Håndtering af uventet cancer i lokalresecerede kolorektale polypper

Issam Al-Najami[1, 2] & Gunnar Baatrup[1, 2]

STATUSARTIKEL

1) Kirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital Svendborg
2) Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2017;179:V01170029

Incidensen af resecerede kolorektale polypper, som indeholder maligne celler, er stigende og har været det siden indførelsen af den danske nationale kolorektalcancerscreening i foråret 2014 [1]. Møderne i de multidisciplinære team (MDT) er præget af problemer med den videre håndtering af en patient, hvor man har gjort et ofte incidentielt fund af polypmalignitet. Valget står ofte mellem kontrol og yderligere segmentær tarmresektion[2].

Det er af fælles interesse for patienter og behandlere, at behandlingen så vidt muligt skræddersys, og der mangler solid evidens på flere områder inden for behandling og kontrol. En ikke ubetydelig andel af patienterne har en alder, hvor komorbiditet er hyppig, og hvor man derfor på MDT må afveje en højere risiko for recidiv ved endoskopisk behandling op imod en ofte ikke ubetydelig procedurerelateret morbiditets- og mortalitetsrisiko ved en supplerende segmentær tarmresektion. En mere akkurat og sikker præparativ risikostratificering vil i nogle tilfælde kunne føre til, at man accepterer lokalresektion som definitiv behandling, men risikoen for lokalrecidiv skal afvejes i hvert enkelt tilfælde.

Formålet med denne artikel er at skitsere et forslag til håndtering af patienter med maligne kolorektale polypper med baggrund i en risikostratificering af kort- og langtidsresultater efter lokal endoskopisk resektion sammenholdt med segmentær tarmresektion.

RISIKO FOR LOKALAVANCERET SYGDOM

Ofte er det en inkomplet resektion af polyppen eller bekymring for, at der foreligger spredning af cancer til lymfeknuderne, som foranlediger henvisning af patienter til segmentær tarmresektion efter endoskopisk lokalresektion. Risikoen for lokalt recidiv efter endoskopisk lokalresektion af incidentielle cancere er 0-20% [3, 4]. Dette skal sammenholdes med en recidivrate på 1,4-5,6% [3, 4] ved segmentær tarmresektion. I individuelle tilfælde kan man beregne en mere præcis recidivrisiko baseret på en klinisk og patologisk karakterisering af polyppen. Recidivrisikoen er høj efter fjernelse af bredbasede eller flade adenomer, som har en eller flere højrisikofaktorer. I den anden ende af skalaen er recidivrisikoen meget lav efter radikal fjernelse af stilkede polypper med cancer. Patologiske parametre, der definerer høj risiko, er som foreslået af Hermanek et al [5] og er hyppigt refereret i internationale guidelines [6]. Parametrene indbefatter ikkeradikal resektion, lav differentieringsgrad, lymfovaskulær invasion, tumor-*budding* og dyb submukøs invasion [5] (**Tabel 1**). Submukøs invasion gradueres for de flade polypper iht. Kikuchigradueringen [7] (**Figur 1**) i SM1, SM2 og SM3 med en stigende risiko for lymfeknudemetastasering fra ca. 3% ved SM1 over 7-15% ved SM2 til 23-35% ved SM3 [8-10]. Hvad angår de stilkede maligne polypper, gradueres disse iht. Haggitts gradue-

TABEL 1

Patologiske højrisikofaktorer for lymfeknudemetastaser.

Faktor	Risiko, %[a]
Ikkeradikal resektion	30
Lav differentieringsgrad	20
Lymfovaskulær invasion	24
Tumor-*budding*	26
Dyb submukøs invasion	
SM:	
1	3
2	8
3	23
Haggittgrad:	
1 + 2	0
3 + 4	6

SM = submukøs invasionsgrad.
a) Risiko er angivet for den enkelte parameter og vil variere ved kombination af flere parametre.

HOVEDBUDSKABER

- En fejlagtig håndtering af maligne kolorektale polypper resulterer i, at patienterne ikke får den korrekte onkologiske/kirurgiske behandling og bliver enten over- eller underbehandlet. Ofte beror behandlingen på de behandlingstilbud, som den enkelte institution kan tilbyde.
- Håndteringen skal baseres på patologiske og kirurgiske højrisikofaktorer.
- Med denne artikel ønsker vi med udgangspunkt i eksisterende evidens og med ønske om ensretning på nationalt plan at foreslå en strategi for håndtering af maligne polypper.

ring [11] (**Figur 2**) med en stigende risiko for lymfeknudemetastasering jo højere Haggittgrad fra omkring 0% ved grad 1 og 2 til ca. 6% ved grad 3 og 4 [12].

Det er ofte ikke muligt at opnå en patologisk gradering af ikkestilkede polypper, som er fjernet ved endoskopiske procedurer, hvad enten det er ved almindelig slyngeresektion, endoskopisk mucosaresektion (EMR) eller endoskopisk submucosadissektion (ESD) (som sjældent udføres i colon). En stor del af resektaterne fra større polypper præsenteres for patologen som fragmenter (*piece meal*-resektion), hvilket umuliggør en vurdering af dybdevækst og radikalitet. Nogle endoskopører og patologer arbejder derfor med en alternativ gradering, som er baseret på, hvor mange mikrometer canceren invaderer submucosa [13]. Denne metode bruges ikke i Danmark, og validiteten er usikker. En komplet en bloc-resektion er således vigtig for at finde kandidater, hvor polypektomien kan betragtes som definitiv behandling. Mangel på ekspertise i EMR og ESD i en endoskopisk enhed vil medføre overbehandling, idet konsekvensen af en manglende patologisk gradering af T1-cancere bør medføre segmentær colonresektion [14]. I en undersøgelse fra Sydvestjysk Sygehus i 2016 var indikationen for efterfølgende tarmresektion i 47% af tilfældene *piece meal*-resektion og dermed manglende patologisk vurdering af radikalitet og SM-grad. En bedre risikostratificering vil sandsynligvis øge andelen af lokalresektioner. Det er vigtigt at have fokus på, at konsekvenserne af at gennemføre en stor segmentær tarmresektion er forskellige i rectum og colon. Cancere i rectum behandles med lav anterior resektion eller abdominoperineal resektion, og gevinsten ved lokalresektioner vil derfor være større end i colon, hvor alternativet ikke er så mutilerende.

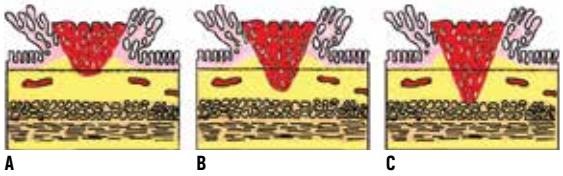
For de andre definerede højrisikoparametre er risikoen for lymfeknudemetastasering ved tilstedeværelsen af en af parametrene ikkeradikal resektion, lav differentieringsgrad, lymfovaskulær invasion og dyb submukøs invasion på 8-30% (Tabel 1) [15, 16]. Med hensyn til anvendelse af tumor-*budding* som risikofaktor er der ikke enighed om graduering og anvendelse af parameteren, idet der angives stor observatørvariation imellem patologer. Risikoen for lymfeknudemetastasering ved tilstedeværelsen af tumor-*budding* er anslået til at være ca. 15% [17].

INDIKATION FOR HENVISNING TIL YDERLIGERE KIRURGI ELLER KONTROL

En risikostratificering af patienterne med baggrund i ovennævnte parametre kan danne grundlag for henvisning til enten segmentær tarmresektion eller et overvågningsprogram efter endoskopisk lokalresektion [18] (**Figur 3**). Således bør patienter med højrisikofaktorer tilbydes yderligere segmentær tarmresektion pga. en risiko på 4,4-20% for synkrone lymfeknudemetastaser [19-21], medmindre patientens alder og almentilstand taler imod. Patienter med tumorer uden højrisikofaktorer vil oftest blive tilbudt observation uden yderligere kirurgi, da risikoen for procedurerelateret morbiditet ved segmentær tarmresektion oftest overstiger risikoen for lokalrecidiv [22]. Disse patienter kan med fordel følges i et kontrolprogram. Kontrolprogrammer efter endoskopisk resektion af maligne polypper består af koloskopier, men er præget af manglende evidens i forhold til frekvens og varighed [23]. I vores enhed består kontrolregimet af endoskopi hver tredje måned i et år; derefter hver sjette måned i to år og en gang årligt i de efterfølgende to år. Kontrolskanningerne følger samme algoritme som skanningerne efter segmentær tarmresektion for kolorektal cancer [24]. Dette program er meget intensivt og følger de fleste ikkeevidensbaserede internationale anbefalinger. Det er

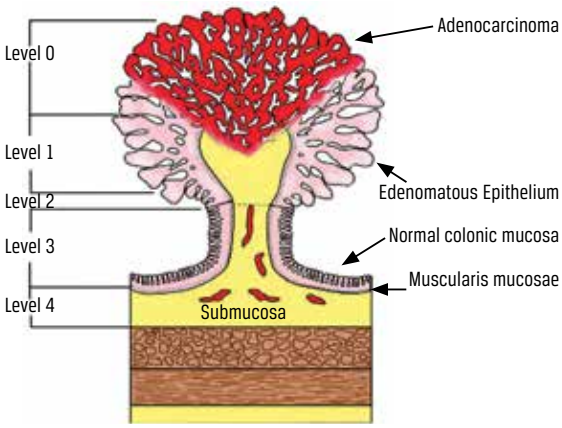
FIGUR 1

Flade polypper. A. Kikuchigrad SM1. B. Kikuchigrad SM2. C. Kikuchigrad SM3 (Baatrup G, Endreseth BH, Isaksen V et al. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. Acta Oncol 2009;48:328-42).
Figuren bringes med tilladelse fra Acta Oncologica.



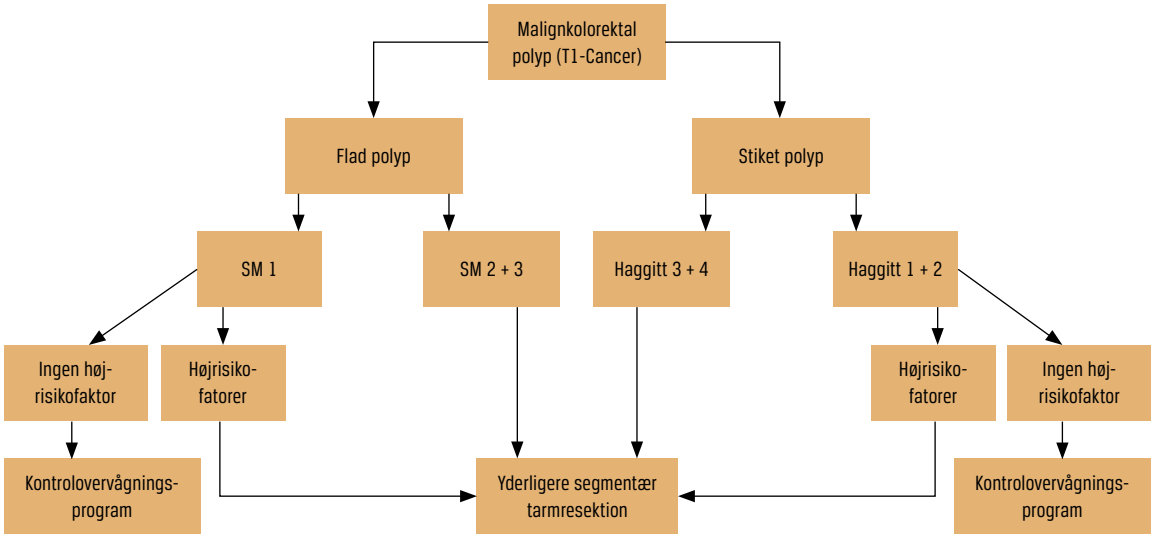
FIGUR 2

Haggits klassifikation af stilkede polypper. *Level* 1 + 2 er med invasionen af polyphovedet. I *level* 3 + 4 er stilken involveret (Baatrup G, Endreseth BH, Isaksen V et al. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. Acta Oncol 2009;48:328-42).
Figuren bringes med tilladelse fra Acta Oncologica.



FIGUR 3

SM dækker over graden af submukøs invasion med en graduering i henhold til Kikuchi for de flade polypper. Haggittgraden er stigende ved tiltagende submukøs invasion ved stilkede polypper. Højrisikofaktorer er defineret ved patologisk ikkeradikal resektion, lav differentieringsgrad, lymfovaskulær invasion og dyb submukøs invasion. Kontrolovervågningsprogrammer varierer fra den ene institution til den anden.



tænkeligt, at programmet kan gøres mindre omfattende med tiden.

I et ikkerandomiseret studie af *Ikematsu et al* med mere end 750 patienter sammenlignede man to grupper patienter, som blev behandlet med endoskopisk lokalresektion med eller uden yderligere segmentær tarmresektion. I en gruppe uden højrisikofaktorer så man en ikkesignifikant øget recidivrate på 0,8% hos de endoskopisk lokalresecerede patienter ift. de tarmresecerede patienter. Man kunne ikke påvise forskel i hverken total eller sygdomsspecifik femårsoverlevelse [19]. En ikkesignifikant forskel i recidivfri overlevelse mellem radikal tarmresektion og endoskopisk lokalresektion er endvidere fundet i en overlevelsesanalyse, som er fra 2015 [4] og baseret på mere end 250 procedurer.

I et retrospektivt registerstudie af *Belderbos et al* sammenlignede man 1.315 patienter, som havde højrisikomaligne polypper og kun blev behandlet med segmentær tarmresektion, med en gruppe, som initialt blev behandlet med endoskopisk lokalresektion og senere blev henvist til yderligere segmentær tarmresektion eller et kontrolovervågningsprogram. Der blev konstateret signifikant højere recidivrate (ca. 14%) i gruppen, som udelukkende blev behandlet med endoskopisk lokalresektion, end i gruppen, som blev behandlet med segmentær tarmresektion (3,8%). Et interessant forhold i det studie var, at man ikke så en højere recidivrisiko hos dem, som initialt var behandlet endoskopisk og derefter med segmentær tarmresektion, end hos dem, som alene fik foretaget segmentær tarmresektion (1,1% versus 1,3%) [25].

I en nyligt publiceret, retrospektiv overlevelsesanalyse fra 2016 baseret på 430 patienter, bekræftedes en signifikant lavere recidivrisiko hos patienter, som havde højrisikopolypper og blev behandlet med segmentær tarmresektion, end hos patienter, der blev behandlet med endoskopisk lokalresektion. Ser man derimod på den samlede overlevelsesrate fra samme analyse, er der ikke nogen forskel i de to grupper [20].

RISIKOSTRATIFICERING AF PATIENTER I FORHOLD TIL VALG AF BEHANDLING

Den kirurgisk relaterede morbiditet og mortalitet er valideret i adskillige studier [26]. I forhold til segmentær tarmresektion medfører endoskopisk lokalresektion færre komplikationer og mindre alvorlige komplikationer [4], som oftest kan behandles endoskopisk eller konservativt. Dette forhold skal inddrages i diskussionen på MDT-møderne. Hos en ældre patient med komorbiditet kan fordelene ved at undgå kirurgisk affødte komplikationer ved segmentær tarmresektion overstige risikoen for recidiv efter endoskopisk lokalresektion [20], selv om der er tale om en højrisikopolyp. Tredivedagesmortaliteten efter elektiv colonresektion stiger fra 3,5% til 13% for patienter, som er ældre end 70 år [27].

PRÆOPERATIV VURDERING AF MALIGNITETSRISIKO

Frekvensen af overraskende malignitet i lokaltresecerede polypper varierer med koloskopørens erfaring, men i en del tilfælde vil man uanset erfaring blive overrasket. Polypper < 1 cm i største diameter indeholder malignitet i under 1% af tilfældene [28], og disse fjernes de fleste steder med almindelig slyngeresektion. De små polypper vil oftest kunne fjernes en bloc ved denne teknik. Stilkede polypper kan fjernes med almindelig slynge uanset størrelse. Kun blødningsrisikoen bør tages i betragtning ved meget store polypper, når stilken

ikke viser tegn til malign affektion [29]. Malignitetsrisikoen i ikkestilkede polypper > 1 cm i diameter er ca. 10% [28], og her bør man tilsikre en en bloc-resektion selv om det ofte kræver en EMR/endoskopisk submukøs dissektion eller transanal endoskopisk mikrokirurgi.

Konsekvensen af at foretage en ikkekomplet eller en *piece meal*-resektion i colon er, at man kommer til at udføre for mange store kirurgiske indgreb, da en patologisk mikroradikalitetsvurdering vil være umuliggjort, ligesom den nødvendige *sub-staging* af T1-cancere oftest er umulig.

I rectum må man sikre sig en grundig præoperativ vurdering af ikkestilkede polypper > 1 cm. Konsekvensen af et unødigt stort kirurgisk indgreb er betydeligt større og kan evt. resultere i en rectumeksstirpation, som kunne have været undgået, hvis man primært havde udført en fuldvægsresektion som enten rectumresektion eller lokalresektion med total mesorektal excision (TEM)-teknik. En præoperativ *staging* med acceptabel sensitivitet og specificitet af store polypper og tidlige cancere kræver en transrektal ultralydundersøgelse [30]. Fjernelse af større rectumpolypper kræver derfor, at man mestrer transrektal ultralydskanning, og at man afholder sig fra submukøse teknikker ved klinisk, ultrasonisk eller radiologisk mistanke om malignitet. Indikationer og relative kontraindikationer for TEM-resektion af en tidlig rectumcancer varierer med tumorernes placering. Tumorer, der lige netop vil kunne fjernes med en lav rectumresektion, kan efter en utilstrækkelig TEM-procedure kræve en rectumeksstirpation. Høje tumorer på rectums forside kræver, at man er trænet i at penetrere til peritoneum. Hos de ultralave tumorer kan forskellen imellem en T1- og en T4-cancer være få millimeter i dybdevækst.

KONKLUSION

Sammenlignet med tarmresektion er endoskopisk lokalresektion en sikker procedure med få alvorlige komplikationer.

Beslutningen om yderligere tarmresektion efter endoskopisk lokalresektion af en uventet cancer er en MDT-beslutning, som bør bero på den statistiske risiko for lymfeknudemetastaser, inkomplet resektion og dermed recidivrisiko. Risikoen for lymfeknudemetastaser er øget ved polypper med histologiske højrisikofaktorer, lav differentieringsgrad, lymfovaskulær invasion samt dyb submukøs invasion Kikuchi SM 2 + SM3 eller Haggitts niveau 3 + 4. Det er dog usikkert, om den totale overlevelse efter tarmresektion er højere end efter lokalresektion, selv om der er tale om højrisikomaligne polypper.

Valg af behandling bør ikke kun træffes på baggrund af en lav risiko for recidiv efter segmentær tarmresektion, men også på baggrund af den potentielle dødelighed og sygelighed, der kan følge efter stor kirurgi. Denne risiko varierer med alder og komorbiditet. Endvidere vil en bedre risikostratificering af patienterne reducere antallet af unødvendige større tarmresektioner.

SUMMARY

Issam Al-Najami & Gunnar Baatrup:
Management of unexpected cancer in locally resected colorectal polyps
Ugeskr Læger 2017;179:V01170029

Excised colorectal polyps may contain unexpected malignancy. Once diagnosed histologically, further management is controversial, and little evidence exists to help in the choice between salvage bowel resection, local resection, systemic oncological treatment or watchful waiting. Choice of treatment must take patient-related factors as age and co-morbidity into consideration. Clinicians often face a dilemma concerning further treatment because of the scarce evidence. We want to establish a suggestion of a tailor-made treatment of malignant colorectal polyps based on the given evidence.

KORRESPONDANCE: *Issam Al-Najami*. E-mail: Issam.Al-Najami@rsyd.dk
ANTAGET: 28. april 2017
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. juli 2017
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. https://www.sundhed.dk/content/cms/45/61245_dtsårsrapport (24. maj 2017).
2. Vaughan-Shaw PG, Wheeler JM, Borley NR. The impact of a dedicated multidisciplinary team on the management of early rectal cancer. Colorectal Dis 2015; 17: 704-709.
3. Yoshii S, Nojima M, Nosho K et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 292-302.e293.
4. Kim JB, Lee HS, Lee HJ et al. Long-term outcomes of endoscopic versus surgical resection of superficial submucosal colorectal cancer. Dig Dis Sci 2015;60:2785-92.
5. Hermanek P. Malignant polyps – pathological factors governing clinical management. Curr Top Pathol 1990;81:277-93.
6. Williams JG, Pullan RD, Hill J et al. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. Colorectal Dis 2013;15(suppl 2):1-38.
7. Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al. Management of early invasive colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1995;38:1286-95.
8. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002;45:200-6.
9. Wang HS, Liang WY, Lin TC et al. Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis. Dis Colon Rectum 2005;48:1182-92.
10. Son HJ, Song SY, Lee WY et al. Characteristics of early colorectal carcinoma with lymph node metastatic disease. Hepatogastroenterology 2008;55:1293-7.
11. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 1985;89:328-36.
12. Matsuda T, Fukuzawa M, Uraoka T et al. Risk of lymph node metastasis in patients with pedunculated type early invasive colorectal cancer: a retrospective multicenter study. Cancer Sci 2011;102:1693-7.
13. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc 2003;58(suppl 6):S3-S43.
14. Moss A, Bourke MJ, Williams SJ et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. Gastroenterology 2011;140:1909-18.
15. Ricciardi R, Madoff RD, Rothenberger DA et al. Population-based analyses of lymph node metastases in colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1522-7.

16. Suh JH, Han KS, Kim BC et al. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Endoscopy 2012;44:590-5.
17. Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T et al. Is total mesorectal excision always necessary for T1-T2 lower rectal cancer? Ann Surg Oncol 2010;17:973-80.
18. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol 2015;20:207-39.
19. Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T et al. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. Gastroenterology 2013;144:551-9.
20. Nam MJ, Han KS, Kim BC et al. Long-term outcomes of locally or radically resected T1 colorectal cancer. Colorectal Dis 2016;18:852-60.
21. Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T et al. A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. Endoscopy 2013;45:718-24.
22. Asayama N, Oka S, Tanaka S et al. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma. Int J Colorectal Dis 2016;31:571-8.
23. Fernandes R, Shaikh I, Doughan S et al. Colorectal malignant polyps: the surveillance dilemma. ANZ J Surg 2014;84:891-2.
24. DCCG'S nationale retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. DCCG, 2012.
25. Belderbos TD, van Erning FN, de Hingh IH et al. Long-term recurrence-free survival after standard endoscopic resection versus surgical resection of submucosal invasive colorectal cancer: a population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;16:403-11.
26. Mamidanna R, Burns EM, Bottle A et al. Reduced risk of medical morbidity and mortality in patients selected for laparoscopic colorectal resection in England: a population-based study. Arch Surg 2012;147:219-27.
27. Iversen LH. Aspects of survival from colorectal cancer in Denmark. Dan Med J 2012;59:B4428.
28. Hofstad B, Vatn M. Growth rate of colon polyps and cancer. Gastrointest Endosc Clin N Am 1997;7:345-363.
29. Ji JS, Lee SW, Kim TH et al. Comparison of prophylactic clip and endoloop application for the prevention of postpolypectomy bleeding in pedunculated colonic polyps: a prospective, randomized, multicenter study. Endoscopy 2014;46:598-604.
30. Gersak MM, Badea R, Graur F et al. Endoscopic ultrasound for the characterization and staging of rectal cancer. Med Ultrason 2015;17:227-34.