

Torbjörn Holm, med dr, överläkare (*torbjorn.holm@ks.se*)

Björn Cedermark, docent, överläkare; båda vid kirurgiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Förbättrad kirurgi och strålbehandling botar fler fall av ändtarmscancer

I en stor svensk randomiserad multicenterstudie, som publicerats i *New England Journal of Medicine* [1], påvisades för första gången en förlängd överlevnad efter preoperativ strålbehandling vid rektalcancer. I en nyligen publicerad metaanalys av ett stort antal studier bekräftas endast delvis de svenska resultaten [2].

Föreliggande artikel är ett försök att reda ut dessa förhållanden och att redogöra för det fortsatta arbetet för att nå bättre resultat vid behandling av rektalcancer.

Bakgrund

Kirurgisk behandling är en förutsättning för bot hos den överväldigande majoriteten av patienter med ändtarmscancer. Sedan Miles år 1908 beskrev tekniken för rektumamputation, eller abdominoperineal resektion av rektum (APR), blev denna operation »golden standard« för behandling av cancer i ändtarmen [3].

Operationen innebär att såväl ändtarm som anus avlägsnas; patienten får en permanent stomi. Under mitten av 1900-talet började kirurger ifrågasätta nödvändigheten av APR vid alla rektaltumörer. Resektion av rektum med anastomos och bevarande av anus användes allt oftare vid tumörer i övre rektum. Med introduktionen av staplerinstrument under 1970-talet blev det enklare att göra anastomoser nära anus, och gradvis infördes tekniken att göra skåp främre resektion av rektum även vid tumörer i mellersta delen av ändtarmen.

Lokala recidiv har varit vanliga

Ett stort problem efter operation av rektalcancer har varit att vissa patienter återinsjuknat med tumörväxt inom operationsområdet, trots att såväl kirurg som patolog bedömt att tumören avlägsnats med god marginal. Dessa lokala recidiv orsakas av att mikroskopiska tumörceller blivit kvar i operationsområdet för att sedan tillväxa och bilda en ny tumör. Risken för ett lokalt tumörrecidiv är med största sannolikhet relaterad till operationstekniken. Med konventionell kirurgisk teknik har denna risk varit stor. I Stockholmsområdet fick på 1970-talet över 30 procent av alla patienter som opererades lokalt tumöråterfall, och ännu högre recidivfrekvenser finns rapporterade i litteraturen [4].

När patienten fått ett lokalt recidiv är symtomen ofta plågsamma och möjligheterna till botande behandling mycket begränsade. De flesta patienter avlider inom två år, cir-

SAMMANFATTAT

Strålbehandlingen vid rektalcancer skall helst ges före operation, till hög biologisk dos och med tre- eller fyrfältsteknik till en reducerad volym.

Total mesorektal excision (TME) minskar risken för lokala recidiv och förbättrar den cancerspecifika överlevnaden. Preoperativ strålbehandling minskar risken för lokala recidiv även då TME-kirurgi används.

Fortsatta studier behövs för att värdera vilken preoperativ strålbehandlingsregim som är bäst för att minimera biverkningar och optimera lokal tumörkontroll.

Se även artikeln på sidan 1917 i detta nummer.

ka hälften med det lokala recidivet som enda tumörmanifestation [5].

