

Endoskopisk ultralyd ved coloncancer

Marie Louise Malmstrøm^{1,2}, Trine Perner³, Peter Vilmann¹ & Ismail Gögenur²

STATUSARTIKEL

- 1) Gastroenheden, Herlev Hospital
 2) Kirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge
 3) Radiologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger
 2018;180:V06170461

Behandlingsmulighederne for patienter med coloncancer har ændret sig i takt med indførelsen af tarmkræftscreeningen i Danmark. Således erkendes sygdommen nu i tidligere stadier [1, 2]. Tidlige cancere kan fjernes endoskopisk, og i behandlingen af avancerede, resektable coloncancer tilbydes der, om end på eksperimentel basis, neoadjuvant terapi. Neoadjuvant behandling benyttes rutinemæssigt til selekterede patienter med rectumcancer, og det er derfor nærliggende at forestille sig, at denne behandling også vil være gavnlig for patienter med coloncancer. Selektionen af patienter med coloncancer til neoadjuvant terapi baseres på CT. I litteraturen er det meget omdiskuteret, om man med netop CT producerer billeder af høj nok kvalitet til, at man kan foretage denne patientseleksion [3-6]. Da endoskopisk UL-skanning (EUS) traditionelt er benyttet med succes til stadietildeling af rectumcancer [7, 8] er det oplagt at undersøge, om denne billedmodalitet kan bruges, også i colon.

Formålet med denne artikel er at præsentere brugen af EUS til T-stadieinddeling af coloncancer. Desuden vil vi diskutere, hvordan EUS som supplement til CT formentlig ville kunne bedre selektionen og dermed behandlingsstrategien hos patienter med både tidlige og avancerede coloncancer.

TIDLIGE MINDRE CANCERE VERSUS STØRRE LOKALT AVANCEREDE CANCERE

I øjeblikket søger man at imødegå udfordringen med uerkendt mikrometastatisk sygdom ved at tilbyde behandling af avancerede, men resektable, coloncancer med neoadjuvant terapi. Præliminære studier har vist lovende resultater med *downstaging* af tumorerne [9, 10]. Resultaterne fra et stort, randomiseret, engelsk

multicenterstudie, FOxTROT [11], er på trapperne. I studiet søger man at belyse, om toårsrecidivraten nedsættes, hvis vanlig kirurgisk resektion med postoperativ kemoterapi forudgås af neoadjuvant terapi – dette sammenlignes med vanlig kirurgisk resektion og onkologisk behandling. I Danmark rekrutteres der p.t. patienter til NeoCol-projektet, som har samme endepunkter som FOxTROT [12].

Præcis vurdering af cancerstadiet på diagnosetidspunktet har behandlingsmæssig og prognostisk betydning. I coloncancersammenhæng er det påvist, at mere end 5 mm gennembrydning af lamina muscularis propria er en dårlig prognostisk faktor med indflydelse på både recidivrate og overlevelse [13-15]. Som følge af den kliniske betydning er denne opdeling blevet anerkendt. Således benyttes betegnelserne »de gode« eller »tidlige« coloncancer (T1 + T2 + T3 < 5 mm) og »de onde« eller »avancerede« coloncancer (T3 > 5 mm + T4) i internationale tidsskrifter til CT-baseret stadietildeling [14, 15] og dermed også til stratificering af potentielle kandidater til neoadjuvant behandling.

STADIEINDELING

Stadieinddeling af coloncancer iht. den femte version af tumor, nodal og metastase (TNM)-klassifikation for stadietildeling af kolorektalcancer er [1, 16]: T0 = ingen tegn på primær tumor, T1 = nedvækst i submucosa, T2 = nedvækst i muscularis propria, T3 = gennemvækst af muscularis propria og T4 = tumor gennemvokser peritoneum og/eller invaderer tilstødende organer eller strukturer (Figur 1) [1].

