

Strålbehandling vid rektalcancer kräver nogsam preoperativ utredning

Mer nytta än risk om rätt patienter strålas



LARS PÅHLMAN, professor, kirurgkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
lars.pahlman@surgsci.uu.se

Strålbehandling som tillägg vid behandling av patienter med rektalcancer har använts i mer än 30 år och är en av flera behandlingsmetoder som i randomiserade studier blivit mycket väl utvärderade med avseende på effekt.

Behandlingen har givits antingen pre- eller postoperativt och har även kombinerats med cytostatika. Stråldoserna och tekniken har varierat i olika studier.

Sverige har i detta sammanhang varit ledande, och många av de bästa studierna har gjorts i vårt land. Bland annat har den »svenska« modellen, där behandlingen ges under 1 vecka med 5 gray (Gy) dagligen i 5 dagar till en totaldos på 25 Gy, blivit populär i många länder.

Tack vare de stora svenska studierna Uppsalastudien [1], Stockholm-Malmöstudien [2], Svenska rektalcancerstudien (SRCT) [3, 4] och Stockholm II-studien (vilken i delar är en fortsättning av SRCT i Stockholmsregionen) [5] har Sverige varit världsledande och kunnat visa att strålbehandling reducerar lokalrecidivfrekvensen vid operabel rektalcancer och att denna reduktion förbättrar överlevnaden vid rektalcancer.

Vi har också på ett övertygande sätt kunnat visa att om strålbehandling skall ges, skall den ges preoperativt (Uppsalastudien [1]).

Bättre kirurgisk teknik idag

Samtidigt som de svenska studierna utvärderade effekten av strålbehandling under 1980-talet, blev det uppenbart att mycket av de dåliga resultat som noterats i Sverige och övriga världen skulle kunna bero på en suboptimal kirurgisk teknik. Flera rapporter publicerades som kunde uppvisa lika bra, eller till och

med bättre, resultat avseende såväl lokalrecidiv som överlevnad med enbart kirurgi [6-8].

Framför allt Bill Heald, England, har varit ledande vad gäller introduktionen av TME-tekniken (total mesorektal excision) [6]. TME-tekniken introducerades sedan successivt i Sverige under 1990-talet, och svenska forskare kunde, återigen på ett genomtänkt och vetenskapligt sätt, visa att TME-tekniken är överlägsen den teknik som användes tidigare [9-12].

Värdet av tillägg av strålbehandling om god kirurgi utförs har således ifrågasatts, men i två stora randomiserade studier, en holländsk [13] och en brittisk [14], har man visat att reduktionen i lokalrecidivfrekvens blir av samma magnitud vid optimal kirurgi. I den brittiska studien har även en cancerspecifik överlevnadsvinst noterats.

Kritik mot den svenska modellen

Idag diskuteras balansen mellan god kirurgi och nödvändigheten av att använda strålbehandling. I en nyligen publicerad artikel i British Journal of Surgery har Johan Pollack och medarbetare från Danderyds sjukhus, Stockholm, hänfört den sena toxiciteten till behandlingsmodellen 25 Gy på 1 vecka [15]. Internationellt har den svenska modellen kritiserats just på grund av de senbiverkningar som denna artikel tar upp.

Biverkningarna av strålbehandling vid rektalcancer kan delas upp i de akuta biverkningar som uppträder under pågående strålbehandling och/eller i anslutning till kirurgin och de senbiverkningar som är välkända vid all form av strålbehandling.

Baserat på data från alla randomiserade studier där preoperativ strålbehandling givits, oavsett teknik, ger strålbehandling ökad risk för infektioner i det perineala såret hos patienter som opererats med rektumamputation. Vårdtiderna blir också något längre hos dem som



Att slå ut tumörceller med strålbehandling vid rektalcancer kan halvera andelen lokalrecidiv. Problemet är att väga risk mot nytta. (Bilden visar radikalt exstirperad rektalcancer med intakt mesorektal fascia.)

strålats, men i övrigt har inga biverkningar noterats, vilket även gäller risken för anastomosläckage vid främre resektioner.

Läckagefrekvens vid låga anastomoser har diskuterats, eftersom en högre frekvens noterats i alla konsekutiva studier liksom i det svenska kvalitetsregistret för rektalcancer [16]. Förklaringen till denna diskrepans är att det utanför randomiserade studier sker en medveten selektion av patienter med mer avancerade former av rektalcancer (stadium III) som får strålbehandling. I denna grupp är komplikationer som anastomosläckage vanligare.

Däremot har en ökad risk för nervpåverkan noterats hos dem som får 25 Gy på 1 vecka. Detta har sannolikt med stråltekniken att göra och går att undvika om fältgränserna korrigeras [17].

Likartad toxicitet oavsett strålform

En väsentlig fråga är om det svenska sättet att ge strålbehandling verkligen ökar

SAMMANFATTAT

Strålbehandling reducerar andelen lokalrecidiv till hälften vid behandling av patienter med rektalcancer.

Behandlingen medför dock viss långtidstoxicitet, vilket skall beaktas.

God preoperativ utredning krävs därför för att finna de individer som verkligen har behov av strålbehandling.

toxiciteten. Så gott som samtliga studier som använt preoperativ strålbehandling har redovisat likartad akut toxicitet, vilket talar för att strålbehandlingen i sig är farlig och att hur den ges möjligen är av mindre betydelse.