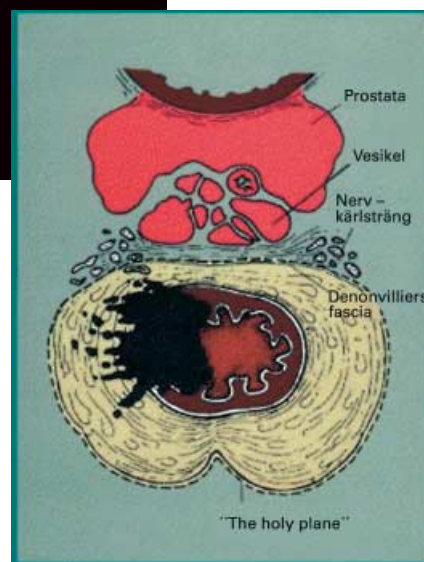
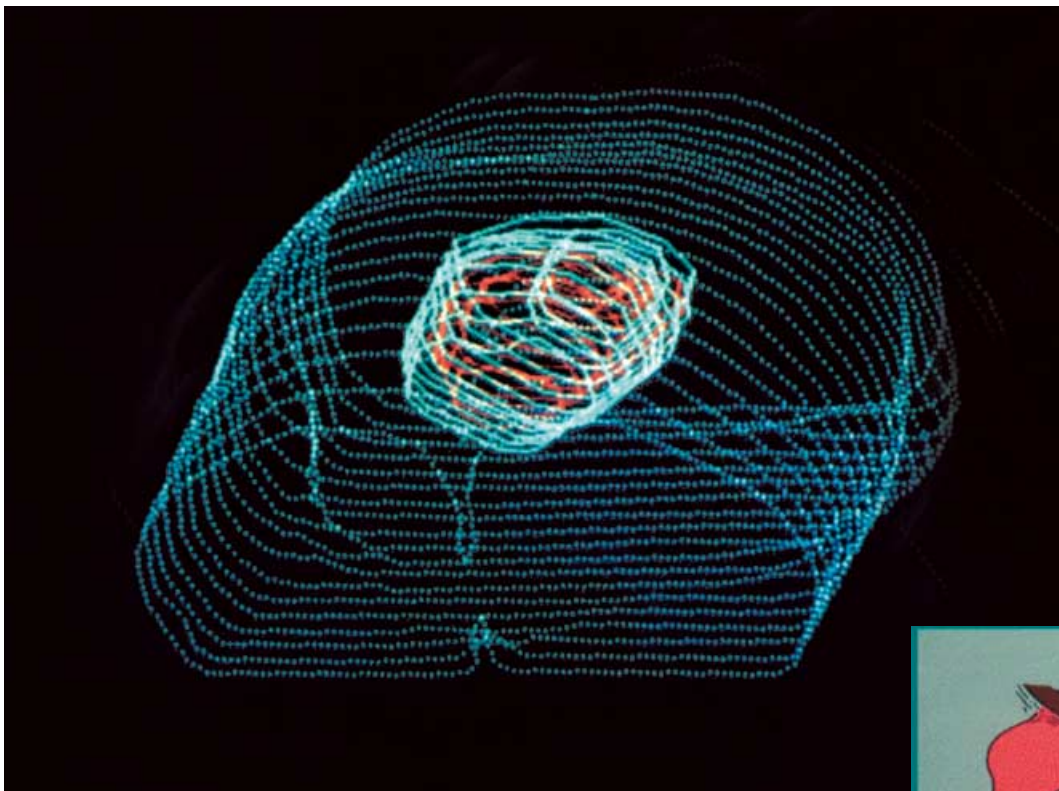
Studier av strålbehandling vid rektalcancer

För att söka minska risken för lokala recidiv har strålbehandling, såväl före som efter operation (pre- och postoperativt), prövats. Teorin bakom en kombination av operation och strålbehandling är att det kirurgiska ingreppet avlägsnar själva tumören, medan strålbehandlingen kan slå ut de mikroskopiska tumörcellskomplex som eventuellt blivit kvar i operationsområdet.

Den första randomiserade studien om värdet av strålbehandling vid rektalcancer startades 1960 och har därefter följts av ett flertal studier. Studierna har varierat avseende inklusionskriterier, inkluderat patientantal, använda stråldoser, uppföljningstider och redovisning av resultat, vilket har gjort det svårt att värdera effekterna av strålbehandlingen när det gäller minskad risk för lokala recidiv, eventuell förbättrad överlevnad och eventuell mortalitet orsakad av behandlingen.

I stället för att granska varje enskild studie separat kan en metaanalys, inkluderande ett flertal studier, ge en mer balanserad värdering. Eventuell patientselektion, snedfördelning av prognostiska variabler i randomiseringsgrupperna och

Strålbehandlad
kroppsvolym
med fyrfältsteknik.



Schematisk bild
av mesorectum
med relationer
till andra
strukturer.

slumpmässiga resultat får en relativt sett mindre betydelse när individuella patientdata från flera olika studier slås samman.

En sådan metaanalys avseende värdet av strålbehandling vid rektalcancer publicerades i oktober i Lancet av Colorectal Cancer Collaborative Group [2]. Gruppen har en långvarig erfarenheter av metaanalyser och en gedigen statistisk kompetens för att bearbeta stora databaser.

