

Kaisa Dragsnes  
Kristin Slåttelid

## Preoperativ radiokjemoterapi for kreft i endetarmen for pasienter ved St. Olavs Hospital i perioden 2001-2019

Hovedoppgave for stud. med. Kaisa Dragsnes og  
stud. med. Kristin Slåttelid

Hovedoppgave i Medisinstudiet

Veileder: Arne Wibe, Tore Stornes, Tor Eivind Bernstein

Juni 2020



**Preoperativ radiokjemoterapi for kreft i endetarmen  
for pasienter ved St. Olavs hospital i perioden 2001-2019**

**Hovedoppgave for stud. med. Kristin Slåttelid  
og stud. med. Kaisa Emilie Dragsnes**

**Veiledere:**

**Arne Wibe, Professor dr. med.**

**Institutt for klinisk og molekylær medisin**

**Kirurgisk klinikk, St. Olavs hospital**

**Tore Stornes, Seksjonsoverlege, PhD**

**Kirurgisk klinikk, St. Olavs hospital**

**Tor Eivind Bernstein, Overlege PhD**

**Kirurgisk klinikk, St. Olavs hospital**

**NTNU**

**Juni 2020**

## Innholdsfortegnelse

<b>ABSTRACT</b> .....	4
<b>SAMMENDRAG</b> .....	5
<b>INNLEDNING</b> .....	6
<b>METODE</b> .....	12
MATERIALE.....	12
INKLUSJONSKRITERIER.....	12
EKSKLUDERING.....	12
OPPLYSNINGER.....	13
VARIABLER.....	13
STATISTIKK.....	13
ETISKE HENSYN.....	14
<b>RESULTATER</b> .....	15
ÅRSVARIASJON.....	15
KJØNN.....	15
ALDER.....	15
STRÅLETHERAPI.....	16
SVULSTER.....	17
DIFFERENSIERING.....	17
TUMORNIVÅ.....	18
TYPE OPERASJON.....	19
NORWAIT.....	19
LYMFEKNUTER.....	19
TNM FØR.....	20
TNM ETTER.....	21
TNM SAMMENLIGNING.....	21
EMVI.....	22
LOKALT RESIDIV.....	23

METASTASER.....	23
TUMORSTØRRELSE.....	23
<b>TABELLER.....</b>	<b>25</b>
TABELL 1. PASIENT- OG TUMORKARAKTERISTIKA.....	25
TABELL2. DATA OM BEHANDLING, PATOLOGI OG FORLØP.....	26
TABELL 3. STADIUM FØR OG ETTER NEO-ADJUVANT RCT.....	27
TABELL 4. DOWNSIZING OG DOWNSTAGING.....	28
TABELL 5. FORHOLDET MELLOM ALDER, KJØNN, TUMORKARAKTERISTIKA OG TUMORREDUKSJON I CM.....	29
<b>DISKUSJON.....</b>	<b>30</b>
DOWNSIZING OG DOWNSTAGING.....	30
ÅRSVARIASJON.....	31
KJØNN.....	32
ALDER.....	32
SVULST.....	33
DIFFERENSIERING.....	34
TUMORNIVÅ.....	34
EMVI.....	35
STRÅLETERAPI.....	36
TYPE OPERASJON.....	36
LYMFEKNUTER.....	37
LOKALT RESIDIV.....	37
METASTASER.....	38
<b>STYRKER OG SVAKHETER I STUDIEN.....</b>	<b>39</b>
<b>KONKLUSJON.....</b>	<b>41</b>
<b>REFERANSER.....</b>	<b>42</b>

## Abstract

**Background:** Rectal cancer is a common cancer in Norway with 1117 new incidents in 2017. The primary treatment for patients presented with locally advanced rectal cancer is preoperative radiation therapy, in most cases with concomitant chemotherapy, followed by surgery. This course of treatment has led to increased survival, fewer cases of local recurrence and more sphincter preservation operations. The goal of this study was to map the effect of neo-adjuvant radiochemotherapy (RCT) in regards to TNM-status (downstaging) and tumor size (downsizing) and to investigate which variables may affect the efficacy of this treatment.

**Material and Method:** With data collected from the radiation unit at the cancer clinic, we were able to identify all patients who had received radiation treatment for rectal cancer in the years 2001-2019. The patient cohort comprised 267 patients, of whom 159 were men and 108 were women. We performed a systematic review of records, radiological examinations, reports from the department of pathology, and surgical reports. For statistical analyses we used SPSS version 26 for Mac.

**Results:** Following neo-adjuvant radiochemotherapy 57 % of the patients experienced reduced T-stage, 47 % reduced N-stage, while M-stage remained unchanged for 95 % of the patients. In average the tumors were reduced by 2.4 cm, and 57 % of the tumors were reduced by 2 to more than 6 cm. Of the patients who did not have metastases before RCT, 59 % achieved downstaging of T-status, compared to 45 % amongst those with metastasis. Most patients in the study responded well to neo-adjuvant RCT and experienced both downsizing and downstaging. There was no significant difference in treatment efficacy for the different variables except from M-status before RCT. Patients with metastases prior to RCT experienced less downstaging than those without.

**Conclusions:** Approximately half of the patients achieved a significantly reduced tumor diameter and T-stage after radiochemotherapy, and near half of them experienced lower N-stage. Patients without metastasis had better effect of the preoperative treatment.

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Rektumcancer (endetarmskreft) er en vanlig kreftform i Norge, som i 2017 hadde en insidens på 1117 tilfeller. Primærbehandlingen for pasienter med lokalavansert rektumcancer er preoperativ stråleterapi, med eller uten konkomitant cellegiftsbehandling, etterfulgt av kirurgi. Denne behandlingen har ført til økt overlevelse, færre tilfeller av lokale residiv og flere sphincterbevarende operasjoner. Målet med denne studien var å kartlegge effekten av neo-radiokjemoterapi (RCT) med hensyn til TNM stadium (downstaging) og tumorstørrelse (downsizing) og å undersøke hvilke variabler som kan påvirke effekten av denne behandlingen.

**Materiale og Metode:** Fra stråle-enheten ved Kreftklinikken kunne vi identifisere alle pasientene som hadde mottatt strålebehandling for rektumcancer i årene 2001-2019. Pasientkohorten omfattet 267 pasienter, hvor 159 var menn og 108 var kvinner. Vi gjorde en systematisk gjennomgang av journaler, radiologiske undersøkelser og operasjonsbeskrivelser. For statistiske analyser ble SPSS versjon 26 for Mac benyttet.

**Resultater:** Etter neo-adjuvant radiokjemoterapi hadde 57% av pasientene redusert T-stadium, 47% hadde redusert N-stadium, mens 95% hadde uendret M-stadium. I gjennomsnitt krympt svulstene 2.4 cm, og hos 57% krympt svulstene fra 2 til mer enn 6 cm. Av pasienter uten metastaser før RCT hadde 59% downstaging av T-stadium, mot 45% hos de med metastaser.

**Konklusjoner:** Vel halvparten av pasientene fikk vesentlig redusert tumordiameter og redusert T-stadium av RCT, og nær halvparten fikk redusert N-stadium. Pasienter uten metastaser hadde best effekt av den preoperative behandlingen.

## Innledning

Rektumcancer er en svært vanlig kreftform, med stadig økende insidens (1). Sammen med tykktarmskreft er denne krefttypen den nest vanligste kreftformen i Norge (2). Prognosen hos pasienter med rektumcancer har imidlertid bedret seg mye de siste 30 årene, og fem-års relativ overlevelse for 2016-kohorten er beregnet til 86% for stadium I-III ifølge årsrapporten fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft for 2017 (3). Dette skyldes blant annet innføringen av nasjonale retningslinjer og pakkeforløp for pasienter med rektumcancer, samt utvikling av nye kirurgiske metoder, som total mesorektal eksisjon (TME) og økt bruk av neo-adjuvant radiokjemoterapi (4).

Dagens standardbehandling av rektumcancer i Norge er kirurgi eventuelt kombinert med neo-adjuvant radiokjemoterapi for lokalavanserte svulster. Man vil også vurdere å gi adjuvant kjemoterapi til noen få pasienter med rektumcancer, selv om slik behandling er vanligere ved coloncancer. De europeiske retningslinjene fra 2010 anbefaler kun kirurgi for pasienter med stadium I og II frem til TIIIa og TIIIb, mens for pasienter med TIIIc og mer avanserte svulster anbefales neo-adjuvant radiokjemoterapi i forkant av operasjonen (5).

