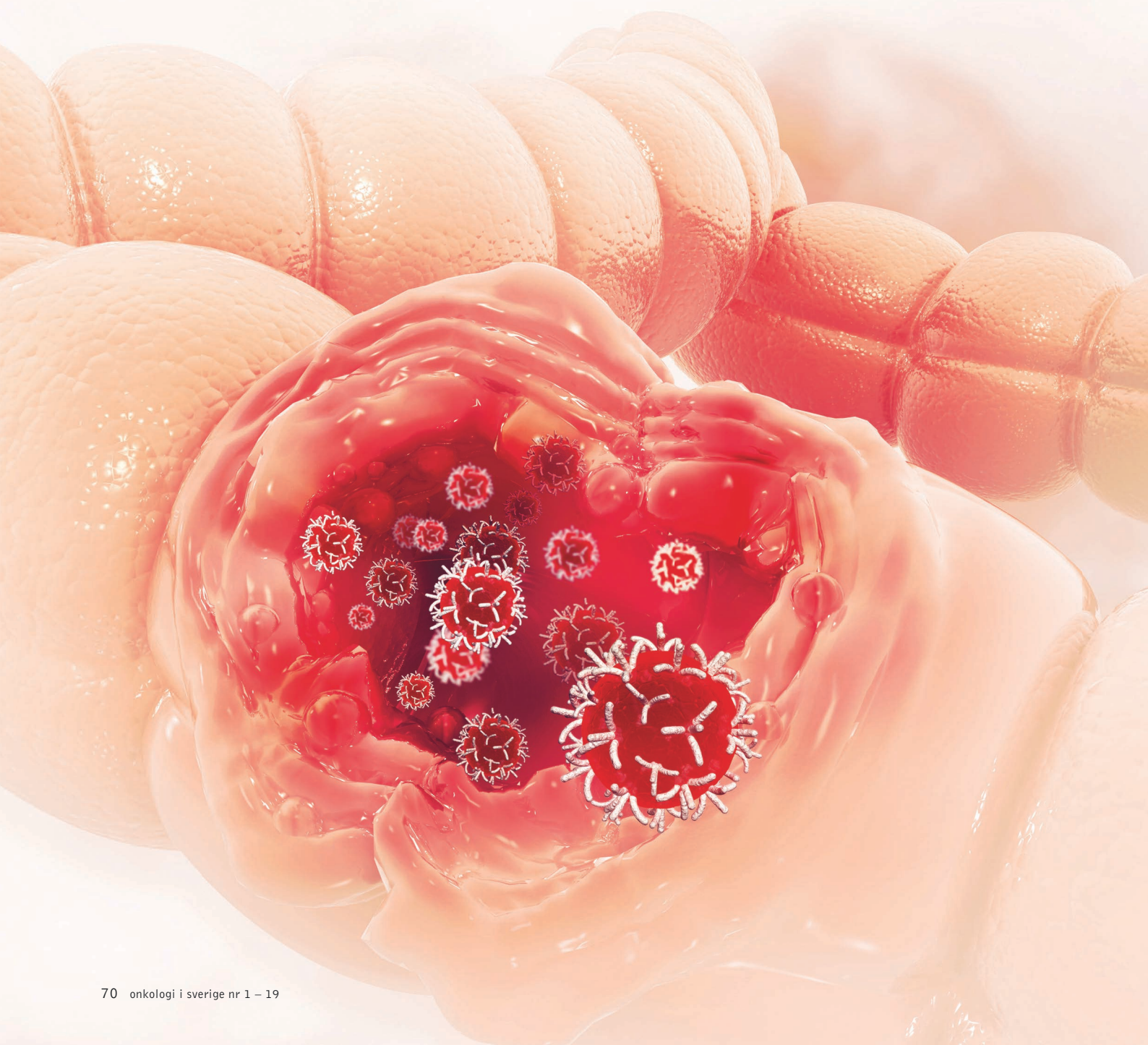




# Minskad recidivrisk efter modern



Recidivrisken i Sverige är mindre än de risker som presenteras i vårdprogrammet. Den absoluta vinsten av cytostatika är således mindre och stora patientgrupper behöver sannolikt mindre intensiv – eller ingen – cytostatika efter radikal operation för koloncancer. Det skriver ST-läkaren i kirurgi vid Gävle sjukhus, **Erik Osterman**, i en sammanfattning av en studie<sup>1</sup> som genomfördes då dagens vårdprogram saknar aktuella siffror för recidivrisken efter kirurgi.