Man identifierade de randomiserade studier som påbörjats före 1987 och som jämförde pre- eller postoperativ strålbehandling mot ingen strålbehandling. För inklusion i metaanalysen ställdes vissa krav på de enskilda studierna, bl a ett korrekt randomiseringsförfarande. De randomiserade grupperna skulle också vara väl balanserade med avseende på olika prognostiska faktorer. Från varje inkluderad studie inhämtades för varje enskild patient uppgifter om ålder, kön, tumörstadium (Dukes) och behandling. Tidpunkter för randomisering, operation och diagnostiserat recidiv noterades samt huruvida recidivet var lokalt eller i form av fjärrmetastas. Data angående dödsdatum och dödsorsaker inhämtades också.

Efter datainsamling fanns uppgifter om 8 507 patienter från tretton studier rörande preoperativ strålbehandling och från åtta studier rörande postoperativ strålbehandling.

Eftersom de olika studierna använt olika regimer avseende såväl stråldos vid varje behandlingstillfälle som antal behandlingstillfällen och behandlingstid varierade de numerära stråldoserna kraftigt. För att enhetligt beräkna den stråldos patienten fått användes en omräkning till sk biologiskt effektiv dos (BED), enligt en modell som ofta används i dessa sammanhang (tidskorrigerad linjär kvadratisk modell). Man delade härefter in de preoperativa studierna i tre grupper på basis av den BED som använts: mindre än 20 Gy, 20–29 Gy och 30 Gy eller högre. I de studier som använt postoperativ behandling var BED genomgående högre än 30 Gy.

Lokalrecidiv ...

Risken för lokalrecidiv efter fem år var signifikant mindre hos de patienter som fått preoperativ strålbehandling än hos dem

som enbart opererats (12,5 procent mot 22,2 procent, $P < 0,00001$). Även i gruppen som fått postoperativ strålbehandling sågs en signifikant minskning av risken för lokala recidiv (15,3 procent mot 22,9 procent, $P = 0,0002$).

Den minskade risken för lokalrecidiv efter preoperativ strålbehandling sågs framför allt i de studier som använde en biologisk stråldos över 30 Gy; i studier som använde lägre doser fanns ingen signifikant riskminskning. I de preoperativa studier som använt en hög stråldos var den relativa minskningen av risk för lokalrecidiv 57 procent, vilket var signifikant bättre än i de postoperativa studierna, där motsvarande relativa minskning av lokalrecidivrisik var 37 procent. Den relativa minskningen av risk för lokalrecidiv efter strålbehandling var likartad oavsett tumörstadium och ålder.

... och överlevnad i relation till strålbehandling

Vid analys av samtliga patienter var överlevnaden efter fem år marginellt bättre bland strålbehandlade än bland enbart opererade (45 procent mot 42 procent), men skillnaden var inte statistiskt signifikant. I den grupp som fått preoperativ behandling med BED över 30 Gy var överlevnaden dock signifikant bättre än i den grupp som genomgått enbart operation (43,5 procent mot 41,1 procent, $P = 0,04$). Någon signifikant över-

Annons

Annons

levnadsvinst sågs varken efter preoperativ behandling med BED lägre än 30 Gy eller efter postoperativ strålbehandling.

Orsaksspecifik dödlighet. Signifikant färre strålbehandlade patienter avled av rektalcancer än icke strålbehandlade (46 procent mot 50 procent, $P=0,0003$). Den största effekten sågs i den grupp som fått strålbehandling med hög biologisk dos, där den relativa reduktionen av död i rektalcancer var 22 procent, medan effekten var obefintlig bland dem som fått preoperativ behandling med lägre stråldoser. I den grupp som fått postoperativ behandling var den relativa reduktionen av död i rektalcancer 9 procent (ej statistiskt signifikant) jämfört med den grupp som enbart opererats.

