

Lokalrecidiv og overlevelse efter total mesorektal excision for rectumcancer – sekundærpublikation

Overlæge Steffen Bülow, forskningsleder Ib Jarle Christensen, overlæge Henrik Harling, professor Ole Kronborg & professor Claus Fenger på vegne af The Danish TME Study Group* & professor Hans Jørgen Nielsen på vegne af The RANX05 Colorectal Cancer Study Group*

H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, H:S Bispebjerg Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K, og Odense Universitetshospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling A og Patologisk Institut

Resumé

Introduktion: Total mesorektal excision (TME) for cancer recti har medført en nedsættelse af lokalrecidivraten til 3-11% sammenlignet med op til 38% efter konventionel metode. Vi præsenterer resultaterne af et prospektivt dansk studie med en kontrolgruppe.

Materiale og metoder: I alt 311 patienter med mobil rectumcancer blev opereret med kurativ intention med TME udført af certificerede rectumkirurger. Der blev foretaget prospektiv registrering af data vedrørende demografi, perioperativt forløb og treårsfollowup. En serie patienter opereret konventionelt fungerede som kontrolgruppe.

Resultater: Den kumulerede treårslokalrecidivrate var 11% efter TME mod 30% efter konventionel operation ($p < 0,001$, *hazard ratio* (HR) = 0,33, 95% sikkerhedsgrænser 0,21-0,52). Multivariat regressionsanalyse viste, at kun høj alder ($p = 0,048$, HR = 0,97, 95% sikkerhedsgrænser 0,94-1,00) var en uafhængig prædikator for lokalrecidiv efter TME. Den kumulerede treårsoverlevelse var 77% efter TME mod 62% efter konventionel metode ($p < 0,001$, HR = 0,58, 95% sikkerhedsgrænser 0,43-0,77). Alder ($p = 0,001$, HR = 1,04, 95% sikkerhedsgrænser 1,02-1,07) var eneste uafhængige prædikator for død efter TME.

Diskussion: Sammenlignet med konventionel metode resulterede TME i en betydelig lavere risiko for lokalrecidiv og en forbedret overlevelse. TME er nu guldstandard ved resektion for rectumcancer.

Siden de første resultater af TME blev publiceret i 1986 [1] har man i adskillige serier påvist en lokalrecidivrate på kun 3-11% [2-10]. I modsætning hertil er lokalrecidivraten op til 38% efter konventionel rectumcancerkirurgi [11,12]. Næsten alle rectumcancerkirurger er nu overbevist om, at TME er et stort fremskridt i behandlingen af rectumcancer, men et definitivt bevis for fordelene ved TME ville kræve et prospektivt randomiseret studie. Et sådant vil næppe blive udført, da de fleste

rectumcancerkirurger anser en randomisering mellem TME og konventionel metode som etisk uacceptabel [6].

Vi præsenterer resultaterne af et prospektivt studie af patienter opereret for rectumcancer med TME og sammenligner med en historisk kontrolgruppe opereret med konventionel teknik.

Materiale og metoder

I perioden 1.september 1996-31. august 1998 blev patienter på 12 afdelinger inkluderet efter følgende kriterier: 1) histologisk verificeret adenokarcinom, 2) nedre tumorgrænse <15 cm over ydre analåbning, 3) mobil tumor, 4) resektion udført via laparotomi og 5) operation udført af en certificeret »TME-kirurg«. Eksklusionskriterier var familiær adenomatøs polypose (FAP) og arvelig nonpolypøs kolorektal cancer (HNPCC), tidligere eller synkron cancer, tidligere resektion af rectum eller venstre colonhalvdel, tidligere større indgreb i det lille bækken, tidligere kemoterapi eller strålebehandling, fjernmetastaser, akut operation, palliativ resektion (<1 mm tumorfri circumferentiell margin ved histologisk undersøgelse) og manglende followup.

De præoperative undersøgelser omfattede rektaleksploration, rektoskopi eller fleksibel sigmoideoskopi, biopsi, ultralydskanning eller computertomografi (CT) af leveren og røntgenundersøgelse af thorax.

TME [1] blev udført som en total mesorektal excision ved tumor i de nederste to tredjedele af rectum, og partiel mesorektal excision eller TME ved tumor i øverste tredjedel af rectum. Certificering som »TME-kirurg« blev opnået efter at have assisteret en certificeret »TME-kirurg« ved to operationer, efterfulgt af udførelse af en operation assisteret af en certificeret kollega. Den histopatologiske undersøgelse af operationspræparatet fulgte principperne beskrevet af *Quirke et al* [13].

