

Kolorektale sygdomme

Der er i de seneste år sket mange ændringer i behandlingen af både benigne og maligne kolorektallidelser og anallidelser. På en lang række områder, men ikke alle, får patienterne nu en bedre behandling. Udviklingen går ofte stærkt. Nogle gange overhaler evidensen den kliniske praksis og andre gange omvendt. I dette temanummer har vi samlet den nyeste viden inden for emnekredsen, og der gives et bud på aktuel status, hvor vi skal hen, og hvad vi kan forvente os.

Temanummeret er kommet i stand via et tæt samarbejde mellem Ugeskrift for Læger og forfattere fra ind- og udland, som alle hver især er anerkendte kapaciteter inden for deres respektive områder. Indlæggene i dette temanummer præsenteres endvidere ved 10. Colorectal Day-festsymposium i Aarhus den 8. april 2011.

God læselyst!

Thue Bisgaard

Multimodal kirurgisk indsats til forbedring af resultaterne efter coloncancer

Werner Hohenberger¹, Ronan O'Connell² & Lene Hjerrild Iversen³

STATUSARTIKEL

1) Universitätsklinikum, Erlangen, Tyskland,
2) St. Vincent's University Hospital, Irland, og
3) Kirurgisk Afdeling P, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus

Overlevelse efter colon- og rectumcancer er forbedret over tid både i udlandet og i Danmark. De største fremskridt er dog sket for rectumcancer, hvor femårsoverlevelsen på 55% for mænd nu har overhalet femårsoverlevelsen på 52% for mænd med coloncancer [1]. En tilsvarende udvikling, uafhængig af køn, er observeret i f.eks. Sverige [2]. Denne forskel må tilskrives, at der for rectumcancer har været megen fokus på at optimere kirurgien, total mesorektal excision, og prioritere det multidisciplinære samarbejde. Indførelsen af præoperativ neoadjuverende stråleterapi har udelukkende bidraget til bedre lokal kontrol [3]. En sådan udvikling er ikke sket for coloncancer. De seneste år er der dog kommet fokus på betydningen af den mesokoliske excision ved coloncancer. Herudover er der ved coloncancer tre områder, der giver særlige udfordringer for behandlerne: lokalt avanceret coloncancer, coloncancer med lokal karcinose og patienter som debuterer akut med ileus eller perforation. Disse forhold gennemgås nedenfor.

Coloncancer adskiller sig fra rectumcancer bl.a. ved at op til 20% debuterer akut, men også ved at coloncancer i mange europæiske lande fortsat behandles af almenkirurger, mens rectumcancer nu langt overvejende behandles på specialistcentre.

I f.eks. Irland skal behandling af rectumcancer udelukkende foregå på specialistcentre. Sådanne behandlingsrestriktioner findes ikke for coloncancer.

KOMPLET MESOKOLISK EXCISION

Komplet mesokolisk excision (CME) forudsætter dissektion i det avaskulære, embryonale plan mellem mesocolon og den parietale fascie, central ligatur af tumordrænerende kar og excision af centrale lymfeknuder [4]. Herved bevares de mesokoliske blade i det tumorbærende segment intakt uden udgifter i mesocolon og uden læsion af de intramesokoliske regionale lymfbaner.

Sufficient kendskab til de anatomiske intraabdominale planer og lymfedræningen for de enkelte afsnit af colon er nødvendig for at kunne udføre CME.

Kirurgisk embryologi og anatomi: mesocolon og den parietale fascie

For rectumkirurger er dissektionsplanet mellem mesorectum (fascia recti propriae) og den parietale fascie i bækkenet velkendt. Posteriort i det præsakrale forløb fortsætter den parietale fascie som Walders fascie, mens den anteriort hos mænd fortsætter som Denonvilliers fascie, der dækker vesicula seminalis, prostata og de autonome nervegrene.

