

Locally Advanced Rectal Cancer

Aspects of Management, Outcome and Quality of Life

Gabriella Palmer

Handledare: Torbjörn Holm

Bihandledare: Anna Martling och Björn Cedermark

Cancer i kolon och rektum är den tredje vanligaste cancerformen i Sverige, varav rektalcancer svarar för en tredje del av fallen. År 2003 diagnosticerades ca 1650 nya fall inom Stockholm-Gotland regionen. Rektalcancer drabbar framförallt äldre och medianåldern vid diagnos är 70 år. Cancerformen är vanligare hos män.

Definitionen av *lokalt avancerad primär rektalcancer* varierar ofta i litteraturen och studier. I denna avhandling definieras lokalt avancerad rektalcancer som en tumör som vuxit genom tarmväggen och den mesorectala fascian, över på omgivande organ eller vävnader i lilla bäckenet. Mellan 10–15% av alla patienter som diagnostiseras med rektalcancer har en lokalt avancerad tumör. Lokalrecidiv har minskat kraftigt de senaste 20 åren och är idag runt 5–15%. Minskningen beror framför allt på att fler patienter får preoperativ strålbehandling och att den kirurgiska tekniken förbättrats genom införandet av Total Mesorectal Excision (TME) i början av 90-talet. TME innebär att man följer det mesorektala fascieplanet och opererar bort rektum med omgivande fettvävnad och fascia inkluderande lokala lymfkörtlar och kärl.

Behandling av patienter med lokalt avancerad rektalcancer och lokalrecidiv är likartad, därför är båda dessa patientgrupper inkluderade i avhandlingen.

Stockholm Colorectal Cancer Study Group (SCCSG) bildades 1980 med syfte att förbättra omhändertagande och behandling av patienter med kolorektalcancer. Gruppen har genomfört ett flertal studier och ett regionalt vårdprogram är etablerat. 1995 upprättades ett register av alla patienter med kolorektalcancer via Onkologiskt Centrum i Stockholm. Detta register innefattar information om patienterna, tumören och behandlingen med dess komplikationer och utfall, samt uppföljningsdata. Registret har använts i samtliga delarbeten i avhandlingen.

Utredning

Symptomen på rektalcancer är förekomst av blod och slem i avföringen samt ändrade avföringsvanor. Smärta är ett sent tecken, tumören är då ofta redan avancerad med överväxt på nerver eller också mycket lågt växande i ändtarmen.

Patienterna utreds genom undersökning av den lokala växten i lilla bäckenet med magnetkamera (MRI) eller ultraljud av rektum samt vävnadsprov från tumören. Hela kolon bör undersökas med koloskopi för att finna eventuella synkrona tumörer. För utredning av fjärrmetastaser görs undersökning av lungor och buk framförallt lever, antingen med datortomografi (DT) eller ultraljud. Patienten bör därefter diskuteras på en multidisciplinär konferens (MDT) för att fastställa radiologiskt tumörstadium s.k. staging, samt lämplig preoperativ strål- och/eller cellgiftbehandling inför kirurgi.

Behandling

Rektalcancer är strålkänslig och ett flertal studier har visat lägre recidivfrekvens efter preoperativ strålning. Tillägg av cytostatikabehandling vid lokalt avancerad rektalcancer samt vid recidiv kan ge tumörregress som underlättar den kirurgiska resektionen och ger ökad överlevnad. Ofta får patienten strålning samt cytostatika under 5 veckor och därefter följer kirurgi ca 6–8 veckor senare för att få maximal stråleffekten på tumören. Strålningen har dock en del biverkningar och skadar även frisk vävnad, vilket begränsar den maximala dos av strålning som kan ges.

Patienten opereras därefter med vid resektion av rektum medtagande en bloc all vävnad och organ i lilla bäckenet på vilka tumör växer över (fig 1). Detta innebär ofta en mycket omfattande operation där urinblåsa, prostata hos män och gynekologiska organ hos kvinnan kan behövas tas bort. Ibland ges även intraoperativ strålbehandling (IORT) lokalt mot tumörområdet under operationen. Patienten får ofta en eller två stomier.

Om tumören har spritt sig till lokala lymfkörtlar ges patienten ofta efterföljande cytostatikabehandling inom ramen för någon studie, då effekten av adjuvant cytostatikabehandling inte är säkerställd.

Överlevnad vid behandling av lokalt avancerad rektalcancer och recidiv är beroende på operativ radikalitet.

Vid potentiellt radikal kirurgi är 5-års överlevnad 40–50%.

Det övergripande syftet med denna avhandling har varit att studera omhändertagande, resultat, prognos samt livskvalitet för patienter med lokalt avancerad primär rektalcancer eller recidiv.

Patienter med primärt avancerad rektalcancer med en adekvat preoperativ utredning får bättre resultat

Det första delarbetet är en studie hur den preoperativa utredningen påverkade resultaten av behandlingen av patienter med lokalt avancerad primär rektalcancer.¹ Dessa patienter bör utredas noggrant med hänsyn till tumörutbredning samt eventuell spridning för att kunna få en optimal preoperativ behandling följt om möjligt av extensiv kirurgi. Att förbättrad radiologi och förfinad kirurgisk teknik lett till bättre resultat är välkänt, men om multidisciplinärt samarbete vid utredningen och multidisciplinära team (MDT) konferenser påverkar resultaten är okänt. Resultatfaktorer som studerades var preoperativ behandling, kirurgisk radikalitet, recidiv samt överlevnad.

I Stockholm-Gotlandregionen blev 2909 patienter opererade för rektalcancer 1995–2004 enligt kolorektalregistret. Eftersom en ICD-kod för lokalt avancerad rektalcancer saknas och i registret definieras inte om tumören är preoperativt bedömd som lokalt avancerad, så gjordes en indirekt diagnostik för att lokalisera patienterna med primärt avancerad rektalcancer, där ett urval av patienter bedömdes primärt antingen efter den preoperativa behandlingen (lång strålbehandling eller radio-chemobehandling), eller operativt (om resektion av annat

organ registrerats) eller beroende på histopatologin (T4a). Dessa patienters journaler granskades och 303 patienter befanns ha en primärt avancerad rektalcancer, dvs. 10% vilket motsvarar de 10–15% som brukar uppges i litteraturen.

Efter journalgenomgång delades patienterna in i tre grupper efter graden av utredning och eventuell MDT-diskussion. Grupp 1 bedömdes ha erhållit en bra utredning av lokal och distal tumörstatus samt blivit diskuterade på en MDT-konferens. Grupp 2 hade också en bra lokal samt distal utredning men ej blivit diskuterade på MDT-konferens. Den tredje gruppen var inte adekvat utredd. Analys av grupperna påvisade fler män och yngre patienter i grupp 1 jämfört med grupp 3, samt fler patienter från den första delen av studieperioden i grupp 3. Efter multivariata analys visade grupptillhörighet och ålder över 70 vara de riskfaktorer som påverkade överlevnaden.

Studien visade att radiologisk bedömning lokalt i lilla bäckenet och avseende fjärrmetastaser ökade antal patienter som fick preoperativ strålbehandling och ev. cytostatika samt proportionen radikal operation. Detta ledde till en ökad överlevnad och bättre lokal tumörkontroll. Av patienter diskuterade på MDT-konferens ökade ytterligare andelen som preoperativt behandlades samt fick radikal kirurgi, men någon förlängning av överlevnad kunde inte påvisas (fig 2 samt tabell 1).

Lokalrecidiv i Stockholmregionen

I den andra delstudien gjordes en populationsbaserad uppföljning av behandling av patienter med lokalrecidiv i Stockholm-Gotlandregionen.² Lokalrecidiv av rektalcancer har minskat från 25–30% till under 10% med införandet av strålbehandling och TME-kirurgi, men då ca 50% av de patienterna som får recidiv efter rektalcancer enbart får recidiv men ej fjärrmetastaser, är det viktigt att upptäcka dessa tidigt och kirurgiskt behandla dem.

Mellan 1995 och 2003 opererades 2318 patienter för primär rektalcancer i Stockholm-Gotlandregionen. Efter uppföljning av dessa till jan 2005 hade 141 (6%) utvecklats lokalt recidiv. Fyrtio procent av patienterna med recidiv opererades, 34% fick palliativ strålbehandling och övriga endast symptomatisk behandling. Av de opererade blev knappt hälften radikalt opererade, 5-årsöverlevnaden hos dessa var 57% jämfört med en total 5-årsöverlevnad av alla med lokal recidiv på 9%. Endast de patienter som erhållit en radikal resektion hade en god förväntad

5-årsöverlevnad, av övriga ej radikalt opererade hade merparten dött inom två år (fig 3).

Behandling och prognos i denna studie jämfördes med resultat av en studie på patienter med lokalrecidiv från samma region 1980–1991.³ I jämförelse med den tidigare studien hade andelen som opererades samt andelen radikala operationer ökat och även 5-årsöverlevnad var högre (tabell 2); sannolikt resultat av förbättrat omhändertagande och utvecklad kirurgisk teknik.

Resultat från

Karolinska Universitetssjukhuset

På Karolinska Universitetssjukhuset infördes 1991 ett multidisciplinärt program för omhändertagande av patienter med lokalt avancerad primär rektalcancer och lokalrecidiv. Programmet innebar en standardiserad utredning med undersökning av lokalstatus med MRI samt utredning av fjärrmetastaser med lungröntgen samt CT buk. Därefter följde diskussion på multidisciplinär teamkonferens om preoperativ behandling och kirurgisk planering, samt en postoperativ konferens där histopatologin presenterades och eventuell adjuvant behandling rekommenderades.

Delarbete tre är en uppföljning av patienter med primär avancerad rektalcancer eller lokal recidiv behandlade från 1991 till 2002.⁴ Av 58 patienterna med lokalt avancerad primär rektalcancer blev 59% radikalt opererade. Dessa hade en 5-årsöverlevnad på 34%. 64 patienter med lokalrecidiv blev i 34% radikalt opererade med en 5-årsöverlevnad på 40%. Den postoperativa morbiditeten och även sen komplikationsfrekvensen var hög. Endast var femte patient var utan komplikationer. Frekventa sena komplikationer var urologiska problem, smärta och fistlar. Patienter opererade för lokalrecidiv hade mer problem. Under den första hälften av studieperioden opererades mer patienter med lokalrecidiv för att under andra delen dominerades av primärt avancerad rektalcancerpatienter. Detta avspeglar införandet av preoperativ strålbehandling och TME-teknik vilket resulterade i en markant minskning av lokalrecidiv.

Livskvalitet efter kirurgi av lokalt avancerad rektalcancer

Den extensiva kirurgin med dess komplikationer ger ökad överlevnad men också påverkan på livskvalitet. I det fjärde delarbete utfördes en livskvalitetsmätning på de patienter som opererats för lokalt avancerad primär rektalcancer eller recidiv av rektalcancer på Karolinska Universitetssjukhuset

1991–2003 som levde år 2005.⁵ EORTCs validerade generella livskvalitet-frågeformulär QLQ-C30 och den kolorektala modulen QLQ-CR38 besvarades av 43 av 47 tumörfria patienter. Resultaten jämfördes med en grupp patienter som opererats för primärt operabel rektalcancer matchade från Stockholmspopulationen via kolorektalregistret samt med en referensgrupp svensk normalbefolkning. Global livskvalitet, roll-, fysisk- och social funktion var lägre hos patienterna efter operation av avancerad rektalcancer. De uppgav även mer symptom av smärta och trötthet. Detta är viktigt att informera och förmedla till patienter och anhöriga inför kirurgi och även för att kunna planera adekvat postoperativt support.

Sammanfattningsvis, kan patienter som drabbats av lokalt avancerad rektalcancer och lokalrecidiv botas, men det krävs ett multidisciplinärt omhändertagande med en omfattande och väl genomförd utredning följt av preoperativ radiochemobehandling och därefter extensiv en bloc radikal kirurgi och slutligen eventuell efterföljande adjuvantbehandling. Detta är en krävande behandling för dessa patienter som påverkar deras livskvalitet. Behandlingens möjligheter till bot bör vägas mot komplikationsrisken i varje enskilt fall i samband med MDT-diskussioner. Patienter med lokalt avancerad rektalcancer samt recidiv bör regionaliseras till specialiserade centra som har väl fungerande multidisciplinära vårdprogram samt erfarenheter av dessa patienter.

Referenser:

1. Studie I. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. **Preoperative tumour staging with multidisciplinary team assessment improves outcome in locally advanced primary rectal cancer.** *Submitted EJSO*
2. Studie II. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. **A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer.** *Ann Surg Oncol 2007;14(2): 447-54*
3. Holm T, Cedermark B, Rutqvist LE. **Local recurrence of rectal adenocarcinoma after 'curative' surgery with and without preoperative radiotherapy.** *Br J Surg 1994; 81: 452-5.*
4. Studie III. Palmer G, Martling A, Blomqvist L, Cedermark B, Holm T. **Outcome after the introduction of a multimodality treatment program for locally advanced rectal cancer.** *Eur J Sur Oncol 2005;31(7): 727-34*
5. Studie IV. Palmer G, Martling A, Lagergren P, Cedermark B, Holm T. **Quality of life after potentially curative treatment for locally advanced rectal cancer.** *Ann Surg Oncol: 2008;15(11):3109-3117*

Tabell 1. Resultat efter operation av 165 patienter utan metastas vid operationen.

	Totalt n=165	Grupp 1 n=44	Grupp 2 n=44	Grupp 3 n=77	p-värde
Kvarvarande tumör i pelvis (R2)	96 (58)	16 (36)	24 (55)	56 (73)	<0.001
Lokal recidiv (efter R0 och R1 resektion)	13 (8)	3 (7)	4 (9)	6 (8)	0.286
Ingen kvarvarande tumör i pelvis vid uppföljningens slut	56 (34)	25 (57)	16 (36)	15 (19)	<0.001
Fjärrmetastas	74 (45)	23 (52)	19 (43)	32 (42)	0.362
Död i rektalcancer	91 (55)	22 (50)	20 (45)	49 (64)	0.002
Död oavsett orsak	120 (73)	31 (70)	25 (57)	64 (83)	<0.001

Värden i parentes är procent.

Tabell 2. Jämförelse med data från studie av 156 lokalrecidiv 1980–1991 och 141 lokalrecidiv 1995–2005.

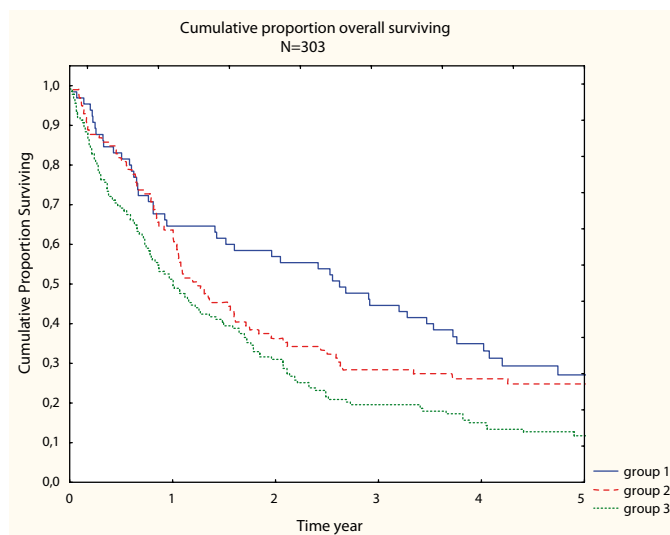
År	1980–1991	1995–2005
Totalt "kurativt" opererade	684	2318
Preoperative strålbehandling	337 (49)	1257 (55)
Lokal recidiv	156 (23)	141 (6)
Medelålder vid primär kirurgi	65	71
Opererade för recidiv	72 (46)	57(40)
Endast radiokemobehandling	44 (28)	48 (34)
Symptomatisk behandling	40 (26)	36 (26)
5-års överlevnad totalt	4 %	9 %
Kirurgi		
Kurativ	12/72 (17)	25/57 (44)
5-års överlevnad efter kurativ kirurgi	42 %	57 %
Re-recidiv	4/12 (33)	5/25 (20)

Värden i parentes är procent.

Figur 1. En bloc resektion av rectum, prostata och blåsa.



Figur 2. Estimerad total överlevnad i relation till preoperativ behandling av patienter med lokalt avancerad primär rektalcancer. Grupp 1 adekvat utredning och MDT. Grupp 2 adekvat utredning, ej MDT. Grupp 3 ej adekvat utredning.



Antal personer i risk vid 1–5 år

Grupp 1	65	45	35	29	19	11
Grupp 2	99	56	34	28	23	19
Grupp 3	139	72	43	29	17	11

P=0.003

Figur 3. Estimerad överlevnad efter operationsutfall hos patienter opererade för lokal recidiv.

