

Forskningsprogram för Nordic Extended Abdominoperineal Excision study (NEAPE)

I. Introduktion och tidigare resultat

Två alternativa metoder för rekonstruktion av bäckenbotten har etablerats vid operation av lokalt avancerad lågt sittande rektalcancer(1-5). Man kan rekonstruera vävnadsdefekten som uppstår vid canceroperationen med en hudmuskellambå eller med ett inplantat (kollagenplatta) som täcks med hud och underhudsfett från sårkanten. Inga jämförande studier har gjorts mellan dessa tekniker och således saknas vetenskapligt underlag för att bestämma vilken operationsmetod som borde användas för största patientnytta. Läget av operationssåret i sätesregionen gör att rekonstruktionen har betydelse för patientens rörelseförmåga, sittförmåga och smärtupplevelse efter canceroperationen. Vi har tidigare gjort en prospektiv kohortstudie (HMLRC studien) som kartlade fysisk förmåga, smärta och livskvalitet hos patienter som opererats med hudmuskellambå och fann att en betydande del av patienterna hade svårigheter med att sitta, hade smärta och presterade anmärkningsvärt dåligt i ett fysiskt funktionstest. Vidare var livskvaliteten nedsatt hos en stor del av patienterna(6).

II. Problemställning

Vi avser att jämföra resultatet av de två etablerade operationsmetoderna med avseende på fysisk förmåga som primär frågeställning. Sekundära frågeställningar är vilken metod som ger bättre sårhäkning, förmåga att sitta, postoperativ smärta, livskvalitet och kirurgiska komplikationer. Vi avser också studera om olika rehabiliteringsprogram ger olika utfall i de andra frågeställningarna i en subgruppanalys. Om en klinisk och statistiskt signifikant skillnad inte kan påvisas mellan utfallet av operationsmetoderna till den ena metodens fördel avser vi att visa att den ena metoden inte är sämre än den andra, dvs. påvisa ”non-inferiority”.

Vår hypotes är att operationsmetoderna skiljer sig åt beträffande resultat så att en statistisk signifikant skillnad kan påvisas. Vi antar att metoden med kollagenplattan som vävnadssubstitut ger mindre problem med nedsatt fysisk förmåga, sittförmåga och kronisk smärta än metoden med hudmuskellambå.

III. Metod/arbetsplan

Metod

Studien blir en randomiserad multicenterstudie (NEAPE study) med parallell inkludering i två studiearmar för att jämföra effekten av två alternativa operationstekniker. Studien definieras tillhöra jämförande effektforskning (comparative effectiveness research).

Hypotesen testas mot nollhypotes med statistiskt relevanta metoder. Om hypotesen ej kan styrkas jämför vi utfallet mot "non-inferiority" gränserna för att om möjligt i andra hand slå fast att metoderna kan anses kliniskt likvärdiga.

Beräkning av studiepopulationens storlek görs med sedvanlig teknik för att få 90% styrka och signifikansnivå 0,05 för att testa hypotes utgående från data i vår tidigare pilotstudie om utfallet med hudmuskellambå tekniken och med antaganden baserade på befintlig litteratur. Så kallad "non-inferiority margins" bestäms utgående från hur stor skillnaden mellan metoderna kan vara utan att ha klinisk relevans.

Randomiseringen görs med datorgenererad utfallssekvens via Internet i realtid och randomiseringsproceduren via en Internetsida registrerar samtidigt alla inkluderade patienter. Patienter som är möjliga att inkludera på basen av kriterier men som av någon anledning inte inkluderas i studien skall också registreras som icke randomiserade på samma Internetsida. Randomiseringen görs i block och stratifieras på behandlande sjukhus och preoperativ strålbehandling. Studiens randomisering läggs på samma Internetsida som tidigare studier som administreras av sökanden (www.norrlandskirurgi.se).

Arbetsplan

Ett preliminärt studieupplägg har presenterats för Kolorektalföreningen under Kirurgveckan 2009 och 2010.

Detaljerat studieprotokoll skrivs på engelska för genomgång och revision av företrädare för kliniker som har intresse att gå med i studien. Studien förväntas få deltagare från ett flertal kliniker i Sverige och ytterligare någon klinik i övriga Norden. Kliniker som behandlar lokalt avancerade fall av rektalcancer med utvidgad abdominoperineal excision av rektum och bäckenbotten (EAPE metod) kan delta i studien förutsatt att: 1. operationsmetoden standardiseras enligt studieprotokoll, 2. kliniken har resurser för undersökning av patienten av

sjukgymnast eller sjuksköterska och 3. kliniken har en studieansvarig forskare/kirurg lokalt. Varje deltagande center förväntas randomisera minst 8 patienter under studietiden.

Patienter med primär cancer eller recidivcancer i rektum kan bli inkluderade men varje individ kan bli inkluderad bara en gång. Kompletterande terapier som strålbehandling och cytostatika kan ges enligt lokala och nationella riktlinjer efter beslut i multidisciplinär konferens.

Patienterna undersöks av en sjukgymnast eller sjuksköterska som är förtrogen med protokollet och en särskild manual för standardisering av undersökningarna.

