

# Cancer och återställande kirurgi vid inflammatorisk tarmsjukdom

**Titel:** Cancer and reconstructive surgery in Inflammatory bowel disease.

**Länk:** <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1367420/FULLTEXT01.pdf>

**Huvudhandledare:** Pär Myrelid, Docent, Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper (BKV), Medicinska fakulteten. Överläkare i Linköpings universitetssjukhus.

**Biträdande handledare:** Johan D Söderholm, Professor, Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper (BKV), Medicinska fakulteten, Linköping. Roland E Andersson, Professor, Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper (BKV), Medicinska fakulteten, Linköping, Överläkare, avdelning kirurgi, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping. Kalle Landerholm, PhD, Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper (BKV), Medicinska fakulteten, Linköping. Överläkare, avdelning kirurgi, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping.

**Opponent:** Yves Panis, Professor avdelning kirurgi, Beaujon Sjukhuset, Universitetssjukhuset Paris, Norr Dahl av Seine Clichy, Frankrike.

## Bakgrund

En tredjedel av patienter med Ulcerös kolit (UC) behöver genomgå subtotal kolektomi med ileostomi på grund av akut inflammation, otillräcklig effekt av medicinsk behandling eller utveckling av dysplasi eller cancer i kolon<sup>(1)</sup>. För patienter med önskan att bli av med sin stomi och återställa tarmens kontinuitet finns två typ huvudsakliga former av återställande operationer, ileo-rektal anastomos (IRA) eller bäckenreservoar (BR)<sup>(2)</sup>.

IRA är en ganska enkel operation då ingen bäckendissektion behövs och följaktligen mindre blödning och kortare operations-tid men många kirurger avstår från IRA på grund av den ökade cancerrisken i den kvarvarande ändtarmsslemhinnan. Dock finns det relativt lite forskning om hur stor denna risk verkligen är<sup>(3)</sup>. Utöver cancerrisken finns det även en risk för proktit vilken fordrar medicinsk behandling och kan försämra livskvaliteten på grund av återkommande buksmärter, täta träningar, diarréer och blödning. Både cancer och proktit innebär med stor sannolikhet failure av patientens IRA. Enligt tidigare forskning kommer en stor andel av UC-patienter som rekonstruerats med IRA behöva kompletterande proktoctomi på grund av symptom från ändtarmen<sup>(4)</sup>. Vad som händer för dessa patienter är ytterligare en fråga utan svar i nuläget.

## Avhandlingens utformning och syfte

Vi önskade utvärdera IRA i jämförelse med BR som operationsval för UC-patienter ur flera aspekter: Cancerrisk och riskfaktorer (delstudie I och IV), anorektal funktion och endoskopisk/mikroskopisk inflammation (delstudie III), och överlevnaden för en BR sekundärt till IRA i jämförelse med primär BR (delstudie II)

## Delstudie I

**Syfte:** Vi utförde en nationell kohortstudie för att utvärdera risken för att utveckla rektalcancer hos patienter med ulcerös kolit efter subtotal kolektomi och som behållit sin ileostomi men med en kvarvarande urkopplad rektum (UR) eller som rekonstruerats med IRA eller BR.

**Metod:** 5886 UC-patienter som genomgått subtotal kolektomi identifierades från det svenska Patientregistret mellan 1964–2010. Bland dessa patienter identifierade vi sedan de som fått rektalcancerdiagnos i det nationella cancerregistret. Risken för rektalcancer mellan de tre olika kohorterna matchades mot den allmänna befolkningen och jämfördes via standardiserade incidenskvots-analyser. Med hjälp av multivariat analys beräknades hazardkvot (HR) med 95 % konfidensintervall för riskfaktorer för att utveckla rektalcancer.