# KOLONCANCERKIRURGI

**R**isken för recidiv efter kirurgi för koloncancer har minskat de senaste decennierna tack vare bland annat introduktionen av adjuvant behandling samt förbättrade protokoll för denna.<sup>2-4</sup> Även den kirurgiska tekniken har förbättrats och förändrats, till exempel har introduktionen av mesokolisk excision och centrala kärligatur medfört bättre onkologiska resultat samt mer precis diagnostik då ett bättre preparat når patologen.<sup>5</sup> Kvalitetssäkringsprogram och bättre pre- och postoperativ vård har också bidragit till den minskade risken.<sup>6,7</sup>

Den relativa nyttan av adjuvant behandling kvarstår, men den sjunkande recidivrisken medför att den absoluta nyttan minskar. För att kunna avgöra vilka patienter som gagnas av adjuvant behandling behöver alltså recidivrisken fortlöpande undersökas. Svenska och internationella behandlingsriktlinjer baserar sig vanligen på äldre studier där patienterna inkluderats i början av 2000-talet då recidivrisken var högre.<sup>4,8,9</sup> I det svenska vårdprogrammet anges recidivrisken i stadium II vara mellan 10 och 30 procent och i stadium III 35 – 70 procent, men siffrorna är osäkra.<sup>9</sup> En indelning baserad på riskfaktorer görs inom varje stadium för att försöka stratifiera ytterligare, dessa presenteras i tabell 1.

Syftet med studien var således att bidra med en uppdaterad bild av recidivrisken efter radikal operation för koloncancer. Som utfall valdes femårsrisken för recidiv i stadium I-III baserat på TNM och de riskfaktorer för recidiv som presenteras i de svenska behand-

Riskfaktorer för recidiv
Akut kirurgi
pT4
pN2
<12 undersökta lymfkörtlar
Lågt differentierad cancer
Kärl eller perineural invasion
MSI (saknas i registret)
CEA (saknas i registret)

Tabell 1: Riskfaktorer för recidiv

Alla patienter diagnostiserade med koloncancer i stadium I-III mellan 2007 och 2012 inkluderades (16 659 patienter). Av dessa hade 14 325 patienter opererats radikalt utan neoadjuvant terapi och överlevt 30 dagar efter kirurgin, dessa patienter analyserades vidare.

Data klassificerades och beräknades enligt registrets variabelbeskrivning. Som utfall valdes överlevnad (total), recidiv (lokalt eller fjärr) samt tid till recidiv från operation (TTR).

Patienterna delades in baserat på stadium och antalet riskfaktorer (0, 1 och 2 eller flera). Femårsrisken för recidiv

**”Den relativa nyttan av adjuvant behandling kvarstår, men den sjunkande recidivrisken medför att den absoluta nyttan minskar. För att kunna avgöra vilka patienter som gagnas av adjuvant behandling behöver alltså recidivrisken fortlöpande undersökas.”**



lingsriktlinjerna. Sekundärt syfte var att validera de riskfaktorer som används kliniskt, men som inte nödvändigtvis ingår i riktlinjerna.

#### METOD SOM VALDES

Studien godkändes av Uppsala universitets etikkommitté, dnr 2013/093/1 samt registergruppen för Svenska Kolloraltcancerregistret från vilket patientmaterialet kom.

beräknades för varje grupp och ytterligare gruppering gjordes baserat på om patienterna fått cytostatika eller ej. Ojusterad och justerade Cox-regressioner beräknades för att ge hazardkvoter för potentiella riskfaktorer med recidiv och överlevnad som utfall. Data analyserades i SPSS Statistics version 24.0 (IBM Corp), korrelationer där  $p < 0,05$  bedömdes som statistiskt signifikanta.

