

••• kolorektalcancer

Laparoskopi vid kirurgisk



Resultaten av en ny studie visar att laparoskopisk teknik vid kirurgisk behandling av cancer i tjock- och ändtarm är fördelaktigt för patienten den första tiden efter operationen. **Eva Haglind**, överläkare, professor, kirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra och Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs universitet, redogör här för studien.

Tarm- och ändtarmscancer är sammantaget en av de allra vanligaste tumörsjukdomarna, både för män och kvinnor. Under den senaste dekaderna har långtidsresultaten efter behandling av ändtarmscancer förbättrats i Sverige. Cancer lokaliserad i ändtarmen medför hög risk för funktionella störningar och för att patienten får en tillfällig eller permanent stomi.

STANDARDBEHANDLING ÄR ATT AMPUTERA DELAR AV ÄNDTARMEN

Grunden för botande behandling av ändtarmscancer är att med kirurgisk teknik avlägsna tumören, med tillägg av strålning och eventuellt cytostatika. Beroende på tumörklassifika-

en tillfällig stomi (tunntarm) för att skydda tarmskarven under läkningen. Den avlägsnas någon gång under det första året efter operationen och därmed återställer man tarmens kontinuitet.

DEN LAPAROSKOPISKA TEKNIKEN

Under början av 90-talet väcktes intresset för så kallad tithålsteknik (laparoskopi) för att utföra bukingrepp. Initialt vid gallblåse- och blindtarmsoperationer men därefter även vid andra sjukdomar. Tidigt väcktes hypotesen att den mindre traumatiska laparoskopiska tekniken skulle medföra mindre påverkan på kroppens immunförsvar och i förlängningen kunna innebära att det långsiktiga (onkologiska) resultatet

behandling av cancer i tjock- och ändtarm

tion får vissa patienter cytostatika före operationen och vissa får även cytostatika efter operationen. Den kirurgiska teknik som hittills varit standard är öppen kirurgi, det vill säga att öppna bukväggen i medellinjen i ett långt snitt för att skapa åtkomst till bukhålan. Operationen innebär att fria ändtarmen med sitt tarmkåx för att därefter avlägsna den helt eller delvis. Om tumören är belägen i den nedersta delen av ändtarmen gör man oftast ett ingrepp som är en kombination av bukingreppet och ett ingrepp nerifrån så att hela ändtarmen inklusive ändtarmsöppningen avlägsnas, en amputation. Detta medför permanent stomi (tjocktarm). Om tumören är belägen i övre delen av ändtarmen kan oftast operationen utföras så att ändtarmsöppningen sparas och tarmen skarvas samman efter att avsedd del tagits bort. Många av dessa patienter får

”Det samlade kunskapsläget vad avser kirurgisk teknik vid operation av tarm- och ändtarmscancer är att laparoskopisk teknik medför fördelar för patienten under det tidiga postoperativa skedet.”

efter cancerkirurgi, skulle förbättras. Det genomfördes, med denna hypotes, flera stora välgjorda randomiserade studier (Barcelona-studien, COST, CLASICC och COLOR studierna). Dessa visade att i det korta tidsperspektivet medförde en laparoskopisk teknik vid tarmresektion på grund av cancer i tjocktarmen mindre smärta, mindre blodförlust och snabbare återhämtning. Vad gäller det långsiktiga resultatet däremot, tre respektive fem års överlevnad, förelåg ingen påvisbar skillnad förutom i Barcelona-studien. Där rapporterade man en bättre överlevnad i den laparoskopiska gruppen tre år efter operation¹⁻⁶.

Cancer i ändtarmen betraktas av kolorektal (tarm) kirurger som en tekniskt svårare operation än cancer i tjocktarmen och behandlingen skiljer sig delvis mellan de två cancerformerna. På grund av de traditionellt sett sämre resultaten och risken för lokalt återfall har behandlingstekniken gradvis förändrats. Dels har strålning före operationen visats minska risken för lokalt tumöråterfall⁷ och dels har man indirekt funnit att en operationsteknik som respekterar naturliga skikt och därmed tar med ett helt och oskadat tarmkäv i ett stycke med ändtarmen medför bättre långtidsresultat^{8,9}. Denna teknik brukar kallas TME (total mesenterisk excision).

