

# Intenderet kurativ kirurgisk behandling af patienter med kolorektal cancer

Rasmus Peuliche Vogelsang & Ismail Gögenur

Kolorektal cancer udgør ca. 12% af alle nydiagnosticerede cancertilfælde årligt i Danmark [1], hvilket svarer til ca. 5.000 nye tilfælde [2, 3]. Hver femte patient debuterer med metastatisk sygdom [3]. Årligt opereres ca. 80% af alle danske patienter med kolorektal cancer. Årsagen til fravalg af operation er for to tredjedele vedkommende dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet efterfulgt af forhøjet perioperativ risiko pga. komorbiditet [3]. Risikoen for recidiv efter intenderet kurativ behandling er 20-25% inden for fem år [4].

Behandling af kolorektal cancer er en multimodal og multidisciplinær disciplin. Præoperativ identifikation af risikofaktorer bør derfor udløse et skræddersyet diagnostisk, kirurgisk og onkologisk behandlingsforløb. I perioden 2001-2013 sås et markant fremskridt inden for det kolorektale cancerområde i Danmark, hvilket afspejles i et fald i den perioperative mortalitet [5]. Faldet i 30-dagesmortaliteten synes at være associeret til indførelsen og implementeringen af laparoskopisk kirurgi og bedre patientselektion. Sideløbende er behandlingen forsøgt centraliseret og samlet på specialiserede centre. Indførelsen af *fast-track*-kirurgi, og dermed en målrettet perioperativ behandling, markerer ligeledes et markant skifte i tilgangen til patientbehandlingen. Behandlingen er i langt højere grad end tidligere multifacetteret, multimodal og med fokus på den perioperative periode (**Figur 1**).

Formålet med denne artikel er med udgangspunkt i det perioperative forløb at give et overblik over den eksisterende viden om optimeret kolorektal cancerkirurgi.

## DEN PRÆOPERATIVE PERIODE

Forståelsen af de underliggende patofysiologiske mekanismer bag kirurgisk stress er essentielt for tilrettelæggelsen af optimerede patientforløb. I denne henseende er identificering af risikopatienter forud for det kirurgiske indgreb af central betydning. I de senere år er skrøbelighed introduceret som markør for inadækvate fysiologiske reserver forud for kirurgi [6]. Skrøbelighed er i kirurgisk sammenhæng forbundet med en ca. fire gange forhøjet risiko for komplikationer i den tidlige postoperative periode [7].

Præoperativ jernmangelanæmi forekommer hos mere end 30% af patienterne forud for kolorektal can-

cerkirurgi [8]. Præoperativ anæmi ved kolorektal cancer er associeret med nedsat *disease-free survival* og nedsat *overall survival* i epidemiologiske studier [9]. Korrektion bør således foretages præoperativt [10].

Præhabiliteringsprogrammer med fysisk træning forud for elektiv cancerkirurgi er i retrospektive opgørelser fundet at reducere forekomsten af postoperative komplikationer [11]. Effekten af præoperativ træning på postoperative komplikationer er dog ikke undersøgt i randomiserede forsøg, hvorfor det er usikkert, om det bidrager til en reduktion i postoperativ morbiditet og mortalitet.

Identifikation af patienter med lokalavanceret sygdom er vigtig for valg af behandling forud for det kirurgiske indgreb. For rectumcancer er der en veletableret evidens for effekten af neoadjuverende stråleterapi ved behandling af lokalavanceret sygdom [12]. Denne behandling har medført en reduktion i risikoen for lokal recidiv, hvorimod systemisk recidiv ikke påvirkes af behandlingen. Der foreligger endnu ikke evidens for neoadjuverende behandling hos patienter med coloncancer. Der er p.t. flere både danske og internationale randomiserede studier undervejs, hvor man undersøger effekten af neoadjuverende kemoterapi ved lokalavanceret coloncancer (NCT01918527, NCT00647530).

Indførelsen af det nationale kolorektal cancer-screeningsprogram i marts 2014 har medført en dobbelt så høj incidens hos screenede som hos ikkescreenede [13]. Endvidere ser man i de nationale audit en tendens til identifikation af cancer i tidlige stadier [2, 3]. Der foreligger ikke data om screenings betydning for prognose, men der må naturligvis sættes spørgsmålstegn ved behandlingstilbuddet til patienter, der har tid-

## STATUSARTIKEL

Center for Surgical Science, Kirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital

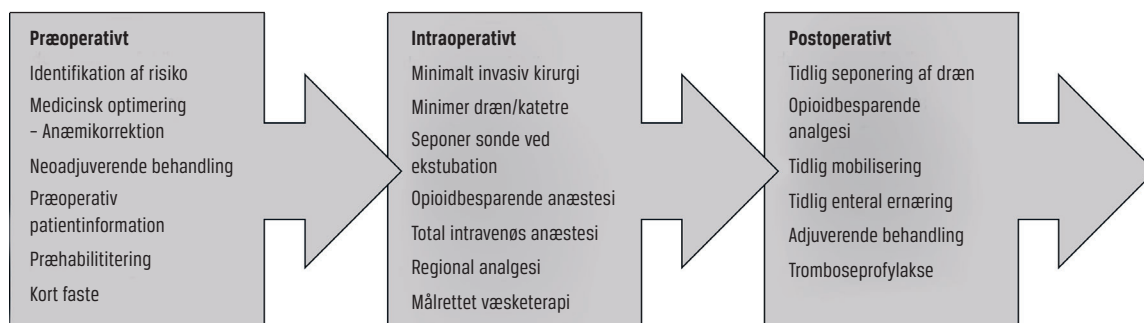
Ugeskr Læger  
2018;180:V06180445

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Præoperativ identifikation og optimering af patienter, der har en forhøjet risiko for perioperative komplikationer, har betydning for prognosen efter kolorektal cancerkirurgi.
- ▶ Minimalt invasiv kirurgi er associeret med færre perioperative komplikationer og et mindre inflammatorisk respons end konventionel kirurgi.
- ▶ Kirurgisk kvalitet og målrettede perioperative interventioner er essentielle for at nedbringe risikoen for recidiv efter intenderet kurativ kolorektal cancerkirurgi.

 **FIGUR 1**

Perioperative behandlingstiltag i et optimeret kolorektal cancer-patientforløb.



lige stadier af kolorektal cancer, herunder især også ved den operative håndtering af patienter med polypcancer og højrisikopatienter.

### OPERATIV BEHANDLING

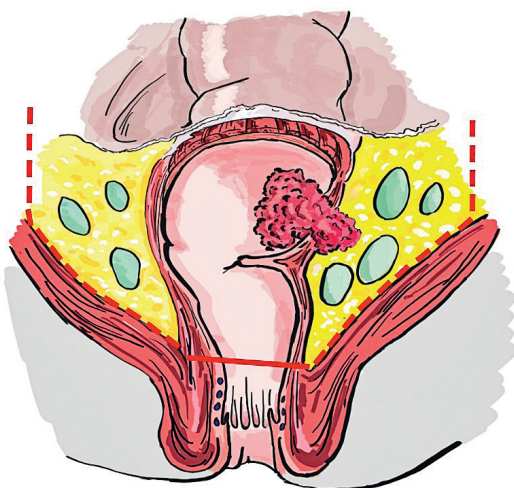
I 2016 fik 84% af alle patienter med coloncancer foretaget resektion. Tilsvarende for rectumcancer fik 81% foretaget resektion [3]. Overordnet blev 96% af operationerne udført med intenderet kurativt sigte. På landsplan opereres ca. 80% af alle patienter med coloncancer og 90% af alle patienter med rectumcancer med minimalt invasiv teknik [3]. Kirurgisk kvalitet er essentiel for udfaldet efter kurativt intenderet kolorektal cancerkirurgi. Med standardiseringen af total mesorektal excision (TME) er prognosen for patienter med rectumcancer ændret markant. TME-teknikken faciliterer fjernelse af et intakt mesorectum via dissektion i det avaskulære plan langs den mesorektale fascie (**Figur**

2). På denne baggrund kan risikoen for lokalrecidiv nedbringes til mindre end 5% [14, 15]. Ved lav tumorlokalisering (mindre end 5 cm fra anus) foretages der abdominoperineal excision med anlæggelse af en permanent stomi. Denne operationstype er til trods for anvendelse af TME-teknikken onkologisk underlegen i sammenligning med operation for højerebeliggende tumorer, formentlig pga. en større risiko for tumorindvækst og tarmperforation i forbindelse med dissektion i et dårligt anatomisk defineret område. Behandlingen af høj rectumcancer (mere end 10 cm fra anus) foretages efter samme kirurgiske princip som TME og udføres som standard. Anlæggelse af anastomose i forbindelse med rectumkirurgi beror på en individuel vurdering. Patientønske, forekomst af kliniske risikofaktorer som f.eks. mandligt køn, rygning og højt BMI samt anastomosehøjde bør indgå i vurderingen.

Gradering af det kirurgiske resektionsplan ved rectumcancerpræparater har prognostisk betydning. Data fra et stort internationalt multicenterforsøg har bekræftet betydningen af dissektion i et korrekt plan, uagtet præoperativ strålebehandling [12]. Således bidrager det kirurgiske dissektionsplan direkte til prognosen for kurativt opererede patienter med rectumcancer. Tillæg af neoadjuverende onkologisk behandling ved truet margin er forbundet med en bedre prognose og en reduktion af risikoen for lokalrecidiv [12]. Principperne for intakt fjernelse af det tumorbærende segment med TME-teknik er sidenhen blevet overført til coloncancerkirurgien [16]. Dette har givet ophav til begrebet komplet mesokolisk excision (CME), som anbefales som standard ved malign colonkirurgi i Danmark (**Figur 3**). En britisk retrospektiv opgørelse har vist en signifikant overlevelsesgevinst efter fem år ved mesokolisk eller intramesokolisk resektion hos patienter med coloncancer i stadie III [17]. En af fordelene ved CME-teknikken er formentlig central ligering af det vaskulære pedikel. Herved opnås central lymfeknudehøst, som i en dansk kontekst har vist sig at medføre en bedret onkologisk langtidseffekt [18]. Høj central vaskulær ligering med-

 **FIGUR 2**

Optimalt dissektionsplan ved total mesorektal excision. Koronalplan.



fører formentlig også en øget risiko for perioperative komplikationer, hvilket bør indgå i overvejelsen om den kirurgiske behandlingsstrategi [19]. I modsætning til rectumcancerkirurgi muliggør colonresektion i elektivt regi som oftest anastomosedannelse og dermed bevaret tarmkontinuitet.

Anvendelse af minimalt invasiv kirurgi som f.eks. laparoskopi og robotkirurgi er stigende i Danmark. Der foretages robotoperation i op til 18% af alle colonindgreb, og det benyttes primært ved resektion af colon sigmoideum. Tilsvarende anvendes robotkirurgi i op til 36% af indgrebene ved rectumcancer [3].

Behandling af rectumcancer er teknisk krævende pga. de intime relationer af strukturerne i det lille bækken og den deraf høje risiko for læsion og inkomplet resektion. På denne baggrund er konceptet om transanal total mesorektal excision (TaTME) udviklet. Ved sammenligning mellem konventionel laparoskopisk rectumkirurgi og TaTME ses der ingen forskel i intraoperative eller postoperative kirurgiske komplikationer som f.eks. anastomoselækage, ileus og blæredysfunktion [20]. Der foreligger kun begrænset litteratur om patientrelaterede effektparametre.

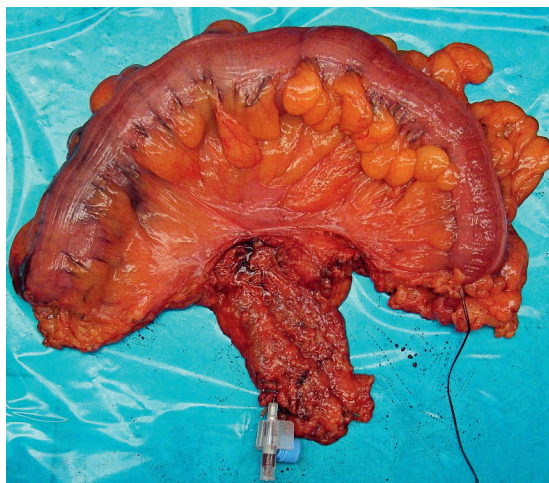
Som alternativ til resektion kan udvalgte tidlige T1-rectumcancer behandles med lokalresektion, såkaldt transanal endoskopisk mikrokirurgi. Tilbuddet om lokalresektion beror på en klinisk vurdering, MR-skanning og transanal ultrasonisk vurdering og omfatter i modsætning til CME-/TME-resektion ikke lymfeknudeexcision. Det onkologiske resultat vurderes ud fra forekomsten af patologiske højrisikofaktorer. Tumor- og operationskarakteristika afgør, om patienten bør tilbydes *salvage*-kirurgi i form af TME/CME. Den minimalt invasive kirurgi udvikles til stadighed, og senest er der udviklet kombineret laparoskopisk-endoskopisk kirurgi til behandling af større symptomgivende benigne læsioner og mindre, maligne læsioner hos højrisikopatienter, som ikke har de nødvendige fysiologiske reserver til at gennemgå et operativt forløb med tarmresektion.

Antallet af akutte canceroperationer er faldende i Danmark. Akut operation for kolorektal cancer udgør ca. 9% af alle cancerresektioner. Akut operation er associeret med en høj 90-dagesmortalitet på 22% [3]. Behandlingen afhænger af den kliniske præsentation, og ved akut colonobstruktion uden perforation kan man anvende aflastning af tarmen med en stent som *bridge to surgery*. Perforationsrisikoen ved indsættelse af en akut aflastende stent er ca. 5%, og indgrebet er forbundet med samme 30-dagesmortalitet som akut operation. Effekten af en stent på langtidsprognosen er omdiskuteret.

#### POSTOPERATIVE BEHANDLINGSTILTAG

I *fast-track*-protokoller fokuserer man på flere kerne-

**FIGUR 3**



Colonpræparat efter komplet mesokolisk excision. Mesokolisk resektionsplan er central vaskulær ligatur. Den orale resektionsrand er markeret med sutur.

områder i det postoperative forløb. Først og fremmest forudsætter et optimalt postoperativt forløb anvendelsen af minimalt invasiv kirurgi. Endvidere fokuserer behandlingsstrategien på aktiv forebyggelse af kvalme, tidlig ernæring, mobilisering og kun kortvarig eller ingen anvendelse af blærekateter, dræn og sonde.

Kirurgiske komplikationer efter kolorektal cancerkirurgi er associeret med en dårlig langtidsprognose [21]. I Danmark forekommer der postoperative kirurgiske komplikationer efter ca. 12% af alle elektive coloncanceroperationer, hvorimod det gælder for ca. 22% af indgrebene med rectumkirurgi. Halvdelen af disse komplikationer nødvendiggør reoperation, og ca. 3% medfører død inden for samme hospitalsindlæggelse. Anastomoselækage tegner sig for ca. 20% af alle kirurgiske komplikationer, hvoraf ca. 60% nødvendiggør reoperation [3].

Komplikationsfri kirurgi er essentiel for påbegyndelse af adjuverende kemoterapi. Adjuverende onkologisk behandling anbefales rutinemæssigt ved højrisiko stadie II- og stadie III-kolorektal cancer hos patienter under 80 år. En nyligt foretaget national opgørelse har vist, at påbegyndelse af kemoterapi inden for otte uger efter det kirurgiske indgreb er forbundet med en overlevelsesgevinst på langt sigt [22]. En nyere amerikansk opgørelse viser desuden, at laparoskopisk kirurgi i sammenligning med åben kirurgi for stadie II/III-coloncancer er associeret med hurtigere påbegyndelse af adjuverende kemoterapi [23].

#### KONKLUSION

Perioperativ optimering og forståelse for de patofysiologiske mekanismer i det kirurgiske stressrespons spiller en central rolle for udviklingen af kolorektal cancerkirurgi. I takt med at patientpopulationen og de

kirurgisk tekniske muligheder gradvist ændres, synes der at være et stigende behov for kliniske værktøjer til identifikation af patienter med en betydende perioperativ risikoprofil. Behandlingen af denne patientgruppe kræver en skræddersyet multimodal tilgang med et stort behov for stratificerede perioperative tiltag. Anvendelse af en multidisciplinær *fast-track*-tankegang og udbredelse af den minimalt invasive kirurgi har skabt et solidt fundament for denne udvikling. For at sikre en succesfuld videreudvikling af et optimeret patientforløb kræves en målrettet indsats med løbende auditing og dokumentation af de centrale elementer i behandlingen, således at kvaliteten i behandlingen opretholdes og videreudvikles.

**KORRESPONDANCE:** Rasmus Peuliche Vogelsang.

E-mail: rvo@regionsjaelland.dk

**ANTAGET:** 26. september 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 12. november 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. NORDCAN – a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol* 2010;49:725-36.
2. Dansk Colorektal Cancer Database. Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm (DCCG). Årsrapport 2015. [https://dccg.dk/wp-content/uploads/2017/10/Aarsrapport\\_2015.pdf](https://dccg.dk/wp-content/uploads/2017/10/Aarsrapport_2015.pdf) (22. jun 2018).
3. Dansk Colorektal Cancer Database. Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm (DCCG). Årsrapport 2016. [https://dccg.dk/wp-content/uploads/2017/10/Aarsrapport\\_2016.pdf](https://dccg.dk/wp-content/uploads/2017/10/Aarsrapport_2016.pdf) (22. jun 2018).
4. Holmes AC, Riis AH, Erichsen R et al. Descriptive characteristics of colon and rectal cancer recurrence in a Danish population-based study. *Acta Oncol* 2017;56:1111-9.
5. Iversen LH, Green A, Ingeholm P et al. Improved survival of colorectal cancer in Denmark during 2001-2012: the efforts of several national initiatives. *Acta Oncol* 2016;55:10-23.
6. Henriksen NA, Helgstrand F, Gögenur I. Skråbelige patienter og kirurgi. *Ugeskr Læger* 2016;178:V06160399.
7. Fagard K, Leonard S, Deschodt M et al. The impact of frailty on postoperative outcomes in individuals aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: a systematic review. *J Geriatr Oncol* 2016;7:479-91.
8. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg* 2015;102:1314-24.
9. Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA et al. Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Sci Rep* 2018;8:1-11.
10. Keeler BD, Simpson JA, Ng O et al. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2017;104:214-21.
11. Moran J, Guinan E, McCormick P et al. The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation. *Surgery* 2018;160:1189-201.
12. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
13. Larsen MB, Njor S, Ingeholm P et al. Effectiveness of colorectal cancer screening in detecting earlier-stage disease – a nationwide cohort study in Denmark. *Gastroenterology* 2018;155:99-106.
14. Heald R, Moran B, Ryall R et al. Rectal cancer. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
15. Trastulli S, Girocchi R, Listorti C et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Colorectal Dis* 2012;14:277-96.
16. West NP, Kobayashi H, Takahashi K et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol* 2012;30:1763-9.
17. West NP, Morris EJA, Rotimi O et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008;9:857-65.
18. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:161-8.
19. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE et al. Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with "conventional" colonic cancer surgery. *Br J Surg* 2016;103:581-9.
20. Ma B, Gao P, Song Y et al. Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal excision. *BMC Cancer* 2016;16:380.
21. Sprenger T, BeiBbarth T, Sauer R et al. Long-term prognostic impact of surgical complications in the German Rectal Cancer Trial CAO/ARO/AIO-94. *Br J Surg* 2018;105:1510-8.
22. Klein M, Azaquoun N, Jensen BV et al. Improved survival with early adjuvant chemotherapy after colonic resection for stage III colonic cancer: a nationwide study. *J Surg Oncol* 2015;112:538-43.
23. Kim RH, Kavanaugh MM, Caldito GC. Laparoscopic colectomy for cancer: improved compliance with guidelines for chemotherapy and survival. *Surgery* 2018;161:1633-41.