Det avaskulære dissektionsplan mellem den parietale fascie og de mesenteriske strukturer findes i hele gastrointestinalkanalen. De mesokoliske peritonealblade beklæder fra deres udspring de enkelte colonaftsni fra begge sider som en kuvert, der indeholder de mesenkymale derivater: kar, autonome nerver og lymfeknuder. Således fortsætter det posteriore blad af mesosigmoideum kaudalt i mesorectum, mens det kranielt fortsætter bag venstre del af pancreas (mesopancreas), hvor det sammen med det anteriore blad er med til at udgøre den posteriore afgrænsning af den lille sæk. Det omskeder milten lateralt, vender tilbage medialt til den anteriore overflade af ventriklen (mesogastrium), fortsætter som den anteriore del af den store sæk (omentum majus) og drejer derefter kranielt til den posteriore flade for at omskede colon transversum. Herved skabes det posteriore blad af transversums mesocolon.

Den parietale fascie beklæder den peritoneale kavitet og de retroperitoneale organer og benævnes ud fra dens beliggenhed. Den vigtigste del i forbindelse med coloncancerkirurgi er den retroperitoneale, Gerotas fascia, som kaudalt for nyrene også betegnes Toldts fascie. Den beklæder de urogenitale organer, aorta og vena cava. Såfremt de mesenteriske strukturer fridissekteres korrekt fra den retroperitoneale parietale fascie, vil f.eks. ureter og gonadekarrene være beliggende bag dette plan. Under den embryonale udvikling penetreres den parietale fascie kun af blodkar udgået fra aorta og vena cava, lymfebaner og autonome nerver.

Colons lymfedrænage

Når coloncancer spredes til regionale lymfeknuder sker dette til lymfeknuder langs de tumorbærende arterier. Først afficeres de perikoliske lymfeknuder, men nok højst i en afstand på 10 cm fra tumor, derefter afficeres lymfeknuder langs næste kararkade i retning mod arteria mesenterica superior eller inferior.

Colon transversum og de to fleksurer har en mere kompleks blodforsyning, hvorfor lymfeknudemetastasering ved tumorer på disse steder følger et andet mønster. Tumorer i højre fleksur kan således også metastasere til lymfeknuder over caput pancreatis og potentielt også via omentum majus til lymfeknuder langs højre a. gastroepiploica. Sidstnævnte er der dog ikke rapporteret om i litteraturen. Tumorer, der er lokaliseret i colon transversum, kan metastasere til lymfeknuder inferiort for cauda pancreatis og herfra videre langs udspringet af a. mesenterica superior. Jo tættere tumorer i transversum er lokaliseret på venstre fleksur, jo større er risikoen for at lymfeknuder langs den ascenderende gren af a. colica sinistra og til sidst langs a. mesenterica inferior afficeres.

Disse metastaseringsmønstre skal respekteres ved operation for coloncancer [5] (Figur 1).