”Införande av laparoskopisk teknik som rutin kräver ett program med systematisk träning av kirurger och operationspersonal.”

LAPAROSKOPISK OCH ÖPPEN OPERATION JÄMFÖRS

Eftersom det föreligger ett antal skillnader mellan cancer i tjock- och ändtarmen, var det inte möjligt att översätta resultat efter laparoskopisk operation av tjocktarmscancer till ändtarmscancer. Med denna bakgrund startades 2004 en randomiserad kontrollerad studie där laparoskopisk operation med TME teknik jämfördes med öppen operation med TME vid lokaliserad ändtarmscancer, i fortsättningen benämnd COLOR II. Hypotesen var att laparoskopisk teknik skulle medföra typiska förbättringar i det korta tidsperspektivet, men inte någon påvisbar skillnad vad gäller lokalt återfall eller överlevnad. Primärt studieutfall var förekomsten av lokalt återfall inom tre år efter operationen. Studien designades således som en ”non-inferiority” studie, det vill säga målet var att visa att skillnaden mellan de två jämförda operationsmetoderna höll sig inom ett inom förväg fastställt smalt intervall¹⁰. Randomiseringen bestämdes till ”2:1” modell med två la-

paroskopiska operationer för varje öppen, stratifierad för preoperativ strålning respektive för sjukhus. ”Två till ett” modell vid randomisering valdes främst för att ge ökad möjlighet att analysera oönskade effekter av den nya tekniken genom att fler operationer av detta slag inkluderades. Studien bedrevs i åtta länder och vid 30 sjukhus. 2010 hade 1044 patienter randomiserat, vilket var målet och randomiseringen avslutades. Flest patienter inkluderas vid Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra. I övrigt deltog kirurgkliniker vid NU-sjukvården, Skaraborgs sjukhus/Skövde samt också vid Örebro universitetssjukhus.

FÖRDELAR MED LAPAROSKOPI I DET KORTA PERSPEKTIVET

I det korta tidsperspektivet fann vi att patienterna hade förväntade fördelar av laparoskopisk teknik med mindre blödning under operationen (laparoskopiska gruppen median 200 ml; inter quartile range (IQR) 100-400 jfr med den öppna gruppen 400 ml, IQR 200-700) under operationen. De hade snabbare återhämtning av tarmfunktionen (laparoskopiska gruppen median 2 dagar; IQR 1-3 jämfört med öppna gruppen 3 dagar; IQR 2-4) och kortare vårdtid (laparoskopiska gruppen median 8 dagar; IQR 6-13 vs öppna gruppen 9 dagar; IQR 7-14) men till priset av längre operationstid (laparoskopiska gruppen median 240 min; IQR 184-300 vs öppna gruppen 188 min; IQR 150-240)¹¹.

Nyligen publicerades studiens primära utfallsmått tre år efter operationen. Vi fann inte någon skillnad avseende lokalt återfall av tumören med 5.0% förekomst i båda grupperna (skillnad 0 procent; 90% konfidens intervall (CI) -2.6 till 2.6). Sjukdomsfri överlevnad var 74.8% i den laparoskopiskt opererade gruppen och 70.8% i den öppet opererade gruppen (skillnad 4.0%; 95% CI: -1.9 till 9.9). Överlevnad totalt var 86.7% i den laparoskopiska gruppen och 83.6% i den öppna gruppen (skillnad 3.1%; 95% CI: -1.6 till 7.8)¹².

Vissa sjukhus valde att delta i en delstudie av livskvalitet. Patienterna svarade på validerade frågeformulär före operationen samt fyra veckor, sex, 12 och 24 månader efter operationen¹³. För ändamålet användes etablerade instrument EORTC C30 (cancer) och CR38 (tarmcancer) samt EQ5D (generiskt) formulär, då dessa är validerade på flera språk. Vi fann inte någon säkerställd skillnad mellan de två grupperna utan en likartat nedsatt livskvalitet respektive funktion som gradvis förbättrades inom 12 månader.

