

Statusartikel

Kirurgisk behandling af højresidig coloncancer med komplet mesokolisk excision

Celine Lindqvist Neergaard¹, Pedja Cuk,^{2, 3} Issam Al-Najami ^{1, 4, 5} & Mark Bremholm Ellebæk^{1, 4, 5}

1) Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, 2) Kirurgisk Afdeling, Sygehus Sønderjylland, 3) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet, 4) Kirurgisk Forskningsenhed, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, 5) Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V11230742. doi: 10.61409/V11230742

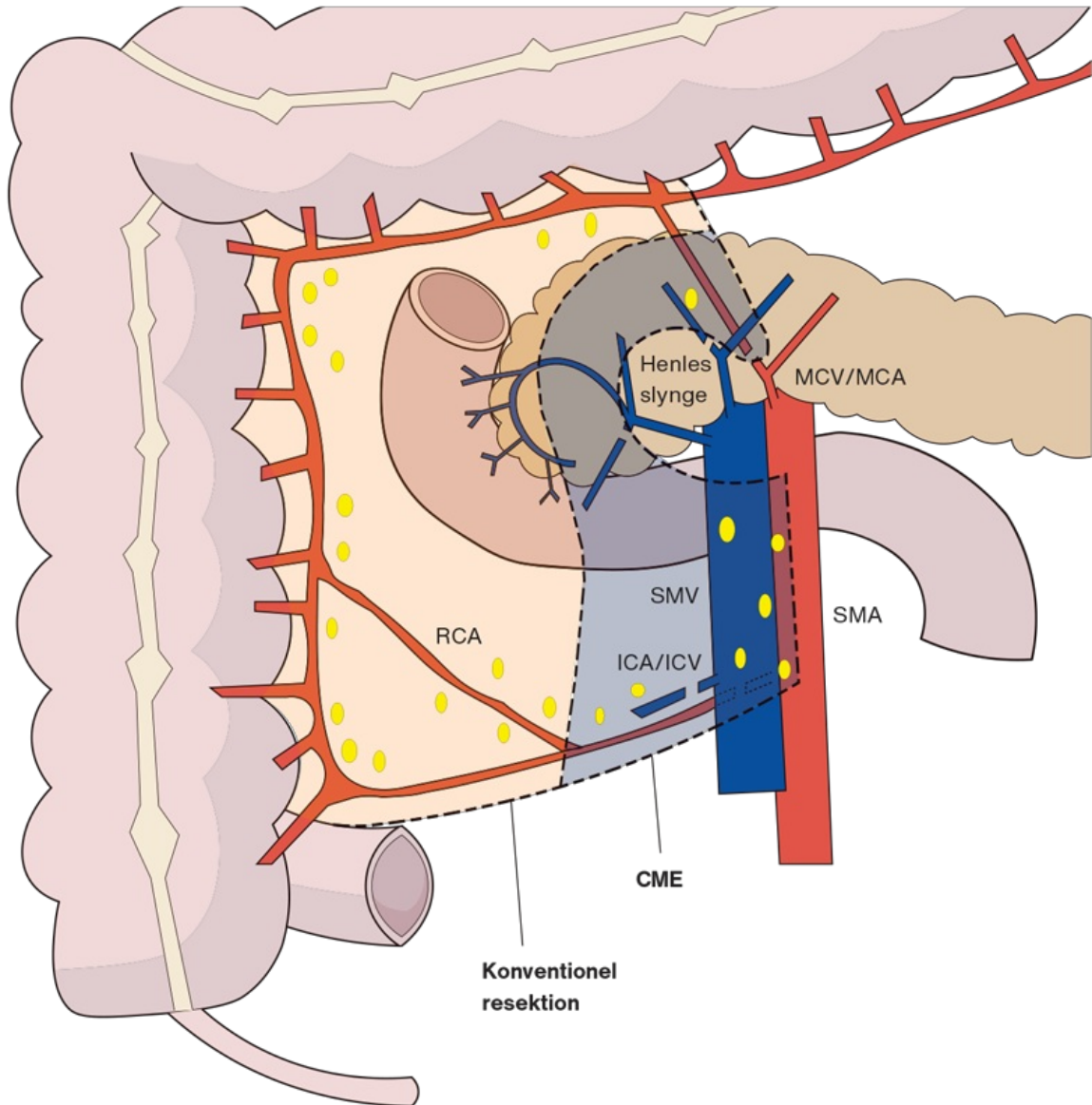
HOVEDBUDSKABER

- Komplet mesokolisk excision (CME) medfører lavere risiko for recidiv af højresidig coloncancer.
- CME er ikke forbundet med højere komplikationsrater end konventionel coloncancerkirurgi.
- Standardiseret uddannelse og oplæring af CME på national basis anbefales.

