

Studie om rektalcancer:

Ny kunskap ger kirurger större frihet

Det går att anpassa kirurgin vid cancer i ändtarmen efter varje patients förutsättningar. Det visas i en ny avhandling vid Umeå universitet. Här beskriver ST-läkaren **Daniel Kverneng Hultberg** bakgrunden till den nya kunskap som kan ge kirurger större frihet vid operationer för rektalcancer.

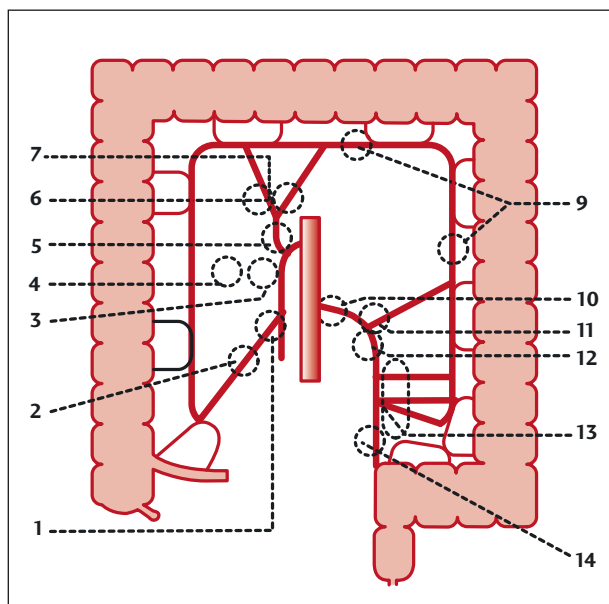


Varje år insjuknar omkring 2 000 personer i Sverige i rektalcancer¹. Merparten av dessa genomgår kurativt syftande bukkirurgi, där valet av operationsmetod bland annat baseras på tumörens stadium och höjd i rektum, samt patientens komorbiditet och anorektala funktion¹. Den vanligaste metoden är främre resektion, där en primär anastomos anläggs för att behålla tarmkontinuiteten, med eller utan en avlastande stomi. De andra alternativen är abdominoperineal excision och Hartmanns operation¹. Gemensamt för alla operationsmetoder är att kirurgen måste bestämma huruvida det kärl som försörjer det drabbade tarmsegmentet ska delas antingen proximalt nära aorta (hög ligatur), eller något längre ned på kärlträdet, distalt om *arteria colica sinistra* (låg ligatur). Trots flitig diskussion i över ett århundrade råder det fortfarande ingen konsensus kring vilken ligaturnivå som är den bästa.

En teoretisk fördel med hög ligatur är att den mer omfattande dissektionen skulle kunna möjliggöra borttagandet av aortanära lymfkörtelmetastaser som annars lämnats orörda². Förutom att förbättra det onkologiska resultatet genom att öka sannolikheten för komplett resektion av tumörvävnad, skulle det ökade antalet skördade positiva körtlar kunna förbättra stadiindelningen och därigenom optimera användningen av adjuvant behandling. Men det är inte klarlagt om hög ligatur faktiskt ökar lymfkörtelskördan, och inte heller har någon patientorienterad onkologisk vinst kunnat påvisas³. Andelen patienter med en positiv aortanära körtel, överlag möjlig att avlägsna bara med hög ligatur, har visats vara 1,7 procent². Den statistiska styrkan kan därför ifrågasättas för många av de tidigare studier som gjorts med denna frågeställning.

FANN INGET STÖD

I avhandlingens första delarbete ville vi därför undersöka effekten av hög ligatur på överlevnad och recidiv i en populationsbaserad kontext med ett tillräckligt stort patientunderlag för att kunna dra slutsatser även vid negativa resultat. För att identifiera patienter och samla information användes Svenska Kolorektalcancerregistret⁴, precis som i alla avhandlingens övriga delarbeten. Dessutom användes här



Schematisk illustration över möjliga ligaturnivåer vid kolorektalkirurgi. Hög ligatur innebär delning vid nivå 10, medan delning av ett eller flera kärl vid nivå 11–14 utgör låg ligatur. Bild från Svenska Kolorektalcancerregistret.

där en hög ligatur utförs, varför nervskador skulle kunna uppstå med konsekvenser såsom avförings- och urininkontinens, samt anejakulation hos män. I tidigare studier ses motstridiga resultat kring effekten på tarmfunktion, medan ingen studie tidigare hade gjorts i relation till urogenitala symtom.