Det er fire hovedtyper av kirurgiske tilnærminger: transanal prosedyre, lav fremre rectumreseksjon (LFR), Hartmanns prosedyre og rektumamputasjon (APR) (6).



Rundt 32% av pasientene med rektumcancer får i dag preoperativ radiokjemoterapi i Norge (3). Målet med denne behandlingen er å øke overlevelse, redusere risiko for lokalt residiv og øke andel operasjoner med sfinkterbevarende reseksjon (1).

I en retrospektiv studie av Sada et al ble det vurdert respons på neo-adjuvant behandling hos utvalgte pasienter med rektumcancer. Den viste at 12% hadde komplett respons på behandlingen, det vil si at svulsten ble helt borte etter neo-adjuvant behandling, mens 30% av pasientene oppnådde intermediær respons med redusert størrelse av svulsten (7).

Pasienter med komplett patologisk respons (pCR) har de beste langtidsutsiktene, og lokal eksisjon eller observasjon istedenfor radikal kirurgi kan være et alternativ for pasienter som oppnår en komplett respons etter neo-adjuvant radiokjemoterapi.

Det er reist tvil om hvor god MR er til å vurdere behandlingsrespons på neo-adjuvant radiokjemoterapi hos pasienter med rektumcancer. I en studie av Cui et al rapporteres det at MR, CT og EUS (endoskopisk ultralyd) er nyttige i primærstagingen av rektumcancer, men at de ikke er like optimale for å vurdere de neoplastiske lesjonene etter radiokjemoterapi, både hva gjelder primærtumor og lokoregionale lymfeknuter. Behandlingen kan blant annet gi fibrose med slimløser, tumornekrose, i tillegg til at lymfeknutene kan endre form og størrelse (8).

Neo-adjuvant radiokjemoterapi har betydelige komplikasjoner med toksisitet og senskader som i stor grad påvirker pasientenes livskvalitet og daglige fungering. Det dreier seg blant annet om tarmdysfunksjon, tarmobstruksjon, nekrose av svulsten med perforasjon av tarmen og sepsis, inkontinens for urin og avføring og seksuell dysfunksjon. Slike skader, og det faktum at ikke alle responderer på

neo-adjuvant radiokjemoterapi, belyser viktigheten av varsom pasientsелеksjon for bestråling av pasienter med rektumcancer (5, 9, 10).

I en nederlandsk studie sammenlignet man pasienter med rektumcancer som kun ble operert, med pasienter som ble bestrålt før operasjon. Den viste at 38% av pasientene der det kun ble utført operasjon fikk fekal inkontinens, mens hele 62% av pasientene som fikk stråling i forkant av operasjonen fikk fekal inkontinens av behandlingen (11).

Per i dag er det TNM-systemet og tumors avstand fra reseksjonskant som hovedsakelig avgjør hvilken type behandling som gis til pasientene med rektumcancer i Norge. Dette er ikke de eneste faktorene som bestemmer prognose hos disse pasientene, og andre variabler burde tas med i betraktning i vurderingen av behandlingen for bedre onkologiske og funksjonelle resultater. Studier viser at både høyere TNM-stadium, malign infiltrasjon i cirkumferent reseksjonskant (CRM +), lavt differensierte svulster, og malign infiltrasjon i blodkar og nerver er sterkt relaterte til økt risiko for lokalt residiv, metastaser og mortalitet. Derimot vil det også være viktig å vurdere en rekke prognostiske og prediktive faktorer for å identifisere subgrupper i TNM stadium II, III og IV som ikke vil ha nytte av neo-adjuvant behandling, både for å unngå overbehandling med komplikasjoner og senskader, og for å senke kostnader (5).

Omkring 98% av kreftsvulstene i tykk- og endetarm er adenocarcinomer. De øvrige er lymfomer, sarkomer, karsinoider og spinocellulære karsinomer. Omtrent 5% av adenocarcinomene er mucinøse, og disse har en dårligere prognose enn de ikke-mucinøse svulstene (12). I en studie av Kim et al ble det funnet at 44% av de mucinproduserende og 72% av de ikke-mucinøse svulstene fikk lavere T-stadium av neoadjuvant radiokjemoterapi.

Dessuten var det bedre overlevelse, bedre effekt på maligne lymfeknuter og

høyere andel fri reseksjonskant hos bestrålte pasienter med svulster som hadde lav mucinproduksjon (13).

Adenocarcinomene klassifiseres ut fra celleforandringer og endret morfologi, dvs. lavgradig dysplasi - tidligere benevnt som lett eller moderat dysplasi, høygradig dysplasi - tidligere benevnt grov dysplasi, og intramukosal neoplasi - tidligere benevnt intramukosalt carcinom (12).

I studien til Sprenger et al ble det funnet at histologisk differensieringsgrad etter neoadjuvant radiokjemoterapi har en signifikant innvirkning på sykdomsfri overlevelse, og pasienter med høy til moderat differensiering hadde en tendens til bedre total overlevelse sammenlignet med dem som hadde lavt differensierte svulster (14).

Ved infiltrasjon av tumor i dype lag av submucosa og muscularis propria finnes spredning til lymfeknuter hos 15-20% av pasientene med rektumcancer (15).

Lymfeknutestatus er i studien til Hav et al beskrevet som den viktigste prognostiske faktoren for pasienter med rektumcancer, uansett om den er behandlet preoperativt med radiokjemo-terapi eller ikke.

Det varierer hvor mange lymfeknuter som blir fjernet ved operasjon, og hvor mange patologen klarer å identifisere i tarmpreparatet. Internasjonale retningslinjer anbefaler å ta ut minst 12 lymfeknuter for korrekt fastsettelse av stadium for canceren. Studier viser at jo flere lymfeknuter man tar ut ved operasjon og undersøker, jo mer nøyaktig fastsettelse av stadium oppnår man. Den viktigste indikatoren innen lymfeknutestatus når det kommer til residiv og total overlevelse, er prosentandel maligne lymfeknuter i forhold til antall fjernede lymfeknuter (16).

En nederlandsk randomisert studie rapporterte 6% lokalt residiv hos pasienter som mottok radioterapi i form av 5 x 5 Gy etterfulgt av total mesorektal

eksisjon (TME) sammenlignet med 11% lokalt residiv etter kirurgi alene. Imidlertid fant man ikke økt fem års overlevelse eller økt mengde sfinkterbevarende prosedyrer. Den tydeligste prediktoren til lokalt residiv er ifølge Wibe et al tumorinnvekst i reseksjonskant, og ellers at lymfovaskulær infiltrasjon, ekstramural venøs invasjon (EMVI) og lavt differensierte svulster også er uavhengige negative prediktive faktorer for utvikling av lokalt residiv (5, 17).

I en studie utført av Garcia-Aguilar et al ble det funnet at risiko for lokalt residiv for pasienter med lokalavansert rektumcancer er avhengig av tumorstadium, avstand av tumor fra analkanalen og svulstens avstand til mesorectale fascie, dvs. den flortynne fascie som omgir endetarmen inkludert omliggende fettvev, blodkar, lymfekar og nerver (11).

Svulster lokalisert i øvre del av rektum og langt fra fascien, har en lavere risiko for lokalt residiv enn de distale svulstene som ligger nær fascien. Det er god evidens for at radioterapi trygt kan utelates uten signifikant risiko for lokalt residiv hos pasienter med rektumcancer lokalisert over fem cm fra anus og to mm fra mesorectale fascie (5, 11).

Svulsten kan vokse inn i ekstramurale kar og følge blodstrømmen ut av det lokoregionale området og manifestere seg som fjernmetastaser. Spredningen skjer hovedsakelig til lever og lunger, men også til skjelett, hjerne og binyrer (15).

Langtids strålebehandling med 2 Gy x 25 kombinert med 5-FU-basert kjemoterapi gitt i løpet av fem uker med påfølgende kirurgi etter 10-12 uker er det vanligste regimet i behandling av rektumcancer. I Sverige og Nederland benyttes imidlertid overveiende kort-tids stråling med 5 Gy x 5 i løpet av en uke og kirurgi uken etterpå (18).

Det er få studier som sammenligner disse, men i en studie av Zhou et al ser man at pasienter som mottar lang stråling har en økt patologisk komplett respons, men også høyere toksisitet enn pasientene som mottar kort stråling. Dersom man ser på total overlevelse, sykdomsfri overlevelse, lokal residivrate, sphincterbevaring, metastaser og senkomplikasjoner var det ingen forskjell mellom pasientene som mottok kort stråling med øyeblikkelig kirurgi og lang stråling (19).

