

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V10190572

# Coloncancerkirurgi hos højriskopatienter

Morten F.S. Hartwig & Ismail Gögenur

Center for Surgical Science, Kirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge

Ugeskr Læger 2020;182:V10190572

### HOVEDBUDSKABER

- > 80% af patienter med T1- eller T2-coloncancer har ikke lymfeknudemetastaser på operationstidspunktet.
- Risikomarkører for dårligt outcome efter operationen er: høj alder, høj komorbiditet og lavt funktionsniveau.
- Kirurgiske suboptimale resektioner kan have en plads hos denne patientgruppe.

I Danmark diagnosticeres der årligt ca. 3.300 tilfælde af coloncancer [1]. Heraf er 62% i stadie I-III, og disse patienter er således potentielle kandidater til kurativt intenderet kirurgi [2].

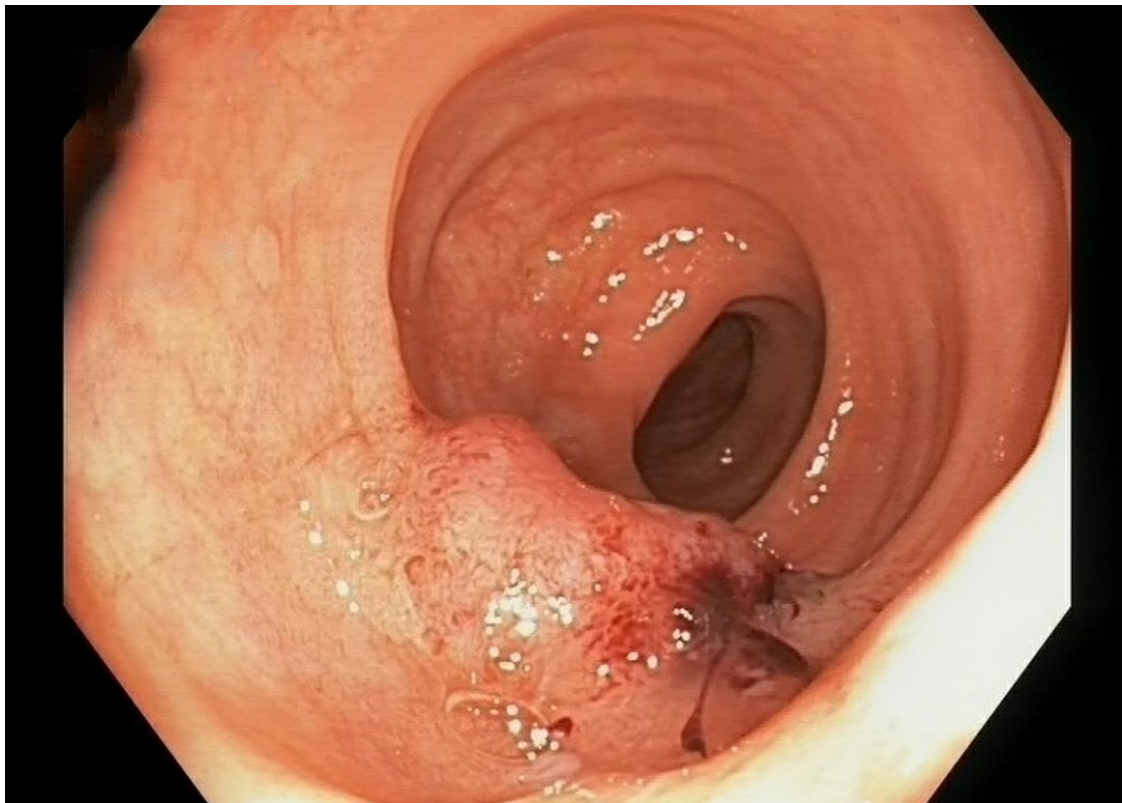
Medianalderen ved diagnosticering af coloncancer er 72 år, og på diagnosetidspunktet har ca. en tredjedel betydende komorbiditet [3]. Patienter med coloncancer har samlet set en etårsoverlevelse på ca. 85% og en femårsoverlevelse på ca. 65% [1]. Med indførelse af screening for kolorektalcancer i Danmark i 2014 er incidensen af diagnosticerede tilfælde af coloncancer steget og har medført, at flere patienter diagnosticeres i et tidligere stadie [4]. Ifølge Danish Colorectal Cancer Groups (DCCG) kliniske rapport fra 2017, var der blandt opererede patienter med T1- og T2-coloncancer kun lymfeknudemetastaser hos hhv. 15,7% og 17,1% [2]. Ideelt set burde man kunne tilbyde de resterende patienter uden lymfeknudemetastaser en lokal resektion, hvor man kun fjerner selve tumoren uden den omkringliggende tarm, med en lavere risiko for postoperative komplikationer til følge.

