

Scoringssystemer til vurdering af 30-dagesmortaliteten efter kolorektalcancerkirurgi

Thea Helene Degett¹, Lene Hjerrild Iversen² & Ismail Gögenur³

STATUSARTIKEL

1) Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, Herlev Hospital
2) Kirurgisk Afdeling P, Aarhus Universitets-hospital
3) Kirurgisk Afdeling, Roskilde og Køge Sygehuse

Ugeskr Læger
2015;177:V10140530

I Danmark får over 4.000 patienter om året konstateret kolorektalcancer [1], som på verdensplan er den næsthøjest hyppigste form for kræft [2] med en livstidsrisiko på 5% [3].

Den postoperative 30-dagesmortalitet efter kolorektalcancerkirurgi er herhjemme på 2,7% efter elektiv kirurgi, hvilket kan sammenlignes med forholdene i resten af Skandinavien [4], mens mortaliteten er 17% efter akut kirurgi [1].

Der findes forskellige prædiktionsmodeller til vurdering af den enkelte patients risiko for at dø inden for 30 dage efter kirurgi i colon eller rectum. Kendskab til den operative risiko kan give behandleren muligheden for at øge niveauet af perioperativ optimering til patienter, der har høj risiko for postoperativ mortalitet. Ligeledes kan en prædiktionsmodel styrke behandlerens beslutning om at tilbyde en patient kirurgi eller ej. Endelig styrker det patientens autonomi og baggrund for informeret samtykke at være oplyst om den operative risiko.

Formålet med denne artikel er at beskrive de mest anvendte scoringssystemer til prædiktion af 30-dagesmortalitet efter kolorektalcancerkirurgi.

DEN KLINISKE RELEVANS AF

ET PRÆOPERATIVT SCORINGSSYSTEM

En præoperativ prædiktionsmodel for overlevelse efter kirurgi er et redskab, som læger kan bruge i vurderingen af, om en patient er egnet til kirurgi. Et scoringssystem giver også mulighed for at foretage en mere nuanceret sammenligning af afdelinger og operatører, da det er misvisende at bruge rådata for 30-dagesmortaliteten uden at korrigere for patient-sammensætningen (casemix). En præoperativ risikovurdering kan give højrisikopatienter mulighed for at vælge et liv med cancer, frem for at gennemgå en risikabel operation.

Med en prædiktionsmodel for overlevelse skal man kunne bestemme risikoen for postoperativ død for den enkelte patient [5]. Den postoperative mortalitet afhænger af multiple faktorer, og i en prædiktionsmodel skal der derfor inkluderes flere variable. Kalibrering og diskrimination er to redskaber, som kan benyttes til vurdering af en prædiktionsmodel [6]. Kalibreringen refererer til, om man med en model formår at tildele en patient den korrekte sandsynlighed for overlevelse [6]. Diskrimination refererer til, om man med en model formår at prædiktere en høj risiko for død hos de patienter, der dør [7]. I en model med god kalibrering er forholdet mellem den observerede (O) og den estimerede (E) dødelighed (O/E-ratio) tæt på 1, for patienter med både høj og lav risiko for død [6]. Kalibrering kan grafisk afbildes ved at inddele patienterne i ti niveauer ud fra forventet dødelighed. O/E-ratioen kan herefter testes med Hosmer-Lemeshow *goodness of fit*-test ved hvert risikoniveau, hvormed man tester, om der er signifikant forskel mellem den estimerede og den observerede dødelighed [6]. Diskrimination kan vurderes med mange forskellige metoder, herunder *receiver operating characteristic* (ROC)-kurveanalyser, som er en af de mest anvendte [7]. ROC-kurveanalyser bliver typisk afbildet som en graf med sensitivitet (y-aksen) versus »1 minus specificitet« (x-aksen). Når arealet under kurven (AUC) på en ROC-kurveanalyse er 0,7-0,8, anses modellen for at have en »rimelig diskrimination«, og værdier over 0,8 repræsenterer en »god diskrimination«.

I de seneste ti år er 30-dagesmortaliteten i

TABEL 1

Fysiologiske og operative faktorer til udregning af Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality (POSSUM), Portsmouth POSSUM og Colorectal POSSUM.

Fysiologisk score	Operativ score
Alder	Operativ sværhedsgrad
Hjertesvigt	Multiple procedurer ^a
Pulmonal komorbiditet ^a	Totalt blodtab (ml) ^a
Systolisk blodtryk (mmHg)	Peritoneal kontaminering
Puls	Malign sygdom
Glasgow Coma Scale	Kirurgisk procedure
Hæmoglobin (g/100 ml)	
Leucocytter (10 ¹²) ^a	
Carbamid (mmol/l)	
Natrium (mmol/l) ^a	
Kalium (mmol/l) ^a	
Elektrokardiogram ^a	

a) Risikofaktorer er ikke inkluderet i Colorectal POSSUM.



FIGUR 1

Formel for risikoberegning for Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality (POSSUM), Portsmouth POSSUM (P-POSSUM), Colorectal POSSUM (CR-POSSUM) og Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI).

POSSUM

$$\text{Log}_e[R/(1-R)] = -7,04 + (0,13 \times \text{Physiological Score}) + (0,16 \times \text{Operative Score})$$

P-POSSUM

$$\text{Log}_e[R/(1-R)] = -9,065 + (0,16 \times \text{Physiological Score}) + (0,15 \times \text{Operative Score})$$

CR-POSSUM

$$\text{Log}_e[R/(1-R)] = -9,167 + (0,33 \times \text{Physiological Score}) + (0,30 \times \text{Operative Score})$$

ACPGBI

$$\text{Log}_e[R/(1-R)] = 4,859 - \text{total score}$$

R = risiko for postoperativ død.

Danmark faldet fra 7,3% til 2,7% ved elektiv kirurgi af kolorektalcancer [1, 8]. Europæiske forskelle i postoperativ mortalitet er betinget af forskellige faktorer, herunder sammensætning af patienterne og deres individuelle risici (komorbiditet, stadiefordeling af cancer etc.), socioøkonomiske forhold, behandlingstilbud og -kvalitet, adgang til behandling samt kvaliteten af rapportering [4, 9]. Den postoperative mortalitet påvirkes også af den gennemsnitlige overlevelse i det enkelte land og befolkningens generelle sundhedstilstand [9].

NUVÆRENDE ANVENDTE SCORINGSSYSTEMER

Et af de første scoringssystemer til prædiktion af 30-dagesmortalitet efter kirurgi var Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality (POSSUM), som blev udviklet i Storbritannien i 1991 og anvendt til alle typer kirurgi [10]. POSSUM indeholder tolv fysiologiske variable og seks operative variable (Tabel 1) [10]. I en ekstern validering fra 1998 viste det sig, at man med POSSUM overestimerede risikoen for postoperativ mortalitet for især lavrisikopatienter [11]. Derfor blev Portsmouth POSSUM (P-POSSUM) udviklet med samme fysiologiske og operative variable, men med en ændring i risikoberegningen (Figur 1) [11]. I 2002 blev Colorectal POSSUM (CR-POSSUM) udviklet til prædiktion af postoperativ mortalitet efter kolorektalkirurgi, dog ikke specifikt til cancerkirurgi [12]. CR-POSSUM er reduceret til seks fysiologiske variable og fire operative variable, og den er dermed hurtigere at anvende end de tidligere POSSUM-modeller (Tabel 1) [12].



TABEL 2

Alder, år
< 65
65-74
75-84
85-94
≥ 95
ASA-klasse
I
II
III
IV/V
Cancerstadi
Dukes A
Dukes B
Dukes C
Dukes D
Akut versus elektiv kirurgi
Elektiv
Akut
Hyperakut
Cancerresektion ^a
Reseceret
Ikkereseceret
Operativ procedure ^b
Højresidig hemikolektomi
Transversumresektion
Venstresidig hemikolektomi
Sigmoideumresektion
Subtotal/total coelektomi
Anterior resektion
APE
Hartmanns procedure
Palliativ stomi
EUA/laparotomi/kun laparoskopi

APE = *abdominoperineal ekscision*;

ASA = American Society of Anesthesiologists-

skala; EUA = *examination under anaesthesia*

a) Indgår ikke i den reviderede udgave af ACPGBI.

b) Indgår ikke i den oprindelige udgave af ACPGBI.

Faktorer til udregning af Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)-scoren.

Alle tre POSSUM-modeller er valideret i adskillige studier, populationer og til en række forskellige kirurgityper. I et systematisk review fra 2010 [13] evaluerede man de tre POSSUM-modeller til prædiktion af postoperativ mortalitet efter kolorektalcancerkirurgi. Der var inkluderet 19 studier med sammenlagt 4.799 patienter [13]. P-POSSUM var den bedste model til estimering af dødeligheden efter kolorektalcancerkirurgi med et vægtet gennemsnit for O/E-ratioen på 0,90 (95% konfidens-interval (KI):


TABEL 3

Faktorer til udregning af The Cleveland Clinic Foundation Colorectal Cancer Model.

<i>Alder, år</i>
< 65
65-74
75-84
≥ 85
<i>ASA-klasse</i>
I
II
III
IV/V
<i>TNM-stadie</i>
I, II or III
IV
<i>Præsentation</i>
Akut
Ikkeakut
<i>Cancerresektion</i>
Reseceret
Ikkereseceret
<i>Hæmatokritniveau</i>
< 31
31-36
> 36

0,88-0,92). Gennemsnittet var vægtet i henhold til populationsstørrelsen i de inkluderede studier. POSSUM og CR-POSSUM havde en vægtet O/E-ratio på henholdsvis 0,31 (95% KI: 0,31-0,32) og 0,64 (95% KI: 0,63-0,65). Resultaterne indikerer, at man især med POSSUM ofte overestimerer risikoen for postoperativ død. POSSUM-modellernes anvendelighed til diskrimination blev ikke evalueret i analysen. Et britisk studie fra 2006 [14] viste, at man med de tre POSSUM-modeller overestimerede risikoen for postoperativ mortalitet signifikant hos patienter, der var opereret for kolorektalcancer med laparoskopisk teknik. Derimod var P-POSSUM og CR-POSSUM pålidelige til prædiktering af postoperativ mortalitet hos en undergruppe på 45 patienter (11,5%), hvor laparoskopisk kirurgi blev konverteret til åben kirurgi [14].

Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) udviklede i 2003 en ny model til prædiktering af 30-dagesmortaliteten efter kolorektalcancerkirurgi [15]. Modellen er udviklet fra prospektivt indsamlede data for mere end 7.000 patienter fra 73 hospitaler i Storbritannien og indeholder fem prædiktive faktorer (Tabel 2). ACPGBI er eksternt valideret i to britiske [16, 17], et hollandsk [18] og et kinesisk studie [19]. I de hollandske og det

kinesiske studie havde ACPGBI en god diskrimination med en AUC på henholdsvis 0,85 (95% KI: ikke angivet) [18] og 0,87 (95% KI: 0,87-0,91) [19], mens diskriminationen kun var rimelig i de to britiske studier med en AUC på hhv. 0,70 (95% KI: 0,66-0,73) [16] og 0,76 (95% KI: 0,68-0,84) [17]. Der var ingen signifikant forskel mellem den observerede og den estimerede dødelighed i hverken det kinesiske eller det britiske studie fra 2011 [17, 19]. Det britiske studie fra 2007 viste, at ACPGBI var en bedre prædiktionsmodel end POSSUM, P-POSSUM og CR-POSSUM, men at der var en signifikant forskel på den observerede og den estimerede dødelighed [16]. Kalibrering blev ikke udregnet i det hollandske studie [18]. I 2010 blev ACPGBI revideret til at inkludere operativ procedure i stedet for operativ radikalitet (Tabel 2) [20]. Den reviderede ACPGBI-model er eksternt valideret i et britisk studie fra 2011 med 423 patienter [17], og den viste sig at være den mest akkurate prædiktionsmodel med en O/E-ratio på 1,05 (p = 0,20) og en AUC på 0,73 (95% KI: 0,63-0,82).

I USA anvendes The Cleveland Clinic Foundation Colorectal Cancer Model (CCF-CR) til prædiktering af 30-dagesmortaliteten efter kolorektalcancerkirurgi [21]. Modellen er udviklet i 2003, baseret på data fra over 5.000 patienter og indeholder seks risikofaktorer (Tabel 3). CCF-CR er eksternt valideret i et tyrkisk studie fra 2010 [22] med 771 patienter og viste her en god diskrimination med en AUC på 0,81 (95% KI: 0,74-0,87), men en ringe kalibrering med en estimeret dødelighed, der var signifikant forskellig fra den observerede (p = 0,003) og uden angivelse af O/E-ratio [22].

DISKUSSION

Der findes adskillige scoringssystemer til prædiktering af 30-dagesmortaliteten efter kolorektalcancerkirurgi, herunder ACPGBI, CCF-CR, POSSUM, P-POSSUM og CR-POSSUM. Flere prædiktive faktorer er gennemgående i disse fem modeller, herunder alder, ASA-klasse, akut eller elektiv kirurgi og cancerstadie. Den reviderede ACPGBI-model viste i et britisk studie at være den mest akkurate til prædiktering af 30-dagesmortaliteten efter kolorektalcancerkirurgi [17]. Da ingen scoringssystemer er valideret i den danske population er det uvist, hvilken model der er mest akkurat herhjemme.

Prædiktive faktorer, såsom alder, ASA-klasse og cancerstadie, er alle permanente faktorer, der ikke kan modificeres. Ingen af de nuværende scoringssystemer inddrager modificerbare kirurgiske eller medicinske behandlingstiltag, som påvirker 30-dagesmortaliteten efter kolorektalcancerkirurgi. Et eksempel er laparoskopi, som i den danske befolkning



En 75-årig patient fire timer efter rectumeksstirpation for T4-cancer i midtrectum.

har vist sig at være associeret med en reduktion af 30-dagesmortaliteten med en odds ratio på 0,6 [8] og derfor må antages at være gavnlig for især patienter med høj risiko for postoperativ død. Med hverken ACPGBI, CCF-CR, P-POSSUM eller CR-POSSUM kan man undersøge, om laparoskopi er en prædiktiv faktor for 30-dagesmortaliteten, hvorfor laparoskopi ikke indgår i nogen af modellerne. En anden modificerbar faktor er operatørfaring og -specialisering. Operatørfaring og -specialisering giver en signifikant nedsat risiko for postoperativ død i henhold til den seneste Cochraneanalyse på området [23]. En strukturel ændring med visitation af patienter med kolorektalcancer til sygehuse, hvor der er specialister i kolorektalcancerkirurgi øger muligheden for, at højrisikopatienter kan opereres af specialister. Overflytning af patienter til specialiserede afdelinger er især relevant ved akut kolorektalcancer, som er forbundet med dårlig overlevelse [15]. I 2012 blev kun 69% af de danske patienter med akut kolorektalcancer opereret af specialister (certificeret kolorektalkirurg eller specialist i kirurgisk gastroenterologi), mens 95% af de elektive kolorektalcanceroperationer blev foretaget af specialister [1].

I Danmark har vi endnu ikke valideret en model til prædiktering af 30-dagesmortaliteten efter kolorektalcancerkirurgi. ACPGBI, CCF-CR og de tre POSSUM-modeller er alle scoringssystemer, der er

! FAKTABOKS

I Danmark er 30-dagesmortaliteten efter kolorektalcancerkirurgi 2,7% efter elektiv kirurgi og 17% efter akut kirurgi.

Prædiktionsmodeller kan bruges til øgning af niveauet af perioperativ optimering hos højrisikopatienter, vurdering af, om en patient er egnet til kirurgi, styrkelse af patientens autonomi og sammenligning af afdelinger.

Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality (POSSUM), Portsmouth POSSUM (P-POSSUM), Colorectal POSSUM (CR-POSSUM), Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) og The Cleveland Clinic Foundation Colorectal Cancer Model (CCF-CR) er alle scoringssystemer, som anvendes til prædiktering af 30-dagesmortaliteten efter kolorektalcancerkirurgi.

P-POSSUM og en revideret udgave af ACPGBI er de mest akkurate modeller i internationale studier.

Ingen prædiktionsmodeller er valideret på den danske population.

udviklet i en patientpopulation, der fik foretaget åben kirurgi [10-12, 15, 21], hvorfor generaliserbarheden på den danske befolkning må formodes at være dårlig. I Danmark foretages 70% af al rectumcancerkirurgi og 50% af al coloncancerkirurgi med laparoskopisk teknik, begge med en konverteringsrate på under 10% [1]. De nuværende scoringssystemer repræsenterer ikke den nuværende praksis, da de er udviklet for mere end ti år siden [10-12, 15, 21]. De tre POSSUM-modeller har tværtimod vist sig at være uegnede og at overestimere dødeligheden ved laparoskopisk teknik [14]. Alt i alt må ovennævnte scoringssystemer antages at være forældede i forhold til praksis for den nuværende behandling.

I udviklingen af en scoringssystem er det vigtigt at definere den kliniske kontekst, som modellen skal implementeres i. Hvis man ønsker at udvikle en model til sammenligning af centre eller operatører, kan både præoperative (alder, ASA-klasse o.l.) og postoperative (tumordifferentiering, radikalitet o.l.) faktorer inddrages til at korrigere for case-mix. Vil man derimod udvikle et scoringssystem til præoperativ rådgivning og vurdering af, om en patient skal opereres, kan kun præoperative faktorer inddrages, og et mere simpelt scoringssystem vil være at foretrække i en klinisk hverdag.

Den kendte internationale variation i postoperativ dødelighed betyder, at et scoringssystem, der er udviklet i f.eks. Tyskland, ikke nødvendigvis kan anvendes i Danmark. Hvis man ønsker at implementere en præoperativ prædiktionsmodel i Danmark, bør man finde en model, der er let og hurtig at anvende. Derudover er det vigtigt, at man ved brug af modellen ikke overestimerer risikoen for 30-dagesmortaliteten, hvis denne indgår i beslutningen om, hvorvidt patienten skal opereres.

Der er således behov for en validering af scoringssystemerne på den danske population til vurdering af 30-dagesmortaliteten efter kolorektalcancerkirurgi. Såfremt ingen af de nuværende systemer kan bruges til at prædikere 30-dagesmortaliteten i den danske population, er der behov for udvikling af en prædiktionsmodel, der er målrettet til den danske befolkning og det danske sundhedsvæsen.

SUMMARY

Thea Helene Degett, Lene Hjerrild Iversen & Ismail Gögenur:
Scoring systems for assessment of 30-day mortality after colorectal cancer surgery
Ugeskr Læger 2015;177:V10140530

Post-operative mortality from colorectal cancer depends on multiple factors and varies across countries and hospitals. Preoperative risk prediction can be helpful in surgical decision-making. Several scoring systems have been developed to predict the risk of post-operative mortality. The Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality (P-POSSUM) model and a revised Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) model are the most accurate predictors in colorectal cancer surgery. No scoring systems have been validated in the Danish population.

KORRESPONDANCE: Thea Helene Degett, Store Kannikestræde 2, 1169 København K. E-mail: theadegett@gmail.com

ANTAGET: 18. december 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. marts 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarmen (DCCG). Årsrapport 2012. www.dccg.dk (29. jan 2015).
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
3. www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-key-statistics (21. sep 2014).
4. Iversen LH. Aspects of survival from colorectal cancer in Denmark. *Dan Med J* 2012;59:B4428.
5. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y et al. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009;338:b375.
6. Royston P, Moons KG, Altman DG et al. Prognosis and prognostic research: developing a prognostic model. *BMJ* 2009;338:b604.
7. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
8. Iversen LH, Ingeholm P, Gögenur I et al. Major reduction in 30-day mortality after elective colorectal cancer surgery: a nationwide population-based study in Denmark 2001-2011. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2267-73.
9. Munro AJ. Interpretation of EURO-CARE-5. *Lancet Oncol* 2014;15:2-3.
10. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991;78:355-60.
11. Whiteley MS, Prytherch DR, Higgins B et al. An evaluation of the POSSUM surgical scoring system. *Br J Surg* 1996;83:812-5.
12. Tekkis PP, Prytherch DR, Kocher HM et al. Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM). *Br J Surg* 2004;91:1174-82.
13. Richards CH, Leitch FE, Horgan PG et al. A systematic review of POSSUM and its related models as predictors of post-operative mortality and morbidity in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1511-20.
14. Law WL, Lam CM, Lee YM. Evaluation of outcome of laparoscopic colorectal resection with POSSUM, Portsmouth POSSUM and colorectal POSSUM. *Br J Surg* 2006;93:94-9.
15. Tekkis PP, Poloniecki JD, Thompson MR et al. Operative mortality in colorectal cancer: prospective national study. *BMJ* 2003;327:1196-201.
16. Ferjani AM, Griffin D, Stallard N et al. A newly devised scoring system for prediction of mortality in patients with colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol* 2007;8:317-22.

17. Richards CH, Leitch EF, Anderson JH et al. The revised ACPGBI model is a simple and accurate predictor of operative mortality after potentially curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3680-5.
18. Teeuwen PH, Bremers AJ, Groenewoud JM et al. Predictive value of POSSUM and ACPGBI scoring in mortality and morbidity of colorectal resection: a case-control study. *J Gastrointest Surg* 2011;15:294-303.
19. Yan J, Wang YX, Li ZP. Predictive value of the POSSUM, P-POSSUM, CR-POSSUM, APACHE II and ACPGBI scoring systems in colorectal cancer resection. *J Int Med Res* 2011;39:1464-73.
20. www.riskprediction.org.uk/index-crc.php (29. jan 2015).
21. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F et al. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2015-24.
22. Dogrul AB, Kilic YA, Celebi AE et al. External validation of cleveland clinic foundation colorectal cancer model in a university clinic in terms of predicting operative mortality. *Tech Coloproctol* 2010;14:9-12.
23. Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P et al. Workload and surgeon's speciality for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD005391.