Tidigare har en randomiserad, kontrollerad studie av liknande slag genomförts med liknande resultat, men där studiens design och storlek (antal inkluderade patienter) inte tillät en lika tydlig slutsats vad avser ”ingen påvisbar skillnad” som i COLOR II¹⁴.

Den hälsoekonomiska aspekten har värderats vad gäller operation av tjocktarmscancer¹⁵. Där fann vi att kostnaden för hälso- och sjukvården var högre för laparoskopisk operation men att kostnaden inte var signifikant skild ur ett samhällsperspektiv när man jämförde laparoskopi med öppen kirurgisk teknik. I den hälsoekonomiska analysen inom COLOR II studien fann vi att hälso- och sjukvårdens kostnader var högre såväl 28 dagar som tre år efter operationen, men ur samhällsperspektivet förelåg ingen påvisbar skillnad i kostnad mellan laparoskopisk och öppen operation¹⁶. Erfarenheten från andra länder, där man snabbare än i vårt land infört la-

paroskopisk teknik som rutin vid tarmkirurgi, anger att operationstid, ett av de kostnadsdrivande momenten, kan förväntas minska när träningen hos alla inblandade professioner ökar. De randomiserade studierna är utan undantag utförda tidigt under inläringen.

Det samlade kunskapsläget vad avser kirurgisk teknik vid operation av tarm- och ändtarmscancer är att laparoskopisk teknik medför fördelar för patienten under det tidiga postoperativa skedet utan påvisbara nackdelar vad avser det långsiktiga resultatet såsom lokalt återfall eller överlevnad. Det är viktigt att påpeka att införande av laparoskopisk teknik som rutin kräver ett program med systematisk träning av kirurger och operationspersonal.

REFERENSER

1. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial; *Lancet* 2002;359: 2224–29
2. Lacy AM1, Delgado S, Castells A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg.* 2008 Jul;248(1):1-7
3. Veldkamp R, Kuhry E, Bonjer HJ, et al. COLOR study group. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6(7):477-84
4. The Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050–59
5. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718–26
6. COLOR STUDY GROUP (Buunen M, Veldkamp R, Kuhry E, et al) Survival following laparoscopic versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of the COLOR trial. *Lancet Oncol* 2009;10:44-52
7. Frykholm GJ1, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum.* 1993 Jun;36(6):564-72.
8. Kapiteijn E1, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001 Aug 30;345(9):638-46.
9. van Gijn W1, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):575-82.
10. Color II Study Group, Buunen M Bonjer HJ, Wiggers T, et al. COLOR II. A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for rectal cancer. *Dan Med Bull* 2009;56:89-91.
11. van der Pas MH, Haglund E, Cuesta MA, et al. Colorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):210-8.
12. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al; The COLOR II study group. Locoregional recurrence after laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term outcome of a randomized clinical trial (COLOR II). *NEJM* 2015; 372;14:1324-32.
13. Andersson J1, Angenete E, Gellerstedt M, et al. Health-related quality of life after laparoscopic and open surgery for rectal cancer in a randomized trial. *Br J Surg.* 2013 Jun;100(7):941-9.
14. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:767-74.
15. Janson M, Björholt I, Carlsson P, et al. Randomized clinical trial of the costs of open and laparoscopic surgery for colonic cancer. *Br J Surg* 2004;91(4):409-17.
16. Gehrman J, Björholt I, Angenete E, et al. Hälsoekonomisk analys av kostnader för laparoskopisk och öppen operation vid rektalcancer inom COLOR II. Kirurgveckan Örebro 2015.

EVA HAGLIND, ÖVERLÄKARE, PROFESSOR, KIRURGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET/ÖSTRA OCH INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, SAHLGRENSKA AKADEMIN VID GÖTEBORGS UNIVERSITET. EVA.HAGLIND@VGREGION.SE