Baserat på strålbiologiska beräkningar finns dock anledning att tro att 25 Gy på 1 vecka kan ge ökade risker för senbiverkningar jämfört med 45–50 Gy givet på ett konventionellt sätt (1,8–2,0 Gy dagligen i 5 veckor). Effekten på tumören med dessa två behandlingsformer anses vara ekvivalent.

Tarmfunktionen påverkas

Den sentoxicitet som noterats vid bröstcancer och framför allt vid gynekologisk cancer har föranlett en viss skepsis till att ge strålbehandling till patienter med rektalcancer. Eftersom uppföljningstiden i alla studier nu överstigit 15 år finns möjlighet att studera detta, och ett flertal rapporter finns.

Den aktuella rapporten av Johan Pollack och medarbetare visar bl a att tarmfunktionen påverkas om patienterna strålas. Detta rapporterades redan 1998 av Michael Dahlberg och medarbetare hos patienter som deltog i Svenska rektalcancerstudien [18].

Påverkan på tarmfunktionen har även beskrivits från ett flertal andra studier där behandlingen givits enligt den svenska modellen [19]. Det har dock visat sig att tarmfunktionen var om möjligt ännu sämre efter långvarig postoperativ strålbehandling [20, 21].

Svenska rapporter om sentoxicitet

Eftersom vi i Sverige har mycket bra kontroll på våra patienter och därför har möjligheter att göra goda registerepidemiologiska studier har flera svenska, mycket intressanta rapporter om sentoxicitet till strålbehandling vid rektalcancer kunnat rapporteras.

Torbjörn Holm, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm, kunde i sin avhandling visa riskerna med strålbehandlingen [22]. Emellertid användes ovanligt stora strålfält i Stockholm–Malmöstudien (som han medverkade i), varför de data han presenterade blev något överständna.

Gunilla Jansson-Frykholm, Uppsala, kunde i sin avhandling också påvisa risker med strålbehandling [23]. Hon studerade patienterna i Uppsalastudien och kunde visa att riskerna där inte var lika stora som i Stockholm–Malmöstudien, vilket sannolikt beror på att en mer förfinad strålteknik med betydligt mindre strålad volym användes i Uppsala vid den tidpunkten [24]. Däremot kunde

Gunilla Jansson-Frykholm demonstrera att biverkningarna blir om möjligt ännu större om strålbehandlingen ges postoperativt [23].

I ett nyligen publicerat arbete i Helgi Birgissons (Uppsala) avhandling, där långtidsresultaten hos patienter i Svenska rektalcancerstudien studerats, har vissa av Torbjörn Holms fynd – men inte alla – kunnat reproduceras [25]. Orsaken till detta är sannolikt att stråltekniken var mer förfinad i Svenska rektalcancerstudien än i Stockholm–Malmöstudien. Bland annat kunde Birgisson visa på en ökad risk att patienterna återinlades för buksmärtor och att detta oftast berodde på ökad risk för ileus.

Ett annat viktigt fynd i Helgi Birgissons avhandling är att strålbehandlingen vid rektalcancer kan inducera nya tumörer [26], vilket man även sett vid strålbehandling av Hodgkins lymfom och bröstcancer.

Noggrann preoperativ utredning krävs

Den riktigt stora frågan idag är hur vi skall balansera riskerna för sentida strålpåverkan mot vinsterna i form av lägre frekvens lokalrecidiv och bättre canceröverlevnad. Det finns i princip två indikationer till att ge strålbehandling: antingen för att reducera risken för lokalrecidiv hos patienter med en operabel tumör eller för att göra en tumör som inte är möjlig att resekeras operabel genom att krympa den. I det senare fallet finns inget val, och då används nästan alltid en kombination av strålbehandling, given under lång tid (50 Gy på 5 veckor), och cytostatika.

För att kunna identifiera dessa riskindivider krävs en noggrann preoperativ utredning, där dels den lokala tumörutbredningen måste bedömas, dels en värdering av eventuell metastasering till andra organ måste göras. För den lokala tumörutbredningen används i så gott som samtliga fall magnetisk resonanstomografi (MRT) över lilla bäckenet [27–29]. Genom MRT-undersökning kan tumörutbredningen till det kirurgiska planet (fascia rectalis) bedömas, liksom överväxt på omgivande organ och metastasering till lymfkörtlar i lilla bäckenet.

Baserat på data från Svenska rektalcancerregistret strålas idag cirka 45 procent av alla patienter med rektalcancer. Detta är kanske i mesta laget; en rimlig andel som strålas bör vara en tredjedel av alla nyupptäckta fall.

Rätt handläggning ger mer nytta

Andelen patienter som strålas kan minimeras om de principer som utkristalliserats tillämpas, dvs att bedöma den lokala

tumörväxten på basis av en preoperativ MRT-undersökning och enbart behandla patienter med hög risk för lokalrecidiv eller med tumör som inte är tekniskt möjlig att ta bort.

I detta perspektiv är det vid en riskanalys visat att nyttan med strålbehandling för att reducera risken för ett lokalrecidiv och slippa morbiditet av detsamma är större än risken för en senkomplikation av strålbehandling hos dem som överlever [30].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Pollack J, Holm T, Cedermark B, Altman D, Holmström BH, Glimelius B, et al. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1519–25.
- Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:543–51.
- Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma: adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer*. 1996;78:968–76.
- Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:8697–705.
- Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:6126–31.

Nytt på vår webbplats

Läsarkommentar – på www.lakartidningen.se kan du ge dina kommentarer i direkt anslutning till våra artiklar.

Läkartidningen

Utmanande saklig