Tidsintervallet fra pasienten mottar siste strålebehandling til operasjon varierer. Ifølge amerikanske retningslinjer (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN), er det sagt at kirurgi bør utføres 5-10 uker etter neo-adjuvant radiokjemoterapi for optimal respons. Svulsten skal få tid til å krympe uten at det dannes for mye fibrose i mellomtiden og for å unngå akutt inflammatorisk reaksjon i operasjonsområdet ved for korte intervaller. Nyere studier viser at lengre intervaller mellom radiokjemoterapi og kirurgi kan øke sjansen for patologisk komplett respons. Wolthuis et al viste en signifikant økning av pCR med intervall over syv uker og Petrelli et al viste at å øke intervallet økte raten av pCR med 6% (8).

I dag behandles de fleste lokalavanserte rektumcancerne med radiokjemoterapi etterfulgt av kirurgi (5). Den neo-adjuvante behandlingen har stor effekt hos de fleste pasientene, men fører også med seg mange bivirkninger (9).

Målet med denne studien var å finne ut om det kunne identifiseres subgrupper innen stadium II og III av rektumcancerne som responderer bedre eller dårligere enn andre subgrupper på behandlingen. Det kan åpne for en mer skreddersydd behandling, slik at man treffer bedre med behandlingen og oppnår bedre effekt hos de som stråles, og at man unngår unødvendige komplikasjoner og senskader hos de som ikke stråles, noe som sparer helsevesenet for store kostnader (5, 9, 10).

## Metode

### *Materiale*

Studien omfatter 267 pasienter med rektumcancer som mottok neo-adjuvant behandling i form av radiokjemo- eller radioterapi i perioden 2001-2019. Tretten pasienter ble ikke operert pga. høy ko-morbiditet og langtkommen sykdom eller de ble tatt opp i studien “Norwait – watch and wait”, som er en nasjonal studie med systematisk observasjon etter neo-adjuvant radiokjemoterapi for pasienter med komplett klinisk respons for å kartlegge behovet for kirurgi.

### *Inklusjonskriterier*

Pasienter i Midt-Norge over 18 år med rektumcancer som fikk neo-adjuvant radiokjemoterapi i Midt-Norge i perioden 2001-2019 ble inkludert i studien. Pasientene ble identifisert ut fra prosedyrekoden CD20 for rektumcancer.

### *Ekskludering*

Initialt ble det identifisert 685 pasienter med rektumcancer i den aktuelle perioden, men 418 pasienter ble senere ekskludert fra studien. Av de 418 pasientene som ble ekskludert ble en stor andel pasienter operert ved andre sykehus enn St. Olavs hospital, slik at vi ikke hadde tilgang til nødvendige journalopplysninger. Andre pasienter ble ekskludert da de ikke mottok neo-adjuvant behandling i forkant av operasjon. De som kun fikk cellegift eller palliativ behandling ble også ekskludert. Pasienter som hadde annen kreftsykdom som de mottok konkomitant behandling for, ble heller ikke tatt

med i studien.

### *Opplysninger*

Relevante data fra studien ble hentet fra journalnotater, operasjonsbeskrivelser, radiologiske beskrivelser og patologiske rapporter. De innsamlede dataene ble lagt inn i en egen database på sikret filområde uten identifiserbare persondata, og som kun var tilgjengelig for prosjektdeltakerne.

### *Variabler*

Følgende variabler ble lagt inn i databasen: Kjønn, alder ved operasjon, størrelse av tumor (lengste diameter) i cm før og etter neoadjuvant behandling, TNM-stage før (cTNM) og etter neo-adjuvant RCT (yTNM), operasjonstype, operasjonsdato, metastase, lokalt residiv, type tumor, EMVI før og etter RCT, dødsdato, antall maligne lymfeknuter i operasjonspreparat, antall lymfeknuter tatt ut totalt, uker fra avsluttet strålebehandling til operasjon, langtids eller korttids stråling, avstand i cm fra musculus puborectalis, tumors differensieringsgrad, kun neo-adjuvant radioterapi eller kombinasjon av radio - og kjemoterapi, deltatt i Norwait eller operert kort tid etter behandlingen.

### *Statistikk*

For statistiske analyser ble SPSS versjon 26 for Mac benyttet.

Vi lagde egne differansevariabler for tumorreduksjon og stadiereduksjon, altså downsizing og downstaging etter RCT, og analyserte disse mot andre prognostiske variabler. Ved analyse av datasettet ble det gjort uavhengig paret t-test, kji kvadrat-test og ANOVA. En p-verdi på 0,05 ble satt som grense for statistisk signifikante funn i studien.

### *Etiske hensyn*

Prosjektet ble meldt til NSD personvern og søkt til REK for vurdering. REK har konkludert med at prosjektet godkjennes med hjemmel i helseforskrivningsloven paragraf 10 (2019/522/REK midt). Ingen identifiserbare persondata ble lagret i databasen. NSD vurderte at studien vil behandle data i samsvar med personvernlovgivningen.



## Resultater

### *Årsvariasjon*

Studien omfattet totalt 267 pasienter med rektumcancer som mottok neo-adjuvant behandling i Midt-Norge mellom 2001 og 2019. I perioden 2001-2010 fikk 14 (5%) av pasientene neo-adjuvant behandling, mens 253 pasienter mottok preoperativ RCT i perioden 2011-2019. Det året flest pasienter mottok neoadjuvant behandling var i 2017, da 42 av pasientene fikk preoperativ RCT (tabell 1).

### *Kjønn*

Det var 159 (60%) menn og 108 (40%) kvinner som ble inkludert i studien. Hos kvinner krympet svulsten i gjennomsnitt med 2.2 cm fra før til etter neo-adjuvant RCT (M=2.2 SD=1.6) og hos menn med 2.6 cm (M=2.6 SD = 1.4) (p =0.075) (tabell 5).

### *Alder*

Pasientene som var med i studien var mellom 28 og 88 år ved operasjonsdato (eller ved oppstart stråling hos de 13 pasientene som bare ble bestrålt). Den gjennomsnittlige alderen på deltakerne var 64 år og median alder var 66 år. Pasientene ble delt inn i tre aldersgrupper; < 60 år, 60-75 år og over 75 år, og 94 (35%) av pasientene var under 60 år, 132 (49%) var mellom 60 og 75 år, mens 41 (15%) pasienter var over 75 år (tabell 1).

Det var ingen forskjell i downsizing av svulsten mellom de ulike aldersgruppene. Pasientene som var < 60 år hadde i gjennomsnitt en downsizing

av tumor på 2.4 cm, de mellom 60-75 år hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 2.5 cm, mens de > 75 år hadde en gjennomsnittlig tumorreduksjon på 2.3 cm ( $p = 0.71$ ) (tabell 5).

Det var heller ingen forskjell mellom aldersgruppene i downstaging av T-stadium etter neoadjuvant behandling ( $p = 0.862$ ).

### *Stråleterapi*

Standard 5-uker strålebehandling ble gitt til 225 pasienter (90%), mens 26 (10%) mottok kort stråling (tabell 2).

Fem pasienter skulle opprinnelig ha lang stråling, men behandlingen ble avbrutt tidligere grunnet komplikasjoner som stråleindusert cystitt, enteritt eller kolitt. En pasient måtte avslutte radioterapien grunnet endokarditt. Hos 16 av pasientene var ikke lengden på strålebehandlingen oppgitt i journalnotatene.

De 254 pasientene som gjennomgikk kirurgi etter neoadjuvant RCT ble operert mellom 1 uke og 78 uker etter endt behandling. I gjennomsnitt ble pasientene operert 10 uker etter avsluttet strålebehandling (median = 9 uker). Pasientene ble delt inn i tre grupper; de som ble operert 1-7 uker, 8-12 uker eller > 12 uker etter avsluttet strålebehandling. 42 pasienter (17%) tilhørte gruppen 1-7 uker, 186 pasienter (73%) var i gruppen som ble operert etter 8-12 uker, mens 26 pasienter (10%) ble operert senere enn 12 uker etter avsluttet strålebehandling. Årsakene til at disse pasientene fikk forsinket sin operasjon varierte. Noen deltok i Norwait-studien, noen var for syke eller svekkede og måtte utsette operasjonen til de var i tilfredsstillende allmenntilstand. Andre hadde opprinnelig komplett respons, men ble operert senere da de fikk gjenvekst av sin cancer. En operasjon ble forsinket fordi pasienten selv ønsket å unngå kirurgi til det ble absolutt nødvendig. Tretten av pasientene ble ikke operert i det hele tatt (tabell 2).

## *Svulster*

Svulstene som var representert i utvalget var ikke-mucinøst adenocarcinom, mucinøst adenocarcinom og NET (nevroendokrine tumores). Ikke mucinøst-adenocarcinom var den klart største gruppen med 205 (77%) pasienter. Det ble registrert 57 (21 %) mucinøse adenocarcinom. Tre pasienter (1%) hadde svulster som ble klassifisert som NET. To av pasientene hadde ukjent tumortype (tabell 1).

Pasientene med mucinøst adenocarcinom fikk i snitt en tumorreduksjon på 2.19 cm, mens de ikke-mucinøse krympet med et gjennomsnitt på 2.49 cm ( $p = 0.466$ ) (tabell 5).

Av de ikke mucinøse-svulstene ble 58% downstaget, mens 52% av de mucinøse ble downstaget ( $p=0.796$ ).

## *Differensiering tumores*

Svulstenes differensiering ble delt inn i høyt, middels eller lavt differensierte. De fleste pasientene hadde svulster som ble klassifisert som middels differensierte, dvs. 183 pasienter (69%) hadde middels differensierte svulster, 15 pasienter (6%) hadde lavt differensierte svulster og 4 (2%) hadde høyt differensierte svulster. Det manglet data om differensiering hos 65 pasienter (tabell 1).

De høyt differensierte svulstene krympet i gjennomsnitt 1.7 cm, de lavt differensierte krympet 2.3 cm og de middels differensierte krympet 2.4 cm ( $p = 0.635$ ) (tabell 5).

Av de høyt differensierte svulstene fikk ingen høyere tumorstadium, 25% hadde uendret T-stadium og 75% hadde lavere T-stadium av sin tumor etter neoadjuvant RCT. De middels differensierte svulstene fikk høyere T-stadium i 2% av tilfellene, 46% hadde samme T-stadium og 52% lavere T-stadium. De lavt differensierte svulstene fikk høyere T-stadium i 7% av svulstene, 60% hadde samme T-stadium og 33% ble downstaget. Det var signifikant forskjellig downstaging av T-stadium etter neo-adjuvant RCT mellom høyt, middels og lavt differensierte svulster ( $p=0.000$  og  $\chi^2=9.6$ ).

Av de høyt differensierte svulstene hadde 25% ingen endring i N-stadium, mens 75% ble downstaget. Av de lavt differensierte ble 7% upstaget, 43% hadde ingen endring og 50% ble downstaget. Av de som var middels differensierte ble 9% upstaget i N-stadium, 41% hadde ingen endring og 44% ble downstaget ( $p=0.251$ ).

### *Tumornivå*

Svulstens avstand fra anal verge ble registrert og svulstene ble delt inn i lave, middels og høye svulster. Hele 206 (78%) av pasientenes svulster var lave (<7 cm fra anal verge), 49 pasienter (19%) hadde svulster midt i rectum (8-12 cm fra anal verge) og ti (4%) hadde høye svulster (> 12 cm fra anal verge). Vi manglet info om tumors nivå hos to av pasientene (tabell 1).

I snitt krympet de høye svulstene med 2.6 cm mens de lave og midtre krympet med 2.4 cm i snitt hver ( $p=0.932$ ) (tabell 5).

Hva gjelder tumornivå og downstaging ble 56% av de lave svulstene, 64% av de midtre og 30% av de høye svulstene downstaget i T-stadium ( $\chi^2 = 1.08$ ,  $p = 0.372$ ).

### *Type operasjon*

De ulike operasjonstypene pasientene gjennomgikk var rektumamputasjon, Hartmann`s prosedyre, lav fremre reseksjon eller transanale operasjoner. De fleste ble operert med LFR, dvs. 120 pasienter (47%), 114 pasienter (45%) gjennomgikk rektumamputasjon, 12 pasienter (5%) Hartmann`s operasjon og åtte pasienter (3%) ble operert med transanal prosedyre (tabell 2).

### *Norwait*

Fire (2%) av pasientene deltok i Norwait-studien. Denne studien innebærer en ”watch and wait”-tilnærming, der man avventer operasjon hos pasienter som har hatt komplett klinisk respons av den neo-adjuvante behandlingen. Disse pasientene ble operert flere uker etter avsluttet stråleterapi enn vanlig hvis de fikk gjenvekst av svulsten, eller ikke operert i det hele tatt i tilfelle det ikke kom gjenvekst.

### *Lymfeknuter*

Antall lymfeknuter som ble fjernet under operasjonen varierte fra 2 til 28 stykk. Vi delte inn i to grupper, der det i den ene gruppen ble tatt ut 2-11 lymfeknuter og i den andre gruppen 12 eller flere. Hos de fleste pasientene ble det ekstrahert mellom 2 og 11 lymfeknuter og dette gjaldt 160 av pasientene (63%). I gruppen med 12 eller flere lymfeknuter som ble fjernet var det 94 (37%) pasienter.

De ekstraherte lymfeknutene ble undersøkt for malignitet, og av disse var mellom 0-19 maligne. Det var 152 (60%) pasienter som ikke hadde noen maligne lymfeknuter, mens 100 (40%) pasienter hadde en eller flere maligne

lymfeknuter. Det manglet data på antall maligne lymfeknuter hos to av pasientene (tabell 2).

### *TNM før*

Primærstagingen av T-stadium varierte mellom T2 til T4. Flesteparten av pasientene, i alt 134 (51%) pasienter hadde T3 før behandlingen, 19 pasienter (7%) hadde T2, og 111 (42%) hadde T4 før neo-adjuvant behandling. Det manglet informasjon om cT-stadium hos tre av pasientene.

T2-svulstene krympet i snitt 2.6 cm (SD =0.9), T3 svulstene krympet 2.4 cm (SD=1.6) og T4-svulstene krympet 2.5 cm (SD =1.6) ( $p=0.89$ ) (tabell 5).

Før neo-adjuvant behandling hadde 54 (22%) pasienter N0, 99 (39%) hadde N1 og 98 (39%) hadde N2. Det manglet informasjon om cN hos 16 pasienter.

Pasienter med N0 hadde i snitt en svulst som krympet med 2.4 cm, N1 hadde svulst som i snitt krympet med 2.2 cm og pasienter med primærstadium N2 krympet i snitt 2.7 cm etter RCT ( $p= 0.093$ ) (tabell 5).

Det var 56 (21%) pasienter som hadde kjente metastaser før oppstart av radiokjemoterapi, og 206 (79%) pasienter ikke hadde metastaser. Det manglet data om dette hos fem pasienter.

Av pasientene som ikke hadde påvist metastaser ved diagnose hadde tre pasienter (1%) upstaging av T-stadium etter RCT, 79 (39%) ingen endring og 120 (59%) en downstaging. Av pasientene som hadde påvist metastaser før behandling, ble tre pasienter (5%) upstaget, 27 pasienter (49%) hadde ingen endring og 25 (45%) ble downstaget i T-stadium etter neoadjuvant RCT

( $p=0.02$ ). Det var altså en signifikant bedre downstaging av T-stadium blant pasienter uten metastaser ved oppstart av neo-adjuvant RCT.

### *TNM etter*

Etter at pasientene hadde mottatt neo-adjuvant behandling viste de patologiske rapportene fra operasjonspreparatet T0 hos 13% av pasientene, 4% T1, 21% T2, 51% T3 og 11% T4. Det manglet data om T-stadium etter behandling hos tre av pasientene. Vedrørende N-stadium etter RCT hadde 57% av pasientene nå N0, 29% N1 og 14% N2, mens det manglet data om yN hos seks pasienter. Etter RCT ble 74% av pasientene klassifisert som M0 og 26% som M1. M-stadium var ukjent hos tre pasienter etter RCT (tabell 3).

### *TNM sammenligning*

Ved å sammenligne TNM før og etter behandling kan man evaluere downstaging og upstaging som følge av den preoperative radiokjemoterapien (tabell 3).

I denne studien hadde 108 pasienter (41%) samme T-stadium før og etter neoadjuvant RCT, 91 pasienter (35%) hadde gått ned en T, 25 pasienter (10%) hadde gått ned to T, 23 pasienter (9 %) hadde gått ned tre T og ni pasienter (3%) hadde gått ned fire T stadier. Til sammen hadde 57% av pasientene en downstaging av sin svulst etter behandling. Seks pasienter (2%) ble upstaget i T-stadium etter RCT, hvorav fem pasienter (2%) gikk opp ett T-stadium og en pasient (0.4%) gikk opp to T-stadium under behandling. Det manglet informasjon om endring i T-stadium hos fem pasienter.

Det var 100 (40%) pasienter som hadde samme N-status før og etter neoadjuvant behandling, mens 79 pasienter (32%) hadde gått ned ett N-stadium,

47 (19 %) hadde gått ned to. Altså hadde 47% av pasientene oppnådd nodal downstaging.

På den andre siden hadde 7% gått opp ett N-stadium etter behandling og 2% gått opp to, dvs. at 9% av pasientene blitt upstaget på N-stadium. Det manglet informasjon om endring av N-stadium hos 20 pasienter.

Hele 246 av pasientene (95%) hadde ingen endring i M-stadium før og etter RCT. En av pasientene (0.4%) gikk fra å bli staget til M1 til M0, mens 13 pasienter (5%) gikk fra å være staget til M0 til M1 etter RCT.

### *EMVI*

EMVI-status var beskrevet hos 100 pasienter før behandling og 68 (68%) av disse var EMVI positive før neoadjuvant behandling, mens 32 (32%) var EMVI negative. Det manglet EMVI status før RCT hos 167 pasienter (tabell 3).

Av de EMVI-positive svulstene hadde 32 pasienter (48%) ingen endring i T-stadium, mens 34 pasienter (52%) ble downstaget. Hos de EMVI-negative svulstene hadde 15 pasienter (47%) ingen endring i T-stadium og 17 pasienter (53%) ble downstaget ( $p=0.203$ ).

EMVI-status etter RCT fant vi hos 188 av pasientene. Av disse var det 32 som var EMVI positive (17%) og 156 (83%) var beskrevet som EMVI negative. Det var ukjent EMVI status hos 79 av pasientene etter RCT.



### *Lokalt residiv*

Lokalt residiv forekom hos 24 (9%) av pasientene. De resterende 240 pasientene (91%) utviklet ikke lokalt residiv. Det manglet data på tre av pasientene (tabell 2).

Av pasientene med downstaging av tumor utviklet 5% lokalt residiv, mens 95% av pasientene som ble downstaget utviklet ikke lokalt residiv ( $p=0.158$ ). Av pasientene som ikke hadde downstaging i T-stadium, altså hadde likt eller økte i T-stadium, fikk 13% lokalt residiv.

Av pasientene med downstaging av N-stadium utviklet 9% lokalt residiv, mens 91% av pasientene som ble downstaget i N-stadium ikke utviklet lokalt residiv ( $p=0.322$ ).

### *Metastaser*

Hele 118 (45%) pasienter utviklet metastase på et tidspunkt, enten ved diagnose eller senere i forløpet. Det manglet informasjon om metastaser hos fem pasienter (tabell 2).

### *Tumorstørrelse*

Hva gjelder tumorstørrelse før RCT hadde seks pasienter (2%) svulster under 2 cm, 41 pasienter (15%) hadde svulster 2-3.9 cm, 126 (48%) pasienter hadde svulster 4-6 cm og 89 (34%) pasienter hadde svulster over 6 cm. Det manglet størrelse på tumorene før RCT hos fem pasienter (tabell 3).

Etter radiokjemoterapi var 99 av svulstene (39%) under 2 cm, 109 (42%) mellom 2 -3,9 cm, 30 (12%) mellom 4-6 cm, mens 18 av svulstene (7%) var over 6 cm. Det manglet data på størrelse etter RCT hos 11 pasienter (tabell 3).

Ved å sammenligne tumorstørrelsene før og etter radiokjemoterapi, fant vi at svulstene i gjennomsnitt hadde krympet med 2.4 cm (- 5 og 7.2). Hos 107 (43%) pasienter hadde svulstene krympet med under 2 cm eller økt i størrelse etter RCT behandlingen. Hos 98 (39%) pasienter hadde svulstene minket med 2-3.9 cm, hos 42 (17%) minket med 4-6 cm og 3 (1%) av svulstene hadde minket med over 6 cm etter radiokjemoterapi (tabell 4).

## Tabeller

Tabell 1. Pasient- og tumorkarakteristika

		n	%
<i>Periode</i>	2001-2010	14	5
	2011-2019	253	95
<i>Kvinner</i>		108	40
<i>Menn</i>		159	60
<i>Alder</i>	Gj.snitt 64 (28-88)		
	< 60	94	35
	60-75	132	49
	>75	41	15
<i>Tumortype</i>	Adenocarcinom	205	77
	Mucinøst carcinom	57	21
	Nevroendokrin cancer	3	1
	Ukjent	2	1
<i>Differensiering</i>	Høy	4	2
	Middels	183	69
	Lav	15	6
	Ukjent	65	24
<i>Tumornivå</i>	< 7 cm	206	77
	8-12 cm	49	18
	>12 cm	10	4
	Ukjent	2	1

Tabell 2. Data om behandling, patologi og forløp

		n	%
<i>Strålelengde</i>	5 uker	225	84
	1 uke	26	10
	Ukjent	16	6
<i>Fra stråling til kirurgi</i>	1-7 uker	42	16
	8-12 uker	186	70
	>12 uker	26	10
	Ikke operert	13	5
<i>Operasjon</i>	Lav fremre reseksjon	120	45
	Rectumamputasjon	114	43
	Hartmann	12	5
	Transanal operasjon	8	3
	Ikke operert	13	5
<i>Antall lymfeknuder</i>	Gj.snitt 12 (2-28)		
	<12	160	60
	≥12	95	35
	Ikke operert	13	5
<i>Maligne lymfeknuder</i>	Gj.snitt 1 (0-19)		
<i>N-status</i>	N0	152	57
	N1	100	37
	Ukjent	15	6
<i>Lokalt residiv</i>		24	9
<i>Metastaser</i>		118	44

Tabell 3. Stadium før og etter neoadjuvant RCT

		n	%	n	%
<i>Tumorstørrelse</i>		Før		Etter	
<i>cm</i>	< 2 cm	6	2	99	39
	2-3,9 cm	41	15	109	42
	4-6 cm	126	48	30	12
	>6 cm	89	34	18	7
	Ukjent	5		11	
<i>T-stadium</i>		Før		Etter	
	T0	0	0	35	13
	T1	0	0	11	4
	T2	19	7	54	21
	T3	134	51	135	51
	T4	111	42	29	11
	Ukjent	3		3	
<i>N-stadium</i>		Før		Etter	
	N0	54	22	149	57
	N1	99	39	75	29
	N2	98	39	37	14
	Ukjent	16		6	
<i>M-stadium</i>		Før		Etter	
	M0	206	79	196	74
	M1	56	21	68	26
	Ukjent	5		3	
<i>EMVI</i>		Før		Etter	
	EMVI +	68	68	32	17
	EMVI -	32	32	156	83
	Ukjent	167		79	

Tabell 4. Downsizing og downstaging

		n	%
<i>Tumorreduksjon cm</i>	Gj snitt 2,4(-5->7,2)		
	< 2 cm	107	43
	2-3,9 cm	98	39
	4-6 cm	42	17
	>6 cm	3	1
	Ukjent	17	
<i>Endring T-stadium</i>	Upstaget 2 enheter	1	.4
	Upstaget 1 enhet	5	2
	Ingen endring	108	41
	Downstaget 1 enhet	91	35
	Downstaget 2 enheter	25	10
	Downstaget 3 enheter	23	9
	Downstaget 4 enheter	9	3
	Ukjent	5	
<i>Endring N stadium</i>	Upstaget 2 enheter	4	2
	Upstaget 1 enhet	17	7
	Ingen endring	100	40
	Downstaget 1 enhet	79	32
	Downstaget 2 enheter	47	19
	Ukjent	20	
<i>Endring M stadium</i>	Upstaget 1 enhet	13	5
	Ingen endring	246	95
	Downstaget 1 enhet	1	.4
	Ukjent	7	

Tabell 5. Forholdet mellom alder, kjønn, tumorkarakteristika og tumorreduksjon i cm

		<b>n</b>	<b>Gj.snitt cm</b>	<b>SI</b>	<b>95% CI</b>
<i>Alder</i>	P = .707	251	2,43	1,54	2,2-2,6
	< 60 år	88	2,36	1,57	2,0-2,7
	60-75 år	124	2,51	1,43	2,3-2,8
	>75 år	39	2,34	1,8	1,8-2,9
<i>Kjønn</i>	P = .075	251	2,43		-.4 -.7
	Mann	148	2,6	1,4	
	Kvinne	103	2,2	1,7	
<i>Tumornivå</i>	P = .932	250	2,4	0,097	2,2-2,6
	Lav (< 7 cm)	194	2,4	.1	2,2-2,7
	Midtre (7-12 cm)	47	2,4	.2	1,9-2,8
	Høy (>12 cm)	9	2,6	.4	1,7-3,5
<i>Type tumor</i>	P = .212	246	2,43	1,5	2,2-2,6
	Ikke-mucinøs tumor	191	2,5	.1	2,3-2,7
	Mucinøs tumor	55	2,2	.2	1,7-2,6
<i>Differensiering</i>	P = .635	251		2,4	2,2-2,6
	Høyt	4	1,7	1,2	-0,2-3,6
	Middels	175	2,4	1,5	2,2-2,6
	Lavt	15	2,4	.9	1,8-2,9
	Ukjent	57			
<i>T stadium</i>	P = .898	249	2,43	1,5	2,2-2,6
	T2	17	2,6	.96	2,1-3
	T3	128	2,4	1,6	2,1-2,7
	T4	104	2,5	1,6	2,2-2,8

## Diskusjon

### *Downsizing og downstaging*

En av årsakene til at overlevelsen av rektumcancer har økt de siste årene er innføringen av neo-adjuvant radiokjemoterapi for pasienter med lokalavansert cancer (9). I tillegg vet vi at preoperativ stråling fører til bedre lokal kontroll, med færre lokale tilbakefall og flere sphincterbevarende operasjoner (1). Behandling med toksisk stråleterapi og cellegift fører imidlertid til flere komplikasjoner for pasientene (5).