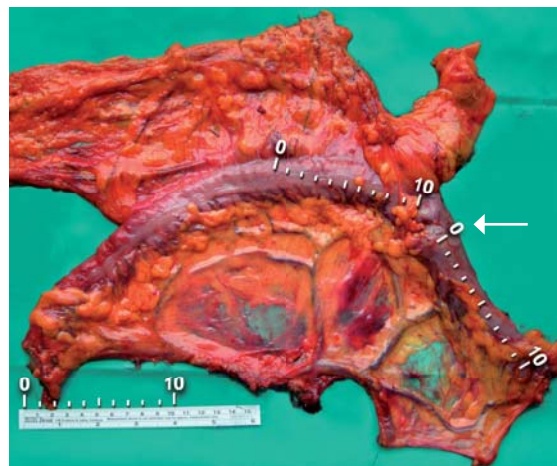
LOKALT AVANCERET COLONCANCER

Hos 10-20% af patienterne med coloncancer er sygdommen lokalt avanceret på diagnosetidspunktet, dvs. der er lokal adhæsion eller indvækst i naboorganer/strukturer, hvis natur afhænger af tumorens beliggenhed. Eftersom colon primært er beliggende intraperitonealt sker adhæsion og indvækst oftest til tyndtarmen, urinblæren, bugvæggen, uterus og adnexae [6]. Præoperativ computertomografi kan være vejledende til vurdering af T-stadiet, mens magnetisk resonans-skanning pga. tekniske problemer i forbindelse med respirationsbevægelser og tarmens peristaltik endnu er af en sådan kvalitet, at den ikke kan anvendes rutinemæssigt. Behandlingen indebærer resektion af flere organer (multivisceral resektion). Såfremt en R0-resektion (makro- og mikroskopisk tumorfri resektionsrande) opnås, er prognosen på niveau med, hvad der ses efter en resektion for ikkeavanceret sygdom [7]. En bloc-resektion af tumorer i colon ascendens og transversum sammen med duodenum og pancreas kan være kurativ om end forbundet med højere morbiditet [8]. Det er afgørende for prognosen, at kirurgen undgår at gennembryde planet mellem tumoren og de infiltrerede nabostrukturer, da peroperativ skelnen mellem malign indvækst og inflammatorisk adhæsion sjældent er mulig.

Amerikanske data viser, at kun en tredjedel af patienterne med potentiel resektabel sygdom gennemgår potentiel kurativ multivisceral resektion [9]. Effekten, vurderet ud fra resektabilitet og recidiv, af neo-adjuverende kemoterapi til patienter med lokalt

FIGUR 1

Tumor lokaliseret i venstre colonfleksur (se pil). Omfanget af tarmresektion og lymfeknudedissektion bestemmes af den potentielle lymfedrænage langs colon (10 cm på begge sider af tumor), de forsynde arterielle arkader og central karligatur, der inddrager de mest centrale lymfeknuder.





FAKTABOKS

Langtidsoverlevelsen er forbedret mere for rectumcancer end for coloncancer i en periode, hvor der har været langt mere fokus på behandling af rectumcancer.

Komplet mesokolisk excision er den kirurgiske teknik ved coloncancerkirurgi, som svarer til total mesorektal excision ved rectumcancerkirurgi.

10-20% af patienterne med coloncancer har på diagnosetidspunktet lokalt avanceret sygdom med adhæsion eller indvækst til naboorganer/strukturer, hvor en bloc-resektion kan forbedre prognosen.

Selekterede patienter med peritoneal karcinose kan tilbydes cytoreduktiv kirurgi kombineret med hyperterm intraperitoneal kemoterapi, hvorved en femårsoverlevelse på over 40% kan opnås.

Hos 10-15% af patienterne med kolorektal cancer debuterer sygdommen akut med colonileus og kan ofte behandles med stent og evt. senere elektiv resektion.

avanceret coloncancer undersøges p.t. i et stort randomiseret studie (FOxTROT).

PERITONEAL KARCINOSE

Tumorstigning gennem tarmvæggens lamina serosa kan resultere i tumorudsæd til den peritoneale kavitet. Peritoneal karcinose ses hos ca. 10% af patienterne og hos ca. 25% af disse uden samtidige fjernmetastaser [10]. Peritoneal karcinose begynder ofte i samme anatomiske region som tumoren og bliver efterhånden mere diffus udbredt. Peritoneal karcinose er dårlig vaskulariseret og derfor mindre følsom for systemisk kemoterapi. Ubehandlet er prognosen dårlig med en medianoverlevelse på syv måneder [11]. Tidligere har der kun været palliative behandlingstilbud. Kombinationen af cytoreduktiv kirurgi (peritonektomi-procedure) og hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC), introduceret af Sugarbaker i 1990'erne [12], øger femårsoverlevelsen hos selekterede patienter til 40-48% [13-15] og er eneste behandling af karcinose med kurativ intention [16]. Ved lokal karcinose med minimal udbredelse er lokal excision af makroskopisk afficeret peritoneum med *second look*-laparotomi og mulighed for cytoreduktiv kirurgi og HIPEC 6-12 måneder senere blevet anbefalet [17]. P.t. er der igangværende studier, hvor effekten af cytoreduktiv kirurgi og HIPEC til højrisikopatienter, f.eks. patienter med perforeret primær tumor, metastaser til ovarier m.m., undersøges.

AKUT DEBUT MED COLONILEUS ELLER PERFORERET COLONCANCER

Den hyppigste akutte manifestation hos patienter med coloncancer er colonileus pga. tumorobstruktion af tarmlumen. Obstruktion kan se overalt i colon, men er dog hyppigst i sigmoideum og højre colon (involverende ileocækalovergangen). Der er generel

konsensus om, at højresidig obstruktion bør behandles med højresidig hemikolektomi med primær anastomose; dog undtaget primær anastomose hos patienter, hvor en sådan vurderes at være risikabel. Tidligere er obstruerende sigmoideumcancer blevet behandlet med segmentresektion og kolostomi. Resektion med primær anastomose har dog vist sig at være sikker hos flertallet af patienter, hvis det bliver håndteret af erfarne kirurger [18]. Alternativt kan der anlægges kolostomi eller foretages stenting. Ved stenting kan tarmobstruktionen langt oftest ophæves, hvorved patienten skånes for et akut operativt indgreb med dertil hørende høj postoperativ mortalitet. Stenting giver mulighed for elektiv stadiudredning og optimering og kan fungere som *bridge to surgery* hos patienter med potentielt kurable tumorer. Der er beskrevet favorabel langtidsprognoсе efter sådan *bridge to surgery*-stenting [19]. Hos patienter med inkurabel sygdom kan stenting være en god palliation. Der rettes tiltagende opmærksomhed mod stentrelaterede perforationer [19, 20] og betydningen heraf må afklares i fremtidige randomiserede studier, da den hidtidige evidens hovedsageligt beror på retrospektive opgørelser.

Perforeret coloncancer som akut debut er en stor behandlingsmæssig udfordring, der ofte er forbundet med en dårlig prognose. Ved akut resektion kan det være svært at opnå radikalitet, hvorfor et alternativ er anlæggelse af aflastende stomi oralt for tumoren med efterfølgende stadiudredning og neoadjuverende (radio-)kemoterapi inden evt. resektion foretaget på en afdeling med rutine i behandling af lokalt avanceret coloncancer.

KONKLUSION

Det er ønskeligt, at behandling af coloncancer inden for det næste årti vil opnå lige så megen fokus som behandling af rectumcancer har – og forhåbentlig vil en tilsvarende opmærksomhed på bl.a. præoperativ stadiudredning, omhyggelig kirurgisk teknik og adjuverende terapi resultere i signifikant bedre langtidsoverlevelse for patienterne. Der kan nu opnås gode langtidsresultater efter aggressiv behandling af patienter med lokalt avanceret coloncancer og karcinose, mens patienter med ileus kan aflastes med stent og evt. senere opereres elektivt med opnåelse af en favorabel prognose.

KORRESPONDANCE: Lene Hjerrild Iversen, Kirurgisk Afdeling P, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, 8000 Aarhus C. E-mail: lene.h.iversen@dadlnet.dk

ANTAGET: 18. januar 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Storm HH, Gislum M, Kejs AM et al. Survival of Danish cancer patients 1995-2006. Ugeskr Læger 2010;172:2213-7.
- Birgisson H, Talback M, Gunnarsson U et al. Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. Eur J Surg Oncol 2005;31:845-53.

- Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693-701.
- 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.
- West NP, Hohenberger W, Weber K et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28:272-8.
- Lehnert T, Methner M, Pollok A et al. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002;235:217-25.
- Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T et al. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1381-6.
- Biyani DK, Speake D, Siriwardena A et al. Management of duodenal involvement in locally advanced colonic carcinoma. *Colorectal Dis* 2007;9:178-81.
- Landmann RG, Weiser MR. Surgical management of locally advanced and locally recurrent colon cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2005;18:182-9.
- Glehen O, Osinsky D, Cotte E et al. Intraoperative chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003;10:863-9.
- Jayne DG, Fook S, Loi C et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1545-50.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42.
- Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2009;7:5.
- Verwaal VJ. Long-term results of cytoreduction and HIPEC followed by systemic chemotherapy. *Cancer J* 2009;15:212-5.
- Maggioli L, Elias D. Curative treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: current status and future trends. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:599-603.
- Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. New treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ugeskr Læger* 2007;169:3179-81.
- Lefevre JH, Elias DM. Cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia in patients with colorectal cancer at high risk for local-regional recurrence. *Cancer J* 2009;15:200-3.
- Trompetas V. Emergency management of malignant acute left-sided colonic obstruction. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:181-6.
- Iversen LH, Kratmann M, Boje M et al. Self-expanding metallic stents as bridge to surgery in obstructing colorectal cancer. *Br J Surg* 2011; 98:275-81.
- van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW et al. Premature closure of the Dutch Stent-in 1 study. *Lancet* 2006; 368:1573-4.

Tæt samarbejde mellem patolog og kirurg kan forbedre resultaterne efter kolorektal cancer

Nicholas P. West¹, Philip Quirke² & Rikke Hjarnø Hagemann-Madsen²

Kolorektal cancer (KRC) er den næsthyppigste cancerform i Europa med ca. 412.900 nydiagnosticerede tilfælde årligt. I øjeblikket vil ca. 50% af de patienter, der er diagnosticeret med KRC, dø af sygdommen [1]. Inden for de seneste år er behandlingen af patienter med KRC blevet forbedret betydeligt med introduktionen af multidisciplinære team (MDT) bestående af kirurger, patologer, radiologer, onkologer og specialuddannede sygeplejersker. Patologerne spiller fortsat en central rolle i MDT-samarbejdet ved at bringe den traditionelle patologiske diagnostik og stadiinddeling af tumorerne. Derudover har patologernes rolle udvidet sig til også at omfatte vigtige funktioner som audit og feedback på kvaliteten af hhv. resektatets onkokirurgiske kvalitet, radiologens udsagn og effektiviteten af evt. neoadjuvant behandling, foruden at lave molekylær-patologiske undersøgelser.

INVOLVERING AF DEN IKKEPERITONEALISEREDE RESEKTIONSFLADE

Patologerne var de første, der ved rectumcancer erkendte vigtigheden af påvisningen af tumorspredning ≤ 1 mm fra den cirkumferentielle resektionsmargen (CRM)/ikkeperitonealiserede resektionsflade på grund af dennes betydning for øget risiko for lokalt recidiv og dermed ringere overlevelse [2]. Samtidig

beskrev kirurgerne første gang total mesorektal excision (TME) som en måde at operere rectumcancer sufficient på med intakt lymfovaskulær drænage i et fasciebeklædt resektat [3].

Ved at fokusere på god onkokirurgisk teknik på MDT-konferencer og dermed undgå tumorinvolvement af CRM har man opnået forbedrede resultater i flere lande [4, 5].

TOTAL MESOREKTAL EXCISION-RESEKTATERS ONKOKIRURGISKE KVALITET

TME-resektater med rectumcancer skal nøje undersøges makroskopisk og udskæres af patologer for at sikre identifikation og beskrivelse af værdifulde informationer, før der gennemføres en irreversibel skiveskæring. Af samme årsag bør resektatet fotograferes, dels for at bevare dokumentationen af den onkokirurgiske kvalitet, dels for at man kan bruge det ved MDT-konferencer.

Med patologernes gradering af den mesorektale dissektions kvalitet på resektater med rectumcancer har det vist sig, at man kan forudsige patienternes risiko for lokalrecidiv [6, 7]. Det tredelte scoringsystem, som initialt blev udviklet til The Medical Research Council CR07-studie [7], er blevet implementeret i flere lande og bør være en del af den rutinemæssige makroskopiske undersøgelse. I CR07-

STATUSARTIKEL

1) Pathology & Tumour Biology, Leeds Institute of Molecular Medicine, St James' University Hospital, Leeds, England, og
2) Patologisk Institut, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus