CME eller konventionel resektion af colon cancer

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
10. september 2024 (DCCG)
Administrativ godkendelse
10. september 2024 (Sekretariat for Kliniske retningsliner på kræftområdet)

REVISION
Revision 1. september 2026

INDEKSERING
DCCG, colon cancer, CME,D2/D3

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 3
1. Anbefalinger (Quick guide) 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 6
4. Referencer 9
5. Metode 10
6. Monitorering 10
7. Bilag 11
Denne retningslinje har ingen bilag. 11
8. Om denne kliniske retningslinje 12

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er udelukkende foretaget ændringer af versionsnr., faglig- og administrativ godkendelsesdato og opdateringsdato.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Behandling

1. **Ved kurativt intenderet tarmresektion for coloncancer bør som minimum foretages D2- eller D3 lymfeknuderesektion svt. tumorbærende tarmsegment (B)**

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Der har de senere år været fokus på den mere ekstensive komplette mesokoliske resektion i den kirurgiske behandling af coloncancer. Denne retningslinje har derfor til formål, som overbygning på vejledningen vedrørende colonresektioner, at gennemgå litteraturen omhandlende komplet mesokolisk resektion (med tilhørende D3-lymeknuderesektion) med specielt fokus på studier, som sammenligner denne metode med konventionel D2-lymfeknuderesektion. Dette for at redegøre for, om D2- eller D3-lymfeknuderesektion bør være standard ved kurativ intenderet colonresektion i Danmark.

Patient gruppe

Patienter med coloncancer (UICC stadie I-IV), hvor der foretages kurativt intenderet tarmresektion med tilhørende lymfeknuderesektion.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danaske sundhedsvæsen. Mere specifict er denne retningslinje målrettet kolorektalkirurger, som foretager elektive og akutte colonresektioner for coloncancer.

3. Grundlag

Behandling

1. Ved kurativt intenderet tarmresektion for coloncancer bør som minimum foretages D2- eller D3 lymfeknuderesektion svt. tumorbærende tarmsegment (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Principperne for onkologiske resektioner ved coloncancer har igennem de sidste 50 år været resektion af det tumorbærende stykke tarm inklusiv de lokale drænerende lymfeknuder i tarmkrøset. Forfinelse af dette princip har forbedret langtidsoverlevelsen for coloncancer (1) (2b). Ved onkologisk resektion tilstræbes frie resektionsrande i forhold til selve tumor (laterale resektionsrand), hvilket kan nødvendiggøre medresektion af væv adhærent til selve tumorområdet. Dette for at sikre mikroradikalitet og nedsætte risiko for lokalrecidiv og død (2) (2b). Man tilstræber desuden 10 cm horisontale resektionsrande og central dissektion (incl. D2 lymfeknuder) ved den vertikale resektionsrand. For en nærmere beskrivelse heraf samt definitioner henvises til vejledningen om colons anatomi og colonresektioner (3).

Flere nyere studier har sat fokus på, om komplet mesokolisk excision (CME) og excision af lymfeknuder udenfor mesocolon kan forbedre overlevelsen hos patienter med coloncancer. Grundtanken er, at de anatomiske principper kendt fra TME metoden ved rectumcancer kan overføres til colonkirurgien med dissektion i det mesokoliske plan. CME er defineret ved Hohenberger (4) (2b) som separation af mesocolon fra Toldt's fascie (mesokoliske plan) og central deling af karrene (CVL – central vascular ligation) ved deres afgang (D3 dissektion).

Den nuværende litteratur baserer sig primært på kohorte studier hvor man har sammenlignet patienter som har fået foretaget CME/D3 med non-CME/D2 resektioner. Herhjemme har Bertelsen og kolleger bidraget med analyser af patienter opereret i Hillerød, hvor man har dedikeret sig til CME-kirurgi, sammenlignet med de øvrige centre i Region Hovedstaden, og fundet reduceret risiko for tilbagefald med tilhørende øget disease free survival (5) (2b). De danske studier er inkluderet i de aktuelle systematiske reviews og metaanalyser.

Den aktuelle litteratur samlet i tre nylige metaanalyser (6-8) (2a), hvorfor nærværende retningslinje er baseret på disse, samt de første to randomiserede kliniske studier på området, hvor korttidsoutcomes præsenteres (COLD-studiet (9) (1b) og RELARC-studiet (10) (1b). Der er flere randomiserede, kliniske studier undervejs, hvorfor man må forvente, at evidensen på området vil udvikles betydeligt indenfor de næste par år.

I det nedenstående gennemgås de forhåndenværende resultater vedrørende komplikationer, patologi, disease free survival (DFS) og overall survival (OS).

Komplikationer

CME kirurgien er teknisk udfordrende og mange kirurger har diskuteret den perioperative sikkerhed ved CME/D3 sammenlignet med non-CME/D2. Den tilgængelige litteratur finder dog samstemmende (med nedenstående nuanceringer), at der ikke er signifikant forøget risiko for hverken intra- eller postoperative komplikationer ved CME/D3 vs. non-CME/D2. Risikoen for anastomoselækage er ikke forøget efter CME/D3, mens operationstiden generelt findes at være statistisk (men ikke nødvendigvis klinisk) signifikant forøget ved CME/D3.

De præliminære analyser, foretaget af sikkerhedshensyn på de første 100 patienter inkluderet i et større studie dimensioneret til langtids onkologiske langtidsoutcomes, fokuserede på korttidsoutcomes efter hhv. CME/D3 og non-CME/D2 (COLD trial (9) (1b)). Studiet inkluderede både højre- og venstresidige resektioner med præcise definitioner af interventionen, operationer blev foretaget på højvolumencentre af kirurger, som var vurderet egnede baseret på erfaringsgrad og videooptagelser af tidligere operationer. Samlet blev fundet et højt, men sammenligneligt, niveau af komplikationer (48% vs. 47% for hhv. CME/D3 og non-CME/D2), størstedelen af disse dog Clavien-Dindo I-II (CD III-IV hhv. 7% og 11%).
Tilsvarende fandt det første større randomiserede kliniske studie, inkluderende knap 1000 højresidige resektioner og med veldefinerede beskrivelser af hhv. CME/D3 og non-CME/D2, en sammenlignelig forekomst af både intra- og postoperative komplikationer, dog med lidt hyppigere forekommende vaskulære skader intraoperativt i CME/D3-gruppen (3% vs. 1%; p=0,045) og flere Clavien-Dindo III-IV-komplikationer postoperativt blandt de non-CME/D2 resecerede (1% vs. 3%; p=0,022) (RELARC trial (10)(1b)).
I et nyligt veludført systematisk review og metaanalyse, som inkluderede 30 komparative studier med i alt 21500 patienter, heraf 11500 CME/D3 (28 af studierne retrospektive), udvalgt på baggrund Hohenbergers og det Japanske selskab for CRC's definition af CME/D3 vs. non-CME/D2, af både højre- og venstresidige resektioner, fandt Ow og kolleger øget (25 (95% CI: 9-41) minutter) operationstid, men sammenlignelige komplikationsrater og indlæggelsestid (8) (2a).
Det andet nylige systematiske review og metaanalyse inkluderede kun studier på højresidige resektioner, og blandt de 17 komparative studier (i alt knap 4000 patienter, heraf 1500 CME/D3) var 16 kohortestudier (7) (2a). Igen fandtes sammenlignelige rater for komplikationer, mortalitet og indlæggelsestid, samt øget operationstid (difference 33 (95% CI 12-55) minutter) efter CME/D3.
Den tredje nylige metaanalyse inkluderede 31 komparative studier, 20 af disse retrospektive, 7 dels retro- og prospektive, 4 prospektive (heraf et enkelt RCT; COLD-studiet ref 9). Også i dette studie var korttidsoutcomes sammenlignelige (6) (2a)
Sammenholdende kan det således konkluseres, at CME/D3 kan udføres uden øgning i komplikationer, når operationerne foretages af eksperter i specialiserede centre.

Patologi

Lymfeknudehøst

I de tre nævnte metaanalyser findes signifikant forøget lymfeknudehøst efter CME/D3 med en middel-difference på 7 (95%CI 5-9) og 6 (95%CI 5-8) flere lymfeknuder i studierne med fokus på hhv. de højresidige resektioner alene (Ferri) og både højre- og venstresidige resektioner (Ow+Crane). Dette står dog i kontrast til resultaterne fra de to RCT'er, hvor non-CME/D2-resektionerne er veldefinerede. Her findes hhv. ingen forskel (Karachun et al: mean(SD) 27,8(14) vs. 26,6(17) lymfeknuder) (9) (1b) og en difference på 3 lymfeknuder til CME/D3's fordel (Xu et al: median(IQR) 26(19-35) vs. 23(18-29)) (10) (1b).

Metastaser til D3-lymfeknuder

Sygdomsspredning til D3-niveauet er beskrevet i de to randomiserede studier. Begge populationer består primært (>90%) af pT3/4-tumores, og blandt disse findes spredning til D3-glandler hos hhv. 5% (9) (1b) og 3% (10) (1b). Kun pT3- og pT4-tumores havde spredning til D3-lymfeknuder og i alle tilfælde med spredning til D3-lymfeknuder, var der samtidig spredning til D1- og/eller D2-niveauet.

Disease free survival (DFS) & Overall survival (OS)

De nævnte randomiserede studier beskriver kun korttidsoutcomes, hvorfor vurdering af overlevelse baserer sig på metaanalyser, der som anført ovenfor igen, alt overvejende, er baseret på retrospektive kohortestudier. Blandt disse studier er de danske studier fra Bertelsen og kolleger i Hillerød.
Samlet findes i metaanalyserne forbedret sygdomsfri (DFS) og overordnet (OS) overlevelse ved CME/D3-dissektion.
I analysen inkluderende både højre- og venstresidige resektioner findes 5-års DFS på 86% vs. 78% og en tilhørende OR på 1,6 (95%CI 1,1-2,3). 5-års OS var 80% vs. 75% (OR 1,3(1,0-1,6)). Der fandtes endvidere lavere forekomst af lokalrecidiv (OR 0,26 (0,07-0,99); p=0,05), mens forekomsten af fjernrecidiv samt den sygdomsspecifikke overlevelse (OR 0,79(0,43-1,44) var ens mellem grupperne (8) (2a). Tilsvarende er der i studiet af Crane og kolleger bedret DFS efter 1, 3 og 5 år relateret til CME/D3 (hhv. RR 0,60(0,45-0,81), RR 0.72(0,62-0,83) og RR 0,67(0,52-0,86), alle p<0.001). Ligeledes var OS bedret, dog kun ved 3 og 5 år (RR 0,69(0,51-0,93); p=0,016 og RR 0,78(0,64-0,95); p=0,011) (6) (2a).
For de højresidige resektioner alene var resultaterne samstemmende en overlevelsesgevinst ved CME/D3 både sygdomsfrit: 5-års DFS 84% vs. 80% (OR 1,7(1,3-2,3)), og overordnet: 5-års OS 86% vs. 71% (OR 2,2(1,7-2,8)) (7) (2a). Det skal dog igen anføres, som det også nævnes i metaanalysen (8) (2a), at disse resultater baserer sig på observationelle studier og at CME/D3 generelt har været tilbudt yngre og mindre co-morbide patienter, hvilket kan skævvride overlevelsesdata.

Rationale

Det nuværende evidensniveau tillader ikke stærkere rekommandationer end de givne. Dette vil muligvis kunne ændre sig i de kommende år, efterhånden som flere randomiserede kliniske studier gennemføres.

4. Referencer

1. al BEe. Surgical Technique and Survival in Patients Having a Curative Resection for Colon Cancer. Dis Colon Rectum 2003.
2. Khan MA, Hakeem AR, Scott N, Saunders RN. Significance of R1 resection margin in colon cancer resections in the modern era. Colorectal Dis. 2015;17(11):943-53.
3. DMCG. Retningslinjer - Vejledninger 2022 [Available from: http://https//dccg.dk/retningslinjer/vejledninger/#1528975676320-817d7298-1862.
4. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. Colorectal Dis. 2009;11(4):354-64; discussion 64-5.
5. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Tenma JR, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, et al. 5-year outcome after complete mesocolic excision for right-sided colon cancer: a population-based cohort study. Lancet Oncol. 2019;20(11):1556-65.
6. al CJe. Complete Mesocolic Excision versus conventional surgery for colon cancer: A systematic review and metaanalysis. Col Dis 2021.
7. Ferri V, Vicente E, Quijano Y, Duran H, Diaz E, Fabra I, et al. Right-side colectomy with complete mesocolic excision vs conventional right-side colectomy in the treatment of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2021;36(9):1885-904.
8. Ow ZGW, Sim W, Nistala KRY, Ng CH, Koh FH, Wong NW, et al. Comparing complete mesocolic excision versus conventional colectomy for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2021;47(4):732-7.
9. Karachun A, Panaiotti L, Chernikovskiy I, Achkasov S, Gevorkyan Y, Savanovich N, et al. Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial). Br J Surg. 2020;107(5):499-508.
10. Xu L, Su X, He Z, Zhang C, Lu J, Zhang G, 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. 2021;22(3):391-401.

5. Metode

Litteratursøgning

Foretaget systematisk litteratursøgning ved Katarina Levic, herved identificeredes de inkluderede studier.
Søgestreng: ((((((complete mesocolic excision[Title/Abstract]) OR (CME[Title/Abstract])) OR (D3[Title/Abstract])) OR (extended lymphadenectomy[Title/Abstract])) AND ((((((segmental colectomy[Title/Abstract]) OR (segmental resection[Title/Abstract])) OR (D2[Title/Abstract])) OR (standard resection[Title/Abstract])) OR (conventional radical resection[Title/Abstract])))) AND ((colon[Title/Abstract]) OR (colonic[Title/Abstract])))
Udover de I søgestrengen identificerede studier, er der tilføjet studier fra ovennævnte studiers referencelister.

Litteraturgennemgang

LB, PA, MK har gennemgået søgelister og konkluderet, at tilgængelige litteratur var grundigt sammenfattet i de to nylige systematiske reviews samt de nyere studier, som beskrevet i retningslinjen.

Formuleringer af anbefalinger

Anbefalinger formuleret af LB, PA og MK

Interesseinvolvering

Ingen øvrig involvering

Høring og godkendelse

Retningslinje godkendt af kirurgisk arbejdsgruppe

Anbefalinger, der udløser en betydelig merudgift

Aktuelle anbefalinger forårsager ingen merudgifter i forhold til aktuel standardbehandling.

Forfattere og habilitet

- Lars Bundgaard, kirurgi, overlæge, Vejle
  Ingen interessekonflikter
- Peter Andersen, kirurgi, afdelingslæge, Gødstrup
  Ingen Interessekonflikter
- Mads Falk Klein, kirurgi, afdelingslæge, Herlev
  Ingen interessekonflikter

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen

6. Monitorering

Den aktuelle detaljeringsgrad i databasen tillader i et vist omfang, at CME og konventionel resektion sammenlignes. Man kunne dog med fordel tilføje, om resektionen er udført som intenderet CME eller vanlig D2 resektion. Dette vil kunne bidrage til eksternt valide data vedrørende sikkerheden og effektiviteten af CME.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.