I tillegg til komplikasjonene behandlingen fører med seg, varierer det også hvor god effekt pasientene har av neoadjuvant RCT. Målet med studien var derfor å evaluere om kvaliteter ved pasienten eller svulsten påvirker responsen av den preoperative behandlingen. Økt kunnskap om slike faktorer vil bidra til at man bedre kan skreddersy behandlingen for pasientene i enda større grad enn det som gjøres nå. Tanken er å kunne tilby preoperativ radiokjemoterapi for pasienter som har stor sannsynlighet for å få effekt av behandlingen og samtidig unngå å gi behandling til de som ikke vil ha nytte av den.

I vår studie ble det funnet at neo-adjuvant radiokjemoterapi fører til downsizing og downstaging hos de fleste pasientene. En del pasienter hadde imidlertid ingen effekt av RCT på sin kreftsykdom, og enkelte svulster ble også mer avanserte under pågående neoadjuvant behandling. Pasientenes svulster ble i gjennomsnitt redusert med 2.4 cm i lengste diameter. Flesteparten av pasientene (57%) ble downstaget i T-stadium etter RCT. En liten andel (13%) ble klassifisert som T0 etter behandlingen og hadde komplett patologisk respons. Nær halvparten (47%) av pasientene oppnådde redusert N-status, men hele 95% av pasientene hadde uendret M-stadium etter RCT. Dette var for så vidt ikke uventet, da strålefeltet ikke innbefatter lever og lunger, og cellegiften som



benyttes heller ikke vurderes som fullgod for å oppnå terapeutisk effekt overfor metastaser.

Pasientene som hadde metastaser før behandling, hadde også en mindre grad av downstaging av T-stadium enn pasientene som ikke hadde det. Dette kan tyde på at pasientene som har metastaser ved diagnosetidspunkt har dårligere effekt av behandlingen, mest sannsynlig fordi disse svulstene har mer aggressiv vekst pga. lavere differensiering, flere mutasjoner, eller flere andre dårlig prognostiske biologiske faktorer.

Målet med studien var å finne ut hvilke variabler som kan være med på å forutsi hvor god effekt neo-adjuvant RCT har hos ulike pasienter. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom kjønn, aldersgrupper, type tumor, svulstens nivå i rectum, cTNM-stadium eller EMVI status.

### *Årsvariasjon*

Andelen pasienter med rektumcancer som får neo-adjuvant RCT har de siste årene ligget mellom 30% og 40% (2007-2017) (3).

Vi samlet inn data om 267 pasienter som mottok neo-adjuvant RCT i perioden 2001-2019. Fjorten pasienter mottok RCT i perioden 2001-2010, og 253 pasienter i perioden 2011-2019. Denne diskrepansen i antall pasienter mellom de to periodene kan skyldes at retningslinjene for behandling av rektumcancer endret seg i 2010, slik at flere ble strålebehandlet etter dette. Noe av årsaken kan imidlertid også tilskrives det faktum at den digitale journalføringen er mangelfull før år 2008. Dette gjorde at mange av pasientene som mottok behandling før dette ble ekskludert fra studien, da det manglet data om disse. Antallet pasienter som mottok neo-adjuvant RCT minket igjen i 2017, da de nasjonale retningslinjene endret seg på nytt.

## *Kjønn*

Ifølge årsrapporten for nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft 2017, får flere menn enn kvinner rektumcancer. Alle pasienter med rektumcancer i Norge ble registrert i årsrapporten. Det ble da funnet en andel på 60% menn og 40% kvinner (3).

Populasjonen i vår studie besto av flere menn enn kvinner, som også er forenlig med at flere menn enn kvinner med rektumcancer de siste to tiårene mottok neoadjuvant radiokjemoterapi i Midt-Norge. Resultatene viste ingen signifikant forskjell i hvor mye svulstene i gjennomsnitt krympet mellom kvinner og menn.

Også årsrapporten fra Kreftregisteret fra 2017 viste at flere menn enn kvinner også på nasjonalt nivå ble behandlet med neo-adjuvant RCT, men tallene fra Kreftregisterets årsrapport er ikke helt sammenlignbare med resultatene i denne studien siden pasientene hovedsakelig inkluderer lokalavansert rektumcancer med eller uten metastaser, i motsetning til årsrapporten.

## *Alder*

For pasienter i Norge med rektumcancer er gjennomsnittsalder ved diagnose ca. 70 år. Det er ulike studier som undersøker effekt av RCT hos de ulike aldersgruppene. To studier som har belyst RCT hos eldre er Stornes et al og Babaei et al. Stornes et al fant i sin studie at pasienter over 80 år sjeldnere mottar neo-adjuvant radiokjemoterapi for rektumcancer (20). Babaei et al så også at eldre sjeldnere mottar RCT, men han definerte eldre som personer over 75 år. Det kan være flere grunner til at klinikere er mer forsiktige med å gi denne aldersgruppen neo-adjuvant behandling. Eldre pasienter er oftere komorbide, bruker flere medikamenter som kan redusere organfunksjon og

forsinke tilheling, og de eldre kan være mer svekket av sin cancer, slik at de er mer sårbare for toksisk strålebehandling og cellegift. Babaei et al fant imidlertid at også eldre pasienter får økt overlevelse etter neo-adjuvant RCT (21).

Det er kjent i litteraturen at yngre pasienter, spesielt pasienter under 40 år, har dårligere prognose (22). Dette skyldes mest sannsynlig mer aggressive svulster og ofte en mer avansert sykdom ved diagnostidspunktet. Studier har vist at alder under 40 år er en signifikant og uavhengig negativ prognostisk faktor. Det kan tenkes at de yngste pasientene har andre type svulster, evt. flere mutasjoner i sitt genmateriale eller dårligere forsvar mot malign cellevekst, enn det de eldre pasientene har (23). I vår studie ble det ikke funnet noen signifikant forskjell mellom aldersgruppene i hvor god effekt preoperativ strålebehandling hadde på downsizing eller downstaging av svulsten. Dog var det en skjev fordeling av antall pasienter mellom gruppene, og dette kan ha hatt innvirkning på resultatene.

### *Svulst*

Omkring 98% av svulstene i endetarmen er av typen adenocarcinomer. Av disse er 5% mucinøse og har en dårligere prognose enn de ikke-mucinøse (12). I studien til Kim et al ble det funnet at mucinøse adenocarcinomer har dårligere effekt av neo-adjuvant RCT enn ikke-mucinøse (13).

I vår studie ble det registrert 77% ikke-mucinøse adenocarcinomer og 21% mucinøse adenocarcinomer, og det var ingen signifikant forskjell i downsizing eller downstaging mellom de mucinøse og de ikke-mucinøse svulstene.

Den høyere andelen mucinøse svulster i vår studie enn vist i tidligere studier kan blant annet skyldes forskjeller i tolkning av patologidata under datainnsamlingen. Et adenocarcinom klassifiseres som mucinøst når det er over

50% mucin i svulstvevet (12). Ved gjennomgang av patologirapportene var det sjelden opplyst om prosentandel slim funnet i svulstvevet. Det ble ofte bare nevnt at det fantes slimsjøer, og ikke spesifisert om dette tydet på at svulsten var mucinøs eller om det kom av stråleinduserte forandringer. Dette gjorde registreringen av antall mucinøse svulster upresis, og det er muligheter for at det ble foretatt en overvurdering av antall mucinøse svulster i studien.

