

Strålebehandling av endetarmskreft

Sammendrag

Bakgrunn. Av de ca. 1 100 pasienter som årlig får rectumcancer i Norge, kan mange kureres med kirurgi alene. Vi gjør her rede for den nasjonale konsensus om hvem som bør få tillegg med strålebehandling og hvordan den bør gis.

Materiale og metode. Artikkelen baserer seg i hovedsak på relevante publikasjoner frem til april 2007, forfatterens egen forskning og kliniske erfaring samt data fra Rectumcancerregisteret og anbefalinger fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG).

Resultater og fortolkning. Alle pasienter med rectumcancer bør vurderes i tverrfaglig gruppe bestående av kirurg, onkolog, radiolog og helst patolog. Indikasjoner for preoperativ strålebehandling er T4-svulster, svulster uavhengig av T-stadium som ligger nær den mesorektale fascien (3 mm eller mindre), og av lymfeknutepatologiske funn i mesorectum. Indikasjon for postoperativ strålebehandling er peroperativ tumorperforasjon, eller ikke-radikal reseksjon (histologisk cirkumferent margin mindre enn 2 mm). Strålebehandlingen bør gis med dagsfraksjoner på 2 Gy over 25 behandlinger, og kjemoterapi gis vanligvis i samme tidsperiode.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 3055

Lise Balteskard

lise.balteskard@unn.no
Kreftavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Barthold Vonen

Gastrokirurgisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø

Gunilla Frykholm

Kreftsenenteret
Ullevål universitetssykehus
og
Kvalitetssikring i stråleterapi – KVIST
Statens strålevern

Olav Dahl

Seksjon for onkologi
Institutt for indremedisin og kreft
Haukeland Universitetssykehus

Kjell Magne Tveit

Kreftsenenteret
Ullevål universitetssykehus

Norge var relativt tidlig ute med å prøve ut effekten av strålebehandling som tilleggsbehandling til kirurgi ved rectumcancer (1, 2). Sentralt i dagens anbefalinger av strålebehandling ved denne sykdommen er resultatene fra Rectumcancerregisteret (fra 2007 utvidet til Colorectal cancerregisteret). Dette er en unik klinisk database også i internasjonal sammenheng. Siden 1993 er alle med diagnosen endetarmskreft i Norge registrert i et prosjekt om total mesorektal eksisjon, det såkalte TME-prosjektet, med primært formål å forbedre kirurgisk teknikk, samt å redusere risiko for lokalt residiv. I den første perioden av TME-prosjektet antok man i Norge at den nye kirurgiske teknikken var så effektiv at strålebehandling kun var nødvendig hos et fåtall pasienter. Følgelig ble langt færre pasienter strålebehandlet sammenliknet med andre land, som Sverige der majoriteten av pasientene fikk tilleggsbehandling. Andelen lokale residiver ved kirurgi alene viste seg imidlertid å være høyere enn antatt, og man begynte gradvis å strålebehandle en større andel, med noe variasjon i indikasjon mellom behandlingssentrene.

I denne artikkelen beskrives nasjonale anbefalinger fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) for når pasienter med rectumcancer skal ha stråling før kirurgi, og når det er sjelden gang er behov for stråling etter kirurgi.

Metode

Artikkelen bygger på nasjonal konsensus utarbeidet i NGICG, Rektumcancerregisteret og Kvalitetssikring i stråleterapi (KVIST), Statens strålevern med bakgrunn i nasjonale og internasjonale studier og retningslinjer. De svenske rapportene i medisinsk metodikk fra 1996 og 2003 er også brukt som basal informasjon (3, 4). Litteratursøk ble gjort frem til 1.4. 2007 i databasene PubMed, Ovid, Embase og Medline og aktuelle artikler skjønnsmessig inkludert. Forfatterens egen forskning og kliniske erfaring er vektlagt.

Tverrfaglig team

Alle pasienter som skal behandles for rectumcancer, bør diskuteres i et tverrfaglig møte med deltakelse av kirurg, onkolog, radiolog og helst også patolog. MR-bildene må demonstreres, histologiske funn avklares og andre relevante kliniske opplysninger må drøftes frem til en konklusjon om behandlingsstrategi. En studie fra England viste at blant pasienter som var diskutert i et slikt fellesmøte, hadde bare 1% for knapp cirkumferent reseksjonsmargin (CRM) etter kirurgi (radial avstand fra tumor eller lymfeknutemetastase til reseksjonsflate, fig 1). Av de pasientene som ble vurdert av kirurg alene, hadde hele 26% en minimal cirkumferent reseksjonsmargin (5). Slike fellesmøter må av kvalitetshensyn prioriteres i de behandlende sykehus.