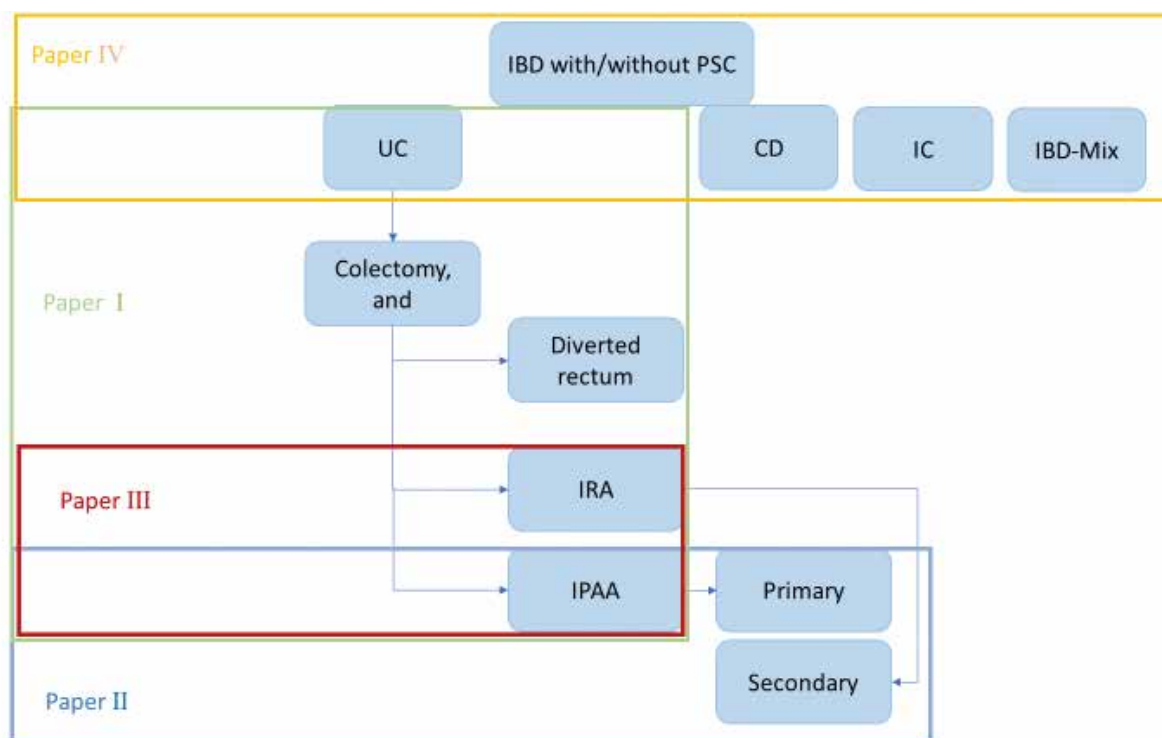
**Resultat:** Rektalcancer diagnostiserades i 20 av 1112 patienter (1.8 %) som opererats med IRA, 1 av 1796 patienter (0.06 %) som opererats med BR och 25 av 4358 patienter (0.6 %) som behållit sin ileostomi men med en kvarvarande urkopplad rektum (UR). Standardiserade incidenskvot för rektalcancer var 8,7 för IRA-patienter, 0,4 för BR-patienter och 3,8 hos patienter med kvarvarande urkopplad rektum. Riskfaktorer för rektalcancer var en associerade primär sklerosande kolangit (PSC) hos IRA-patienter (HR 6.12, CI: 2.33–16.03) och tidigare cellförändring och/eller koloncancer innan kolektomin hos UR-patienter (HR 3.67, CI: 1.01–13.37).

**Slutsats:** UC-patienter rekonstruerade med IRA har trots en 8,7 gånger förhöjd relativ risk en ganska låg absolut risk att utveckla cancer med undantag av de med en associerade PSC-diagnos. Dessa patienter bör erbjudas en kompletterande proktoctomi efter en kolektomi eller möjligen en BR som rekonstruktion.

## Delstudie II

**Syfte:** Att hos UC-patienter jämföra överlevnad av en BR som första rekonstruktion efter en kolektomi med en BR som anlagts efter att patienten tidigare rekonstruerats med IRA (sekundär BR).

**Metod:** Från samma kohort av patienter som i delstudie I beräknades överlevnad av primär rekonstruktion med BR och de BR som konstruerades efter en initial rekonstruktion med IRA.



**Figur 1:** Kohort inkluderades i delstudier (I, II och IV) och identifierades från det svenska nationella patientregistret förutom delstudie III som utfördes från Linköpings universitetssjukhus lokalregister.

**Resultat:** 1720 BR anlades primärt och 76 sekundärt efter en IRA utan demografiska skillnader mellan grupperna. Failure av reservoaren rapporterades hos 103 (6.0%) av de primära BR och hos 6 (8%) av de sekundära BR ( $p=0.38$  log-rank). Tioårsöverlevnaden var 94% (95% CI 93-96) för den primära BR och 92% (81-97) för den sekundära BR.

**Slutsats:** Ingen skillnad föreligger i överlevnad av själva rekonstruktionen om BR anlades primärt eller sekundärt efter att initialt haft en IRA hos UC-patienter. Dock kunde vi inte utforska orsaker till failure eller skillnader i livskvalitet mellan de två grupperna.

### Delstudie III

**Syfte:** Att undersöka den anorektala funktionen och livskvaliteteten hos UC-patienter som rekonstruerats med antingen IRA eller BR och förekomst av endoskopisk och mikroskopisk inflammation i ändtarm och reservoar och dess möjliga påverkan av tarmfunktionen.

**Metod:** På Linköpings universitetssjukhus rekonstruerades 143 UC-patienter efter subtotal kolektomi med antingen IRA eller BR mellan åren 1992 och 2006. De som samtyckte fick utvärdera den anorektala funktion via en enkät enligt Öresland score. Deras livskvalitet utvärderades via enkäter enligt SF-36 och Short Health Scale. Inom tre veckor från enkätsvaren undersöktes de via endoskopi med biopsier. En möjlig koppling mellan anorektal funktion och livskvalitet på ena sidan och makro/mikroskopisk inflammation på andra sidan utvärderades via Kendall korrelation för patienter med IRA och BR.

**Resultat:** Trettioåtta patienter med IRA och 39 med BR deltog. Analyserna påvisade inga demografiska skillnader, vilket även gäller förekomsten av makroskopisk och mikroskopisk inflammation och livskvalitetsskillnader mellan grupper. Anorektal funktion var bättre hos gruppen som rekonstruerats med IRA (median 3, IQR 2–5) jämfört med BR grupp (median 10, IQR 5–15,  $p<0.001$ ). Tretton IRA-patienter rapporterade trängningar till brådskande tarmtömning jämfört med sex BR-patienter ( $p=0.057$ ). Det fanns en korrelation mellan värre makroskopisk inflammation och sämre anorektal funktion, men detta bara hos gruppen med BR (Kendall tau: 0.28,  $p=0.006$ ).

**Slutsats:** Den anorektala funktionen var bättre hos patienter med IRA jämfört med hos dem med BR, dock med undantag av trängningar till brådskande tarmtömning. Patienter med BR och aktiv inflammation vid endoskopi uppvisade sämre anorektal funktion.

### Delstudie IV

**Syfte:** Att undersöka PSC som riskfaktor till kolorektal cancer hos patienter med IBD.

**Metod:** En kohort av IBD-patienter med och utan en samtidig PSC-diagnos identifierades från det svenska patientregistret mellan 1964–2010 och jämfördes med fem matchade kontroller per patient. Därefter skattades risken för att utveckla en primär kolorektal cancer, riskfaktorer, tumörlokalisering samt risken för synkrona cancertumörer via överlevnads- och multivariat-analyser.

## "IRA är ett säkert val hos utvalda patienter med UC som med stor sannolikhet erhåller en god anorektal funktion."

**Resultat:** Utifrån 127 578 IBD-patienter beräknades hazardkvoten (HR) att utveckla kolorektal cancer (CRC) till 1,69 (CI 1,60–1,78,  $p < 0,001$ ). Riskfaktorer för CRC hos IBD-patienter med PSC-diagnos jämfördes med dem utan: ålder vid IBD-diagnos  $\leq 20$ : HR 5,34 (CI 3,28–8,67,  $p < 0,001$ ), UC, IBD-Mix subdiagnos, HR 2,8 (CI 1,94–2,45;  $p < 0,001$ ).

PSC+ patienter får 8–12 gånger mer högersidiga primärcancer jämfördes med matchade kontroller. Risken av synkrona cancrar var 4,5% i PSC+, 2,6% i PSC- och 1,6% i kontroller ( $p < 0,001$ ).

**Slutsats:** Yngre patienter och IBD-Mix patienter med samtidig PSC-diagnos uppvisade den största risken att utveckla kolon- eller rektalcancer. Dessutom har IBD-patienter med PSC en ökad risk att utveckla högersidiga primära cancrar samt synkrona kolorektala cancrar.

### Sammanfattning

De viktigaste fynden i avhandlingen är:

- IRA är ett säkert val hos utvalda patienter med UC som med stor sannolikhet erhåller en god anorektal funktion. Den kumulativa risken för rektalcancer hos IRA-patienter är 1,6% och 5,6% efter 10 och 20 års uppföljning.
- IRA- och BR-patienter är lika utsatta för inflammation i ändtarmen/reservoaren, med fördel av effektiv lokal antiinflammatorisk hos IRA patienter
- I fall av IRA failure kan en sekundär BR rekonstrueras utan tecken till förhöjd failure risk.
- UC-patienter som kolektomerats och som har en samtidig PSC-diagnos, som tidigare uppvisat cellförändringar eller haft en kolorektal cancerdiagnos är ej lämpliga för rekonstruktion med IRA utan i dessa fall bör en BR ses som den rekommenderade rekonstruktionsmetoden.

### Delstudier:

- I Risk of Rectal Cancer After Colectomy for Patients with Ulcerative Colitis: A National Cohort Study. Abdalla M, Landerholm K, Andersson P, Andersson RE, Myrelid P. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(7):1055-1060.e2.
- II Survival of ileal pouch anal anastomosis constructed after colectomy or secondary to a previous ileorectal anastomosis in ulcerative colitis patients: a population-based cohort study. Landerholm K, Abdalla M, Myrelid P, Andersson RE. Scand J Gastroenterol. 2017;52(5):531-535.
- III Anorectal Function After Ileo-Rectal Anastomosis Is Better than Pelvic Pouch in Selected Ulcerative Colitis Patients. Abdalla, M., Norblad, R., Olsson, M. et al. Dig Dis Sci 65, 250–259 (2020).
- IV Impact of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis on colorectal cancer. A national cohort study (Manuscript) Maie A. Abdalla, Kalle Landerholm, Roland E. Andersson, Pär Myrelid.

### Maie Abdalla

Ålder: 38 år

M.D., PhD

Disputerade den 19 december 2020 med avhandlingen *Cancer och reconstructive surgery in inflammatory bowel disease* på Linköpings universitetssjukhus.



### Maie Abdalla

M.D., PhD

Linköpings universitet,

Institutionen för klinisk och experimentell medicin,

Avdelningen för Kirurgi, Ortopedi och Onkologi.

Linköpings universitet, Medicinska fakulteten.

### Referenser:

1. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. Dig Dis Sci. 1993;38(6):1137-46.
2. Andersson P, Soderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. Dig Dis. 2009;27(3):335-40.
3. Baker WN, Glass RE, Ritchie JK, Aylett SO. Cancer of the rectum following colectomy and ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. Br J Surg. 1978;65(12):862-8.
4. Uzzan M, Cosnes J, Amiot A, Gornet JM, Seksik P, Cotte E, et al. Long-term Follow-up After Ileorectal Anastomosis for Ulcerative Colitis: A GETAID/GETAID Chirurgie Multicenter Retrospective Cohort of 343 Patients. Ann Surg. 2017;266(6):1029-34.