

Hormoner, muskler och onkologiskt utfall hos män med rektalcancer

Titel: Hormones, muscles and oncological outcomes in men with rectal cancer.

Länk: https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/46859/Thesis_John_Tapper.pdf?sequence=8&isAllowed=y

Handledare: Christian Buchli, MD, Ph.D., Karolinska Institutet, Department of Molecular Medicine and Surgery.

Biträdande handledare: Anna Martling, Professor, MD, Karolinska Institutet, Department of Molecular Medicine and Surgery.

Lennart Blomqvist, Professor, MD, Karolinska Institutet, Department of Molecular Medicine and Surgery.

Stefan Arver, Associate professor, MD, Karolinska Institutet, Department of Medicine/Huddinge.

Opponent: Geerard Beets, Professor, MD, The Netherlands Cancer Institute, Department of Surgery.

Bakgrund

Behandling av rektalcancer i Sverige har utvecklats och förfinats i flera steg. En milstolpe var införandet av Total Mesorectal Excision (TME) under 80-talet. I och med TME ökade andelen radikala operationer från 60–70 % till 90–95 %. TME innebär att kirurgen, med skarp teknik under visuell kontroll, följer embryonala plan och inkluderar lymfatisk vävnad. Preparatet tas ut i sin helhet, *en bloc*. TME innebär lägre risk för blödningar och nervskador jämfört med föregående teknik.

Ett något tidigare paradigmskifte var introduktionen av strålbehandling i behandlingen av rektalcancer. Strålbehandling reducerar tumörvolymen och medför en större chans för radikal excision. Strålbehandling minskar i sig risken för lokala recidiv med ca 50 % och kan ge komplett remission i vissa fall.

Det förbättrade behandlingen för rektalcancer har minskat morbiditet och mortalitet i rektalcancer och i Sverige idag är frekvensen av lokalrecidiv lägre än 5 %. Strålbehandlingens inverkan på lokalrecidiv har medfört att en stor andel av rektalcancerfallen behandlas multimodalt, med både kirurgi och strålning.

Strålbehandling innebär vinster vad det gäller lokala recidiv men medför biverkningar. Hos män kan strålningen skada testiklarnas testosteronproducerande Leydigceller. En signifikant och permanent sänkning av testosteronproduktionen resulterar i hypogonadism och kan ge långtgående psykiska och fysiologiska effekter samt sänkt livskvalitet. Den multimodala behandlingen för rektalcancer kan medföra nervskador och påverkad mikrocirkulation som ger likande symtom som hypogonadism, framförallt minskad frekvens av morgonerektioner och erektil dysfunktion. Detta kan försvåra upptäckt och diagnos av hypogonadism i denna grupp. Hypogonadism har en negativ påverkan på muskelmassa, och testosteron (T) har ett dosberoende förhållande till muskelmassa i extremiteterna. Detta har inte studerats i detalj på bukmuskelatur, som finns tillgänglig att analysera på DT-undersökningar som görs vid behandling och uppföljning av rektalcancer. En metod att påvisa hypogonadism hos män behandlade för rektalcancer, utan att förlita sig på sexuella symptom eller på subjektiva data, skulle kunna vara av värde.

Avhandlingens syfte

Det övergripande syftet med avhandlingen var att utvärdera effekten av strålbehandling på testiklarnas endokrina funktion och möjliga biverkningar det kan innebära hos män behandlade för rektalcancer. Motivet var att optimera patientinformation, behandling och livskvalitet på sikt.

Delstudie 1, testosteron och muskelmassa i buken

I delstudie 1 analyserades testosteronkänsligheten i buk- och bäckenmuskelatur hos friska män. I litteraturen finns flertalet studier som belägger dosberoende mellan testosteron och muskelmassa i extremiteterna men inte specifikt för bäckenet eller ländryggen. Primärt utfall var förändring *psaos major* (PM) i nivå med tredje lumbalkotan (L3). Sekundära muskelmått var paraspinala muskler, bukväggens muskler och total muskelmassa vid L3 samt *m. obturatorius*, *m. ischiocavernosus* och ett tvärsnitt av bäckenbottemusklerna nedom symfyssen.

Rektalcancer i Sverige

- Drabbar drygt 2100 personer/år, ökande antal fall med ökande befolkning.
- Åldersstandardiserad incidens 26 män per 100 000 (17 kvinnor per 100'), stabil nivå.
- Mortalitet stabilt senaste decenniet, 5-årsöverlevnad 70+ %.
- Riskfaktorer inbegriper ökande åder, rökning, högt BMI, alkohol och kost innehållande processat kött.
- Ulcerös kolit är en riskfaktor.
- Ärftliga syndrom anses ligga bakom ca 5 % av de sammanlagda fallen av kolorektalcancer.
- Definitionsmässigt klassas adenocarcinom i de distala 15 cm av tarmen som rektalcancer, oavsett faktisk storlek på rektum.
- Behandling av rektalcancer är kirurgisk men inbegriper ofta strålbehandling.

Delstudien genomfördes i samarbete med Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, Boston, USA, och använde data från en tidigare RCT. Delstudien är en "proof-of-concept"-studie. Friska män inkluderas mellan 2005–2010. Den endogena produktionen av T inhiberades och männen randomiserades till fyra olika styrkor av testosteronsubstitution som gick från sub- till suprafysiologiska doser (50, 125, 300 och 600 mg testosteronenantat/vecka). Muskelareor uppmättes på axiella snitt från MR-undersökningar gjorda vid studiestart och efter 20 veckor. Av 139 randomiserade i originalstudien hade 76 män kompletta MR-undersökningar. Förändringen i muskelmassa sattes i relation till förändringen i T samt i fritt testosteron (fT) i serum.

Generellt fann studien höggradigt signifikanta, dosberoende, samband mellan förändring i T och i muskelarea. För *m. ischiocavernosus* var sambandet på gränsen till signifikant men muskeln hade den största areaökningen vid 600 mg substitution, 22%. För PM verkar den subfysiologiska dosen av testosteronsubstitution innebära en minskad muskelmassa vilket inte påvisats avseende extremiteterna. Detta skulle kunna innebära att bålstabilitet kan bli negativt påverkad vid testosteronnivåer som man normalt bedömer inte ha någon degenerativ muskelpåverkan.

Sexuell funktion och välbefinnande hos män diagnostiserade med rektalcancer

Denna kohortstudie, ett samarbete mellan Karolinska universitetssjukhuset, Ersta sjukhus, Danderyds sjukhus och S:t Görans sjukhus, utgjorde grunden för delstudier 2-4.

Kohorten inkluderade 178 män med rektal- eller prostatacancer (115 resp. 63) och dessa delades upp mellan strålade och ostrålade (kontroll). Primärt utfallsmått var förändring i testosteronnivå. Sekundära var förändringar i fT, luteiniserande hormon (LH) som reglerar T och muskelarea vid L3. Män med prostatacancer planerade för kirurgisk behandling inkluderades i kontrollgruppen p.g.a. hög frekvens av strålbehandling hos rektalcancerpatienterna. Studiedeltagarna lämnade hormonprover vid studiens start, de strålade efter strålbehandling, samt vid ett- och tvåårsuppföljningen. 163 var med vid studiens start, 77 analyserades efter erhållen strålbehandling och 95 fullföljde hela studien.

Delstudie 2 analyserade longitudinell förändring av hormonnivåer och fann att medelnivåerna av T och fT initialt påverkades negativt men återhämtade sig inom två år. Dock så kvarstod en förhöjning av LH, som styr testosteronproduktionen, vilket tyder på att testiklarna inte var helt återhämtade utan krävde en högre stimulus. Hos en del individer fanns kvarstående hypogonadism två år efter strålbehandling. Det fanns en relation mellan förhöjda LH-nivåer vid ettårsuppföljningen och senare cancerrecidiv.

I **Delstudie 3** sågs en association mellan den akuta minskningen av T direkt efter strålbehandling och svåra postoperativa komplikationer (Clavien-Dindo grad 3 eller mer, oddskvot 1.18 per mmol/L minskat testosteron). Riskökningen var justerad för andra kända riskfaktorer för postoperativa komplikationer

Delstudie 4 analyserade förhållandet mellan förändringen av T och muskelarea mätt med DT eller MR. I detta material med äldre män drabbade av rektalcancer återfanns ett dosberoende samband mellan androgener och muskulatur, vilket kompletterar resultaten i delstudie 1. Analys av muskelarea vid ettårsuppföljning i relation till senare onkologiskt utfall påvisade ett signifikant samband mellan sjunkande muskelarea och metastassjukdom.

Sammanfattning

Testiklarnas endokrina funktion påverkas av strålbehandling ordinerad för rektalcancer. Effekten innebär negativa konsekvenser på kort och lång sikt. Detta ger att testiklarna bör behandlas som riskorgan vid strålning. Hypogonadism till följd av strålbehandling kan hålla i sig efter två år på individnivå och som grupp uppvisar rektalcancerpatienter som strålats förhöjda nivåer av LH vilket påvisar att den hormonella balansen i kroppen är störd, något som har visats i andra studier innebära en risk för ytterligare morbiditet. Sänkta testosteronnivåer innebär en risk för minskad muskelmassa vilket kan påverka individen negativt. Genom att mäta muskelarea på befintliga DT-undersökningar som gjorts i ordinarie uppföljning av rektalcancerpatienter skulle man kunna få stöd i diagnostiserandet av hypogonadism. En akut minskad testosteronnivå efter strålbehandling verkar vara en riskfaktor för svåra postoperativa komplikationer, detta bör följas upp i dedikerade studier. Eventuellt skulle denna riskfaktor kunna förebyggas med T substitution. Minskad muskelmassa första året efter behandling av rektalcancer kan vara ett paramalignt symptom kopplad till mikrometastaser och i så fall kan bedömning av muskelarea på rutinmässiga DT ge stöd i val av fortsatt behandlingsregim.

John Tapper

Molekylär medicin och kirurgi, MMK Kolorektalkirurgi
Karolinska Institutet

Delstudier

- I. **Muscles of the trunk and pelvis are responsive to testosterone administration: data from testosterone dose-response study in young healthy men**
John Tapper, Stefan Arver, Karol M. Pencina, Anna Martling, Lennart Blomqvist, Christian Buchli, Zhuoying Li, Thiago Gagliano-Juca, Thomas G. Travison, Grace Huang, Thomas W. Storer, Shalender Bhasin, Shehzad Basaria
Andrology 6:64-73, 2018
- II. **Long-term effects on testicular function and oncological outcome after preoperative radiotherapy in rectal cancer – a prospective cohort study**
John Tapper, Stefan Arver, Torbjörn Holm, Matteo Bottai, Mikael Machado, Ravi Jasuja, Anna Martling, Christian Buchli
(Manuskript)
- III. **Acute primary testicular failure due to radiotherapy increases risk of severe postoperative adverse events in rectal cancer patients**
John Tapper, Stefan Arver, Torbjörn Holm, Matteo Bottai, Mikael Machado, Ravi Jasuja, Anna Martling, Christian Buchli
European Journal of Surgical Oncology. 2020;46(1):98-104
- IV. **Body Composition changes and oncological outcome in men treated for rectal cancer**
John Tapper, Stefan Arver, Torbjörn Holm, Matteo Bottai, Josefín Segelman, Ravi Jasuja, Anna Martling, Lennart K Blomqvist, Christian Buchli
(Manuskript)