Effekten av den minskade risken för död i rektalcancer bland strålbehandlade uppvägdes delvis av att risken för död i annan sjukdom var större hos dessa. Således avled 19 procent av strålbehandlade patienter av annan sjukdom, jämfört med 15 procent av icke strålbehandlade, $P=0,02$. Den ökade risken för död i annan sjukdom bland strålbehandlade var tydligast i den grupp som fått preoperativ behandling med hög BED: 18 procent efter strålbehandling mot 12 procent efter enbart operation, $P=0,001$. I jämförelse med dem som inte strålbehandlats fanns det även en ökad risk för död i interkurrent sjukdom såväl hos dem som fått preoperativ strålbehandling med lägre doser som hos dem som fått postoperativ behandling. Dock var skillnaderna inte statistiskt signifikanta.

Den ökade frekvensen död i annan sjukdom efter strålbehandling orsakades framför allt av kardiovaskulära och infektiösa komplikationer. Riskökningen sågs under de första tolv månaderna efter operation och berodde således inte enbart på operationsrelaterad mortalitet.

Dödlighet i relation till ålder och tumörstadium. Den relativa minskningen av död i rektalcancer, liksom den relativa ökningen av död i annan sjukdom efter preoperativ strålbehandling med hög biologisk dos, var likartade oavsett ålder och tumörstadium. Andelen patienter som avled av rektalcancer var likartad i alla åldersgrupper, medan andelen patienter som dog i annan sjukdom ökade med stigande ålder. I åldersgruppen under 55 år avled 48 procent av de icke strålbehandlade och 31 procent av de strålbehandlade patienterna av rektalcancer. I åldersgruppen över 75 år var motsvarande siffror 40 respektive 32 procent. Andelen patienter under 55 år som avled i annan sjukdom var 5 procent hos icke strålbehandlade och 6 procent hos strålbehandlade, i åldersgruppen över 75 år 26 respektive 34 procent.

Det innebär att nettoeffekten av strålbehandlingen var positiv (förbättrad överlevnad) för yngre patienter, medan nettoeffekten för äldre patienter var negativ (försämrad överlevnad). Trenden för minskad överlevnadsvinst av strålbehandlingen med stigande ålder var statistiskt signifikant, $P=0,02$.

När det gällde patienter med tumörer i olika stadier sågs ett omvänt mönster. Strålbehandlingens effekt på död i rektalcancer, i absoluta tal, var större hos patienter med tumörstadium Dukes C, dvs med metastaser i regionala lymfkörtlar (54 procent mot 66 procent), än hos patienter med tumörstadium Dukes A med tumörväxt endast i tarmvägg (12 procent mot 17 procent). Effekten på död i annan sjukdom, i absoluta tal, var likartad oavsett tumörstadium. Nettoeffekten av strålbehandlingen avseende överlevnad var således positiv för patienter med tumörstadium Dukes C men obefintlig för patienter med stadium Dukes A.

Sammanfattning av metaanalysen

Metaanalysen visar att strålbehandling vid rektalcancer signifikant minskar risken för lokala recidiv och död i sjukdomen.

Dessa effekter erhöles såväl vid preoperativ strålbehandling med hög biologisk dos som vid postoperativ strålbehandling. Total överlevnadsvinst bland strålbehandlade fanns bara i den grupp som fått preoperativ behandling med hög biologisk dos. Överlevnadsvinsten i denna grupp reducerades av en ökad dödlighet i interkurrent sjukdom orsakad av strålbehandlingen.

Det är viktigt att påpeka att denna metaanalys inkluderat flera studier där man använt en idag föråldrad strålbehandlingsteknik. Tidigare gavs strålbehandlingen ofta med en tvåfältsteknik mot en stor kroppsvolym, medan man numera använder en tre- eller fyrfältsteknik med kraftigt reducerad strålad volym. Det är rimligt att anta att den interkurrenta dödligheten ökar ju större kroppsvolym som behandlas. I den första Stockholmsstudien, som använde tvåfältsteknik, var den postoperativa mortaliteten signifikant ökad efter strålbehandling (8 procent mot 2 procent).

I den andra Stockholmsstudien och i den svenska nationella studien användes tre- eller fyrfältsteknik, varefter ingen signifikant ökad postoperativ dödlighet efter strålbehandling kunde rapporteras.