Undersökningarna av patienternas fysiska förmåga, sårhäkning och livskvalitet görs:

1. före start av strålbehandling alternativt inom en vecka före operation (ej sårhäkning)
2. tre månader efter operation
3. sex månader efter operation (utvärdering av primärt effektmått)
4. ett år efter operation
5. om ettårsdata ger anledning till vidare uppföljning görs en slutkontroll 3-5 år efter operation

Kirurgiska komplikationer registreras också ca 30 dagar efter operationen i samband med första återbesöket till kirurg.

Den primära variabeln för effektmätning av fysisk funktion är tid i sekunder att utföra ”Timed-stands test”. Detta test innebär att patienten reser sig från och sätter sig ner i en vanlig hård stol upprepat så snabbt som möjligt 10 gånger och tiden för denna prestation mäts. I tidigare utförd pilotstudie hade patienter som genomgått operation med hudmuskellambå anmärkningsvärd låg prestationsnivå i detta test (6). Testet mäter en kombination av muskelstyrka, koordination, balans och smärta i sätesregionen vid belastning. Smärta i olika positioner mäts med ett 10 cm VAS instrument. Livskvalitet mäts med EQ-5D och EORTC instrument.

Etikansökan är beviljad 101207, Dnr:2010-335-31M.

Studiens hemsida på Internet (www.norrlandskirurgi.se) kommer att innehålla alla relevanta dokument för studien (patientinformation, blanketter för informerat samtycke,

datablanketter, studieprotokoll med inklusions- och exklusionskriterier mm) för maximal tillgänglighet för deltagande kliniker.

Blanketter för datainsamling i studien har producerats på basen av resultat från tidigare pilotstudie i Umeå och samarbete med studiegrupp på Karolinska Institutet. Strukturen av studiedatabasen är planerad och arbete inleds för att få databasen som en tilläggsdel i det nationella kvalitetsregistret för kolorektalcancer i INCA systemet på Onkologiskt centrum i Umeå. Då databasen inkorporeras i INCA kan inmatning av studiedata ske i realtid via Internet från varje deltagande klinik och pappersblanketterna kan överges.

Studien kommer att ha en styrgrupp och administration på Kirurgkliniken vid Norrlands universitetssjukhus och varje deltagande klinik ska ha minst en lokalt ansvarig kirurg för studien. Representanter för de tre kliniker som inkluderar största andelen av sina patienter kommer att vara delaktiga i senare resultatpublikationer. Om bara upp till fem centra är med kan en representant från vardera centra ingå som författare i rapporterna. Övriga deltagare kommer att omnämnas som medarbetare (contributors).

Studien kommer att registreras på www.ClinicalTrials.gov efter att etikprövningen är klar.

Projektmedel kommer att ansökas i nationella forskningsfonder.

Studiepopulationens storlek

Beräkning av studiepopulationens storlek ger att med en styrka på 90% och signifikansnivå 0,05 behövs 108 patienter, dvs. 54 i vardera studiearmen. Grundantaganden är att 63% av patienterna med hudmuskellambå har betydligt nedsatt fysisk förmåga i ”Timed-stands test” (visat i pilotstudien) medan det antas att bara 30% av patienterna i gruppen med kollagenplatta har nedsatt fysisk förmåga i ”Timed-stands test”. Vidare antas en förlust av data i upp till 20% av fallen pga bortfall pga mortalitet och andra omständigheter som gör att patienterna inte blir testade enligt protokollet.

Gränsvärdet för ”noninferiority” sätts till 10% på basen av uppskattning att mindre skillnad har kliniskt minimal betydelse.

Tidsplan

Projektet beräknas kunna genomföras under fyra år för inklusioner varefter uppföljning fortsätter under ytterligare minst ett år.

IV. Betydelse

Val av operationsmetoder och rehabiliteringsåtgärder vid cancerkirurgi bör vara evidensbaserade men i dagsläget saknas vetenskapligt underlag och studien kommer att bidra till evidensbaserade svar för denna hårt drabbade patientgrupp.

Det är ytterst viktigt att operationsteknikerna förfinas så att funktionsbortfall och smärttillstånd efter cancerkirurgi kan minimeras förutom att teknikerna bör garantera minsta möjliga morbiditet och bästa möjliga överlevnad i den givna situationen. Studien kommer att ge evidensbaserad vägledning för största patientnytta inför beslut om operativ teknik vid avancerad rektalcancer.

Referenser

1. Abhinav K, Shaaban M, Raymond T, Oke T, Gullan R, Montgomery AC. Primary reconstruction of pelvic floor defects following sacrectomy using Permacol graft. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Apr;35(4):439-43.
2. Edwards T, Graefer H, Banihani M, Windak H, Daniels I. Porcine collagen (Permacol) reconstruction following prone abdomino-perineal excision. *Colorectal Dis.* 2009;11(Suppl II):12.
3. Holm T, Ljung A, Haggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg.* 2007 Feb;94(2):232-8.
4. Nisar PJ, Scott HJ. Myocutaneous flap reconstruction of the pelvis after abdominoperineal excision. *Colorectal Dis.* 2009 Oct;11(8):806-16.
5. Wille-Jorgensen P, Pilsgaard B, Moller P. Reconstruction of the pelvic floor with a biological mesh after abdominoperineal excision for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Mar;24(3):323-5.
6. Haapamaki MM, Pihlgren V, Lundberg O, Sandzen B, Rutegard J. Physical performance and quality of life after extended abdominoperineal excision of rectum and reconstruction of the pelvic floor with gluteus maximus flap. *Dis Colon Rectum.* 2011 Jan;54(1):101-6.