### *Differensiering tumor*

Mogoantă et al fant i sin studie at rektumcancerne hyppigst var moderat differensiert. I følge forfatterne er graden av differensiering en prognostisk faktor, og jo lavere differensieringsgrad, jo verre prognose (24).

I datasettet vi undersøkte var flest svulster karakterisert som middels differensierte og et fåtall av svulstene var av annen differensiering. Det ble ikke funnet forskjell i downsizing mellom høyt, middels og lavt differensierte svulster. Det var en signifikant høyere grad av downstaging av T-stadium hos de høyt differensierte enn de middels og lavt differensierte svulstene. Det var imidlertid kun fire pasienter i studien med høy differensiering av svulsten, noe som gjorde at analysen ikke var reliabel. En kan derfor ikke si noe om hvordan differensiering virker inn på effekten av neo-adjuvant RCT ut i fra denne studien.

### *Tumornivå*

I følge en studie av Yi Li et al har svulstens nivå i rektum betydning for hvor effektiv neo-adjuvant RCT vil være. En nederlandsk studie viser at midtre og lave rektumcancerer har bedre effekt av neo-adjuvant RCT sammenlignet med høye rektumcancerer (25).

Svulstens nivå i rektum hadde ingen signifikant innvirkning på hvor mye svulsten ble downsizet eller downstaget i vår studie. Disse funnene er motstridende med Yi Li et al sin artikkel.

Det var kun ti pasienter med høye svulster i datautvalget, noe som gjør at det knyttes betydelig usikkerhet rundt analysene på denne variabelen.

### *EMVI*

Tumorinnvekst i vener har i flere studier vist å være en negativ prognostisk faktor (16). EMVI status er ofte upresist beskrevet i både radiologiske beskrivelser og patologirapporter.

I årsrapporten (2017) ble EMVI-status fra operasjonspreparat undersøkt. Det ble da funnet at andelen pasienter med påvist EMVI var relativt stabil for perioden 2015-2017, der man manglet EMVI beskrivelse hos en stor andel av pasientene (3).

De fleste pasientene i utvalget i vår studie var beskrevet som EMVI positive før RCT og EMVI negative etter RCT. Det var ingen signifikant forskjell i downstaging av T-stadium mellom pasientene som var beskrevet som EMVI-positive og EMVI-negative på MR før RCT.

For at EMVI-status skal tolkes riktig, er det viktig at de ulike laboratoriene, radiologene og klinikerne har en enhetlig forståelse og beskrivelse av den ekstramurale veneinfiltrasjonen. Ved gjennomgang av de ulike MR- og patologibeskrivelsene fikk man inntrykk av manglende konsensus mellom de ulike legene om tolkning av EMVI status.

EMVI status har kommet i fokus de senere årene, og det var først de siste par årene vi kunne lese av EMVI status i konklusjonen av patologi og radiologibeskrivelser. I de tidligere årene har vi selv måttet tolket oss frem til

om det var ekstramural veneinfiltrasjon hos de ulike pasientenes svulster, noe som har gitt rom for feiltolkninger. Dessuten har det manglet informasjon om spesifikk kar-innvekst hos mange av pasientene, hovedsakelig før behandling. Dette kan komme av et mindre fokus på EMVI hos radiologer enn patologer, eller at det kan være vanskeligere å tolke ekstramural veneinfiltrasjon på MR enn patologipreparatet.

### *Stråleterapi*

Langtids RCT med forsinket kirurgi er det vanligste regimet i behandling av rektumcancer (26). Tidsintervallet fra pasienten mottar siste strålebehandling til operasjon varierer. I følge NCCNs retningslinjer bør kirurgi utføres 5-10 uker etter RCT for optimal respons (19).

Flesteparten av pasientene i vår studie mottok lang stråling og ble operert 8 til 12 uker etter RCT, noe som følger av de nasjonale retningslinjene gjennom det siste tiåret. En del av pasientene ble operert senere enn 12 uker etter avsluttet strålebehandling, og det er ulike årsaker til at de ble operert senere enn retningslinjene tilsier. Noen av pasientene ble ikke operert grunnet komorbiditet, høy alder eller generelt svekket helsetilstand. En pasient ble operert senere enn planlagt, da han selv ønsket å unngå kirurgi til det ble absolutt nødvendig. Noen av pasientene deltok opprinnelig i Norwait, men fikk så gjenvekst av sin cancer og ble derfor operert likevel.

### *Operasjon*

Dagens standardbehandling av rektumcancer er kirurgi eventuelt kombinert med neo-adjuvant radiokjemoterapi ved lokalavansert sykdom (6).

Ifølge Årsrapport fra (2017) er andel pasienter som blir operert med prosedyrer som gir varig stomi konstant på mellom 35-40%, og pasientene er da operert

med rektumamputasjon eller Hartmann`s prosedyre. Operasjon som gir stomi brukes når svulstene ligger nær eller vokser inn i analkanalen (3).

I vår studie gjennomgikk de fleste pasientene lav fremre reseksjon. Dette er en prosedyre som ofte kan utføres uten at pasienten får permanent stomi. Hele 50% av populasjonen ble operert med rektumamputasjon eller Hartmann, operasjoner som garanterer stomiutleggelse. Dette er en høyere andel rektumamputasjoner og stomiutleggelser enn beskrevet i årsrapporten. Det skyldes at denne studien bare omfattet de avanserte svulstene som trengte neo-adjuvant RCT og at hele 78% av svulstene ble klassifisert som lave. I følge årsrapporten er det disse svulstene som ender i prosedyrer med stomiutleggelse (3).

### *Lymfeknuter*

Internasjonale retningslinjer anbefaler at man skal ta ut minst 12 lymfeknuter for mest korrekt staging. Studier viser at jo flere lymfeknuter man tar ut ved operasjon og undersøker, jo mer nøyaktig staging oppnår man (16).

I denne studien ble det i gjennomsnitt fjernet 12 lymfeknuter.

### *Lokalt residiv*

Ifølge årsrapporten fra 2017 for tykk – og endetarmskreft har andelen av lokalt residiv for rektumcancer ligget omtrent stabilt på 4% i perioden 2009-2017 (3).

Det ble funnet at 9% av pasientene i vår studie utviklet lokalt residiv, altså nesten dobbelt så mange som det nasjonale gjennomsnittet, som bare inkluderte stadium I-III. Dette beror seg på at pasientene i denne studien kun inkluderte den tredjedelen av pasientene med rektumcancer som har de største og mest avanserte svulstene, og noen også i stadium IV (26). De fleste tilbakefallene opptrer innen tre år etter operasjonen, og det er sjeldent med tilbakefall senere enn fem år, men det kan forekomme (27).

Det var imidlertid ingen signifikant forskjell mellom pasientene som hadde downstaging av T-stadium eller ikke i om de utviklet lokalt residiv.

### *Metastaser*

I årsrapporten for tykk- og endetarmskreft fra 2017 ble det avdekket at 20% av pasienter med rektumcancer uten metastaser utvikler fjernspredning senere i forløpet (3).

Under innhenting av data registrerte vi at 45% av pasientene fikk metastase i løpet av forløpet, enten ved diagnostidspunkt eller senere. Dette er ikke helt sammenlignbart med årsrapporten. I denne studien ble kun de med lokalavansert rektumcancer inkludert, og i tillegg pasienter som hadde metastaser ved diagnostidspunktet. Studien inkluderer som nevnt pasienter som ikke er ferdig med sin fem års oppfølging. Det er derfor sannsynlig at det kan oppstå fjerne metastaser hos flere av disse i årene som kommer.



## Styrker og svakheter i studien

En av studiens største styrker var den nøyaktige datainnsamlingen og at dataene ble hentet fra flere kilder. Journalnotater, radiologiske beskrivelser og patologirapporter ble gjennomgått. Informasjon ble kryssjekket med de ulike kildene dersom det var uklarheter rundt beskrivelsene. Vi jobbet to sammen, noe som resulterte i en ekstra kvalitetssikring ved innhenting og plotting av data. En annen stor fordel var det store pasientutvalget, noe som ga mindre rom for feilkilder i innsamling og analysedelen.

Til tross for et stort pasientutvalg var det likevel et lavt antall pasienter innen noen grupper i variablene, noe som gjorde de statistiske analysene ustabile. Dermed ble styrken på assosiasjonene ofte svake, og en kan spekulere i om vi hadde fått andre resultater dersom vi hadde hatt flere pasienter innenfor de ulike gruppene. De fleste analysene viste ikke signifikante forskjeller. En ytterligere svakhet ved studien var tidvis manglende journalopplysninger og suboptimal oppfølging av en del pasienter. Årsaken til dette kan ha vært komorbide pasienter, geografiske utfordringer og at noen av pasientene ikke ønsket oppfølging.

Vi har ikke hatt tilgang til radiologiske beskrivelser fra andre sykehus i Midt-Norge enn St. Olavs hospital. En del av våre pasienter har hatt deler av sin oppfølging på lokalsykehus, og vi mangler derfor data fra disse.

Patologirapporter fra før år 2008 har ikke vært tilgjengelige i Doculive, og mange pasienter som har fått behandling før dette har derfor blitt ekskludert fra studien grunnet manglende informasjon.

For å finne informasjon om tumorstørrelse, tumornivå, cTNM og EMVI før RCT, har vi hovedsakelig benyttet oss av MR-beskrivelser.

Der MR-beskrivelser ikke har vært tilgjengelig, har vi sett på CT-svar eller hentet informasjon fra rektoskopi og koloskopi. Det har imidlertid vært få MR-bilder som spesifikt nevner tumors størrelse, TNM og EMVI etter RCT. Vi har derfor sammenlignet MR-bilder før, med patologirapportene etter neoadjuvant behandling. Dette gjør at vi har et noe ulikt sammenligningsgrunnlag. Vi har observert at blant annet størrelse på tumor på MR-bilder ikke alltid stemmer overens med det vi finner på patologirapporter, noe som kan tilskrives skrumpling av preparater under fiksering. Dessuten kan MR-radiologer angi største diameter som inkluderer en inflammatorisk reaksjon omkring svulsten, men som patologen ikke regner som en del av svulsten, fordi dette området ikke inneholder maligne celler. Dette medfører en viss usikkerhet rundt våre funn vedr. diameter av svulsten og T-stadium.

Studien har en retrospektiv design og det er vanlig at det mangler data i den type studier. Fordi våre data er hentet inn fra ulike kilder og vurderingene er gjort av forskjellige radiologer, patologer og onkologer over en lengre periode, er ikke våre data standardiserte. Mange av formuleringene i journalnotater og beskrivelser av patologirapporter er upresise. Dette kan bidra til at våre funn ikke er sammenlignbare med andre studier.

## Konklusjon

I denne studien hadde de fleste pasientene god effekt av neoadjuvant RCT og oppnådde både downsizing og downstaging av sin kreftsvulst. Det var imidlertid en betydelig andel som ikke hadde effekt av behandlingen, og hos noen få ble svulsten mer avansert under pågående behandling.

De pasientene som hadde metastaser før RCT behandling, hadde mindre downstaging av T-stadium enn pasientene som ikke hadde det. Dette funnet peker mot at pasienter som har metastaser ved diagnosetidspunktet har dårligere behandlingseffekt. Sett bort fra dette funnet var det ikke andre faktorer ved pasient eller svulst som skilte seg klart ut som noe som kunne forutsi respons på neoadjuvant RCT.

For å optimalisere behandlingstilbudet for pasienter med rektumcancer vil det være hensiktsmessig å gjennomføre videre forskning på området. Målet med dette vil være å unngå unødvendig bruk av radiokjemoterapi til de som ikke vil ha gevinst av den, samtidig som pasienter med forventet god effekt på behandlingen mottar RCT, og slik kan man forhåpentligvis tilby mer skreddersydd behandling i fremtiden.

## Referanser

1. Tokuhara K, Ueyama Y, Nakatani K, Yoshioka K, Kon M. Outcomes of neoadjuvant chemoradiotherapy in Japanese locally advanced rectal carcinoma patients. *World J Surg Oncol*. 2016;14:136.
2. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2018 2019 [updated 24.10.2019]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>.
3. kreftforskning Ifp. Årsrapport for Tykk - og endetarmskreft 2017: Kreftregisteret; 2018 [updated 11. 2018]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-fra-colorectalancerregisteret/arsrapport-for-tykk-og-endetarmskreft-2017/>.
4. Helsedirektoratet. Behandling av tykk - og endetarmskreft [updated 28.02.2017]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/tykk-og-endetarmskreft/behandling-av-tykk-og-endetarmskreft>.
5. Wibe A, Law WL, Fazio V, Delaney CP. Tailored rectal cancer treatment--a time for implementing contemporary prognostic factors? *Colorectal Dis*. 2013;15(11):1333-42.
6. oppslagsverk O-o. Kirurgi ved kreft i endetarm 2016 [updated 25.05.2016]. Available from: [http://oncolex.no/Tykktarm/Prosedyre katalog/BEHANDLING/2\\_Kirurgi- endetarm?lg=procedureGroup](http://oncolex.no/Tykktarm/Prosedyre katalog/BEHANDLING/2_Kirurgi- endetarm?lg=procedureGroup).
7. Sada YH, Tran Cao HS, Chang GJ, Artinyan A, Musher BL, Smaglo BG, et al. Prognostic value of neoadjuvant treatment response in locally advanced rectal cancer. *J Surg Res*. 2018;226:15-23.
8. Cui J, Fang H, Zhang L, Wu YL, Zhang HZ. Advances for achieving a pathological complete response for rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Chronic Dis Transl Med*. 2016;2(1):10-6.
9. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer - a systematic overview. *Acta Oncol*. 2007;46(4):504-16.
10. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2016;18(3):234-46.
11. Garcia-Aguilar J, Glynne-Jones R, Schrag D. Multimodal Rectal Cancer Treatment: In Some Cases, Less May Be More. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:92-102.
12. oppslagsverk) Oo. Histologi ved kreft i tykk - og endetarm [updated 25.05.2016]. Available from: <http://oncolex.no/Tykktarm/Bakgrunn/Histologi>.

13. Kim E, Kim K, Kim SH, Han SW, Kim TY, Jeong SY, et al. Impact of Mucin Proportion in the Pretreatment MRI on the Outcomes of Rectal Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat.* 2019;51(3):1188-97.
14. Sprenger T, Rothe H, Jung K, Christiansen H, Conradi LC, Ghadimi BM, et al. Stage II/III rectal cancer with intermediate response to preoperative radiochemotherapy: do we have indications for individual risk stratification? *World J Surg Oncol.* 2010;8:27.
15. oppslagsverk) Oo. Spredningsveier ved kreft i tykk - og endetarm [updated 25.05.2016. Available from: <http://oncolex.no/Tykktarm/Bakgrunn/Spredningsmonster>.
16. Hav M, Libbrecht L, Ferdinande L, Geboes K, Pattyn P, Cuvelier CA. Pathologic Assessment of Rectal Carcinoma after Neoadjuvant Radio(chemo)therapy: Prognostic Implications. *Biomed Res Int.* 2015;2015:574540.
17. Dresen RC, Peters EE, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, Demeyere TB, van den Brule AJ, et al. Local recurrence in rectal cancer can be predicted by histopathological factors. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(10):1071-7.
18. Detering R, Saraste D, de Neree Tot Babberich MPM, Dekker JWT, Wouters M, van Geloven AAW, et al. International evaluation of circumferential resection margins after rectal cancer resection: insights from the Swedish and Dutch audits. *Colorectal Dis.* 2020;22(4):416-29.
19. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, et al. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2014;23(4):211-21.
20. Stornes T, Wibe A, Romundstad PR, Endreseth BH. Outcomes of rectal cancer treatment--influence of age? *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(7):825-34.
21. Babaei M, Jansen L, Balavarca Y, Sjövall A, Bos A, van de Velde T, et al. Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer Patients With Clinical Stage II to III Across European Countries: Variations and Outcomes. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(1):e129-e42.
22. Endreseth BH, Romundstad P, Myrvold HE, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A. Rectal cancer in the young patient. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(7):993-1001.
23. Arne Wibe BHE. Kirurgisk behandling av endetarmskreft: *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2950-3; 2007 [Available from: <https://tidsskriftet.no/2007/11/tema-kolorektal-kreft/kirurgisk-behandling-av-endetarmskreft>.
24. Mogoantă SS, Vasile I, Totolici B, Neamțu C, Streba L, Busuioc CJ, et al. Colorectal cancer - clinical and morphological aspects. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(1):103-10.

25. Li Y, Wang J, Ma X, Tan L, Yan Y, Xue C, et al. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Biol Sci.* 2016;12(8):1022-31.
26. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm, 2019: Helsedirektoratet; 2019 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm/10-onkologisk-behandling-endetarmskreft>].
27. Oppslagsverk O-O. Prognose ved kreft i tykk- og endetarm 2016 [Available from: <http://oncolex.no/Tykktarm/Bakgrunn/Prognose>].