Ett annat viktigt påpekande rör den kirurgiska tekniken. I de studier som inkluderats i metaanalysen användes nästan uteslutande en konventionell kirurgisk teknik, innebärande att den kirurgiska dissektionen av rektum utförs med trubbig teknik, ofta med hjälp av handen. Med denna teknik skadas ofta den vävnad som omsluter ändtarmen, mesorektum. Tumören växer ofta ut i denna vävnad, och eventuell spridning till lymfkörtlar sker i första hand hit. Om mesorektum skadas kan således detta medföra att tumörceller sprids ut i operationsområdet, kvarlämnas och ger upphov till ett lokalt recidiv. Som nämnts ovan, och som framgår av metaanalysen, har risken för lokalrecidiv efter konventionell operation, utan strålbehandling, ofta varit över 20 procent.

Med förfinad kirurgisk teknik, total mesorektal excision (TME), kan dock risken för lokala recidiv minska påtagligt.

Lokalrecidiv och överlevnad i relation till TME

Vid TME avlägsnas hela mesorektum tillsammans med rektum. Dissektionen görs under ögats kontroll, med sax eller diatermi, runt mesorektum ända ned till bäckenbotten. En följd av denna dissektionsteknik är dels att mesorektum tas ut intakt, dels att tarmen kan delas nära analkanalen. Således görs anastomos nära anus, vilket innebär att även tumörer i nedre rektum oftare kan opereras med låg främre resektion. Därmed kan en permanent stomi undvikas.

Redan 1982 publicerade RJ Heald och medarbetare ett arbete där man vid mikroskopisk undersökning av operationspreparat funnit tumöromvandlade lymfkörtlar ute i mesorektum nedom själva tumören [6]. Man konkluderade att sådana kvarlämnade lymfkörtlar skulle kunna ge upphov till lokala recidiv, och att TME som standardingrepp vid operation av rektalcancer skulle minska denna risk. Senare publicerade samma grupp resultat som visade en frekvens av lokalrecidiv på 6 procent, utan att strålbehandling använts [7]. TME-konceptet har gradvis accepterats av kirurger runtom i världen, och ett antal enskilda centra har redovisat siffror på lokalrecidiv under 10 procent.

Även i populationsbaserade studier har TME medfört förbättrade behandlingsresultat [8, 9]. Den riktade utbildningsinsats som genomfördes bland kolorektalkirurger i Stockholm 1995–1996, »TME-projektet«, har inneburit såväl en minskad lokalrecidivfrekvens som en förbättrad rektalcancerspecifik överlevnad i Stockholm jämfört med tidigare använd, konventionell kirurgisk teknik [8].

Frekvensen lokalrecidiv vid två års uppföljning i TME-

projektet var 6 procent. Motsvarande resultat i Stockholmsstudierna, där konventionell kirurgisk teknik användes, var 15 procent respektive 16 procent ($P=0,001$). Två år efter operation hade 9 procent av patienterna i TME-projektet dött i rektalcancer, jämfört med 15 respektive 16 procent i de båda Stockholmsstudierna ($P=0,002$).

TME och strålbehandling

Hittills har endast en stor randomiserad studie jämfört preoperativ strålbehandling i kombination med TME-kirurgi mot TME-kirurgi utan strålbehandling. Strålbehandlingen gavs enligt den »svenska modellen« med 25 Gy under en vecka. Denna multinationella multicenterstudie initierades från Holland, och de första resultaten avseende lokalrecidiv baserades på 1 748 patienter och publicerades i *New England Journal of Medicine* i augusti 2001 [10]. Man kunde här visa att preoperativ strålbehandling minskade risken för lokala recidiv även då TME tillämpats.

Efter en medianuppföljning på två år var frekvensen lokalrecidiv 2,4 procent efter strålbehandling plus TME, mot 8,2 procent efter enbart TME ($P<0,001$). Lokalrecidivfrekvensen i Stockholm för strålbehandlade och TME-opererade patienter var efter två år 1,5 procent.

Slutsatser

Vissa säkra slutsatser kan dras utifrån de studier om rektalcancerbehandling som publicerats under senare år:

Både pre- och postoperativ strålbehandling minskar risken för lokala recidiv. Preoperativ strålbehandling är mer effektiv än postoperativ. Preoperativ strålbehandling med hög biologisk dos förbättrar den cancerspecifika överlevnaden och kan förbättra total överlevnad under förutsättning att behandlingen inte ökar risken för interkurrent dödlighet. Strålbehandlingen skall därför ges preoperativt, till hög biologisk dos och med tre- eller fyrfältsteknik till en reducerad volym.