Followup omfattede rektoskopi eller fleksibel sigmoideoskopi, ultralydskanning eller CT af leveren og røntgenundersøgelse af thorax 6, 12, 18, 24 og 36 måneder postoperativt. Lokalrecidiv blev defineret som klinisk, radiologisk eller histologisk påvist recidiverende tumor i anastomosen, det lille bækken eller perineum med eller uden fjernmetastaser. Followupdata blev indhentet fra Det Centrale Personregister.

I den statistiske analyse blev der anvendt χ^2 -test og Kaplan-Meier-estimat med log rank-test i beregningen af kumuleret lokalrecidiv og overlevelse (*crude survival*). Patienter, der døde <30 dage postoperativt, blev udelukket fra beregning af lokalrecidiv. Multivariat Cox-regressionsanalyse blev benyttet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

til identifikation af uafhængige prædiktive faktorer. Den statistiske analyse blev udført i SAS med et signifikansniveau på 0,05.

RANX05-studiet omfattede patienter med kolorektal cancer opereret i perioden 1991-1993 [14]. Der blev foretaget en konventionel kurativt intenderet og histologisk verificeret resektion hos 246 patienter med rectumcancer, og disse patienter fungerede som kontrolgruppe.

Undersøgelsen blev udført i overensstemmelse med Helsinki-deklarationen og var godkendt af Den Centrale Videnskabetiske Komité og Datatilsynet.

Resultater

TME-serien bestod af 311 patienter, og 21 kirurger udførte hver 3-38 operationer. Anastomoselækage opstod hos 32 ud af 212 (15%), hvoraf seks døde. Lækage sås hos 16 ud af 101 patienter med beskyttende ileostomi og hos 16 ud af 111 uden beskyttende ileostomi (ikkesignifikant), og lækage opstod hos 25 ud af 127 mænd og syv ud af 85 kvinder ($p = 0,022$). Postoperativ død <30 dage indtraf hos 22 patienter (7%), (19 ud af 191 mænd og tre ud af 120 kvinder, $p = 0,013$), herunder seks ud af 32 med anastomoselækage mod 11 ud af 180 uden anastomoselækage ($p = 0,015$).

Den mediane followuptid var 36 måneder. Seksten patienter ønskede ikke opfølgning. Blandt de resterende 273 patienter fandtes lokalrecidiv (med eller uden fjermetastaser) hos 26 (10%), mens fjermetastaser alene fandtes hos 35 (13%). Den kumulerede lokalrecidivrate var 11% efter tre år (Figur 1), og kun alder var en uafhængig prædikator for lokalrecidiv ($p = 0,048$, HR = 0,97, 95% sikkerhedsgrænser 0,94-1,00).

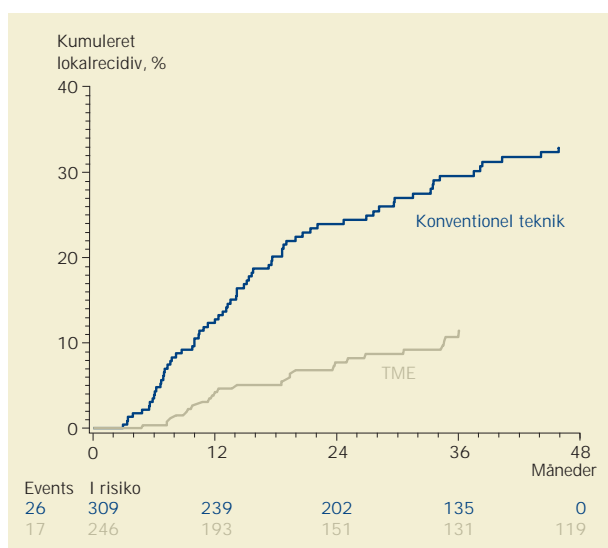
Den kumulerede treårsoverlevelse var 77% (95% sikkerhedsgrænser 72-81) uafhængigt af tumorstadium ($p = 0,472$). Kun alder ($p = 0,001$, HR = 1,04, 95% sikkerhedsgrænser 1,02-1,07) var en uafhængig prædikator.

I kontrolgruppen var den kumulerede treårslokalrecidivrate 30% (95% sikkerhedsgrænser 23-36) og den kumulerede treårsoverlevelse 62% (95% sikkerhedsgrænser 56-68). En sammenligning af TME-gruppen og kontrolgruppen justeret for forskelle i alder viste en lavere risiko for lokalrecidiv efter TME ($p < 0,001$, HR = 0,33, 95% sikkerhedsgrænser 0,21-0,52) (Figur 1) og en højere overlevelse efter TME ($p < 0,001$, HR = 0,58, 95% sikkerhedsgrænser 0,43-0,77) (Figur 2).