Indikasjon for postoperativ strålebehandling

NGICG ga i 1999 ut *Kolorektalcancer og analcancer. En veiledning for leger* (6). Postoperativ bestråling vanligvis kombinert

Hovedbudskap

- Preoperativ stråling anbefales ved primære endetarmssvulster som målt ved MR ligger 3 mm eller nærmere den mesorektale fascie, eller ved funn av patologiske lymfeknuter i mesorectum
- Oppnås tilstrekkelig cirkumferent reseksjonsmargin etter kirurgi alene, anbefales ikke strålebehandling i tillegg
- Er avstanden til cirkumferent reseksjonsrand < 2 mm etter kirurgi, bør pasienten stråles postoperativt

med samtidig cytostatika ble anbefalt ved peroperativ tumorperforasjon eller ufri reseksjonsrand, uten at denne var eksakt definert. Internasjonalt anses CRM 1 mm og mindre som ufri rand (7). Data fra Rektumcancerregisteret beskriver at det er dårligere prognose for pasienter med CRM 1 mm enn for pasienter med CRM 2 mm. Cirkumferent reseksjonsmargin (fig 1) er en prognostisk indikator for lokalt residiv, fjernmetastaser og overlevelse (8). Fra 2001 besluttet NGICG at histopatologisk CRM < 2 mm skulle defineres som ufri rand.

Indikasjon for preoperativ strålebehandling

Indikasjonen for å gi preoperativ strålebehandling var i 1999 svulster som var fiksert til bekkenveggen eller andre organer. Postoperativ strålebehandling ble gitt ved ufri rand. Det synes veldokumentert at dersom strålebehandling skal gis i forløpet, er det en klar biologisk fordel å gi den preoperativt (9). Utfordringen består i å identifisere svulstene med risiko for ufri cirkumferent reseksjonsmargin postoperativt og gi strålingen preoperativt.

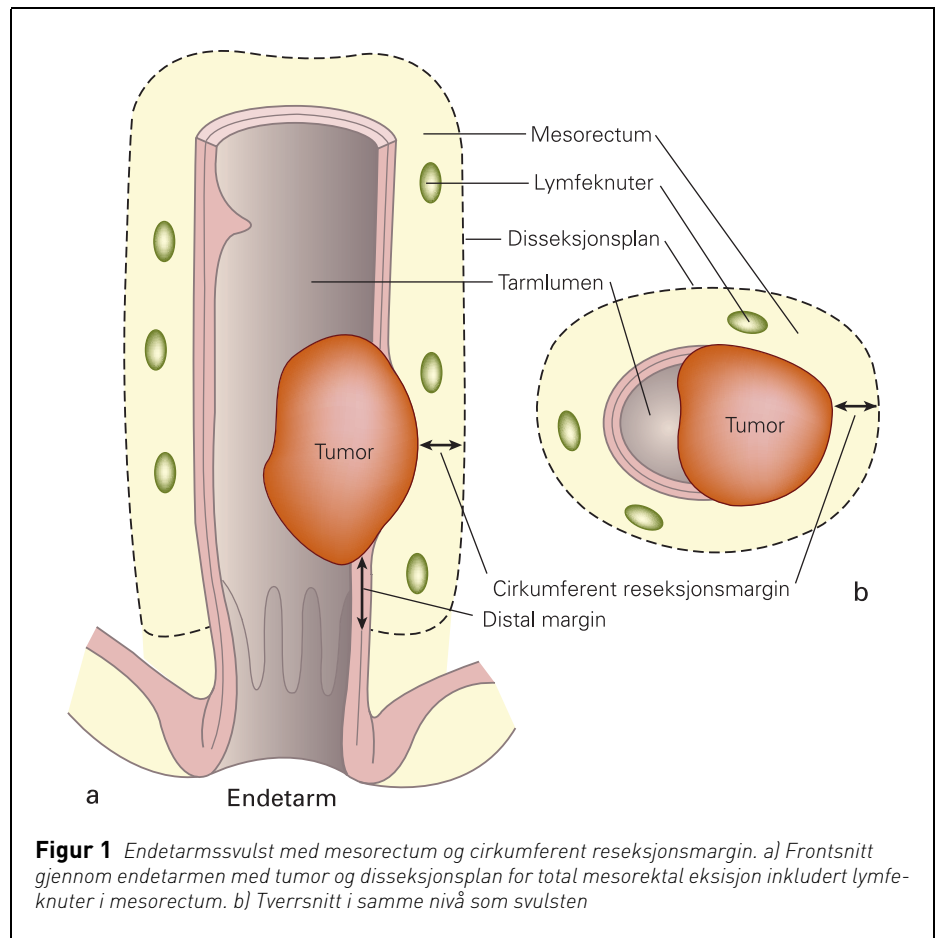
Den mesorektale fascie kan identifiseres ved MR, og dette er den ønskede reseksjonskanten forutsatt korrekt kirurgisk teknikk med total mesorektal eksisjon (fig 1) (10). Det er imidlertid helt avgjørende for korrekt avstandsmål ved MR at man følger anbefalte protokoller for undersøkelsen (11). Avstand fra tumor til mesorektal fascie målt ved MR, ble gradvis et styringsverktøy for norske kirurger og onkologer for å identifisere hvilke pasienter som skulle ha preoperativ strålebehandling. Hensikten med den preoperative bestrålingen er å redusere svulstens størrelse, oppnå radikal kirurgi og hindre lokalt residiv (12). Preoperativ strålebehandling har i metaanalyser ikke vist å bedre overlevelsen (12), selv om en enkelt studie har vist slik effekt (13).

