



Rektalcancer: Risk för lokalt recidiv är beroende av **RESEKTIONSMARGINAL**

Rektalcancer är en sjukdom där behandlingsresultaten förbättrats kraftigt de senaste decennierna. Behandling för ändtarmscancer sker med antingen endast kirurgi eller kirurgi i kombination med onkologisk neoadjuvant behandling. Kirurgisk radikalitet, mikroskopisk marginal mellan tumörvävnad och frisk vävnad, är av stor betydelse för att minska risken för lokalrecidiv och öka överlevnaden.

Det skriver specialistläkaren **Erik Agger** med flera i en översikt av ämnesområdet.

Ändtarmscancer är en av Sveriges vanligaste cancerformer och incidensen ökar i alla åldersgrupper. Varje år diagnostiseras cirka 2000 fall¹. Prognosen är starkt beroende av hur långt canceren har hunnit växa i kroppen. Av stor betydelse för möjligheten till botande behandling är om primärtumören hunnit sprida sig från ändtarmen till något annat organ eller om sjukdomen är lokaliserad endast till ändtarmen. Primärtumören kan ha hunnit växa olika mycket i omgivande vävnad vid diagnos vilket har betydelse för vilken behandling som blir aktuell.

Ändtarmscancer som växer långt ut i omgivande vävnad eller redan har vuxit över på omgivande organ är att betrakta som lokalt avancerad och krä-

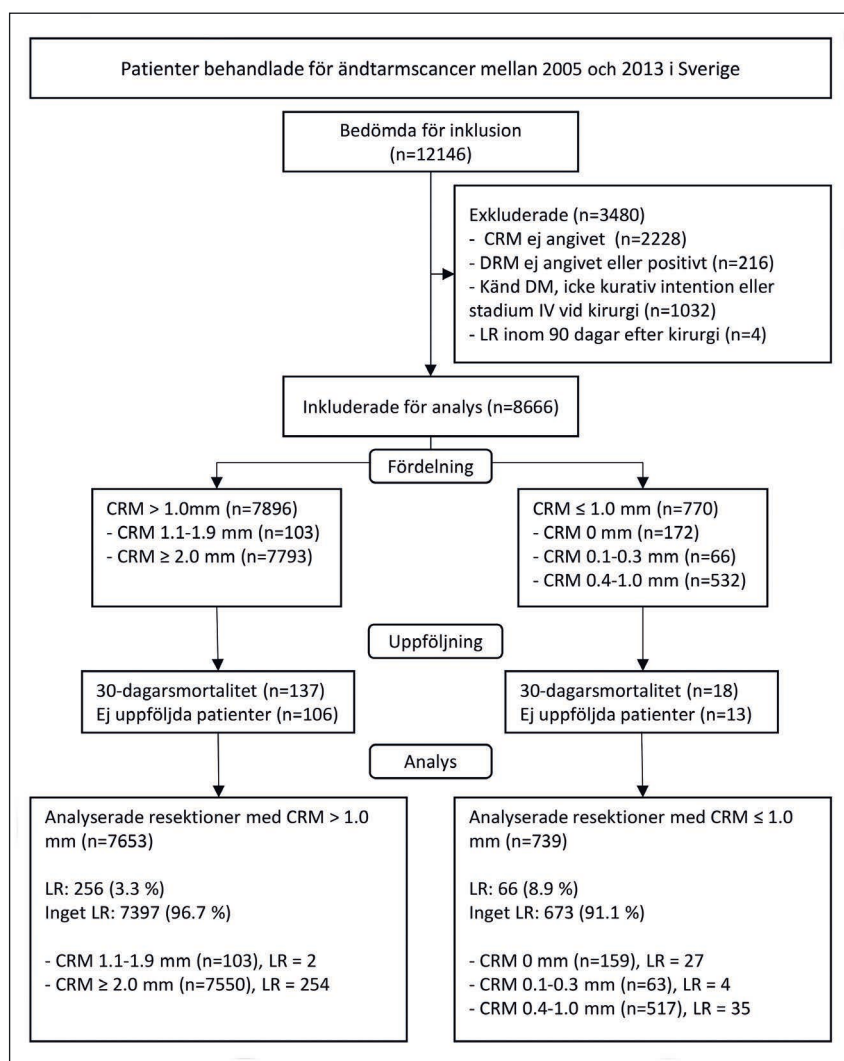
 ***Storleken på den cirkumferenta resektionsmarginalen (CRM) har visat sig ha stor betydelse för risken att återfå cancersjukdomen i lilla bäckenet, så kallat lokalrecidiv.***

ver ofta onkologisk förbehandling för att radikal, botande, kirurgi ska bli möjlig. Förbehandling kan ges som endast strålbehandling eller i kombination med kemoterapi. Över tid kan allt fler patienter erbjudas botande behandling med kirurgisk och onkologisk behandling.

ALLT FÄRRE LOKALRECIDIV

För att kirurgi vid ändtarmscancer ska anses vara potentiellt botande krävs att all tumörvävnad med tillhörande blodkärl och lymfkörtlar avlägsnas vid operationen med adekvata marginaler. Alla preparat undersöks efter operationen av patolog enligt ett standardiserat pro-

FIGUR 1. FLÖDESSHEMA FÖR STUDIEN



Figur 1 – Samtliga patienter som bedömdes för inklusion var opererade med TME-teknik, total mesorectal excision; DM, fjärrmetastas; CRM, cirkumferent resektionsmarginal; DRM, distal resektionsmarginal; LR, lokalrecidiv⁶.

tokoll. I samband med denna undersökning mäts resektionsmarginalen, alltså avståndet mellan tumörvävnad och där kirurgen skurit bort preparatet. Storleken på den cirkumferenta resektionsmarginalen (CRM) har visat sig ha stor betydelse för risken att återfå cancersjukdomen i lilla bäckenet, så kallat lokalrecidiv². Historiskt har lokalrecidiv av ändtarmscancer varit ett betydande problem för patienten med stort lidande och liten möjlighet till bot som följd. Förekomsten av lokalrecidiv har minskat och Svenska kolorektalcancerregistret (SCRCR) anger incidensen efter ändtarmscancer i stadium I-III till 2,7–4,3%³.

Idag anses risken för lokalrecidiv kraftigt öka ifall CRM är ≤1,0 mm^{4,5}.

Noggrann planering av kirurgin och onkologisk förbehandling visar att lokalt radikal kirurgi uppnås i omkring nio fall av tio enligt siffror från SCRCR³. Alla patienter som har en resektionsmarginal ≤1,0 mm utvecklar dock inte lokalrecidiv. Det gäller både om marginalen är strax under 1,0 mm eller kanske i värsta fall om det inte finns någon marginal mellan tumör och frisk vävnad; det vill säga CRM 0,0 mm.

Vi har studerat hur det gått för patienter som har blivit behandlade för ändtarmscancer men där den kirurgiska resektionsmarginalen varit ≤1,0 mm⁶. Huvudsyftet med denna retrospektiva studie var att ta reda på hur det gått för patienterna avseende risken för lokalrecidiv. Patientdata inhämta-

des från SCRCR för åren 2005 – 2013 och medeluppföljningstiden var 51 månader.

Totalt identifierades 12 146 patienter under perioden varav 8 392 uppfyllde inklusionskriterierna. 739 patienter var opererade med CRM ≤1 mm och 7 653 med CRM >1 mm (Figur 1). Patienterna indelades i undergrupper utifrån exakt CRM (0 mm, 0,1 - 1 mm, 1,1 - 1,9 mm och ≥2 mm) som sedan följdes upp avseende förekomsten av lokalrecidiv. Som väntat var lokalrecidiv vanligare bland patienterna med resektionsmarginal ≤1 mm och 8,9 % (n=66) lokalrecidiv diagnostiserades i denna grupp. Bland patienterna med resektionsmarginal >1 mm förekom lokalrecidiv hos 3,3 % (n=256)⁶. Även om risken alltså var större för lokalrecidiv bland patienterna med CRM under nivån som anses adekvat (>1,0 mm) var det över 90 % som inte utvecklade lokalrecidiv.

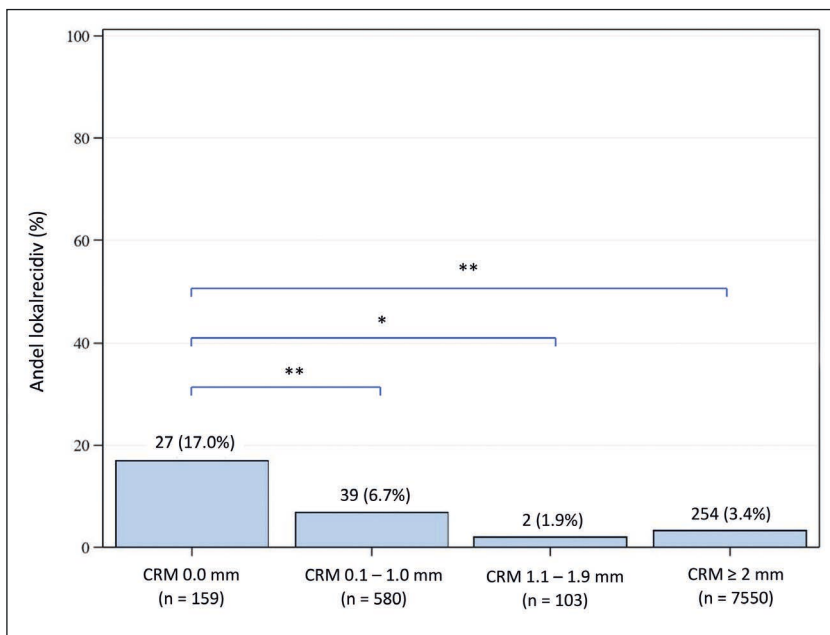
TREND MOT LÄGRE RISK

När exakt CRM undersöktes visade studien att 17 %, 6,7 %, 1,9 % och 3,4 % fick lokalrecidiv vid CRM 0 mm, 0,1–1 mm, 1,1–1,9 mm och ≥2 mm (Figur 2). En skillnad mellan grupperna vad gäller risk för lokalrecidiv sågs när CRM var ≤1 mm. CRM 0 mm hade den sämsta prognosen, men återigen utvecklade inte majoriteten av patienterna lokalrecidiv⁶. Resultaten antyder en trend mot lägre lokalrecidivrisk med ökande CRM ≤1 mm men ingen skillnad om CRM var över >1 mm (Tabell 1).

Standarduppföljning efter kirurgi för ändtarmscancer är idag CT-Thorax/Buk efter ett och tre år samt koloskopikontroll efter tre år. I denna studie diagnostiserades recidiven i gruppen med CRM ≤1 mm efter i medeltal 17,6 månader och hos de allra flesta av dessa patienter (76 %) upptäcktes recidiven inom två år⁶.

I studien undersöktes också hur förbehandling med strålbehandling påverkade risken för lokalrecidiv i de olika undergrupperna. I grupperna med mycket liten CRM (0 respektive 0,1 - 1,0 mm) var förbehandling associerat med något ökad andel lokalrecidiv men riskökningen var inte statistiskt säkerställd⁶. Detta resultat ska sannolikt tolkas i en bredare kontext kring hur can-

FIGUR 2. FREKVENNS LOKALRECIDIV UTIFRÅN CRM



Figur 2 – Frekvens lokalrecidiv efter kirurgi utifrån cirkumferent resektionsmarginal. Skillnad mellan grupperna angivet efter multivariabel analys; *p-värde < 0.05, **p-värde < 0.001. Justerat för kön, ålder, tumörhöjd, tumörstadium, förbehandling med strålbehandling och kemoterapi, typ av kirurgiskt ingrepp, rektal sköljning under operationen och tumörperforation.