Alla							
Stadie	RF a	Utan adjuvant				Med adjuvant	
		N	5å RR	N	5å RR	N	5å RR
I	0	1342	5%	1330	5%	12	38%
	1	891	5%	874	5%	17	19%
	≥2	118	5%	109	6%	9	0%
II	0	2862	9%	2743	9%	119	13%
	1	2147	11%	1836	11%	311	13%
	≥2	1146	22%	835	22%	311	23%
III	0	1075	17%	410	22%	665	14%
	1	1574	26%	627	29%	947	24%
	≥2	2563	44%	987	45%	1576	44%
<b>Stadie II (pN0)</b>							
pT3	0	2862	9%	2743	9%	119	13%
	1	1834	11%	1641	10%	193	12%
	≥2	637	19%	533	19%	104	15%
pT4	0	313	16%	195	15%	118	16%
	1	302	24%	190	24%	112	25%
	≥2	207	31%	112	31%	95	32%
<b>Stadie III (pN1)</b>							
pT1-3	0	1075	17%	410	22%	665	14%
	1	1020	22%	456	24%	564	21%
	≥2	557	27%	282	31%	275	24%
pT4	0	172	31%	65	35%	107	28%
	1	236	34%	101	36%	135	33%
	≥2	254	49%	103	52%	151	47%
<b>Stadie III (pN2)</b>							
pT1-3	0	382	34%	106	44%	276	30%
	1	466	38%	156	44%	310	35%
	≥2	495	55%	171	59%	324	54%
pT4	0	63	50%	15	52%	48	50%
	1	166	46%	42	41%	124	47%
	≥2	326	64%	117	58%	209	66%

Tabell 2: 5 års recidivrisk (RR) uppdelat på stadium och riskfaktorer. Riskfaktorer för recidiv enl. tabell 1. RF = Riskfaktor(-er). 5å RR = 5 års recidivrisk

### SÅ BLEV RESULTATET

Kohortens medelålder var 74 år och medianuppföljningen var 77 månader för patienter utan recidiv eller död. Recidiv sågs hos 16 procent av patienterna och lokala recidiv sågs hos fyra procent av patienterna.

Recidivrisken inom fem år var 5 procent i stadium I, 12 procent i stadium II och 33 procent i stadium III, men inom stadierna fanns en stor heterogenitet. Risken för återfall presenteras i tabell 2 uppdelad efter stadium, antal riskfaktorer och om adjuvant behandling givits eller ej. I tabell 2 presenteras också hur många patienter

som ingick i varje grupp. I stadium II där T3-subklassificering kunde ske var recidivrisken 9 procent bland de med T3ab mot 12 procent hos de med T3cd. Ingen skillnad i recidivfrekvens sågs i stadium II om patienterna fick cytostatika, däremot fanns en skillnad i stadium III.

I Cox-regressionen korrelerade följande faktorer med ökad recidivrisk: manligt kön, akut kirurgi, perifer kärligatur, hög pT- och pN-klassifikation, kärl- och perineural invasion samt postoperativa komplikationer. Patienter med tumör på höger sida hade lägre recidivrisk i stadium II men ej i sta-

dium III. Adjuvant behandling korrelerade med en minskad recidivrisk. Justerade hasardkvoter presenteras i tabell 3.

Utöver alla de ovan nämnda riskfaktorerna för recidiv korrelerade även lågt antal undersökta körtlar, fler positiva körtlar, hög ålder, lågt BMI och hög ASA-klass med mortalitet i justerade Cox-regressioner. Bättre överlevnad sågs hos patienter där man utrett tumörutbredning före operation, där den longitudinella resektionsmarginalen var mellan 50 och 90 mm och som fick adjuvant cytostatika.

