller inte. Det finns data i litteraturen som antyder att strålbehandlingen i sig medför en morbiditet i form av strålrelaterade komplikationer och dålig anal funktion [12-14].

I ett samarbete med holländska sjukhus har en stor studie nyligen avslutats, där nästan 2 000 patienter har inkluderats. I denna studie måste kirurgen vara akkrediterad TME-kirurg. Patienterna har randomiserats antingen till preoperativ strålbehandling enligt den svenska modellen (25 Gy under en vecka) följd

av kirurgi nästkommande vecka eller till enbart kirurgi. Preliminära data beträffande den akuta toxiciteten har inte visat att den mer radikala kirurgin i kombination med 25 Gy under en vecka skulle medföra risk för patienterna [15].

De tumörrelaterade resultaten (överlevnad och lokalrecidiv) från denna studie är inte kända, men tvåårsdata beträffande lokalrecidivfrekvens är identiska med Stockholmsdata.

Cytostatika

Cytostatika i kombination med strålbehandling har givits postoperativt. Ett flertal amerikanska studier har visat en överlevnadsvinst, som man har relaterat till kombinationen postoperativ strålbehandling och cytostatika. I dessa studier har man inte sett en lika god reduktion i lokalrecidivfrekvens som i studier där preoperativ strålbehandling använts, varför det har spekulerats i att det kan vara en ren cytostatikaeffekt.

En nyligen genomförd holländsk studie, som enbart rapporterats på olika möten, har inte visat någon överlevnadsvinst då postoperativt adjuvant cytostatika givits till patienter med rektalcancer. Detta kan möjligen bero på att man i denna studie fortfarande använde gammaldags kirurgisk teknik som gav höga lokalrecidivsiffror.

Förutsatt att lokalrecidivfrekvensen kan hållas låg, med optimal kirurgisk teknik och preoperativ strålbehandling, finns teoretiska förutsättningar för att adjuvant cytostatika skulle kunna ytterligare förbättra överlevnaden. Denna hypotes testas just nu i en nyligen igångsatt studie, där återigen svenska och holländska centra samarbetar.

Rekommendationer för standardbehandling

Baserat på den samlade kunskapen i den internationella litteraturen, där de svenska studierna har haft en framträ-

dande roll, kan följande rekommendationer ges:

- För patienter med en liten tumör (T1) räcker det sannolikt med enbart kirurgi. Dessa tumörer kan diagnostiseras med endorektalt ultraljud.
- För patienter med en mobil rektalcancer (T2–T3) bör standardbehandlingen vara preoperativ strålbehandling med 25 Gy under en vecka, och kirurgi nästkommande vecka. Det har diskuterats huruvida detta är en rimlig rekommendation, men i avvaktan på definitiva data från den holländsk-svenska TME-studien måste detta vara den rekommendation man kan ge. Hur strålbehandlingen skall ges är dock fortfarande oklart, varför den nyligen startade Stockholmsstudien är synnerligen värdefull att genomföra. Samtliga sjukhus i Sverige uppmanas att delta i denna studie.
- Till patienter med stora tumörer (T4-tumörer) skall strålbehandling ges på ett annat sätt. Man ger en totaldos på 50 Gy under en femveckorsperiod, och väntar ytterligare fem veckor med kirurgi. På detta sätt uppnås en ordentlig reduktion i tumörstorlek, vilket underlättar kirurgi. Den stora frågan är huruvida effekten av strålbehandlingen hos dessa patienter kan potentiellas av samtidigt given cytostatika. Detta är inte klarlagt, varför för närvarande en nordisk studie genomförs där patienter med s k inoperabel rektalcancer randomiseras till enbart långvarig strålbehandling eller långvarig strålbehandling plus cytostatika. Änjo uppmanas kirurger i Sverige att aktivt delta i denna studie.

Sammanfattning

Rektalcancerkirurgin har förändrats och förbättrats dramatiskt i Sverige de senaste 10–15 åren. Det faktum att den

kirurgiska kvaliteten är viktig har lett till att ett register för samtliga diagnostiserade rektalcancerfall har inrättats i Sverige. Avsikten med registret är att kunna studera trendskillnader såväl mellan olika delar av landet som mellan olika sjukhus samt även i framtiden kunna studera effektvariabler som lokalrecidiv och överlevnad.

Registret skall även kunna användas för årlig återkoppling till den enskilda kliniken.

Referenser

1. Pählman L, Glimelius B. Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand* 1984; 150: 331-5.
2. Glimelius B, Graffman S, Pählman L, Rimsten Å, Wilander E. Preoperative irradiation with high-dose fractionation in the management of adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Acta Radiol Oncol* 1982; 21: 373-9.
3. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N, The Stockholm Colorectal Cancer Study Group. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1995; 75(9): 2269-75.
4. Pählman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma – report from a randomized multicentre trial. *Ann Surg* 1990; 211: 187-95.
5. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
6. Swedish Rectal Cancer Trial. Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1333-6.
7. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence. *Br J Surg* 1982; 69: 613-6.
8. Arbman G, Nilsson E, Hallböök O, Sjö Dahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 375-9.
9. Dahlberg M, Glimelius B, Pählman L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999; 86: 379-84.
10. Pählman L. Synpunkter på relationen kvalitet/volym inom colorectal cancerkirurgi. Är stora sjukhus bättre än små? Stockholm: Landstingsförbundet, 1995: 143-8.
11. Dahlberg M, Glimelius B, Bergström R, Pählman L. Improved survival in patients with rectal cancer: a population based register study. *Br J Surg* 1998; 85: 515-20.
12. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pählman L. Preoperative irradiation for rectal cancer affects the functional results after colorectal anastomosis. Results from the Swedish Rectal Cancer Trial. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 543-51.
13. 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.
14. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist L, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 1996; 78: 968-76.
15. Kapiteijn E, Kranenberg EK, Steup WH, Taat CW, Rutten HJT, Wiggers T et al. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. *Eur J Surg* 1999; 165: 410-22.