TABELL 1. HAZARD RATIO FÖR LOKALRECIDIV UTIFRÅN CRM

Multivariabel analys (n= 8061)		
Cirkumferent resektionsmarginal	Hazard Ratio (95% CI)	p-värde
0.0 mm vs 0.1-1.0 mm	2.43 (1.46 ; 4.05)	<0.001
0.0 mm vs 1.1-1.9 mm	15.88 (2.15 ; 117.5)	0.007
0.0 mm vs ≥ 2.0 mm	3.73 (2.44 ; 5.71)	<0.001
0.1-1.0 mm vs 1.1-1.9 mm	6.53 (0.89 ; 47.62)	0.064
0.1-1.0 mm vs ≥ 2.0 mm	1.53 (1.09 ; 2.17)	0.015
1.1-1.9 mm vs ≥ 2.0 mm	0.24 (0.03 ; 1.68)	0.149

Tabell 1 – Cox regressionsanalys med hazard ratio(risk) för lokalrecidiv efter kirurgi med olika cirkumferenta resektionsmarginaler (CRM). Justerat för kön, ålder, tumörhöjd, tumörstadium, förbehandling med strålbehandling och kemoterapi, typ av kirurgiskt ingrepp, rektal sköljning under operationen och tumörperforation⁶.

”Ur ett strikt kirurgiskt perspektiv är det rimligt att förmoda att en tumör som opererats bort utan någon mätbar marginal med säkerhet borde recidivera, men denna studie visar att så inte är fallet.

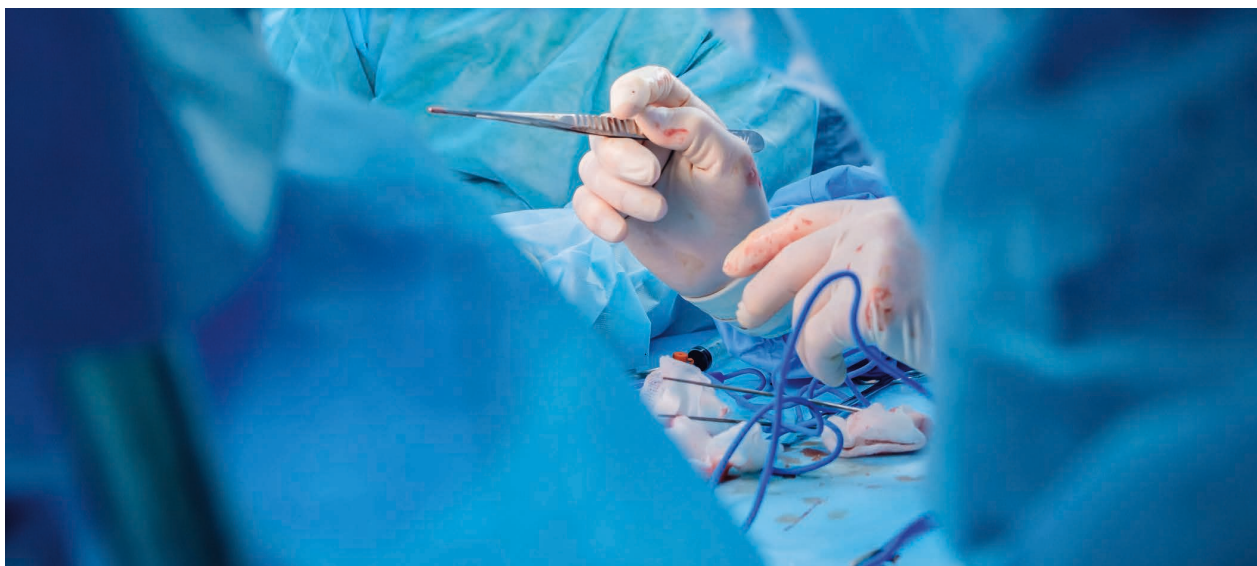
certumören och behandlingen som helhet tillsammans skapar ett dynamiskt förlopp där det finns mekanismer som vi ännu inte förstår. Tumörkrympning efter förbehandling med strålbehandling skapar kirurgiska möjligheter till kirurgi med marginaler som kanske inte hade varit tekniskt möjliga annars. De tumörer som erhållit förbehandling har ofta varit mer avancerade från början, tumörbiologin är kanske annorlunda och har kanske fler histopatologiska riskfaktorer. Faktorer som var och en för sig påverkar risken för recidiv.