Der er kommet nye behandlingsmetoder inden for både onkologien og kirurgien, og tendensen går mod en mere individualiseret behandling på baggrund af patientens og tumorens risikoprofil. Disse forhold vil blive beskrevet i artiklen.

Den kurative behandling af coloncancer er kirurgi og DCCG's retningslinjer for resektion af colon foreskriver mikroskopisk radikal resektion, såkaldt R0-resektion, med lymfeknudedissektion langs

de tumorbærende kar. Den aktuelle anbefaling er, at der foretages mesokolisk excision med komplet fjernelse af mesocolon med lymfe- og karstrukturer i intakt fascie. Dette har i nogle studier vist bedre cancerspecifik femårsoverlevelse [5]. I anerkendelsen af, at ikke alle patienter nødvendigvis har gavn af en større onkologisk resektion, kan lokal tumorexcision - compromised resection – uden mesokolisk resektion være et behandlingstilbud. Med den kombinerede endoskopiske og laparoskopiske teknik kan man, guidet af det endoskopiske billede, lave en »miniresektion« uden at patienten skal gennemgå en større kirurgisk resektion. Denne teknik anvendes i dag i nogle centre til behandling af benigne tumorer i colon, hvis de ikke kan fjernes ved traditionel endoskopi. Denne kombinerede operation kan tænkes at være relevant hos skrøbelige patienter med komorbiditet, hvor den kirurgiske behandling i sig selv kan være lige så risikabel som den grundlæggende cancersygdom.

Formålet med denne artikel er at beskrive, hvilke patienter der tilsyneladende er lige så truede af den kirurgiske behandling som af cancersygdommen, samt beskrive hvilke forhold på tumorniveau der giver en dårlig prognose.



Adenokarcinom på 1,5 cm i diameter i sigmoideum hos en 84-årig mand.

## HØJRISIKOFÆNOTYPEN

### Patientniveau

Høj alder er en risikofaktor for nedsat overlevelse. I studier har man analyseret overlevelsedata for ældre patienter, som er blevet behandlet for coloncancer med kurativt sigte. Når man

analyserer overlevelsedata, finder man, at den lavere overlevelse blandt ældre hovedsagelig skyldes en lavere etårsoverlevelse. Hvis man justerer for nedsat etårsoverlevelse og forventet overlevelse i forhold til alder, er den cancerspecifikke overlevelse hos ældre patienter lige så god som hos yngre [6, 7]. Dette indikerer, at ældre patienter er i større risiko end yngre for at dø som følge af selve operationen, men ikke af cancerrecidivet.

Høj komorbiditet medfører øget risiko for postoperative komplikationer og nedsat overlevelse efter kolorektal cancerkirurgi.

American Society of Anesthesiologists-score er et simpelt scoringssystem, hvormed man vurderer sværhedsgraden af komorbiditet simplificeret. Charlson Comorbidity Index (CCI) er et andet værktøj til vurdering af en patients komorbiditet. Med CCI vurderer man mere detaljeret antallet af sygdomme og graden af komorbiditet mhp. at bestemme patientens mortalitet [8, 9].