TME-kirurgi minskar risken för lokala recidiv och förbättrar cancerspecifik överlevnad. Preoperativ strålbehandling minskar risken för lokala recidiv även med TME-kirurgi. Vid postoperativ behandling bör tillägg av kemoterapi övervägas.

Obesvarade frågor

En viktig fråga är vilka patienter med rektalcancer som skall ges strålbehandling. Om man med enbart TME kan uppnå en lokalrecidivfrekvens på 5–10 procent och med tillägg av strålbehandling till alla patienter en lokalrecidivfrekvens på 2,5–5 procent innebär detta att flertalet patienter strålbehandlas »i onödan«. Man skulle alltså, idealt, vilja kunna välja ut patienter som löper hög risk för lokalrecidiv och selektivt ge strålbehandling till dessa. Risken för lokalrecidiv beror på patienten, på tumörens malignitetsgrad och stadium, kompetensen hos opererande kirurg samt strålbehandlingsregimen. Forskningen måste därför inriktas på flera områden, bl a på immunologiska faktorer hos patienten, tumörbiologiska faktorer, förbättrad preoperativ stadiindelning av tumören och kvalitetssäkring av kirurgi och strålbehandling.

En annan frågeställning är hur strålbehandlingen skall ges på ett optimalt sätt. Den svenska modellen har inneburit en veckas strålbehandling med upp till 25 Gy (5 Gy fem dagar i följd), med operation veckan därefter. Internationellt har man i stället ofta gett en längre tids behandling med upp till 50 Gy (2 Gy dagligen fem dagar i veckan under fem veckor), med operation efter fyra till sex veckor. Den biologiska dosen (BED) av dessa behandlingsregimer är likartad; troligen reduceras risken för lokalrecidiv ungefär lika mycket av båda regimerna. Den korta regimen är billigare och bekvämare för patienten men kan möjligen innebära större risk för sena bi-

verkningar. Risken för sena biverkningar anses nämligen öka ju högre dos som ges vid varje behandlingstillfälle.

Några direkta jämförelser mellan lång och kort tids strålbehandling har dock inte gjorts, inte heller några jämförelser av olika tidsintervall mellan strålbehandlingens avslutande och operation. För att närmare studera dessa frågor genomförs för närvarande en multicenterstudie i Sverige. I denna randomiseras patienter med operabel rektalcancer, utan kända fjärrmetastaser, till tre grupper:

- strålbehandling med 5 Gy \times 5, med operation nästföljande vecka;
- 5 Gy \times 5, med operation inom fyra till åtta veckor;
- 2 Gy \times 25, med operation inom fyra till åtta veckor.

Strålbehandling och TME-kirurgi har radikalt förbättrat lokal tumörkontroll vid rektalcancer, men fortfarande får ca 30–40 procent av patienterna fjärrmetastaser som inte kan botas med dagens terapiarsenal. En intensiv forskning för att få fram effektivare systemterapi pågår därför runtom i världen. Vissa, hittills begränsade, framsteg med bl a förbättrad kemo-terapi har gjorts.

Visionen när det gäller behandling av rektalcancer är en för patienten individualiserad terapi med lindriga biverkningar, där optimal kirurgi, strålbehandling och systemisk terapi kombineras till en botande behandling. Förhoppningsvis kan detta bli en realitet om framstegen inom rektalcancerbehandlingen fortsätter som hittills.

Referenser

1. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
2. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358(9290):1291-304.
3. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 1908; 2:1812-3.
4. Pahlman L, Glimelius B. Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand* 1984; 150:331-5.
5. Holm T, Cedermark B, Rutqvist LE. Local recurrence of rectal adenocarcinoma after »curative« surgery with and without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1994; 81(3):452-5.
6. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence. *Br J Surg* 1982; 69:613-6.
7. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 1998; 133(8):894-9.
8. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000; 356(9224):93-6.
9. Arbman G, Nilsson E, Störgren-Fordell V, Sjö Dahl R. Outcome of surgery for colorectal cancer in a defined population in Sweden from 1984 to 1986. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:645-50.
10. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(9):638-46.