TÄTARE UPPFÖLJNING AV VÄRDE

Ur ett strikt kirurgiskt perspektiv är det rimligt att förmoda att en tumör som opererats bort utan någon mätbar marginal med säkerhet borde recidivera, men denna studie visar att så inte är fallet. På samma sätt förekommer det lokalrecidiv i gruppen som är opererad med goda marginaler. Det är inte möjligt att prediktera en enskild patients risk för lokalrecidiv enbart utifrån CRM men utifrån dessa resultat kan man diskutera hur uppföljning, kompletterande kirurgi och onkologisk efterbehandling ska planeras för de patienter som inte opererats med radikala marginaler.

Denna studie hade för få patienter som fick onkologisk efterbehandling med kemoterapi för att kunna säga om denna behandling minskar risken. Det är inte säkert att ytterligare kemoterapi minskar risken. Studier som undersökt effekten av efterbehandling med kemoterapi hos liknande patientgrupper har inte kunnat visa någon minskning av lokalrecidivfrekvensen^{7,8}.

Ändtarmscancer är en sjukdom där behandlingsresultaten förbättrats kraftigt de senaste decennierna. Behandlingen är multidisciplinär med riktad onkologisk terapi och omfattande kirurgi med risk för komplikationer och behov av cancerrehabilitering efter avslutad behandling. Onkologisk kirurgi utan adekvata marginaler är aldrig önskvärt. Det ger upphov till oro hos patienten och svåra ställningstaganden hos behandlande läkare. Resultaten i denna studie ger viss ledning hur dessa patienter med icke-radikal resektion kan handläggas. Tillsvidare rekom-



menderas tätare uppföljning av patienter utan mätbar CRM för att tidigare upptäcka lokalrecidiv för att därmed öka chansen att uppnå bot genom ytterligare onkologisk behandling och kirurgi⁹.

STUDIEN GENOMFÖRD MED STÖD FRÅN:

MAS Cancer – Finansiering
SCRCR – Datauttag
Tommy Schyman, kliniska studier Sverige, Forum Söder, Skånes universitetssjukhus – Statistik

REFERENSER:

1. Lindmark G, Syk I. Tjock-och ändtarmscancer. Lindmark G, Syk I, editors. Umeå: Sveriges kommuner och landsting; 2016. Available from: http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock-och-andtarm-anal/vardprogram/nvpkolorektal-cancer_2016-03-15.pdf

2. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg*. 2009;96(11):1348–57.

3. Kolorektalcancerregistret S. Rektalcancer. Umeå; 2016. Available from: <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock-och-andtarm-anal/kvalitetsregister/nationell-kvalitetsregisterrapport-andtarmscancer-2015.pdf>

4. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89(3):327–34.

5. Wittekind C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel S, Hermanek P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer*. 2009 Aug 1;115(15):3483–8.

6. Agger EA, Jörgren FH, Lydrup MLA, Buchwald PL. Risk of local recurrence of rectal cancer and circumferential resection margin: population-based cohort study. *Br J Surg*. 2020 Apr 1;107(5):580–5.

7. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, Michalski W, Spalek M. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. Vol. 41, *European Journal of Surgical Oncology*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 713–23.

8. Breugom AJ, Van Gijn W, Muller EW, Berglund A, van den Broek CBM, Fokstuen T, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2015 Apr 1;26(4):696–701.

9. Westberg K, Palmer G, Hjern F, Johansson H, Holm T, Martling A. Management and prognosis of locally recurrent rectal cancer – A national population-based study. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(1):100–7.

ERIK AGGER DOKTORAND, SPECIALISTLÄKARE KOLOREKTALENHETEN, VO KIRURGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS MALMÖ, ERIK.AGGER@MED.LU.SE



FREDRIK JÖRGREN, MEDICINE DOKTOR, ÖVERLÄKARE KOLOREKTALENHETEN VO KIRURGI, HELSINGBORGSSJUKHUS LASARETT, FREDRIK.JORGREN@MED.LU.SE



MARIE-LOUISE LYDRUP, DOCENT, ÖVERLÄKARE KOLOREKTALENHETEN, VO KIRURGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS MALMÖ, MARIE-LOISE.LYDRUP@MED.LU.SE



PAMELA BUCHWALD DOCENT, ÖVERLÄKARE KOLOREKTALENHETEN, VO KIRURGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS MALMÖ, PAMELA.BUCHWALD@MED.LU.SE