		TTR	95% CI		
		HK a	Nedre	Övre	p
<b>Kön</b>	<b>Man</b>	1,0	(Ref)		
	<b>Kvinna</b>	0,9	0,8	0,9	0,000
<b>Operationstyp</b>	<b>Elektiv</b>	1,0	(Ref)		
	<b>Akut</b>	1,6	1,5	1,8	0,000
<b>Ligatur</b>	<b>Central ligatur</b>	1,0	(Ref)		
	<b>Perifer ligatur</b>	1,1	1,0	1,2	0,023
	<b>Polypektomerade b</b>	0,2	0,0	1,2	0,072
	<b>Saknas data</b>	1,3	1,1	1,5	0,001
<b>pT</b>	<b>pT1</b>	1,0	(Ref)		
	<b>pT2</b>	1,6	1,1	2,3	0,011
	<b>pT3ab</b>	2,3	1,6	3,2	0,000
	<b>pT3cd</b>	3,3	2,4	4,7	0,000
	<b>pT3 okänt subklass</b>	2,7	1,9	3,8	0,000
	<b>pT4a</b>	5,0	3,5	7,2	0,000
	<b>pT4b</b>	4,3	2,8	6,4	0,000
	<b>pT4 okänt subklass</b>	4,8	3,4	6,7	0,000
	<b>Saknas data</b>	4,7	2,0	11,2	0,000
	<b>pN0</b>	<b>pN0</b>	1,0	(Ref)	
<b>pN1</b>		2,1	1,9	2,4	0,000
<b>pN2a</b>		3,4	2,9	3,9	0,000
<b>pN2b</b>		4,3	3,5	5,2	0,000
<b>Saknas data</b>		1,5	0,8	2,7	0,249
<b>Kärlinvasion</b>	<b>Nej</b>	1,0	(Ref)		
	<b>Ja</b>	1,5	1,3	1,6	0,000
	<b>Saknas data</b>	1,2	1,1	1,5	0,006
<b>Perineural invasion</b>	<b>Nej</b>	1,0	(Ref)		
	<b>Ja</b>	1,3	1,2	1,5	0,000
	<b>Saknas data</b>	1,0	0,9	1,2	0,856
<b>Antal körtlar</b>	<b>Varje positiv</b>	1,0	1,0	1,0	0,004
<b>Komplikationer</b>	<b>Nej</b>	1,0	(Ref)		
	<b>Ja</b>	1,1	1,0	1,2	0,021
<b>Adjuvant behandling</b>	<b>Nej</b>	1,0	(Ref)		
	<b>Ja</b>	0,8	0,7	0,9	0,000

Tabell 3:Justerade hasardkvoter för återfall. Justerat för om preterapeutiskt stadiindelade, resektionsmarginal och differentieringsgrad.

### DISKUSSION OCH KONKLUSION

Recidivrisken i detta ”moderna” material är lägre jämfört med den som presenteras i vårdprogrammet, men den indelning efter TN-stadium och riskfaktorer som görs i vårdprogrammet ter sig rimlig.<sup>9</sup> Effekten av cytostatika ses i stadium III men ej i stadium II men studien är inte designad för att utvärdera detta.

I stadium II hade 77 procent av patienterna en recidivrisk kring 10 procent utan adjuvant behandling, medan resterande patienter i stadium II hade

en recidivrisk kring 20 – 25 procent. Den relativa vinsten med adjuvant fluoropyrimidinbehandling (oralt eller intravenöst) beräknas till cirka 20 procent i studier, antalet recidiv minskar ytterligare med cirka 20 procent med tillägg av oxaliplatin. Totalt ger detta en relativ vinst på cirka 36 procent.

Används dessa relativa vinster i den aktuella kohorten kan den absoluta vinsten beräknas. Hos patienterna i stadium II med låg recidivrisk förhindras cirka två återfall per 100 behandlade med fluoropyrimidin, ytterligare

ett återfall förhindras med tillägg av oxaliplatin.<sup>10,11</sup> Dessa vinster anses av de flesta vara för små för att motivera adjuvant cytostatika. Det dubbla antalet återfall förhindras bland de med högre risk och hos patienter i stadium III med låg risk. Det är dock svårt att skatta den äkta vinsten i stadium III då cytostatika användes frekvent. För många (44 procent) var risken dock i nivå med den för högriskstadium II. I dessa patientgrupper kan vinsten med oxaliplatin ifrågasättas mot risken för allvarliga komplikationer.

Utöver de kända riskfaktorerna var centrala ligatur och postoperativa komplikationer korrelerade med recidivrisken vilket talar för vikten av bra och

mindre intensiv – eller ingen – cytostatika efter radikal operation för koloncancer.

## ”Recidivrisken i Sverige är mindre än de risker som presenteras i vårdprogrammet.”

säker kirurgi. Substadiindelning av T3 visade en skillnad i recidivrisk där T3cd var mer likt T4 än T3ab vilket talar för att den viktiga T-stadieindelningen kanske går mitt i T3. Detta diskuteras sällan, och i registret är det inte indelat i de fyra möjliga T3-substadierna.

Analyserna av överlevnad visar tydligt vikten av att ta hänsyn till patientens komorbiditet då detta och ålder var de starkast korrelerande faktorerna med överlevnad, före alla tumör- och recidivrelaterade faktorer.

Det Svenska kolorektalcancerregistret täcker 99 procent av alla kolorektalcancerpatienter i Sverige och möjliggör ett populationsbaserat estimat för recidivrisken.<sup>12</sup> Tyvärr innehåller det inte data om alla riskfaktorer som identifierats och används i klinisk vardag. Det är inte heller rimligt att hela tiden lägga till variabler och utöka datainsamlingen då täckningen och uppföljningen är minst lika viktigt vilket kan bli lidande av att registreringen blir mer komplicerad. Sista diagnosår i studien var 2012 och uppföljningen minst fem år, sannolikt är prognosen till och med bättre för patienter som diagnostiseras idag. Realtidsdata gällande recidivrisk och överlevnad kommer vi tyvärr aldrig ha då minst tre års uppföljning krävs för att ge en sanningsenlig bild.<sup>13</sup> Mindre kohorter där CEA, RAS, BRAF, MMR-protein och andra potentiella prognostiska faktorer registreras kommer således fortsatt att ha en roll. Studier med kortare adjuvant behandlingstid är pågående och de första resultaten är publicerade från dessa. I lågriskgrupperna kan detta tänkas vara ett alternativ.<sup>14,15</sup>

Recidivrisken i Sverige är mindre än de risker som presenteras i vårdprogrammet. Den absoluta vinsten av cytostatika är således mindre och stora patientgrupper behöver sannolikt

### REFERENSER

1. Osterman E, Glimelius B. Recurrence Risk After Up-to-Date Colon Cancer Staging, Surgery, and Pathology: Analysis of the Entire Swedish Population. *Dis Colon Rectum* 2018;61:1016–25. doi:10.1097/DCR.0000000000001158.
2. Birgisson H, Talbäck M, Gunnarsson U, Pahlman L, Glimelius B. Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2005;31:845–53. doi:10.1016/j.ejso.2005.05.002.
3. Maringe C, Walters S, Rachet B, Butler J, Fields T, Finan P, et al. Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries: a population-based study of patients diagnosed during 2000–2007. *Acta Oncol Stockh Swed* 2013;52:919–32. doi:10.3109/0284186X.2013.764008.
4. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi64–72. doi:10.1093/annonc/mdt354.
5. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11:354–64. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.
6. Iversen LH, Green A, Ingeholm P, Østerlind K, Gögenur I. Improved survival of colorectal cancer in Denmark during 2001–2012 – The efforts of several national initiatives. *Acta Oncol* 2016;55:10–23. doi:10.3109/0284186X.2015.1131331.
7. Liu VX, Rosas E, Hwang J, Cain E, Foss-Durant A, Clopp M, et al. Enhanced Recovery After Surgery Program Implementation in 2 Surgical Populations in an Integrated Health Care Delivery System. *JAMA Surg* 2017:e171032. doi:10.1001/jamasurg.2017.1032.

8. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:359–69. doi:10.6004/jnccn.2018.0021.

9. Vårdprogram n.d. <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/tjock-och-andtarm/vardprogram/> (accessed June 16, 2016).

10. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005390. doi:10.1002/14651858.CD005390.pub2.

11. Pahlman LA, Hohenberger WM, Matzel K, Sugihara K, Quirke P, Glimelius B. Should the Benefit of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer Be Re-Evaluated? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:1297–9. doi:10.1200/JCO.2015.65.3048.

12. Kodeda K, Nathanaelsson L, Jung B, Olsson H, Jestin P, Sjövall A, et al. Population-based data from the Swedish Colon Cancer Registry. *Br J Surg* 2013;100:1100–7. doi:10.1002/bjs.9166.

13. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, et al. Disease-Free Survival Versus Overall Survival As a Primary End Point for Adjuvant Colon Cancer Studies: Individual Patient Data From 20,898 Patients on 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664–70. doi:10.1200/JCO.2005.01.6071.

14. André T, Vernerey D, Mineur L, Bennouna J, Desrame J, Faroux R, et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36:1469–77. doi:10.1200/JCO.2017.76.0355.

15. Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol* 2017;35:LBA1–LBA1. doi:10.1200/JCO.2017.35.18\_suppl.LBA1.

ERIK OSTERMAN, ST-LÄKARE I KIRURGI,  
DOKTORAND VID UPPSALA UNIVERSITET,  
ERIK.OSTERMAN@IGP.UU.SE

