

**Rune Petring Hasselager, ph.d.**

## **Anæstesi til kræftkirurgi**

*Eva er bange. Selvom jeg forsøger at berolige hende, er hun bange for at skulle opereres. Hun er 67 år og netop gået på pension efter 40 år som folkeskolelærer. Derudover har hun to børnebørn og et tredje på vej. For to uger siden fik hun lavet en undersøgelse af tyktarmen, og for en uge siden fik hun beskeden, som rammer hver tredje dansker inden de fylder 70 år: "Du har kræft!"*

*Nu ligger hun klar på operationsbordet, hvor tumoren i højre side af hendes tyktarm skal opereres væk. Det er en stor begivenhed i Evas liv, men egentlig en rutinedag for mig. Jeg er anæstesilæge og dette er min hverdag. Jeg forsøger at berolige hende og forsikrer hende om, at jeg passer godt på hende under operationen. Det er et løfte jeg sagtens kan holde. De næste timer er hun min patient. Jeg er kaptajnen på denne del af hendes rejse. Jeg kommer til at have fuldstændig styr på Evas fysiologi ned til mindste detalje ved hjælp af en respirator og et arsenal af potent bedøvelsesmedicin.*

*Jeg indsprøjter en nøje afmålt mængde bedøvelse i hendes blodåre på armen. Bedøvelsen bevæger sig med venesystemet til hjertet, hvor den pumpes ud i hele kroppen, blodtrykket falder, vejrtrækningen stopper og bedøvelsen krydser barrieren ind til hjernen. Eva gaber kort, lukker øjnene og falder i søvn på under 10 sekunder. I de næste to timer er jeg opmærksom på signaler og påvirkninger af Evas krop fra urinproduktion og hjerterytme til søvndybde og temperatur.*

*Da operationen er overstået, vækker jeg Eva og kører hende til opvågningsafdelingen. Hun spørger mig, stadig lidt omtåget af bedøvelsen, hvordan det gik. "Det gik godt – de fik det hele med ud", svarer jeg. Jeg fornemmer lettelsen i Evas krop – fri for kræft! Men i virkeligheden står Eva over for den allerfarligste del af indlæggelsen. Og hvis jeg fortæller hende, at alt sikkert kommer til at gå fint, så vil jeg lyve for hende.*

I Danmark rammes omkring 5000 danskere af tarmkræft årligt og en stor del af disse bliver opereret. Hver fjerde patient, som får fjernet en tumor i tyktarmen oplever komplikationer. Det sker meget sjældent under selve operationen, hvor der er fuld opmærksomhed på alle organsystemer fra anæstesilæger og kirurger. Problemerne opstår i løbet af de kommende dage til uger, hvor der er øget risiko for blodpropper, infektioner og dårlig opheling af operationssår. Komplikationerne kan være milde eller svære, og omkring en ud af 100 patienter dør inden for en måned efter planlagte operationer for tyktarmskræft. Det er med andre ord bestemt ikke risikofrit at skulle komme sig efter en operation.

### **Det kirurgiske stressrespons**

Grunden til, at perioden efter en operation er særlig betydende menes at skyldes kroppens reaktion på at være udsat for kirurgi - det såkaldte kirurgiske stressrespons. Det kirurgisk stressrespons medfører en påvirkning af alle kroppens organsystemer. Kirurgien medfører først og fremmest en massiv aktivering af immunsystemet. Dette igangsætter inflammation, som er afgørende i sårheling og bekæmpelse af infektion. Efterfølgende opstår der en periode, som kan vare fra dage til uger, hvor immunsystemet svækkes. Man mener, at balancen mellem inflammation og immunsvækkelse kombineret med størrelsen på det kirurgiske stressrespons, er afgørende for om der opstår komplikationer efter operationen.

I mit arbejde som anæstesilæge undrede mig over, om mine bedøvelsesmidler kunne påvirke det kirurgiske stressrespons. Hvis jeg kunne finde en måde at bedøve disse patienter, hvor det kirurgiske stressrespons blev så lille som muligt, ville jeg muligvis kunne mindske risikoen for

komplikationer for patienter som Eva. Min undren udviklede sig til et stærk ønske om at blive klogere på dette emne, hvor der kun fandtes en ret lille mængde viden og studier. Det endte med at blive startskuddet på min ph.d.-afhandling, hvor jeg dykkede ned i anæsthesimetodens betydning ved kræftkirurgi.

### **Intravenøs anæstesi eller inhalationsanæstesi**

Grundlæggende findes der to forskellige måder at give bedøvelse på. Enten kan bedøvelsen indsprøjtes i direkte en blodåre, kendt som intravenøs anæstesi, eller som gas der optages i lungerne, kendt som inhalationsanæstesi. Begge bedøvelsesmetoder fungerer godt – patienterne falder i søvn og kan blive opereret.

Inden jeg gik i gang med min forskning, havde nogle få udenlandske studier som vist store forskelle i overlevelse mellem patienter bedøvet med inhalationsanæstesi eller intravenøs anæstesi. Undersøgelserne var dog små og med stor risiko for bias på grund af manglende data om sundhedstilstanden på hver enkelt patient. Det var helt oplagt at efterprøve disse studier ved hjælp af Danmarks omfattende og detaljerede sundhedsregistre. Derfor kombinerede jeg data fra Dansk Anæstesi Database og Dansk Kolorektal Cancer Database og fandt frem til over 25.000 patienter opereret for tarmkræft siden 2004 i Danmark. For alle disse patienter havde jeg information om anæstesiform, operationstype, patienternes funktionsniveau og hvilken tumor, der var tale om. Jeg tilføjede data fra Lægemiddelstatistikregistret om hvilke recepter, patienterne havde indløst inden for tre måneder inden operationen. Samlet set gav det en ekstremt detaljeret beskrivelse af hver enkelt patients sundhedstilstand og funktionsniveau. Derudover havde kirurgerne for alle patienter registreret, hvilke komplikationer, der var opstået inden for tredivede dage efter operationen. I et internationalt perspektiv var størrelsen på mit datasæt imponerende, men detaljegraden og komplementheden af data var fuldstændig enestående.

Jeg fandt frem til, at de patienter, som blev bedøvet med inhalationsanæstesi var ældre og mere skrøbelige end gruppen som fik intravenøs anæstesi. Derfor kunne jeg ikke direkte sammenligne de to grupper. Ved hjælp af en statistisk metode (Propensity Score Matching), hvor hver patient i den ene gruppe parres med en sammenlignelig patient i den modsatte, kunne jeg danne to grupper af patienter, som var sammenlignelige. Herefter talte jeg op, hvor mange komplikationer der var i den ene gruppe sammenlignet med den anden.

Overraskende nok, fandt jeg ud af, at der var forskel i antallet af komplikationer mellem de to grupper. Gruppen, som fik inhalationsanæstesi, havde en lidt mindre risiko for at få komplikationer relateret til sårheling og infektioner. Kunne man derfor overveje at anbefale, at alle patienter skulle bedøves med inhalationsanæstesi for at få bedre sårheling og færre infektioner?

### **Tilbagefald af kræft**

*Et par uger efter Evas operation, er hun tilbage på hospitalet. Hun er i fin form, og der er gode nyheder. Tumoren er blevet undersøgt og det har vist sig, at alt tumorvæv er ude. Missionen er lykket. Eva er helbredt for kræft! Alligevel er det som om, at forløbet har sat tanker i gang hos hende. Hun har stået ansigt til ansigt med kræften, som har truet med at stjæle hendes fremtid. Hun vil altid have en bekymring for om den kommer igen. Jeg har lyst til at forsikre hende om, at alt nok skal gå godt – men det vil igen være en løgn.*

Omkring hver fjerde person, som opereres og helbredes for tarmkræft, får tilbagefald af sygdommen inden fem år. Der vil typisk udvikles kræftmetastaser i andre dele af kroppen. Denne form for spredt kræft er typisk det, som slår folk ihjel. Så hvorfor kan det være, at nogle patienter oplever tilbagefald, når vi har fjernet hele tumoren ved operationen?

For at forsøge at svare på dette skal vi tilbage til det kirurgiske stressrespons. Samtidig med at inflammationen, der opstår efter operationen, hjælper med at starte opheling af sår, hæmmes også det cellemedierede immunrespons i perioden efter operation. Det er netop de cellemedierede immunrespons, som under normale omstændigheder opdager og dræber kræftceller i kroppen. Det er tidligere vist, at der kan spores enkelte kræftceller i blodbanen på patienterne i tiden efter operation. Den nedsatte evne til at dræbe kræftcellerne kombineret med inflammation skaber den perfekte cocktail for, at tumorceller i blodbanen sætter sig fast i vævet uden for blodbanen og udvikler sig til metastaser. Det er altså sandsynligt, at det kirurgisk stressrespons medfører, at der dannes mikrometastaser i perioden efter operationen, som vokser sig større og viser sig som tilbagefald af kræft år efter operationen. Mit næste spørgsmål blev derfor, om min bedøvelse kunne have indflydelse på om kræften ville vende tilbage hos patienter som Eva.

Jeg måtte tilbage i registrene. Jeg brugte de samme kilder som i mit første studie, men derudover brugte jeg CPR registret, Landspatientregistret og Dansk Patologiregister for at finde data om dato for død og/eller tilbagefald af kræft for hver patient. Jeg brugte samme metode som i det tidligere studie for at lave to sammenlignelige grupper og undersøgte, om der var forskel i risikoen for at udvikle tilbagefald af kræft. Her viste det sig, at der var en forskel på risikoen for tilbagefald mellem de to grupper. Her var det dog omvendt, hvilken bedøvelsesform der var bedst. Gruppen med inhalationsanæstesi havde flere tilbagefald af kræft efter operationen end gruppen med intravenøs anæstesi.

Jeg havde dermed opdaget to mulige effekter af mine anæstesiformer. Inhalationsanæstesi gav muligvis bedre sårheling, men også større risiko for tilbagefald af kræft. Måske kunne inhalationsanæstesen påvirke immunsystemet, så sårhelingen blev bedre, men at der blev dannet mikrometastaser. Påvirkede anæstesimidlerne virkelig immunsystemet direkte? Kunne det forklare forskellene i studierne?

For at undersøge dette nærmere måtte jeg væk fra registrene. Derfor lavede vi et forsøg på 20 frivillige forsøgspersoner, som hver blev bedøvet to gange. Den første gang med intravenøs anæstesi i to timer og en måned efter med inhalationsanæstesi i to timer. De to bedøvelser var fuldstændig ens bortset fra bedøvelsesmidlet der blev brugt. Jeg tog blodprøver før, under og efter bedøvelsen.

Jeg undersøgte mængden af immunsystemets hvide blodlegemer i blodet og fandt nogle meget interessante resultater. Det viste sig at gruppen, som blev bedøvet med intravenøs anæstesi, havde et markant fald i lymfocytter – de celler som skal aktiveres for at dræbe kræft celler – som blev normaliseret allerede to timer efter operationen. Sådant et fald kortvarigt lymfocyt-koncentrationen i blodet ses også meget tidligt i virusinfektioner. Her er det er tegn på begyndende aktivering af T-celler – en vigtig bestanddel af det cellemedierede immunforsvar, der ud over at kunne dræbe kræftceller også har betydning for bekæmpelse af virusinfektioner. Det er netop denne del af immunforsvaret, som kan dræbe kræftceller. Kunne det være, at det var effekt af intravenøs anæstesi, som fik aktiveret immuncellerne, så de bedre kunne dræbe de kræftceller, som var tilbage i kroppen? Det kunne muligvis forklare forskellene i risikoen for kræfttilbagefald mellem de to grupper.

## **Lægekunst**

Gennemgående har min forskning givet anledning til flere nye spørgsmål end svar. Jeg er stolt af, at mine studier og mine fortolkninger af resultaterne har været med til at udbrede interessen og forståelsen for anæstesimidlers effekt på immunsystemet. Det har medført, at der nu igangsættes store internationale lodtrækningsstudier, der undersøger mange af de spørgsmål, som min forskning har affødt.

Jeg er flere gange blevet spurgt om, hvilken bedøvelse jeg selv vil anbefale, at man indfører som standard til tarmkræftoperationer. Da jeg gik i gang med min ph.d., troede jeg, at mine studier ville kunne give et klart svar. Jeg er dog blevet klogere.

For at hjælpe patienter bedst, må man møde dem med både hjerne og hjerte. Man er nødt til at søge for hver enkelt patient at forstå, hvad der er mest dyrebart for dem, som deres sygdom kan stjæle fra dem. For Eva var det at se sine børnebørn vokse op. Her ville jeg anbefale intravenøs bedøvelse, som i mine studier medførte mindst mulig risiko for tilbagefald af kræft. Men ugen efter bedøvede jeg Benny, som var 85 år og boede i sin egen lejlighed. Han frygtede slet ikke på samme måde tilbagefald af kræft. Det, han frygtede allermost, var ikke at kunne klare sig selv i sin lejlighed. For ham ville en komplikation efter operationen medføre en stor risiko for ikke at genvinde sit tidligere funktionsniveau og dermed ikke at kunne klare sig selv. For ham ville jeg anbefale inhalationsanæstesi, hvor der muligvis var mindre risiko for komplikationer.

Min ph.d. har lært mig at intet i lægegerningen er så simpelt eller sort-hvidt at man finder et endegyldigt svar i tabeller og udregninger. Forskningen er vigtig for at gøre os bedre og give nye spørgsmål og svar, som skal drive udviklingen. Derfor er det helt på sin plads, at lægegerningen omtales som både lægevidenskab men også lægekunst.



*Forsiden af min phd forstiller den græske gud Hypnos. I græsk mytologi var Hypnos personificeringen af søvn. Derudover var han søn af natten, bror til døden og far til drømmene – alt sammen essensen i arbejdet som anæstesilæge. Det er malet med mit eget blod, så jeg kan med sikkerhed sige, at jeg har lagt blod, sved og tårer i min ph.d.afhandling*