

- 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. West<sup>1</sup>, Philip Quirke<sup>2</sup> & Rikke Hjarnø Hagemann-Madsen<sup>2</sup>

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  $\leq 1$  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

studiet blev det påvist, at efter feedback fra patologen faldt ratioen af involverede CRM til 8% med en samtidig forøgelse af den mediane afstand mellem tumor og CRM fra 5 mm til 8 mm. Kriterierne for graderingen fremgår af **Tabel 1**. I CR07-studiet var 52% af resektaterne i det mesorektale plan, 34% var i det intramesorektale plan, og 13% var i det muskulære plan. Interessant nok var andelen af resektioner i det mesorektale plan konstant stigende gennem hele studiets forløb, når der var givet feedback af patologerne.

### ONKOKIRURGISK KVALITET AF ABDOMINOPERINEAL EXCISION

Patienter, der har lavt placeret rectumcancer og som bliver behandlet med standard abdominoperineal excision (APE), har signifikant dårligere prognose end patienter, der har højere placeret rectumcancer og bliver behandlet med anterior resektion [8, 9]. Dette menes at være en kombination af en anatomisk reduktion af det mesorektale vævs volumen i den anale del af mesorectum og af tekniske udfordringer ved operation dybt i bækkenet. Denne type operation medfører en højere ratio af involverede CRM'er og flere peroperative perforationer. For nylig har kirurger opfordret til en ændring i den kirurgiske tilgang til APE hen imod ekstralevatorisk dissektion foretaget i stensnitsleje. Resultater fra tidlige observationer

tyder på, at dette giver et forbedret resultat for denne patientgruppe [10].

Patologer har tilsvarende udviklet et tredelt scoringssystem for kvaliteten af dissektionen rundt om sfinktermuskulaturen på APE-resektater. Patologernes gradering af det onkokirurgiske plan ved APE-kirurgi er baseret på gradering af kompletheden af sfinktermuskulaturen og fremgår ligeledes af Tabel 1. I det hollandske TME-studie blev to tredjedele af resektaterne graderet til sfinkterplan, en tredjedel til det intramuskulære/submukøse plan, mens ingen var i det ekstralevatoriske plan [9].

Fra talrige centre rapporteres nu om, at man udfører ekstralevatorisk dissektion ved APE-kirurgi (**Figur 1**). I et multicentrisk europæisk studie, hvori man sammenlignede en stor serie af ekstralevatoriske APE med standard APE, viste det sig ved vævsmorfometriske undersøgelser, at ekstralevatorisk APE-resektater indeholdt signifikant mere væv rundt om den lave rectumcancer, med en reduktion i CRM+ fra 50% til 20%, og at antallet af peroperative perforationer faldt fra 28% til 8% [11]. Indikationen for ekstralevatorisk APE kan stilles vha. præoperativ magnetisk resonans-skanning af bækkenet [12], og feedback fra patologen ved den opfølgende MDT-konference er i den forbindelse afgørende for lignende udsagns prædiktive værdi.

**TABEL 1**

Kriterier for onkokirurgisk kvalitetsgradering af resektater med kolorektal cancer a.m. P. Quirke. Gradering foretages for hvert kolorektale segment for sig. Dårligste onkokirurgiske kvalitetsgradering er udslagsgivende.

Onkokirurgisk kvalitet	Colon	Rectum (total og partial mesorektalexcision)	Rectum (APE)
God	<i>Det mesokoliske plan</i> Har en intakt glat mesokolisk overflade med kun mindre irregulariteter. Ingen peritoneale defekter eller fasciedefekter må være dybere end 5 mm. Der skal være en glat ensartet ikkeperitonealiseret resektionsflade enten retroperitonealt eller som mesokolisk resektionskant	<i>Det mesorektale plan</i> Har en intakt glat mesorektal overflade med kun mindre defekter (ikke dybere end 5 mm) og er uden <i>coning</i> (omvendt keglefacon/tilspidsning af resektatets anale ende)	<i>Det ekstralevatoriske plan</i> Har en cylindrisk form pga. tilstedeværelsen af musculus levator ani, som fjernes en bloc med sfinktermuskulatur og mesorectum. Der må ikke være defekter, der er dybere end 5 mm, og der må ikke være taljedannelse på resektatet (mellem det mesorektale og peritoneale segment)
Middelgod	<i>Det intramesokoliske plan</i> Har en moderat mængde mesocolon, men irregulariteter i den peritoneale overflade eller ikkeperitonealiserede resektionsflade. Tunica muscularis må ikke være synlig	<i>Det intramesorektale plan</i> Har en relativt rigelig mængde mesorektalt fedtvæv, men defekter i den mesorektale overflade og/eller moderat <i>coning</i> . Tunica muscularis må ikke være synlig med undtagelse af insertion af evt. levatormuskulatur	<i>Det sfinkteriske plan</i> Har taljedannelse og cirkumferentiel resektionsmargen/ikkeperitonealiserede resektionsflade i dette segment dannes af overfladen af sfinktermuskulatur med intakt intern sfinkter. Et godt standard-APE-resektat vil rummes i denne kategori
Dårlig	<i>Det muskulære plan</i> Har kun lidt mesokolisk vævsmængde og omfattende defekter, som når ned på tunica muscularis	<i>Det muskulære plan</i> Har kun en mindre mængde mesorektalt fedtvæv med defekter ned på tunica muscularis. Heri er også inkluderet infraperitoneale perforationer af resektatet	<i>Det intramuskulære/submukøse plan</i> Har en udtalt taljedannelse, og der er defekter i interne sfinktermuskulatur, submucosa og/eller perforation af resektatet

APE = abdominoperineal excision.

## COLONCANCER OG ONKOKIRURGI

I løbet af de seneste år har man ment, at den kirurgiske bevarelse af mesocolon var tilsvarende onkologisk vigtig ved coloncancer som bevarelsen af mesorectum ved rectumcancerkirurgi. Vigtigheden af dette koncept blev første gang præsenteret i 1909 [13]. Proceduren indebærer fjernelse af tumor sammen med al potentiel lymfovaskulær drænage ved at udføre en høj ligatur på afgangsstedet for de forsynende kar. Hensigten med proceduren er at fjerne parakoliske, intermediære og centrale lymfeknuder i et intakt peritoneal- og fasciebeklædt resektat uden særlige peroperativt opståede defekter.

Nogle kirurger benævner denne teknik som komplet mesokolisk excision (CME) med central vaskulær ligering (CVL) og rapporterer om optimale resultater, når der sammenlignes med standardteknik [14, 15]. Den forbedrede overlevelse kommer af, at man i mesocolon i det tumordrænerende område undgår defekter, som potentielt kunne sprede tumorceller ud intraabdominalt med deraf følgende risiko for recidiv. Ved at bevare mesocolon intakt er det blevet vist, at der er en forbedring af den generelle femårsoverlevelse på 15% i forhold til resektater med markante defekter i tunica muscularis [16]. Denne forskel steg til 27% ved stadie III-sygdom, når der i alle tilfældene var lymfeknudemetastaser og samtidige defekter i mesocolon. Forbedret overlevelse er formentlig en effekt af optimal fjernelse af alle de tumordrænerende lymfeknuder. CME med CVL er i to uafhængige studier blevet fundet at være associeret med fjernelsen af yderligere 10-12 lymfeknuder [17, 18].

Patologens gradering af det kirurgiske plan ved coloncancerkirurgi er lig den, som anvendes ved TME-kirurgi og er baseret på en gradering af bevarelsen af den mesokoliske overflade, som det fremgår af Tabel 1. Et retrospektivt studie fra Leeds, England, viste, at 32% af resektaterne var i det mesokoliske plan, 44% i det intramesokoliske plan og 24% i det muskulære plan.

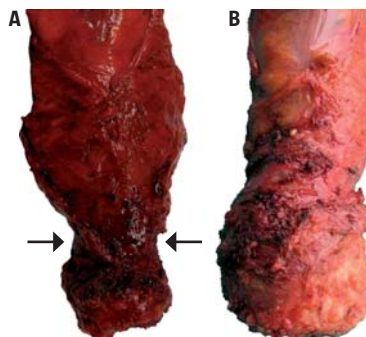
### LYMFEKNUDER OG LIGATURHØJDE SOM KVALITETSPARAMETRE

Af andre onkologiske kvalitetsparametre, som patologer bidrager med, er der inden for det seneste tidsrum blevet inkluderet ligaturhøjden (afstanden mellem tumor og karligaturen) og det totale antal påviste lymfeknuder. Kirurger, som udfører CME med CVL, opererer oftere i det mesokoliske plan, fjerner mere væv mellem tumor og karligaturen og opnår et højere antal påviste lymfeknuder [14]. Der er opnået resultater, som indikerer, at CME med CVL kan læres og indføres i en kirurgisk afdeling efter træning, hvilket har resulteret i en forbedring af den onkokirurgiske



FIGUR 1

Standardabdominoperineal excision-resektat som viser den klassiske kirurgiske taljedannelse (A) sammenlignet med et ekstralevatorisk resektat, hvor levatormuskulaturen er fjernet en bloc med mesorectum og analkanal (B).



kvalitet [18]. I Region Hovedstaden og Region Sjælland har man været i stand til at vise, at man på en afdeling, hvor kirurger var trænet til CME med CVL, havde en mesokolisk resektionsrate på 75% mod en rate på kun 48% på afdelinger, hvor man anvendte standardteknik. Dette var tillige associeret med øget længde af colonresektaterne (315 mm vs. 247 mm), øget ligaturhøjde (105 mm vs. 84 mm) og et betydeligt øget antal påviste lymfeknuder (28 vs. 18).

Konceptet med CVL er blevet debatteret i flere årtier. I nogle studier har man påvist en sammenhæng med bedre resultater, mens man i andre ikke har kunnet påvise en tilsvarende effekt. En manglende standardisering af det onkokirurgiske operationsplan i de negative studier kan være årsag til, at enhver forbedring ved CVL kamoufleres. I studier, som er udført med omhyggelig mesokolisk dissektion sammen med CVL, kan der påvises et betydeligt bedre resultat ved operationer udført med denne teknik end ved operationer udført med standardteknikken [19, 14].

Antallet af påviste lymfeknuder er dels relateret til forskellige tumor- og patientfaktorer, dels påvirkeligt af både kirurg og patolog. Tumor- og patientfaktorer er ikke nemme at påvirke, men det er afgørende, at der udføres høj kvalitetskirurgi og -patologi for at sikre korrekt stadieinddeling, så patienter, der kan have fordel af adjuverende terapi, identificeres. Et lavt antal påviste lymfeknuder er påvist at reducere antallet af stadie III-patienter, som derved er blevet forholdt den adjuverende terapi, som de potentielt kunne have haft gavn af. I de nuværende retningslinjer, som de fremgår af både United Kingdom Royal College of Pathologists og Dansk Colorectal Cancer Gruppe (maj 2009), anføres det, at alle lymfeknuder i resektatet skal påvises. Med standardiseret høj kvalitetspatologi har vi været i stand til at vise, at man ved CME med CVL fjerner signifikant flere lymfeknuder end med standardteknik [17, 18]. På cen-



## FAKTABOKS

Gradering a.m. P. Quirke af det onkologiske resektionsplan bør foretages på alle kolorektal cancer-resektater.

Alle kolorektal cancer-resektater bør fotograferes mhp. dokumentation og feedback/audit ved multidisciplinære team-konferencer.

Feedback fra patologen til kirurgen vedrørende kvaliteten af kolorektal cancer-resektater kan forbedre resultaterne for patienterne.

Det samlede antal påviste lymfeknuder pr. resektat kan bruges som kvalitetsparameter.

Resultaterne for coloncancer bedres, hvis der foretages omhyggelig mesokolisk dissektion med central vaskulær ligering.

tre, hvor patologerne konstant påviser for få lymfeknuder til at opfylde minimumskravene, især efter neoadjuvant behandling, kan supplerende metoder, f.eks. fedt-clearance og fiksering af vævet med særlige fiksativer (iseddike, ethanol, vand og formaldehyd), være en hjælp [20].

### PATOLOGENS CENTRALE ROLLE

#### I MULTIDISCIPLINÆRE TEAM

Detaljeret feedback fra patologen til det kirurgiske team ved MDT-konferencer er lige så vigtig som korrelationen mellem patologiske fund og radiologiske udsagn. Der skal være særlig opmærksomhed på kvaliteten af den mesorektale, sfinkteriske og mesokoliske dissektion. Ideelt bør alle sager fotograferes og graderes jf. ovennævnte system. Supplerende teknikker, inkl. vævsmorfometri og lymfeknudehøst kan også udgøre onkologiske kvalitetsparametre og kan bruges, når man ønsker at sammenligne forskellige kirurger og operative teknikker. Audit og feedback fra patologer, som anvender disse teknikker, kan forhåbentlig være med til at øge den onkologiske kvalitet af resektaterne og ultimativt forbedre resultatet for patienter med KRC.

**KORRESPONDANCE:** Rikke Hjarnø Hagemann-Madsen, Patologisk Institut, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, 8000 Aarhus C. E-mail: rikkhage@rm.dk

**ANTAGET:** 7. januar 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

1. Ferlay I, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
2. Quirke P, Durdey P, Dixon MF et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-9.
3. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-82.
4. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJH, and cooperative investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in the Netherlands. *Br J Surg* 2002;89:1142-9.
5. Wibe A, Møller B, Norstein J et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer – implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. *Dis Colon Rectum* 2002;45:857-66.
6. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E et al and the pathology review committee for the cooperative clinical investigators of the Dutch colorectal group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729-34.

7. Quirke P, Steele R, Monson J et al on behalf of the MRC CR07/NCIC-CTG CO16 trial investigators and the NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821-8.
8. Marr R, Birbeck K, Garvican J et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242:74-82.
9. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CAM et al. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005;23:9257-64.
10. Holm T, Ljung A, Haggmark T et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94:2328.
11. West NP, Anderin C, Smith KJ et al on behalf of the European Extralevator Abdominoperineal Excision Study Group. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 2010;97:588-99.
12. Shihab OC, Heald RJ, Rullier E et al. Defining the surgical planes on MRI improves surgery for cancer of the low rectum. *Lancet Oncol* 2009;10:1207-11.
13. Jamieson JK, Dobson JF. Lymphatics of the colon: with special reference to the operative treatment of cancer of the colon. *Ann Surg* 1909;50:1077-90.
14. 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.
15. Higuchi T, Sugihara K. Complete mesocolic excision (CME) with central vascular ligation (CVL) as standardised surgical technique for colonic cancer: a Japanese multicentre study [abstr]. *Dis Colon Rectum* 2010;53:646.
16. West NP, Morris EJ, Rotimi O et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008;9:857-65.
17. 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.
18. West NP, Sutton KM, Ingeholm P et al. Improving the quality of colon cancer surgery through a surgical education programme. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1594-603.
19. Enker WE, Laffer UT, Block GE. Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection. *Ann Surg* 1979;190:350-60.
20. Iversen LH, Laurberg S, Hagemann-Madsen R et al. Increased lymph node harvest from colorectal cancer resections using GEWF solution: a randomised study. *J Clin Pathol* 2008;61:1203-8.