ENKÄT SKICKADES HEM

I delarbete två fick alla patienter som opererats med främre resektion i Sverige mellan april 2011 och september 2012 en enkät hemskickad två år efter operationen. Enkäten användes för att avgöra förekomsten av permanent stomi samt symtom relaterade till tarm-, urinvägs- och sexualfunktion. Med en svarsfrekvens på 86 procent inkluderades 805 patienter, hos vilka vi analyserade kopplingen mellan hög ligatur och förekomsten av symtom. Vi fann att hög ligatur, fränsett ett ökat behov av tarmtömning nattetid, inte var förenad med påtagliga funktionella bortfall.

Fynden av båda dessa studier indikerar att det funktionella och onkologiska utfallet inte är viktiga aspekter att ta hänsyn till vid valet av ligaturnivå. Detta skulle göra det möjligt för kirurgen att istället låta andra faktorer ligga till

”*Fynden av båda dessa studier indikerar att det funktionella och onkologiska utfallet inte är viktiga aspekter att ta hänsyn till vid valet av ligaturnivå. Detta skulle göra det möjligt för kirurgen att istället låta andra faktorer ligga till grund för beslutet, såsom tekniska preferenser och patientens anatomiska förutsättningar.*

även Dödsorsaksregistret samt *Human Mortality Database* för att få uppgift om cancerspecifik överlevnad, respektive relativ överlevnad. I studien inkluderades 8 287 patienter utan spridd sjukdom (TNM I-III), vilka opererats för rektalcancer i botande syfte i Sverige under åren 2007–2014. Efter justering för störfaktorer, med bland annat *propensity score matching*, fann vi ingen effekt av hög ligatur på huvudutfallet cancerspecifik överlevnad (HR 0,92; 95 % KI 0,79–1,07). Motsvarande fynd sågs för de sekundära utfallen total och relativ överlevnad, samt för lokal- och fjärrecidiv. Det totala antalet skördade lymfkörtlar var i genomsnitt en fler vid kirurgi med hög ligatur än låg ligatur, medan antalet positiva körtlar var lika stort. Sammantaget kunde vi inte finna något stöd för att valet av ligaturnivå påverkar det onkologiska resultatet.

Medan förbättrat onkologiskt utfall har varit en tänkt fördel med hög ligatur, skulle sådan kirurgi å andra sidan kunna leda till försämrat funktionellt resultat – något som blir allt viktigare i takt med att långtidsöverlevnaden ökar¹. Bakgrunden till detta är att ett viktigt sympatiskt nervplexus, *plexus mesentericus inferior*, ligger i närheten av den plats

grund för beslutet, såsom tekniska preferenser och patientens anatomiska förutsättningar.

Efter en främre resektion drabbas ungefär var tionde patient av den fruktade komplikationen anastomosläckage. Det orsakar ofta en kraftig inflammation i bäckenet med ökad risk för reoperationer, och leder i värsta fall till döden⁵. De överlevande har stor risk för bland annat permanent stomi samt försämrat onkologiskt resultat med ökad risk för lokalrecidiv^{5,6}. Men effekten på det funktionella långtidsresultatet är sparsamt studerad, särskilt gällande urogenital funktion.

I delarbete tre undersökte vi därför detta genom att inkludera samma kohort som i delarbete två, fast med tillägg av patienter som opererats fram till juni 2013. Det funktionella resultatet utvärderades på liknande sätt, men istället i relation till förekomsten av anastomosläckage. Svarsfrekvensen var 82 procent och antalet inkluderade patienter 1 180. Totalt 7,5 procent hade drabbats av anastomosläckage. Vi fann ingen effekt av anastomosläckage på de flesta av symptomen, förutom vad gäller risken för minskad sexuell aktivitet samt användning av skyddsprodukter mot avförings-

inkontinens (OR 2,27; 95 % KI 1,20 – 4,30), som båda var ökade. I en sensitivitetanalys kunde vi emellertid se att risken för avföringsbesvär kan vara underskattad efter anastomosläckage, eftersom dessa patienter oftare exkluderas från tarmfunktionsanalyserna på grund av permanent stomi. Risken för urininkontinens (OR 0,53; 95 % KI 0,31 – 0,90) och skyddsprodukter mot detsamma (OR 0,41; 95 % KI 0,18 – 0,92) var reducerade efter anastomosläckage. Den biologiska mekanismen för detta är för oss oklar, men fyndet skulle kunna bero på att den preoperativa frekvensen av urininkontinens var något lägre bland läckagepatienterna. Sammanfattningsvis fann vi stöd för att anastomosläckage försämrar tarm- och sexualfunktion, medan det oväntade fyndet kring urininkontinens är svårvärderat och kräver vidare undersökning.

” **Det finns ett antal kända riskfaktorer till anastomosläckage, men etiologin och mekanismen bakom läckagen är ännu ej fullständigt klarlagda.**

KÄNDA RISKFAKTORER

Det finns ett antal kända riskfaktorer till anastomosläckage, men etiologin och mekanismen bakom läckagen är ännu ej fullständigt klarlagda. Under det senaste årtiondet har ett flertal publicerade observationsstudier varnat för att smärtbehandling med läkemedel av typen NSAID (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*), såsom ibuprofen, kan vara en riskfaktor. Många kirurgiska centra runt om i landet har därför upphört med NSAID-behandling efter denna typ av kirurgi, till förmån för ökad morfianvändning, som i sin tur är känd för biverkningar såsom förstoppning och toleransutveckling. Det är dock fortfarande inte etablerat om NSAID de facto orsakar anastomosläckage, och heller inte om risken i sådana fall skiljer sig åt mellan de två olika subtyperna av NSAID: COX-2-selektiva och icke-selektiva NSAID.

I det fjärde delarbetet undersökte vi effekten av NSAID på anastomosläckage genom att inkludera patienter som opererats med främre resektion vid något av 15 sjukhus mellan år 2007 och 2013 i de norra, västra och södra sjukvårdsregionerna i Sverige. Information gällande bland annat NSAID-exponering och anastomosläckage kompletterades med journalgenomgång. Totalt inkluderades 1 495 patienter, av vilka 27 procent hade behandlats med NSAID. Läckage-

frekvensen var 11 procent bland de som fått NSAID, jämfört med 14 procent hos de som inte fått sådan behandling. I regressionsanalysen sågs inget stöd för att NSAID ökar läckagerisken (OR 0,88; 95 % KI 0,65–1,20), med liknande resultat för COX-2-selektiva och icke-selektiva NSAID. Vår studie ger därmed inget stöd för att smärtläkemedel av typen NSAID ökar risken för anastomosläckage.

Avhandlingen omfattar fyra retrospektiva kohortstudier, där den absoluta majoriteten av informationen är prospektivt insamlad. I alla studier har vi justerat för störfaktorer i syfte att undersöka förekomsten och styrkan av eventuella kausalsamband. Valet av störfaktorer har för det mesta baserats på kausaldiagram. Analyserna har gjorts med *propensity score matching* eller olika typer av regressionsanalyser, tillsammans med tilläggsmetoder såsom multipel imputation för hantering av *missing data*, samt justering för att patienter som opererats på samma sjukhus inte utgör oberoende observationer.

REFERENSER

1. Rektalcancer: Nationell kvalitetsrapport för år 2018 från Svenska Kolorektalcancerregistret. [Rectal cancer: National report for the year 2018 from the Swedish Colorectal Cancer Registry.], Umeå, Sweden: Northern regional cancer centre; 2019. Available from: <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock-och-andtarm-anal/kvalitetsregister/tjock-och-andtarm-fr-2018/rektalrapport2018.pdf> (accessed September 2019).
2. Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, Kato T. Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery. *Br. J. Surg.* 2006;93:609-615.
3. Yang Y, Wang G, He J, Zhang J, Xi J, Wang F. High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: A meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2018;52:20-24.
4. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br. J. Surg.* 2007;94:1285-1292.
5. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjobahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* 2004;6:462-469.
6. Wang S, Liu J, Wang S, Zhao H, Ge S, Wang W. Adverse Effects of Anastomotic Leakage on Local Recurrence and Survival After Curative Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J. Surg.* 2017;41:277-284.
7. Klein M, Gogenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data. *BMJ* 2012;345:e6166.

DANIEL KVERNENG HULTBERG, ST-LÄKARE VID S:T ERIKS ÖGONSJUKHUS,
DANIEL.KVERNENG.HULTBERG@GMAIL.COM