Ved coloncancerkirurgi er den foretrukne kirurgiske strategi centreret om korrekt dissektion i det embryonale mesokoliske plan, hvilket medfører forbedret overlevelse [1]. Komplet mesokolisk excision (CME) er en operationsteknik, som anvendes for at bedre den kræftfrie langtidsoverlevelse ved et radikalt kirurgisk indgreb, hvorved man foruden korrekt dissektion bestræber sig på at fjerne det tumorbærende colonsegment inklusive hele dets tilhørende mesenterium og alle involverede lymfeknuder. Ved CME opnås længere karstilk og større præparatareal indeholdende flere lymfeknuder. I teorien er det disse faktorer sammen med korrekt dissektion i det embryonale plan, der er afgørende for en lavere risiko for cancerrecidiv med forbedret langtidsoverlevelse til følge.

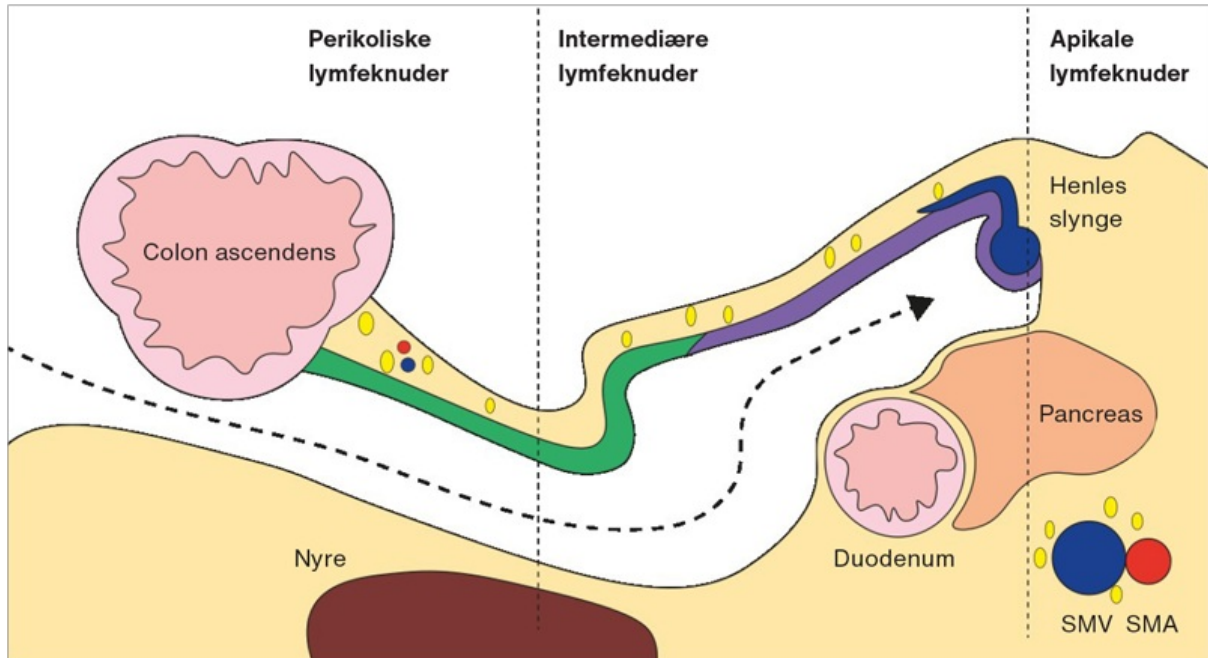
CME-principperne kan sammenfattes som følgende: 1) dissektion af colon i det embryonale plan, så der opnås resektion af colon og mesenterium med intakt mesokolisk fascie (**Figur 1**), 2) central kardeling samt fritlægning af v. mesenterica superior (SMV) (**Figur 2** og **Figur 3**), 3) min. 10 cm resektionsmargin fra tumor til colondelingssteder.

FIGUR 1 Dissektion i det embryonale plan ved højresidig hemikolektomi i transversalt plan samt illustration af lymfeknudeplacering.



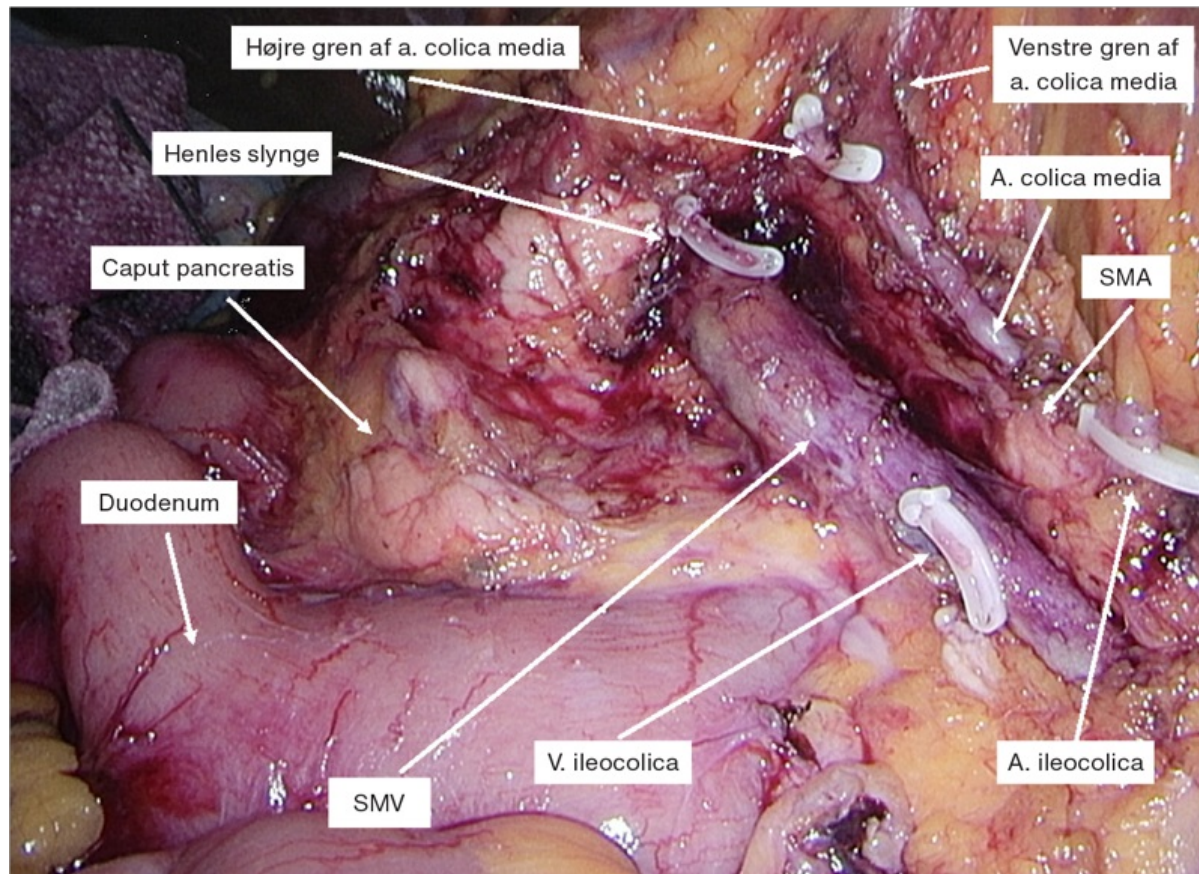
CME = komplet mesokolisk excision; ICA/ICV = ileokoliske arterie, ileokoliske vene;
MCV/MCA = v. colica media, a. colica media; RCA = højre a. colica; SMA = a. mesenterica superior;
SMV = v. mesenterica superior

FIGUR 2 Resektionsflade ved komplet mesokolisk excision (CME) sammenlignet med konventionel kirurgi. Det blå område markerer den ekstra del af colons mesenterium inkl. apikale lymfeknuder, som fjernes ved CME.



SMA = a. mesenterica superior; SMV = v. mesenterica superior.

FIGUR 3 Kirurgisk resektionsflade efter komplet mesokolisk excision ved højresidig hemikolektomi.



SMA = a. mesenterica superior; SMV = v. mesenterica superior

I 2009 påviste *Hohenberger et al* en signifikant højere cancerspecifik femårsoverlevelse på 89,1% efter anvendelse af CME ved både højre- og venstresidig coloncancer end ved konventionel kirurgi [2]. Et dansk kohortestudie med 1.069 patienter, der var opereret for højresidig coloncancer ved enten CME eller konventionel teknik i perioden 2008-2013, viste en signifikant reduktion i den absolutte recidivrisiko på 7,9% (95% konfidensinterval (KI): 3,7-12,2; $p < 0,001$) til fordel for CME med en followuptid på 5,2 år. Studiet påviste, at gevinsten af CME var størst ved Union for International Cancer Control (UICC) tumorstadiet III. Der var ingen signifikant forskel i postoperative komplikationer eller 90-dagesoverlevelse [3].

I et registerstudie blev 504.958 patienter opereret for højre- eller venstresidig coloncancer i perioden 2004-2014, og man fandt bedre overlevelse for patienter med højresidige præparater, der indeholdt 22 eller flere lymfeknuder [4].

På trods af akkumulerede data og klinisk erfaring er CME endnu ikke en veletableret procedure på landsplan. På en række afdelinger i Danmark har man implementeret CME, men metoden er fortsat til debat. I de nuværende nationale rekommandationer for den kirurgiske behandling af resektabel coloncancer anbefales, at det tumorbærende tarmsegment samt mesenterium indeholder min. 12 lymfeknuder uden nærmere specifikation af, hvilke lymfeknuder der skal indgå, eller hvor centralt kardelingen bør være [5].

Formålet med denne artikel er at give en status på den nuværende evidens og anvendelse af CME i behandlingen

af patienter med højresidig coloncancer.

Komplikationer i forbindelse med kirurgi ved højresidig coloncancer

CME adskiller sig fra konventionel kirurgi ved eksponeringen af de store centrale kar (Figur 2). Hermed følger en potentiel øget risiko for peroperative karlæsioner. Videomateriale af CME-procedure kan ses i [6] Man har tidligere påvist, at der ikke er nogen forskel i korttidsmortalitet, forekomst af anastomoselækage eller ileus ved laparoskopisk CME og åben CME [7].

I et nyligt udgivet kinesisk multicenter RCT blev 1.072 patienter randomiseret (1:1) til enten at gennemgå CME eller konventionel kirurgi for højresidig coloncancer. Man påviste en signifikant øget risiko for intraoperative karlæsioner i CME-gruppen uden indflydelse på den postoperative morbiditets- eller mortalitetsrate. Desuden fandt man en signifikant øget forekomst af alvorlige komplikationer i gruppen, der var opereret med konventionel kirurgi. Der var ingen forskel i 30-dagesmortalitet eller forekomst af anastomoselækage [8]. I et andet randomiseret studie med i alt 134 patienter fandtes heller ikke en øget forekomst af komplikationer ved laparoskopisk CME sammenlignet med konventionel kirurgi [9].

I det tyske prospektive studie RESECTAT blev mere end 1.000 patienter inkluderet, og man kunne ikke påvise nogen forskelle i komplikations- eller reoperationsrater mellem CME og konventionel kirurgi ved åben kirurgi.

I et dansk studie har man undersøgt patientrapporterede outcomes efter CME og konventionel kirurgi for højresidig coloncancer og fandt ingen forskel i grupperne [10].

Onkologiske resultater efter kirurgi for højresidig coloncancer

Flere større europæiske retrospektive kohortestudier har som ovennævnte danske studie ligeledes vist en øget langtidsoverlevelse og mindre risiko for recidiv ved anvendelse af CME ved højresidig coloncancer [11-13]. I et nyligt publiceret europæisk studie hævdes det dog, at konventionel kirurgi resulterer i femårsoverlevelser på højde med CME [14].

I en metaanalyse af studier med overvejende observationelt design, som inkluderede 2.508 patienter, fandtes en signifikant bedret samlet treårsoverlevelse i CME-gruppen end i gruppen, der var blevet opereret med konventionel kirurgi, med en relativ risiko på 0,42 (95% KI: 0,27-0,66). Metaanalysen var dog baseret på studier med lav evidensgrad og forårsagede en alvorlig risiko for bias med en høj grad af heterogenitet til følge [15].

Ouyang et al viste i deres serie med 107 patienter opereret med CME sammenlignet med 60 patienter opereret med konventionel kirurgi en signifikant lavere treårsrecidivrate for CME-gruppen på 8,4% mod 20,0% i den konventionelt opererede gruppe samt en signifikant højere samlet treårsoverlevelse på 93,5% versus 85,0% [16]. Lignende onkologiske resultater blev påvist i en italiensk serie med 251 patienter. I begge studier blev det påvist, at et øget antal bortopererede lymfeknuder var prædiktorer for sygdomsfri overlevelse [12].

Et systematisk review med mere end 5.000 patienter bekræftede den positive effekt af CME på en signifikant reduceret risiko for recidiv. De fleste studier associerer forbedret overlevelse med udtagelse af et større stykke af mesenterium forudgået af en korrekt dissektion i det embryonale plan og central vaskulær ligering af det tumordrænerende kar [17].

Disse resultater kunne ikke bekræftes i ovennævnte tyske multicenterstudie (RESECTAT) med mere end 1.000 inkluderede patienter. Ved tumorstadie III kunne der påvises en forbedret samlet langtidsoverlevelse til fordel for CME-gruppen (hazard ratio (HR) = 0,52, 95% KI: 0,31-0,85; p = 0,010). Dog kunne der ikke påvises nogen signifikante forskelle i den sygdomsfrie overlevelse mellem grupperne, hvorfor disse resultater må tolkes

varsomt [11]. Endvidere beskrives, at præparatstørrelsen generelt var større i non-CME-gruppen og mindre i CME-gruppen end ventet. Det eneste kriterium for korrekt udført CME var desuden blotlægning af SMV under operation.

Diskussion

På trods af solid evidens for bedret onkologisk outcome, er CME endnu ikke etableret som standard kirurgisk behandling for højresidig coloncancer. Forklaringen kan ligge i en hidtidig forkert antagelse af, at CME medfører større risiko for komplikationer. Litteraturen er efterhånden entydig på dette område.

En forbedring af de onkologiske resultater ved CME beror på forståelsen for, at den mere radikale fjernelse af den tumorbærende del af colons mesenterium også indebærer fjernelse af de centralt beliggende apikale lymfeknuder (Figur 1).

Noget af rationale bag CME kan hentes i asiatisk litteratur, hvor mere radikal lymfeknudehøst længe har været standard. I et japansk studie fandt man metastaser til de apikale lymfeknuder hos 11/370 (3%) af de patienter, der var blevet behandlet med radikal colonkirurgi med central vaskulær deling [18]. Samme studie viste, at langtidsoverlevelsen hos patienter med cancerpositive apikale lymfeknuder var 36%, hvilket kan tolkes som en overlevelsesgevinst for hele populationen på ca. 1% (36% af 3%). I et andet japansk studie med 2.746 patienter fandt man en HR på 0,11 for den samlede langtidsoverlevelse ved apikal lymfeknudedissektion sammenlignet med 0,13 ved intermediær lymfeknudedissektion, hvilket medførte en overlevelsesgevinst på 2% [19]. Lignende rate af cancerpositive apikale lymfeknuder (4,9%) og overlevelsesgevinst (< 2%) konstateredes også i et studie af *Kotake et al*, som desuden kunne påvise en gevinst for langtidsoverlevelse på 18% for UICC tumorstadiet III og IV efter apikal lymfeknudedissektion ved central kardeling [20]. Dog findes en række svagheder ved studiedesignet, hvorfor disse resultater må tolkes varsomt.

En behandlingseffekt af CME påvistes også i den danske serie af *Berthelsen et al*, men hvor man så størst effekt på langtidsoverlevelsen i mindre avancerede tumorstadier [3]. Interessant nok var overlevelsesgevinsten i den japanske serie gældende for patienter både med og uden lymfeknudemetastaser, hvilket tyder på, at gevinsten også påvirkes af kirurgi i intakte mesokoliske planer. Den kausale effekt af CME på recidiv og overlevelse forklarer begge forfattergrupper dog ved, at man ved CME fjerner lymfeknuder og mesenterium med mikrometastatisk sygdom, som ikke detekteres ved standard patologisk præparatundersøgelse. Dette understreger vigtigheden af omhyggelig dissektion i det embryonale plan med radikal fjernelse af colons mesenterium mere end den centrale vaskulære deling alene. Denne dissektion kan potentielt bedre faciliteres ved robotassisteret resektion end ved laparoskopisk som foreslået i et nyligt publiceret systematisk review [21]. Et registerstudie har vist en generel forbedret recidivfri overlevelse ved robotassisteret kirurgi for coloncancer [22].

Hvis man er en erfaren kolorektalkirurg, kan CME-teknikken tilegnes relativt sikkert ved systematisk oplæring. Et nyligt publiceret eksempel med systematisk oplæring af kolorektalkirurger i Region Syddanmark ved et eksperthold fra Nordsjællands Hospital viste, at man kunne opnå en plateaufase efter 32 indgreb uden betydelig morbiditet forbundet med oplæringen [23].

En udfordring kan være at tilbyde proceduren til en korrekt selekteret patientgruppe. Som vist ovenfor er et bedret onkologisk outcome forbundet med tumorstadium. Den præoperative vurdering af tumorstadium er baseret på CT'er. Med denne modalitet kan man dog ikke med nøjagtighed forudse det korrekte patologiske tumorstadium [24], og modaliteten kan derfor ikke anvendes som gatekeeper for skræddersyet kirurgisk behandling. En fordel ved CME er, at man mere korrekt vil kunne stratificere patienter til et korrekt UICC histologisk endestadium. Teoretisk vil der kunne opnås en mere homogen og korrekt klassificeret stadium 2-

gruppe på baggrund af udtagne lymfeknuder og derved en afledt bedre samlet overlevelse for denne gruppe. Derudover kan mikrometastatisk sygdom ikke erkendes hverken præ- eller postoperativt, og derfor vil CME efter korrekt oplæring med fordel kunne anvendes til behandling af alle højresidige coloncancerer mhp. at optimere onkologisk outcome. Dette støttes af, at der ikke er målt forskel i de patientrapporterede outcomes ved CME og konventionel kirurgi [10] eller fundet forskel i komplikationsrater eller 30- og 90-dagesmortalitet [17, 19].

Der er et behov for mere evidens for endelig afklaring af de enkelte princippers rolle ved CME og deres betydning for kort- og langtids-outcomes. Aktuelt afventes resultater fra et større kinesisk RCT som det første prospektive studie inden for CME ved højresidig hemikolektomi. Indtil da udgør det danske retrospektive kohortestudie fortsat hjørnestenen i evidensen bag CME.

Konklusion

I tilfælde med oplagt synligt patologisk udseende apikale lymfeknuder skal resektion af disse bestræbes. Den onkologiske gevinst ved resektion af de apikale lymfeknuder som standard er til diskussion, men set i lyset af, at der mangler diagnostiske redskaber til afklaring af lymfeknudespredning, og af at apikal lymfeknuderresektion i forbindelse med CME kan tilegnes som en standard kirurgisk teknik efter oplæring på samme måde som standard højresidig hemikolektomi, anbefaler vi, at man betragter CME som den mest favorable behandling af højresidige colontumorer. Fremtidig forskning bør være af prospektivt design med fokus på selektion af patienter, som vil have størst gavn af CME.

Korrespondance *Celine Lindqvist Neergaard*. E-mail: celine.neergaard@rsyd.dk

Antaget 19. april 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 3. juni 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2024;186:V11230742.

doi 10.61409/V11230742

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Surgical treatment of right-sided colon cancer with complete mesocolic excision

Complete mesocolic excision for right-sided colon cancer yields larger specimens with higher lymph node harvest. This has caused a reduction in recurrence rates and improved survival. However, the technique remains controversial and has been associated with a higher risk of intraoperative complications. More recently published studies do not indicate that CME is associated with increased postoperative morbidity rates as summarised in this review. More detailed consensus regarding the use of the technique is needed, and future studies should aim for prospective confirmation of the current positive long-term results.

REFERENCER

1. West NP, Morris EJ, Rotimi O et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol.* 2008;9(9):857-865. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70181-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70181-5)
2. Hohenberger W, Weber K, Matzel K et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central

- ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 2009;11(4):354-365. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x>
3. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE et al. 5-year outcome after complete mesocolic excision for right-sided colon cancer: a population-based cohort study. [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2020;21(8):e372]. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1556-1565. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30485-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30485-1)
 4. Lee L Erkan A, Alhassan N et al. Lower survival after right-sided versus left-sided colon cancers: Is an extended lymphadenectomy the answer? *Surg Oncol.* 2018;27(3):449-455. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.05.031>
 5. DCCG. Indikation for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon- eller rectumcancer i UICC stadie II, 2021. <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/kolorektalcancer/onkologi/indikation-for-adjuverende-kemoterapi-til-patienter-med-kolon--eller-rectumcancer-i-uicc-stadie-ii/> (1. maj 2024).
 6. Yang Y, Malakorn S, Zafar SN et al. Superior mesenteric vein-first approach to robotic complete mesocolic excision for right colectomy: technique and preliminary outcomes. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(7):894–897. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001412>
 7. Athanasiou CD, Markides GA, Kotb A et al. Open compared with laparoscopic complete mesocolic excision with central lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2016;18(7):O224-O235. <https://doi.org/10.1111/codi.13385>
 8. Xu L, Su X, He Z et al. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol.* 201;22(3):391-401.
 9. Di Buono G, Buscemi S, Cocorullo G et al. Feasibility and safety of laparoscopic complete mesocolic excision (CME) for right-sided colon cancer: short-term outcomes. *Ann Surg.* 2021;274(1):57-62. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004557>
 10. Bertelsen A, Larsen HM, Neuenschwander AU et al. Long-term functional outcome after right-sided complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a population-based questionnaire study. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(9):1063-1072. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001154>
 11. Benz SR, Feder IS, Vollmer S et al. Complete mesocolic excision for right colonic cancer: prospective multicentre study. *Br J Surg.* 2022;110(1):98-105. <https://doi.org/10.1093/bjs/znac379>
 12. Zurleni T, Cassiano A, Gjoni E et al. Surgical and oncological outcomes after complete mesocolic excision in right-sided colon cancer compared with conventional surgery: a retrospective, single-institution study. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(1):1-8. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2917-2>
 13. Siani LM, Pulica C. Laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation in right colon cancer: long-term oncologic outcome between mesocolic and non-mesocolic planes of surgery. *Scand J Surg.* 2015;104(4):219-226. <https://doi.org/10.1177/1457496914557017>
 14. Rinne JK, Ehrlich A, Ward J et al. Laparoscopic colectomy vs laparoscopic CME: a retrospective study of two hospitals with comparable laparoscopic experience. *J. Gastrointest Surg.* 2021;25(2):475-483. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04502-8>
 15. G. Anania G, Davies RJ, Bagolini F et al. Right hemicolectomy with complete mesocolic excision is safe, leads to an increased lymph node yield and to increased survival: results of a systematic review and meta-analysis. *Tech. Coloproctol.* 2021;25(10):1099-1113. <https://doi.org/10.1007/s10151-021-02471-2>
 16. M. Ouyang M, Luo Z, Wu J et al. Comparison of outcomes of complete mesocolic excision with conventional radical resection performed by laparoscopic approach for right colon cancer. *Cancer Manag Res.* 2019;11:8647-8656. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S203150>
 17. Mazzarella G, Muttillio EM, Picardi B et al. Complete mesocolic excision and D3 lymphadenectomy with central vascular ligation in right-sided colon cancer: a systematic review of postoperative outcomes, tumor recurrence and overall survival. *Surg Endosc.* 2021;35(9):4945-4955. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08529-4>
 18. Kanemitsu Y, Komori K, Kimura K, Kato T. D3 lymph node dissection in right hemicolectomy with a no-touch isolation technique in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(7):815-24. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182919093>
 19. Kanemitsu Y, Shida D, Tsukamoto S et al. Nomograms predicting survival and recurrence in colonic cancer in the era of

- complete mesocolic excision. *BJS Open*. 2019;3(4):539-548. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50167>
20. Kotake K, Mizuguchi T, Moritani K et al. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(7):847-852. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-1885-z>
 21. Cuk P, Jawhara M, Al-Najami I et al. Robot-assisted versus laparoscopic short- and long-term outcomes in complete mesocolic excision for right-sided colonic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2023;27(3):171-181. <https://doi.org/10.1007/s10151-022-02686-x>
 22. Cuk P, Kaalby L, Deding U et al. Long-term outcomes of robot-assisted versus laparoscopic surgery for colon cancer: a nationwide register-based cohort study. *Ann Surg*. 2024;279(3):456-461. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000006110>
 23. Cuk P, Simonsen RM, Sherzai S et al. Surgical efficacy and learning curves of laparoscopic complete mesocolic excision with intracorporeal anastomosis for right-sided colon cancer: a retrospective two-center cohort study. *J Surg Oncol*. 2023;127(7):1152-1159. <https://doi.org/10.1002/jso.27230>
 24. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(5):984-995. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15785>