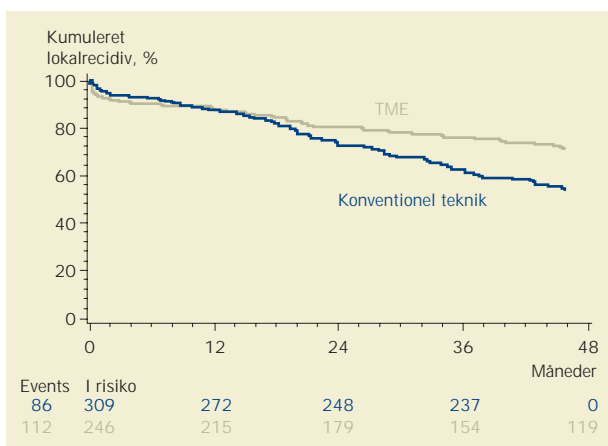
Diskussion

Vore resultater viser, at TME udført af særlig trænede kirurger resulterer i en lavere lokalrecidivrate og en forbedret overlevelse end konventionel kirurgisk metode.

Når en ny kirurgisk metode evalueres, opnås det optimale videnskabelige bevis ved udførelse af en prospektiv, randomiseret, kontrolleret undersøgelse (RCT). Den foreliggende evidens i litteraturen understøtter imidlertid anvendelsen af TME frem for konventionel kirurgisk metode i en sådan grad, at en RCT formentlig aldrig vil blive udført.



Figur 1. Lokalrecidiv efter total mesorektal excision (TME) og efter konventionel operation, $p < 0,001$, Kaplan-Meier-estimat med log rank-test.



Figur 2. Overlevelse efter total mesorektal excision (TME) og efter konventionel operation, $p < 0,001$, Kaplan-Meier-estimat med log rank-test.

Den kumulerede treårslokalrecidivrate var 11% i dette studie, hvilket er sammenligneligt med, hvad der er rapporteret om i litteraturen, hvor der angives lokalrecidivrate på 3-12% efter 2-5 år [2,5-10]. Men en direkte sammenligning af lokalrecidivrate i litteraturen er vanskelig, da studierne udviser forskelle i definitionen af lokalrecidiv, varierende observationslængde og beregningsgrundlag (alle patienter eller kun radikalt opererede) [15]. Kun alder og tumorlokalisering fandtes at være uafhængige prædiktive faktorer for senere lokalrecidiv, hvilket bekræfter resultaterne i det hollandske TME-studium [8].

Den kumulerede treårsoverlevelse var 77% efter TME mod 62% efter den konventionelle metode. I fire studier er der rapporteret om en kumuleret 4-5-års-overlevelse på 68-80% efter TME [3-5, 16], og den kumulerede overlevelse var 82% efter to år i det hollandske TME-studie med 1.748 patienter [8]. I en svensk serie [5, 16] og i vores undersøgelse påvistes der en væ-

VIDENS KAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

sentlig forbedring af prognosen efter indførelse af TME. Imidlertid omfatter de fleste studier af TME en samtidig ændring af strategi og organisation, hvilket gør det vanskeligt specifikt at vurdere resultatet af ændringen af operationsmetoden. Således er rectumcancerkirurgien i de nordiske lande i de senere år i stigende grad blevet centraliseret til færre afdelinger og samtidig også til færre specialiserede kirurger på den enkelte afdeling. I Sverige har indførelsen af specialiserede enheder for rectumcancerkirurgi medført en nedsat hyppighed af rectumeksstirpation og færre postoperative komplikationer inkl. en nedsat postoperativ dødelighed samt en forbedret langtids-overlevelse [5-7, 17]. Analyser af kirurgrelaterede faktorer i rectumcancerkirurgi har vist, at lokalrecidivraten er mindre efter operation udført af en trænet rectumcancerkirurg end efter operation udført af en ikke-specialist [18, 19]. Mange andre faktorer har dog betydning i en sammenligning af TME med en historisk kontrolgruppe: forbedring af præoperativt undersøgelsesprogram og stadietdeling, forbedret patoanatomisk undersøgelsesteknik og en mere udbredt anvendelse af præoperativ stråleterapi. Vi finder dog, at kun en forbedret og mere ensartet histopatologisk undersøgelse af operationspræparatet kan have haft en mindre indflydelse i den foreliggende sammenligning.