Guldstandarden til vurdering af patientens funktionelle kapacitet er CardioPulmonary Exercise Testing, hvormed man måler patientens kondital. Testen er god til forudsigelse af patienters risiko for postoperativ morbiditet og mortalitet, hvor et lavt kondital giver dårlig prognose. Ulempen er, at det er en ressourcekrævende undersøgelse [10]. Duke Activity Status Index (DASI) er et spørgeskema til vurdering af funktionsniveau. I klinisk praksis er WHO Performance Status Score dog stadig det mest udbredte værktøj til vurdering af funktionsniveau. Det er en objektiv vurdering af, hvilket aktivitetsniveau patienten har til hverdag. I et stort multicenterkohortestudie, som blev publiceret i 2018, blev der påvist god association mellem DASI-score og postoperative alvorlige kardielle komplikationer eller død inden for 30 dage, men dårlig association mellem den subjektive vurdering af funktionsniveau og postoperative alvorlige kardielle komplikationer eller død inden for 30 dage [11].

Patientens vægt på diagnosetidspunktet er et velundersøgt element i risikovurderingen. For patienter med et BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> er der beskrevet betydelig øgning i både 30-dagesmortalitet og nedsat generel overlevelse [12]. For de overvægtige er de publicerede resultater divergerende.

Patienternes kropssammensætning kan vurderes ud fra den præoperative CT. Ved at måle arealet af muskelvæv på tværsnitbilleder taget på L3-niveau kan man bestemme muskelmassen. Har man nedsat muskelmasse ift. BMI – sarkopæni – er dette relateret til dårligere generel overlevelse, cancerspecifik overlevelse og recidivfri overlevelse [13].

Skrøbelighed defineres fænotypisk som et syndrom bestående af mindst tre af følgende: utilsigtet vægttab, nedsat muskelstyrke, udmattelse, langsom gang og nedsat aktivitetsniveau [14]. Skrøbelighed er tæt relateret til og overlappende med patientens funktionsniveau. Der er ikke international konsensus om en klar definition på skrøbelighed. Et systematisk review har vist, at uanset hvilken definition man brugte på skrøbelighed, havde de skrøbelige patienter en højere risiko for længere indlæggelse, genindlæggelser samt 30-dagesmortalitet end ikke-skrøbelige patienter. De skrøbelige patienter havde ligeledes nedsat et- og femårsoverlevelse [15].

Aktiviteten i patientens immunsystem kan bruges til vurdering af patientens prognose. Et

forhøjet niveau af C-reaktivt protein forud for operation er relateret til nedsat overlevelse [16]. Inflammationen kan også præoperativt vurderes ved at beregne neutrofil-lymfocyt-ratioen. Med en blodprøve kan man ved simpel differentieltælling udregne ratioen. Hvis man har en ratio  $< 5$ , er det i multivariate analyser påvist, at man har en signifikant bedre overordnet overlevelse og sygdomsfri overlevelse [17].

### Tumorniveau

Forudsat at patienten er radikalt opereret, er der en række histologiske risikofaktorer, som har betydning for prognosen. Sygdomsstadiet (TNM-stadiet) er en velkendt faktor for patientens prognose og er vejledende for videre behandling. Derudover er differentieringsgraden, dybdevækst af T1-tumoren ned i colonvæggen og tumor-budding prognostiske markører. Tumor-budding defineres som enkelte eller grupper af tumorceller langs den invasive front af tumoren. Disse tælles og opdeles i tre grupper, hvor et højt antal giver dårligst prognose. Tumurvækst i vener, lymfekar og nerver samt tumorsatellitter er alle negative prognostiske markører [18]. TNM-stadiet vurderes løbende for at tage højde for disse faktorer [19].