Preoperativ strålebehandling bør gis hvis avstanden fra svulsten eller patologiske lymfeknuter til den mesorektale fascie (fig 1 og fig 2) målt med MR er 3 mm eller mindre. Dette har vært NGICG-konsensus siden 2005. Det er imidlertid ingen internasjonal konsensus om dette avstandsmålet. Mange sentre i Danmark, Sverige og England bruker 4 mm. Den norske gruppen konkluderte med at 4 mm på MR er en for vid margin tatt i betraktning av at histopatologisk CRM < 2 mm er indikasjon for postoperativ strålebehandling.

Pasienten bør opereres fire-åtte uker etter endt strålebehandling. Er svulsten fortsatt inoperabel, kan man følge pasienten tett og vente på ytterligere effekt av strålebehandlingen.

Residiv

Flertallet av lokale residiver av rectumcancer sitter utenfor tarmveggen, affiserer bekkenveggen og er fiksert når de blir oppdaget.



Figur 1 Endetarmssvulst med mesorectum og cirkumferent reseksjonsmargin. a) Frontsnitt gjennom endetarmen med tumor og disseksjonsplan for total mesorektal eksisjon inkludert lymfeknuter i mesorectum. b) Tverrsnitt i samme nivå som svulsten

For tidligere ikke-bestrålte pasienter er anbefalingen preoperativ strålebehandling dersom det er den minste tvil om det er mulig å utføre radikal kirurgi med god margin. For tidligere bestrålte inoperable pasienter vil vanligvis intensjonen være palliativ, men det er også beskrevet rebestråling preoperativt med intensjon om langvarig lokal kontroll/helbredelse. Det er i fase II-studier beskrevet at rebestråling kan ha god effekt på tumor med akseptabel risiko for bivirkninger, enten med hyperfraksjonering eller med konvensjonell fraksjonering kombinert med cytostatika (14–16). Det er ikke utført store randomiserte studier på rebestråling. Det er spesielt viktig at pasienter med residiv diskuteres i tverrfaglige møter og at behandlingen sentraliseres til sykehus med personell med høy kompetanse og erfaring.

Strålebehandling av resektable svulster

Internasjonalt er det enighet om at de lokalavanserte svulstene (fig 2) skal ha strålebehandling, og at en langvarig fraksjonering, vanligvis 2 Gy × 25, er nødvendig. I Sverige og Nederland har man foretatt studier der resektable svulster har fått kortvarig strålebehandling (5 Gy × 5) i løpet av en uke og deretter umiddelbar kirurgi. Målet har ikke vært å redusere svulstens størrelse, men å «sterilisere» området for mikrometastaser. 5 Gy × 5 har vist seg å redusere frekvensen

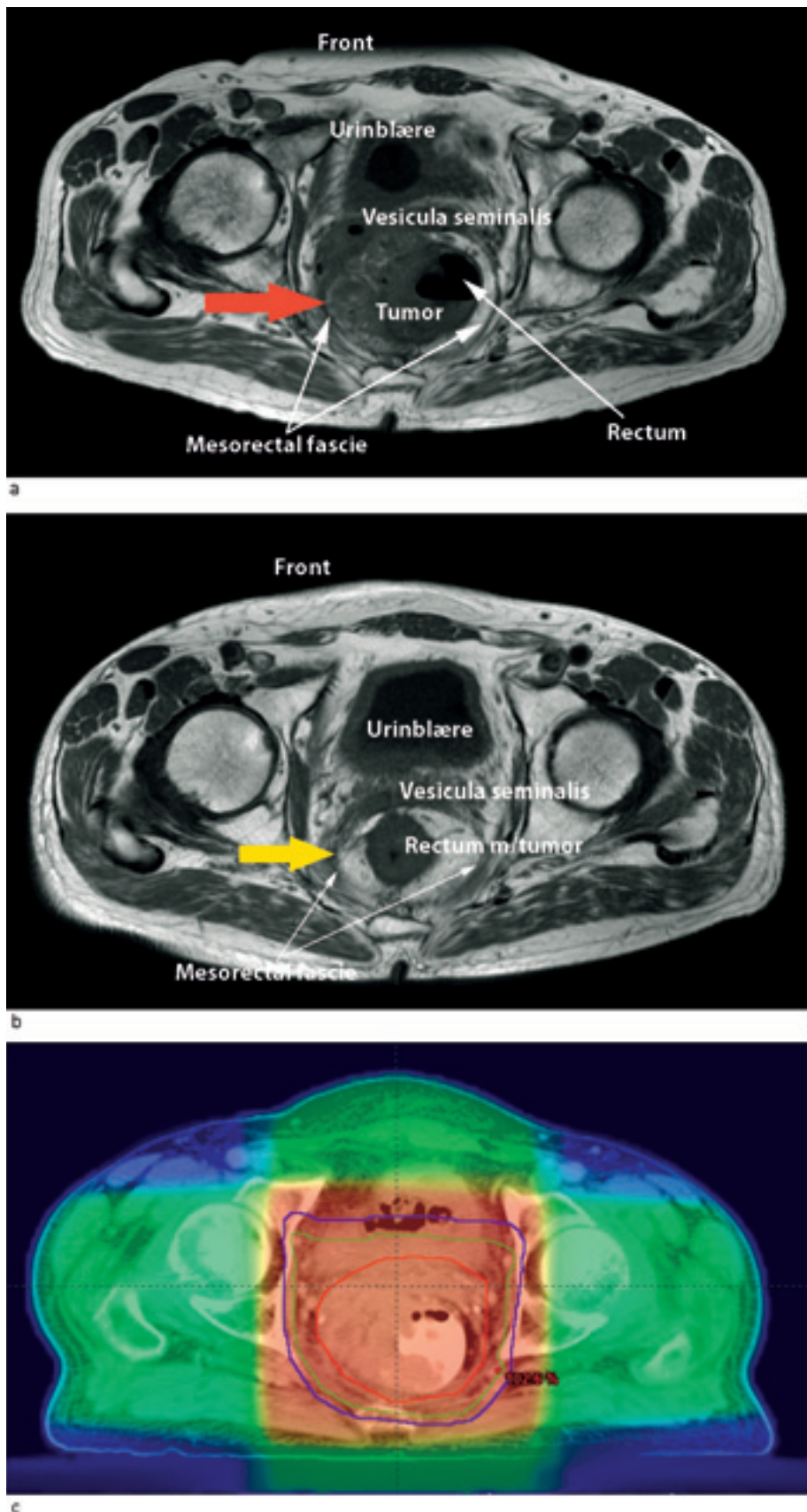
av lokalt residiv (17) og har også i en studie gitt bedret femårsoverlevelse (13). Oppfølgingsdata til disse studiene viser imidlertid at langtidsbivirkningene er til dels alvorlige (18). Med bakgrunn i det som så langt er dokumentert, anbefaler ikke NGICG strålebehandling av svulster som sannsynligvis vil ende opp med tilstrekkelig cirkumferent reseksjonsmargin med kirurgi alene.

Kjemoterapi samtidig med strålebehandling

Det finnes god dokumentasjon på at det er en fordel å gi kjemoterapi sammen med strålebehandling når denne gis postoperativt (2). Når behandlingen gis preoperativt, finnes også dokumentasjon ved lokalavanserte svulster (19). En nyere nordisk studie (LARCS) viste en åpenbar effekt av kjemoterapi i kombinasjon med strålebehandling på lokal kontroll og kreftspesifikk overlevelse (20), og også andre studier har bekreftet en bedret lokal kontroll, men hittil ingen sikker overlevelsesgevinst (21, 22).

Hva skal bestråles?

Lymfeknutestasjonene følger de store kar i bekkenet, men det er store anatomiske variasjoner. NGICG har i samarbeid med KVIST (Statens strålevern) utarbeidet en omfattende handlingsplan for strålebehandling av rectumcancer (23). Her er beskrevet at lymfeknuter med risiko for spredning finnes i



Figur 2 Lokalavansert endetarmssvulst, før og etter stråling, og stråleplan. a) MR (T1-sekvens) av lokalavansert tumor i endetarm. Rød pil viser lokalavansert endetarmssvulst som vokser helt inn til den mesorektale fascie. Fortil vokser den også over mot vesicula seminalis. b) MR (T1-sekvens) viser samme tumor etter strålebehandling og kjemoterapi. Tumor er betydelig redusert i størrelse og det er god avstand til den mesorektale fascie (gul pil). c) Planlegging av strålebehandlingen. Svulsten i rectum er tegnet inn (rød markering). Innenfor den grønne markeringen finnes risikoområdet for spredning til lymfeknuter. Til dette området er det lagt til margin (blå markering). Dataprogrammer kalkulerer hvordan stråledosen fordeles. Rødlige område viser høy dose, grønt område middels dose og blått område lav dose

mesorectum, presakralt og langs iliaca internas forgreninger. Ved lave svulster er det også risiko for spredning til obturatorilymfeknutene fra avgangen av iliaca interna og til der karskjeden går ut av bekkenet gjennom foramen obturatorum, samt til iliaca eksterna og lyskene.

Skal lyskene bestråles?

Ifølge TNM-klassifikasjonen (24) er spredning fra rectumcancer til lysken regnet som en fjernmetastase. Tidligere anbefalte NGICG å bestråle lyskene ved lav rectumcancer. En studie viser at profylaktisk bestråling av lyske ikke påvirker prognosen (25). NGICG anbefaler derfor ikke å bestråle lyskene rutinemessig ved de lave svulstene. Dersom svulsten er svært lav, ventralt beliggende og vokser infiltrerende i analkanalen og/eller det påvises sannsynlige patologiske lymfeknuter, vil likevel strålebehandling anbefales.

Planlegging av strålebehandlingen

Planleggingen av strålebehandlingen skal gjøres tredimensjonalt ved hjelp av en egen CT-undersøkelse. De områdene som skal bestråles, målvolumene, tegnes inn ved hjelp av MR-undersøkelsen (fig 2C). Selve doseplanleggingen gjøres ved hjelp av avansert datateknikk. Vanligvis brukes trefelts- eller ev. firefelts-teknikk med det mål å avgi den ønskede dosen til målvolumene og samtidig minst mulig bestråling til normalvev, spesielt tynntarm.

Svulstens lokalisasjon

Det er ikke klare retningslinjer for behandling av de lave og de høye svulstene. Mesorectum smalner av og opphører mot analkanalen, og den er heller ikke til stede ovenfor den peritoneale omslagsfolden. Indikasjonen 3 mm fra svulst til mesorektale fascie, er derfor til liten hjelp ved disse lokalisasjoner.

Etter vår oppfatning er det verken hensiktsmessig eller nyttig å strålebehandle alle pasienter med lave svulster. Her må erfaring og klinisk skjønn bli avgjørende. Modifisert rectumamputasjon med utvidet eksisjon benyttes i utvalgte tilfeller. Dersom svulsten vokser inn i bekkenbunnsmuskulatur, defineres den som en T4-svulst og skal bestråles. Fagmiljøet arbeider videre med å utvikle kriterier for å identifisere de lave svulstene som trenger preoperativ strålebehandling.

De høye svulstene vokser relativt ofte inn i den peritoneale omslagsfolden og blir definisjonsmessig T4-svulster. Det er imidlertid ikke dokumentert at det er nyttig å bestråle disse høye svulstene. Vokser disse svulstene derimot inn i blære, uterus eller prostata, bør de strålebehandles før kirurgi.

Bivirkninger etter strålebehandling

Pasienten skal også gis informasjon om vanlige akutte og sene bivirkninger av stråling. De fleste av de akutte bivirkningene er ikke til stede 6–8 uker etter endt behandling (26).

Informasjon om seneffekter av strålebehandling omfatter risiko for hyppig avføring, irritable blære og inkontinens, samt informasjon om menopause og sterilitet for fertile kvinner, og risiko for impotens og sterilitet for menn. Sædbanking skal tilbys yngre menn før oppstart av strålebehandlingen. Kvinner under 35 år bør vurderes for kryopreservering av et ovarium på Rikshospitalet. Hormonstatus må tas av premenopausale kvinner og substitusjonsbehandling startes ved behov. Kvinnene bør gå til regelmessig gynekologisk undersøkelse. Også menns hormonstatus bør måles (27). Informasjon om sjeldnere stråleskader som tynntarmskade med subileus-/ileussyptomer og mikrofrakturer/frakturer i sacrum eller bekkenskjelett, bør gis. Hyperbar oksygenbehandling ved Haukeland Universitetssjuehus har bedret symptomene for noen.

Oppgitte interessekonflikter: Olav Dahl har mottatt honorar og reisestøtte fra Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Wyeth, Eli Lilly, og Merck, samt prosjektstøtte fra Sanofi-Aventis. De øvrige forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Dahl O, Horn A, Morild I et al. Low-dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. Results of a randomized multisenter trial in western Norway. *Cancer* 1990; 66: 2286–94.
- Tveit KM, Guldvog I, Hagen S et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997; 84: 1130–5.
- Strålbehandling vid cancer. SBU-rapport; nr 129/1–2. Stockholm: Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodikk, SBU, 1996, 2 b.
- Strålbehandling vid cancer. SBU-rapport; nr 162/1–2. Stockholm: Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodikk, SBU, 2003, 2 b.
- Burton S, Brown G, Daniels IR et al. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy; the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer* 2006; 94: 351–7.
- Kolorektalcancer og analcancer. En veiledning for leger. Oslo: Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe, NGICG, 1999.
- Quirke P, Durdy 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; 2: 996–9.
- Wibe A, Rendedal PR, Svensson E et al. Prognostic significant of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 327–34.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.
- Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003; 90: 355–64.
- Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe. NGICG's gjeldende anbefalinger. Kolorektalcancer. www.ngicg.no. [1.4.2007].
- Wong RK, Tandan V, De Silva S et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD002102.
- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980–7.
- Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: a multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1129–39.
- Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1144–50.
- Glimelius B. Recurrent rectal cancer. The pre-irradiated primary tumour: can more radiotherapy be given? *Colorectal Dis* 2003; 5: 501–3.
- Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal excision improves local control in resectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. For the Dutch ColoRectal Cancer Group and other cooperative investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 638–46.
- Peeters K, van de Velde C, Leer J et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6199–206.
- Frykholm GJ, Pålman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 427–34.
- Brændengen M, Tveit KM, Berglund A et al. A randomized phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer. *Eur J Cancer* 2005; 3 [suppl 2]: 172.
- Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620–5.
- Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114–23.
- «Nasjonalt handlingsprogram for preoperativ strålebehandling av rektumcancer». Utarbeidet av NGICG og KVIST, 2007. Oslo/Østerås: Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe/Statens strålevern, 2007. www.nrpa.no/strålebehandling/kvist/handlingsprogrammer [1.4.2007].
- Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP et al., red. TNM Atlas. Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours. 5. utg. TNM Classification of malignant tumours. Berlin: Springer Verlag, 2004: 101–14.
- Taylor N, Crane C, Skibber J et al. Elective groin irradiation is not indicated for patients with adenocarcinoma of the rectum extending to the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 741–7.
- Guren MG, Dueland S, Skovlund E et al. Quality of life during radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 587–94.
- Dueland S, Guren MG, Olsen DR et al. Radiation therapy induced changes in male sex hormone levels in rectal cancer patients. *Radiother Oncol* 2003; 68: 249–53.

Manuskriptet ble mottatt 16.4.2007 og godkjent 26.9.2007. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide.