

Permanent stomi efter främre resektion för rektalcancer

Titel: Permanent stoma after anterior resection for rectal cancer: prevalence and mechanisms.

Länk: <http://umu.diva-portal.org/smash/get/diva2:1369420/FULLTEXT01.pdf>

Huvudhandledare: Martin Rutegård, Docent

Bihandledare: Markku Haapamäki, Docent, Jörgen Rutegård, Docent, Peter Matthiessen, Docent, och Malin Sund, Professor.

Opponent: Per J Nilsson, Docent.

Bakgrund

I Sverige drabbas varje år drygt 2100 personer av rektalcancer. Prognosen är förhållandevis god och många botas – närmare två tredjedelar lever mer än fem år efter diagnos. I takt med att långtidsöverlevnaden förbättrats har funktion och livskvalitet efter behandling blivit allt mer angeläget, och beror enligt patienterna själva i stor utsträckning på om de tvingas leva med permanent stomi eller inte¹. Trots att kirurgisk standardbehandling med främre resektion syftar till att bevara tarmkontinuitet utfaller likväl 20 % med permanent stomi², där en starkt bidragande orsak är anastomosläckage². Eftersom läckage i sig utgör en allvarlig komplikation anläggs idag avlastande stomi närmast rutinmässigt vid låg främre resektion i Sverige³. Avlastande stomier har dock flera nackdelar, bland annat eftersom ytterligare en operation med risk för komplikationer krävs innan patienten kan bli stomifri⁴, men också att stomierna kan medföra höga flöden och njursvikt⁵ – därtill utan att på förhand veta om patienten faktiskt drar nytta av stomin som sådan, inte minst eftersom även patienter med avlastande stomi kan drabbas av läckage. En del avlastande stomier blir dessutom aldrig nedlagda⁶, där en eventuell koppling till andelen som utfaller med permanent stomi i dagsläget är ofullständigt studerat.

Syfte

Målet med doktorsavhandlingen var dels att undersöka aspekter kopplat till användningen av avlastande stomier vid främre resektion för rektalcancer, dels att fastställa prevalensen permanenta stomier på lång sikt. Genom att kartlägga bakomliggande mekanismer till att vissa patienter utfaller med permanent stomi var syftet att öka vår förståelse hur kirurgiska behandlingsstrategier kan skrädarsys utifrån patienternas önskemål.

Metoder

Avhandlingen bygger på fyra delarbeten. Samtliga använde Svenska Kolorektalcancerregistret för att identifiera patienter och inhämta kliniska data som sedan kompletterades med uppgifter från patientjournaler i delarbete I och i delarbete III. I den första studien (delarbete I) kartlades förekomst av permanent stomi bland patienter som hade opererats med främre resektion för rektalcancer i Norra sjukvårdsregionen mellan åren 2007–2013⁷. Uppföljningen sträckte sig till slutet av 2014, där komplikationer i samband med stominedläggningar också noterades. På förhand stipulerade faktorer kopplat till permanent stomi analyserades med logistisk regressionsanalys, där resultaten redovisades med oddskvoter (ORs). Av de patienter som hade fått en avlastande stomi vid indexoperationen

analyserades också faktorer som begränsade stominedläggning, vilket illustrerades med Kaplan-Meier-kurvor.

I delarbete II togs en registerbaserad metod fram för att kartlägga stomiförekomst efter främre resektion på nationell nivå⁸. Genom att kombinera data från Svenska Kolorektalcancerregistret och Patientregistret användes åtgärds-koder motsvarande upp- och nedläggning av stomi för att följa patienterna över tid. Den journalgranskade kohorten från delarbete I användes sedan som referens för att fastställa metodens träffsäkerhet. Prevalens permanenta stomier redovisades sedan på nationell och regional nivå, där regionala skillnader jämfördes.

I delarbete III användes en matchad fall-kontroll-studiedesign för att undersöka preoperativa nivåer av proteiner kopplade till inflammation hos patienter som drabbats av anastomosläckage. Kontroller utgjordes av patienter med komplikationsfria postoperativa förlopp. Kohorten inkluderade patienter opererade med primäranastomos för icke fjärrmetastaserad kolorektalcancer mellan 2010 och 2015 i Umeå och Uppsala. Blodprover tagna före operationen inhämtades via Uppsala-Umeå Cancer Consortiums biobank och analyserades via O-link Proteomics. Statistiska beräkningar gjordes sedan med en vidareutvecklad modell av ortogonala strukturer, och justerades med Benjamini-Hochberg-metoden för att ta hänsyn till falskt positiva fynd till följd av multipla analyser.

I det sista delarbetet (delarbete IV) användes den registerbaserade metoden som framtagits och validerats i delarbete II för att kartlägga hur andelen permanenta stomier påverkades av användning av avlastande stomier. Kohorten inkluderade samtliga patienter opererade med främre resektion för rektalcancer i Sverige mellan 2007 och 2015, där förekomst av permanent stomi fastställdes vid tidpunkten två år efter operationen. För att undersöka om förhållandet mellan avlastande stomi och permanent stomi skiljde sig åt beroende på om patienten genomgått total mesorektal excision (TME), eller partiell mesorektal excision (PME), användes tumörhöjd som surrogatvariabel (≤ 10 cm: TME kontra 13–15 cm: PME); mellangruppen ansågs inte kunna klassificeras tillförlitligt. Patienter som hade dött inom 90 dagar efter indexoperationen exkluderades. Med hjälp av så kallade mediationsanalyser beräknades effekten på permanent stomi beroende av att patienter drabbats av anastomosläckage, jämfört med när de fått en tillfällig stomi utan komplikationer. Resultaten redovisades med baslinjerisker (BRs), riskdifferenser (RDs) och relativa risker (RRs).

I samtliga delarbeten användes 95 % konfidensintervall (CIs) vid statistiska beräkningar.



Resultat

Samlade resultat från delarbete I, II och IV visade att permanent stomi i Sverige efter främre resektion på lång sikt förekommer hos mellan 20–24 % av patienterna⁷. Den registerbaserade metoden som framtagits i delarbete II hade hög träffsäkerhet vid jämförelse mot journalgranskade data [överensstämmelse 95,6% (95 % CI 92,4%–97,7%)] och kunde fastställa att andelen patienter med permanent stomi varierade i betydande utsträckning mellan landets olika sjukvårdsregioner (p <0,01)⁸.

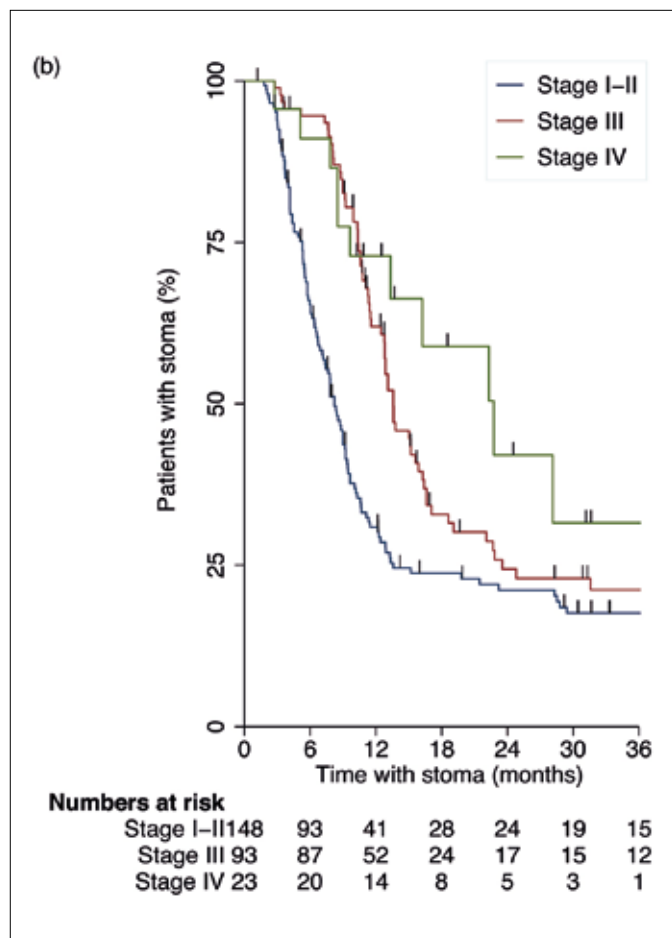
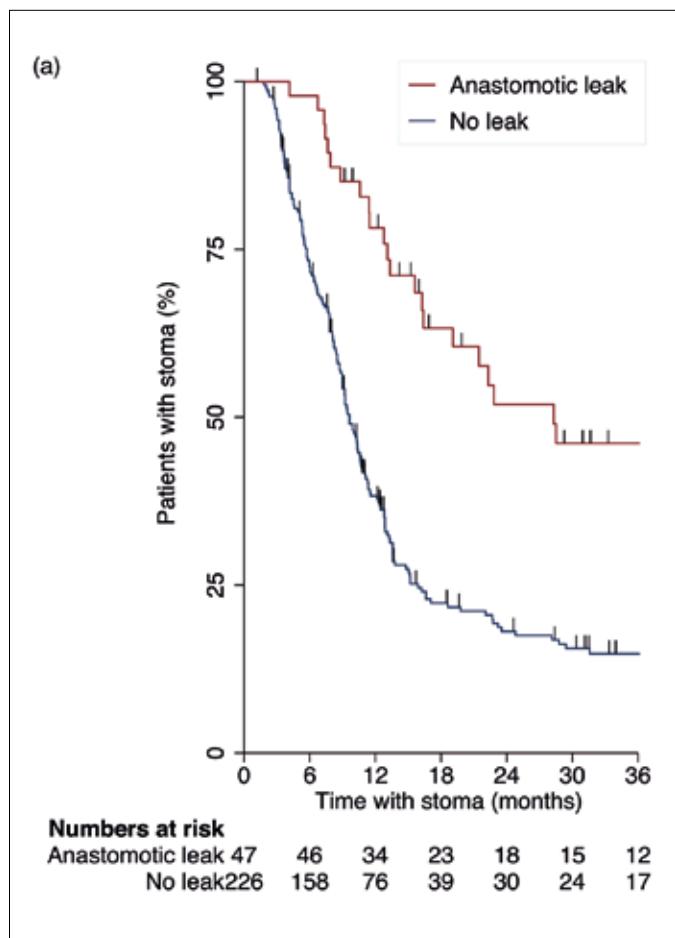
Totalt 312 patienter ingick i delarbete I, där regressionsanalyser justerade för störfaktorer visade att anastomosläckage och avancerad tumörsjukdom var vanligare bland patienter med permanent stomi [anastomosläckage: OR 7,44 (95 % CI 3,59–15,44); TNM IV: OR 5,97 (95 % CI 2,23–15,99)]. Även avlastande stomier förekom i högre utsträckning bland de med permanent stomi, men inte till en statistiskt säkerställd nivå (OR 1,71; 95 % CI 0,56–5,26). Delarbete IV inkluderade betydligt fler patienter (n = 4529) och kunde dock visa att avlastande stomi i sig ökar risken för permanent stomi markant, oavsett omfattning av mesorektal excision [TME: RD 0,11 (95 % CI 0,09–0,13); PME: RD 0,15 (95 % CI 0,13–0,16)]. Förhållandet var särskilt uttalat hos patienter som opererats med PME, där den relativa risken var mer än fyrdubblad (RR 4,36; 95 % CI 3,05–5,68), samtidigt som nyttan i förhållande till anastomosläckage var negligerbar (RR 0,74; 95 % CI 0,60–0,87). För patienter som behandlats med TME sågs ett motsvarande förhållande mellan avlastande stomi och permanent

stomi men var inte lika uttalat (RR 2,23; 95 % CI 1,43–3,02), samtidigt som samma patientgrupp hade större risk att drabbas av anastomosläckage, jämfört med PME-patienterna, och därför drog större nytta av en avlastande stomi [TME: BR 0,18 (95 % CI 0,16–0,20); PME: BR 0,11 (95 % CI 0,10–0,12)]. Den minskning i andelen permanenta stomier som gick att tillskriva en indirekt effekt av avlastande stomi på anastomosläckage var liten [TME: RR 0,89 (95 % CI 0,81–0,96); PME: RR 0,96 (95 % CI 0,91–1,00)].

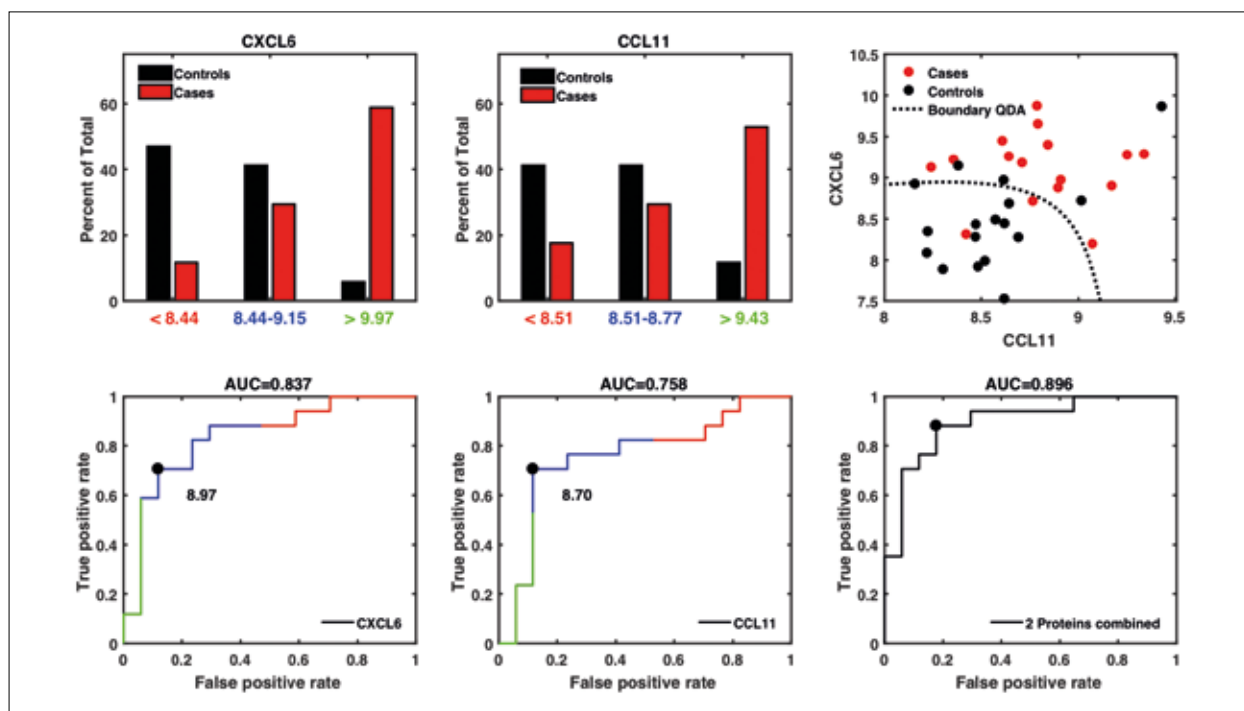
Av patienter som hade fått en avlastande stomi vid indexoperationen (n = 273) inom delarbete I noterades anastomosläckage och högt tumörstadium minska sannolikheten för stominedläggning (Figur 1).

Bland de 229 patienter som genomgått stominedläggning hade 21 drabbats av en allvarlig komplikation. De flesta av dessa behövde intensivvård eller reoperation, medan en patient avled till följd av sin stominedläggning.

I delarbete III ingick totalt 82 patienter fördelat på hälften fall och hälften kontroller. Analyser visade att serumkoncentrationer av 15 proteiner kopplade till inflammation var förhöjda redan före operationen bland patienter som senare hade drabbats av anastomosläckage. Efter justering för falskt positiva resultat vid multipla analyser sågs patienter med rektalcancer och anastomosläckage fortfarande ha signifikant högre nivåer av C-X-C motif kemokine 6 (CXCL6), och C-C motif kemokine 11 (CCL11) (Figur 2). Den kliniskt mer väletablerade markören, högkänsligt C-reaktivt protein, visade dock endast en skillnad hos patienter med koloncancer.



Figur 1. Illustrerar stominedläggningar över tid hos 273 patienter som behandlats med främre resektion för rektalcancer och fått en avlastande stomi (logrank-test för båda p <0,01), stratifierat för anastomosläckage (a) och patologisk TNM-stadieindelning (b).



Figur 2. Beskriver tertildistributioner av proteinerna CXCL6 och CCL11, som redan innan kirurgi var signifikant förhöjda hos 17 patienter som drabbades av anastomosläckage efter främre resektion för rektalcancer, jämfört med 17 kontrollpatienter med komplikationsfria postoperativa förlopp. Figuren innehåller också en diskriminantanalys där båda proteinernas nivåer kombineras och används för att särskilja patienter med läckage mot komplikationsfria kontroller. Alla tre grafer redovisas med receiver operating characteristic curves och en skattning av arean under kurvan (AUC) för att beskriva testmetodernas prestanda.

Slutsatser

Av patienter som behandlas med främre resektion för rektalcancer i Sverige är det 20% som på sikt har permanent stomi. Andelen som tvingas leva med stomi varierar också till stor grad mellan landets sjukvårdsregioner, medan anastomosläckage och avancerat tumörstadium utgör faktorer som minskar chanserna till stomifrihet. Även avlastande stomier bidrar till att fler patienter har permanent stomi – särskilt om de behandlas med PME. Patienter som genomgår PME verkar dessutom ha begränsad nytta av avlastande stomier med hänsyn till den lägre risken att drabbas av anastomosläckage. Oavsett mesorektal excisionsgrad medför därtill nedläggning av avlastande stomier en betydande risk att drabbas av allvarliga komplikationer. Vid hög främre resektion och PME bör avlastande stomi undvikas.

Vid jämförelse mot komplikationsfria kontroller var serumkoncentrationerna av biomarkörerna CXCL6 och CCL11 förhöjda hos patienter med rektalcancer och anastomosläckage redan innan de opererades med främre resektion. Sambandet mellan dessa inflammationsdriva proteiner och anastomosläckage var tämligen uttalat, men behöver utvärderas i framtida studier innan några säkra slutsatser kan dras.

Klas Holmgren, M.D

Institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap
Umeå Universitet

Artikeln har tidigare publicerats i *Svensk Kirurgi* nummer 3/2020 Årgång 78.

Referenser

1. Wrenn SM, Cepeda-Benito A, Ramos-Valadez DI, Cataldo PA. Patient Perceptions and Quality of Life After Colon and Rectal Surgery: What Do Patients Really Want? *Diseases of the Colon & Rectum* 2018;61(8): 971-978.
2. Lindgren R, Hallbook O, Rutegård J, Sjö Dahl R, Matthiessen P. What is the risk for a permanent stoma after low anterior resection of the rectum for cancer? A six-year follow-up of a multicenter trial. *Dis Colon Rectum* 2011;54(1): 41-47.
3. Interaktiv årsrapport för ändtarmscancer från Svenska Kolorektalcancerregistret [Interactive annual reporting on rectal cancer from the Swedish Colorectal Cancer Registry]. Swedish. <https://statistik.incanet.se/kolorektal/rektum/> [accessed 23 July 2019].
4. Sharma A, Deeb AP, Rickles AS, Iannuzzi JC, Monson JR, Fleming FJ. Closure of defunctioning loop ileostomy is associated with considerable morbidity. *Colorectal Dis* 2013;15(4): 458-462.
5. Li L, Lau KS, Ramanathan V, Orcutt ST, Sangsriy S, Albo D, Berger DH, Anaya DA. Ileostomy creation in colorectal cancer surgery: risk of acute kidney injury and chronic kidney disease. 2017;210: 204-212.
6. den Dulk M, Smit M, Peeters KC, Kranenbarg EM, Rutten HJ, Wiggers T, Putter H, van de Velde CJ. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007;8(4): 297-303.
7. Holmgren K, Kverneng Hultberg D, Haapamäki MM, Matthiessen P, Rutegård J, Rutegård M. High stoma prevalence and stoma reversal complications following anterior resection for rectal cancer: a population-based multicentre study. *Colorectal Dis* 2017;19(12): 1067-1075.
8. Holmgren K, Haapamäki MM, Matthiessen P, Rutegård J, Rutegård M. Anterior resection for rectal cancer in Sweden: validation of a registry-based method to determine long-term stoma outcome. *Acta Oncologica* 2018;57(12): 1631-1638.