Immunoscore er et scoringssystem til vurdering af immunsystemets aktivitet i og omkring tumoren. Immunoscoren baseres på en standardiseret patologisk vurdering, hvor antallet af henholdsvis cluster of differentiation (CD)3+ og CD8+ lymfocytter i centrum af tumoren og i tumormarginen bestemmes. På den baggrund giver man patienten en score fra 0 til 4. Ved høj Immunoscore er der således flere lymfocytter i både marginen og centrum af tumoren og hermed også en bedre prognose [20].

Ved at foretage immunhistokemiske farvninger af tumorvævet, kan man også få supplerende viden om patientens prognose. *CDX2* er et gen, der regulerer enterocytudviklingen i tarmen fra duodenum til rectum. Ved farvning med *CDX2*-antistof vises, hvor stor graden af *CDX2*-ekspression er, som mål for hvor veludviklet celleoverfladen i tarmen er. Hvis tumoren er *CDX2*-negativ, har patienten, uanset graden af differentiering i tumorvævet, en dårligere overlevelse [21].

Der findes en række molekulære markører, hvis koncentration har betydning for patientens behandlingsrespons. Der kan ses kontinuerlig stimulering af epidermal vækstfaktor (EGFR) hos patienter med coloncancer. Mutationer i generne for EGFR-signaleringsvejen ses hos op til 50% af patienterne med coloncancer [22]. Mutationer på generne, der koder for proteinerne K-RAS og B-RAF, er velkendte i denne signaleringsvej. De er beliggende efter EGFR-receptoren, og en hæmning af receptoren er derfor virkningsløs hos patienter med denne mutation. Patienter, som har mutationer i K-RAS og behandles med EGFR-antistof, såkaldt targeteret antistofterapi, har kortere sygdomsfri og generel overlevelse end patienter, som har wildtype-K-RAS [19].

DNA-mismatch repair (MMR)-systemet, der består af en række proteiner, reparerer DNA-skader, som er opstået ifm. replikation. Defekt MMR medfører derfor kromosomal instabilitet og høje niveauer af mutationer, såkaldt mikrosatellitinstabilitet. Patienter, som har tumorer, der er

mikrosatellit instabile, har en bedre overlevelse end patienter, der har mikrosatellit stabile tumorer.

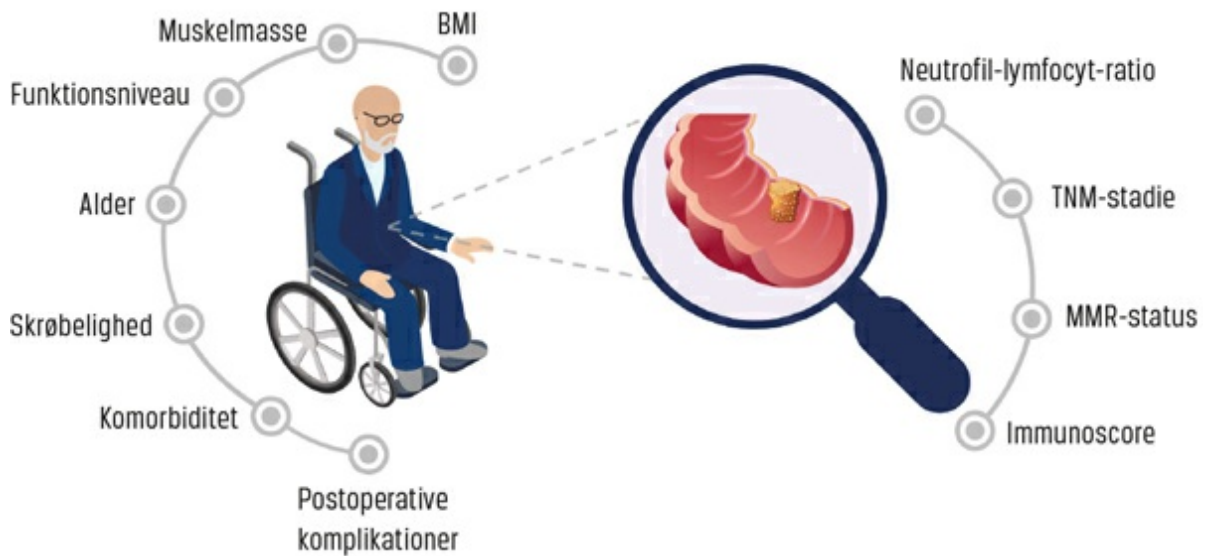
Studier har vist, at en del af patienterne, som havde metastatisk coloncancer med mikrosatellitinstabilitet og blev behandlet med konventionel kemoterapi, havde dårlig prognose. Pga. de mange mutationer i de instabile tumorer har man udviklet en immunterapi, som er rettet mod checkpointblokada. Checkpointblokada forstås som cancercellernes evne til at blokere immunsystemets respons og dermed undgå celledød (PD-1). Ved at ophæve immuncheckpointblokaden (f.eks. via en PD-1-inhibitor) får en del patienter en bedre overlevelse, men man kan endnu ikke præcist forudsige, hvilke patienter med mikrosatellitinstabile tumorer det gælder for. Studier er nu på vej, hvor man vil undersøge, om behandling med kombineret immun- og kemoterapibehandling, til patienter, som har metastatisk kolorektalcancer og er mikrosatellitstabile, kan forbedre overlevelsesseraterne [23].

### Følger af behandlingen

En af de alvorligste postoperative komplikationer efter colonkirurgi er anastomoselækage. Ud over den umiddelbart negative effekt, som anastomoselækage har på korttidsmorbiditet og mortalitet, er der en signifikant øget risiko for fjernrecidiv og øget langtidsmortalitet [24, 25]. Efter både de alvorlige og ikkealvorlige komplikationer har patienterne en signifikant dårligere femårsoverlevelse end patienter uden komplikationer [26]. Ved stigende alvorlighed af komplikationerne bliver patienternes prognose dårligere [27]. En af følgerne af at få en postoperativ komplikation kan være, at patienterne kommer for sent eller slet ikke i gang med adjuverende kemoterapi.

### KONKLUSION

Med de øgede behandlingsmuligheder er det en vigtigere opgave end nogensinde før at kunne identificere højrisikopatienterne, der er planlagt til at få foretaget cancerkirurgi (**Figur 1**). Hos de multimorbide, ældre og skrøbelige bør man overveje en revideret strategi for, hvor ekstensiv den kirurgiske behandling bør være, og hvorvidt der skal præhabiliteres. Hos de i øvrigt raske yngre patienter, hvor den operative risiko er lav, er der mange faktorer, der kan vejlede den videre behandlingsstrategi og prognose for recidiv. For denne type patienter bør der være overvejelser om en mere ekstensiv kirurgisk strategi i tillæg til onkologiske behandlingsmodaliteter før eller efter kirurgi for at reducere risikoen for tilbagefald.

**FIGUR 1 /** Faktorer af betydning for patientens prognose.

MMR = mismatch repair

**KORRESPONDANCE:** Morten F.S. Hartwig. E-mail: mofha@regionsjaelland.dk

**ANTAGET:** 8. April 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 25. maj 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSER:** Lasse Bremholm Hansen takkes for klinisk foto fra endoskopi.

**LITTERATUR:** Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### Colon cancer surgery in the high-risk patient

Morten F.S. Hartwig & Ismail Gögenur

Ugeskr Læger 2020;182:V10190572

The incidence of colon cancer increases with age. With national screening in Denmark, the incidence of early stage cancer is high. With the increasing possibilities of personalised treatment for colon cancer, it is important to choose the right treatment for the right patient. Patient characteristics such as age, co-morbidity, low functioning level and frailty increases the risk of post-operative adverse outcomes. The pathologic assessment and assessment of the patient's immune system offers many tools for assessing the patient's long-term outcomes such as relapse



and mortality, and this is discussed in this review.