Med vore resultater dokumenterer vi en afgørende forbedring i behandlingen af rectumcancer i Danmark, og TME er nu den eneste acceptable teknik ved resektion for rectumcancer. Den lave lokalrecidivrate efter TME kan forventes yderligere reduceret efter indførelsen i 2001 af rutinemæssig præoperativ strålebehandling til patienter med mobil rectumcancer [8].

Korrespondance: *Steffen Bülow*, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: sbulow@dadlnet.dk

Antaget: 13. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

*) The Danish TME Study Group:

P. Gandrup, K. Lindorff Larsen (Aalborg), K. Kraglund, F. Hanberg Sørensen (Aarhus), S. Meisner, P. Wille-Jørgensen (Bispebjerg), K.E. Juul Jensen (Esbjerg), A. Fischer, H. Raskov (Gentofte), P. Crone (Glostrup), E. Bruun, J. Christiansen (Herlev), H. Harling (Holbæk/Bispebjerg), S. Bülow, T. Myrhøj, M. Støckel (Hvidovre), O. Kronborg, N. Qvist (Odense), P.C. Rasmussen, N. Krarup (Randers), P. Borup Christensen (Svendborg).

The RANX05 Colorectal Cancer Study Group:

S. Schulze, J. Thorup, P. Wille-Jørgensen, B. Vennits (Bispebjerg), E. Bentzen (Bornholm), T. Pedersen, P. Møller, J.G. Stage (Frederiksberg), L. Banke, D. Froberg (Frederikssund), F.W. Henriksen, P. Crone (Gentofte), P. Hesselheldt, B.H. Sparsø, K. Lindorff-Larsen (Glostrup), T. Asmussen, J. Heiner (Helsingør), O. Hart Hansen, H. Flyger, P. Jess (Hillerød), J. Iversen, J. La Cour Andersen (Holbæk), H. J. Nielsen, J. Hammer, F. Moesgaard, U. Hansen (Hvidovre), A. Fischer, H. Galatius (Hørsholm), L. Naver (Kalundborg), D. Teilum (Køge), L. Holbraad (Nykøbing Falster), O. Iversen, J. Nymark, O. Roikjær (Næstved), L. Palm, K.C. Rasmussen (Roskilde), J. Friis, H. Ovesen, K. Wiboltt, C. Lanng (Slagelse), L.B. Svendsen, L. Vedel (Rigshospitalet), N.C. Jensen, N. Hoffman (Stege), T. Larsen, P.G. Lund (Sundby).

Taksigelse: Ingeborg Roikjer's Fond og Tyco Healthcare takkes for økonomisk støtte.

This article is based on a study first reported in *Br J Surg* 2003;90:974-80.

Litteratur

1. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;i:1479-82.
2. Arbmán G, Nilsson E, Hallbook O, Sjödal R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;83:375-9.
3. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
4. Hall NR, Finan PJ, Al-Jaberi T et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 1998;41:979-83.
5. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999;86:379-84.
6. Martling AL, Holm T, Rutqvist L-E et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 2000;356:93-6.
7. Machado M, Goldman S, Jarhult, J. Improved results in rectal cancer surgery - an effect of specialization? *Colorectal Disease* 2000;2:264-9.
8. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
9. Wibe A, Rendedal PR, Svendsen E et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-34.
10. Nesbakken A, Nygaard K, Westerheim O et al. Local recurrence after mesorectal excision for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:126-34.
11. McCall JL, Cox MR, Wattoo DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1995;10:126-32.
12. Heriot AG, Kumar D. Rectal cancer recurrence: factors and mechanisms. *Colorectal Disease* 2002;2:126-36.
13. Quirke P, Durdey P, Dixon MF et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;ii:996-9.
14. Nielsen HJ, McArdle CS, Moesgaard F and the RANX05 Study Group. The effect of ranitidine on long-term survival on primary colorectal cancer. A 40 months interim analysis. *GI Cancer* 1998;2:227-33.
15. Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL et al. Methodology and reporting in studies of local recurrence after curative resection of the rectum for cancer. *Br J Surg* 2002;88:1476-80.
16. Arbmán G, Nilsson E, Hallbook O et al. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:375-9.
17. Smedh K, Olsson L, Johansson H et al. Reduction of postoperative morbidity and mortality in patients with rectal cancer following the introduction of a colorectal unit. *Br J Surg* 2001;88:273-7.
18. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW et al. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998;227:157-67.
19. Bülow S, Moesgaard FA, Crone P et al. Recurrence and survival after conventional low anterior resection for rectal cancer. *Ugeskr Læger* 2001;163:3793-7.