## LITTERATUR

1. Danckert B, Ferlay J, Engholm G, et al. NORDCAN: Cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the nordic countries V 8 (26. mar 2019). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. <http://www.ancr.nu> (2. sep 2019).
2. Landsdækkende database for kræft i tyk-og endetarm. DCCG, 2017. <https://dccg.dk/wp-content/uploads/Årsrapporter/DCCG-Klinisk-Rapport-2017-TNM-Klassifikation.pdf> (2 sep 2019).
3. 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.
4. 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.
5. 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;11:354-64.
6. Dekker JWT, Van Den Broek CBM, Bastiaannet E et al. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1533-9.
7. Bos ACRK, Kortbeek D, van Erning FN, et al. Postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer: the impact of age, time-trends and competing risks of dying. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:1575-83.
8. Park JH, Kim DH, Kim BR et al. The American Society of Anesthesiologists score influences on postoperative complications and total hospital charges after laparoscopic colorectal cancer surgery. *Medicine* 2018;97:e0653.
9. Ostfeld EB, Nørgaard M, Thomsen RW et al. Comorbidity and survival of Danish patients with colon and rectal cancer from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2013;2013:65-74.
10. Li MH-G, Bolshinsky V, Ismail H et al. Comparison of Duke Activity Status Index with cardiopulmonary exercise testing in cancer patients. *J Anesth* 2018;32:576-84.
11. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet* 2018;391:2631-40.
12. Arkenbosch JHC, van Erning FN, Rutten HJ et al. The association between body mass index and postoperative complications, 30-day mortality and long-term survival in Dutch patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:160-6.
13. Hopkins JJ, Reif RL, Bigam DL et al. The impact of muscle and adipose tissue on long-term survival in patients with stage I to III colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2019;62:549-60.
14. Henriksen NA, Helgstrand F, Gögenur I. Skrøbelige patienter og kirurgi. *Ugeskr Læger* 2016;178:V06160399.
15. 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.
16. Wong VKH, Malik HZ, Hamady ZZR et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2007;96:222-5.
17. Pine JK, Morris E, Hutchins GG et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. *Br J Cancer* 2015;113:204-11.

18. Mikroskopi af kolorektalcancer resektater. DCCGs retningslinjer, 2017 [www.dccg.dk](http://www.dccg.dk) (29. aug 2019).
19. Marks KM, West NP, Morris E et al. Clinicopathological, genomic and immunological factors in colorectal cancer prognosis. *Br J Surg* 2018;105:e99-109.
20. Taube JM, Galon J, Sholl LM et al. Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics. *Mod Pathol* 2018;31:214-34.
21. Dalerba P, Sahoo D, Paik S et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2016;374:211-22.
22. de la Fouchardière C, Cohen R, Malka D et al. Characteristics of BRAF V600E mutant, deficient mismatch repair/proficient mismatch repair, metastatic colorectal cancer: a multicenter series of 287 patients. *Oncologist* 2019;24:e1331-e1340.
23. Lee JJ, Chu E. Recent advances in the clinical development of immune checkpoint blockade therapy for mismatch repair proficient (pMMR)/non-MSI-H metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:258-73.
24. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D et al. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:120-4.
25. Krarup PM, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN et al. Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer. *Ann Surg* 2014;259:930-8.
26. Arnarson Ö, Butt-Tuna S, Syk I. Postoperative complications following colonic resection for cancer are associated with impaired long-term survival. *Colorectal Dis* 2019;21:805-15.
27. Duraes LC, Stocchi L, Steele SR et al. The relationship between Clavien–Dindo morbidity classification and oncologic outcomes after colorectal cancer resection. *Ann Surg Oncol* 2018;25:188-96. Litteratur