Kun i få studier beskrives stadietildeling med EUS. I en metaanalyse har man opgjort evnen til at T-stadieinddele coloncancer ved brug af EUS og sammenlignet med final histologi som guldstandard. Den poolede stadietildelings sensitivitet og specificitet inden for 95% konfidens-intervallet (KI) var: T1: 90% (95% KI: 66-98) og 98% (95% KI: 94-100); T2: 67% (95% KI: 50-80) og 96% (95% KI: 92-98); og T3/T4: 97% (95% KI: 88-99) og 83% (95% KI: 73-90) [17].

Til sammenligning har man i et stort britisk multicenterstudie fundet en sensitivitet på 87% (95% KI: 74-94) og en specificitet på 49% (95% KI: 33-65) ved identifikation af de avancerede coloncancer evalueret med CT og sammenlignet med final patologi [3]. I en metaanalyse baseret på CT-stadie vurderinger, fandt man en

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Den største fordel ved endoskopisk UL-skanning (EUS) i sammenligning med CT er, at tarmvæggens lag nemt kan skelnes fra hinanden.
- ▶ CT benyttes til stadietildeling af coloncancer og til selektion af de avancerede, men resektable cancere til neoadjuvant behandling samt af de tidlige cancere til minimalt invasive indgreb.
- ▶ Ved tvivl om, hvorvidt avanceret endoskopi vil være tilstrækkelig behandling til en tidlig cancer, eller hvor gennemvæksten af lamina muscularis propria ikke kan vurderes med CT, vil EUS være en god supplerende undersøgelse. Dette vil med stor sandsynlighed forbedre behandlingsvalget til gavn for patienterne.

pooled sensitivitet og specificitet for tumorinvasion i T3- + T4-coloncancer på 86% (95% KI: 78-92) og 78% (95% KI: 71-84) [18]. I ingen af metaanalyserne sondrede man mellem de tidlige og de avancerede coloncancer, hvilket skyldes, at de rapporterede beregninger baseredes på artikler, som var skrevet inden indførelsen af denne inddeling.

I litteraturen findes der kun et enkelt prospektivt studie med 35 patienter, hvor T-stadieinddeling af venstresidige coloncancer er foretaget med EUS og CT sammenlignet med final histologi. Her fandt man, at sensitiviteten og specificiteten af de tidlige cancere (T1 + T2 + T3 < 5 mm) var 90% (95% KI: 74-98) og 75% (95% KI: 19-99) med EUS og 96% (95% KI: 80-99) og 25% (95% KI: < 1-81) med CT [19]. Det er påvist, at EUS kan benyttes i alle segmenter af colon med problemfri fremføring af fremadkiggende ultralydendoskop til caecums bund [20].

MR-skanning, som gradvist er blevet den metode, man bruger til stadietinddeling af rectumcancer, er i få studier blevet forsøgt brugt til stadietinddeling af coloncancer, men med ringere resultater end ved brug af CT [21, 22]. Med MR-skanning af rectum kan man definere rectumvæggens lag, tumors gennemvækst af lamina muscularis propria og relativt nøjagtigt angive afstanden til den mesorektale fascie, som udgør det kirurgiske resektionsplan. Tilsvarende fordele er ikke beskrevet ved brug af MR-skanning i colon.

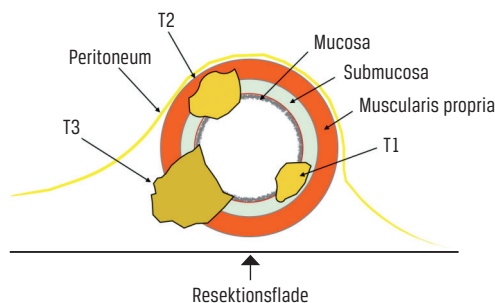
FORDELE OG ULEMPER VED DE FORSKELLIGE STADIEINDELINGSMETODER

CT af thorax, abdomen og bækken indgår som standardregime ved billeddiagnostisk vurdering af coloncancer. Canceren bedømmes ud fra tre standardiserede planer, som er orienteret aksialt, sagittalt og koronalt på patienten. Dette kan medføre skæve snit af svulsten og fejlvurderinger af stadiet. EUS's største fordel i sammenligning med CT er, at tarmvæggens lag nemt kan skelnes fra hinanden (Figur 2), og desuden udsættes patienten ikke for stråling. EUS er en dynamisk undersøgelse. Derfor er det bedst at vurdere billederne, mens undersøgelsen foregår, hvilket stiller store krav til ekspertisen i udførelsen af sådanne skanninger. Vurderingen af billederne skal foretages med transduceren vinkelret på tumoren, hvilket til tider kan være teknisk vanskeligt og give fejl i stadietvurderingen, og ligeledes kan stilkede tumorer og tumorer, som er beliggende tæt på fleksurerne, være svære at fastholde længe nok til, at tilstrækkeligt gode billeder kan opnås. Da colon, modsat rectum, er et mobilt organ, kan det være en del af forklaringen på, at EUS kun i lille omfang er blevet benyttet til lokal stadietinddeling i colon.

I brugen af både CT og EUS er der udfordringer, hvis der er inflammatoriske reaktioner omkring tumor, hvilket for begge billedmodaliteter er den hyppigste år-

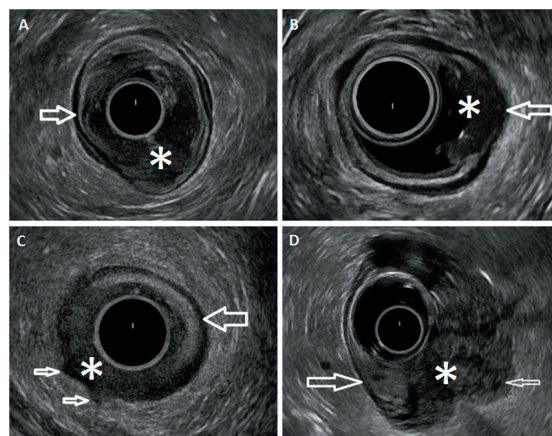
FIGUR 1

Skematisk illustration af T-stadierne 1-3. (Figuren er udlånt fra Danish Colorectal Cancer Group med tilladelse til publikation).



FIGUR 2

Coloncancer set med endoskopisk UL-skanning. Canceren er markeret med *. De store pile på hvert billede angiver lamina muscularis propria. A. T1. B. T2. C. T3 < 5 mm gennemvækst gennem lamina muscularis mucosa. De små pile angiver invasion i det perikoliske fedtvæv. D. T3 > 5 mm gennemvækst gennem lamina muscularis mucosa. Den lille pil angiver markeringerne for målingen af gennemvæksten. Serosa såvel som mucosa er hvide på endoskopisk UL-skanning.



sag til »overstaging«. Tumorinfiltration på cellulært niveau vil udelukkende kunne ses mikroskopisk og vil derfor føre til »understaging« med CT og EUS.

AVANCERET ENDOSKOPI OG LYMFENEKNUDEMETASTASER

Avancerede behandlingsteknikker inden for endoskopien såsom endoskopisk mucosaresektion og endoskopisk submucosadissektion benyttes til fjernelse af udvalgte tidlige cancere [1, 23]. Ligeledes er endoskopiske fuld vægtsresektioner, *endoscopic full thickness resections*, hvor canceren fjernes lokalt ved et kombineret endoskopisk og laparoskopisk indgreb, en avanceret og ny måde at udføre cancerresektion på [24, 25]. Det store dilemma, som er forbundet med lokal tumorfjer-

nelse, er risikoen for oversete lymfeknudemetastaser (N+-sygdom). Retfærdiggørelsen af brugen af ovenstående teknikker udfordres set i lyset af, at 12% af alle pT1-coloncancer, som blev opereret i Danmark i 2015, havde lymfeknudemetastaser på resektionstidspunktet [1]. Det er derfor implicit, at der skal udvikles metoder til optimering af den nodale præoperative diagnostik. N-stadieinddeling ved konventionelle billedmodaliteter er vanskelig og vil formentlig aldrig komme i nærheden af histologisk præcision. Med EUS beskrives tumornære lymfeknuder som potentielt maligne, hvis de er runde, hypoechoiske og > 5 mm – dog kan reaktive lymfeknuder have samme kendetegn [26]. Ved brug af CT støder man på tilsvarende problemer i sondringen mellem maligne og reaktive lymfeknuder [14]. Identifikationen af den nodale status ved begge billedmodaliteter er ikke optimal [17, 27]. Ved rectumcancer er totetrinsmetoder med minimalt invasiv lymfeknudeexcision kombineret med endoskopisk resektion af mesorectum posteriort blevet foreslået [28]. Tilsvarende dukker løsningsforslag op i coloncancersammenhæng. Således er bredden og arealet af cancerens invasion i submucosa en potentiel prædikator for lymfeknudespredning for pT1-coloncancer [29, 30]. Ved denne tilgang kunne en regelret colonresektion følge umiddelbart efter en lokal cancerexcision, hvis lokalresektatet har afsløret risiko for lymfeknudespredning.

STATUS INTERNATIONALT OG I DANMARK

I udlandet og i Danmark benyttes CT til stadietinddeling af coloncancer. Der er ikke fundet studier, hvor man har foreslået bedre alternativer til optimering af T-stadieinddeling. EUS er ifølge litteraturen kun sjældent blevet benyttet internationalt, og ikke tidligere i Danmark, til stadietinddeling af coloncancer. Som følge af en stigende identifikationsrate af de tidlige cancer i colon og sandsynligheden for, at neoadjuvant behandling i nærmeste fremtid bliver en realitet – også i coloncancerregi – er interessen for præcis vurdering af T-stadiet stigende. Det er nærliggende at foreslå EUS som et fornuftigt supplement til de CT'er, hvor radiologerne er i tvivl om stadiet, og hvor fejl vil være behæftet med behandlingsmæssige konsekvenser. Således vil især de CT-formodede T1- og T3-coloncancerne eller cancer, hvor stadiet ikke kan vurderes på CT-billederne, være kandidater til supplerende EUS. Formodentlig vil denne ekstra undersøgelse lette vurderingen ved valget af terapi i forbindelse med de tidlige cancer mht. lokal resektion versus standardresektion og i vurderingen af, om en patient med en avanceret cancer skønnes at være en egnet kandidat til neoadjuvant behandling.

SUMMARY

Marie Louise Malmstrøm, Trine Perner, Peter Vilmann & Ismail Gögenur:

Endoscopic ultrasonography in tumour staging of colonic cancer

Ugeskr Læger 2018;180:Vo6170461

Tumour staging of colonic cancer has become increasingly important due to advancements in minimally invasive surgical techniques and potential benefits of neoadjuvant treatments for advanced but operable tumours. Selection of patients for the latter is based on CT-scans although the staging quality of this image modality is widely debated. Endoscopic ultrasonography (EUS) has not routinely been used for staging colonic cancer. This article presents the current knowledge of EUS for T-staging of colonic cancers and discusses the rationale for its supplement to routine CT-scans in selected patients.

KORRESPONDANCE: Marie Louise Malmstrøm.
E-mail: malmstroem@gmail.com

ANTAGET: 22. november 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. april 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Dette arbejde er støttet af forskningsrådene på hospitalerne i Herlev og Køge, Agnes og Poul Friis Fond, Astrid Thaysens Legat, Axel Muusfeldts Fond, Dansk Medicinsk Selskab, Krista og Viggo Petersens Fond, Arvid Nilssons Fond, Harboefonden, Direktør Jacob Madsens og hustru Olga Madsens Fond, Direktør Svend Espersens Fond og Lykfeldts Legat.

LITTERATUR

1. Danish Colorectal Cancer Group. Retningslinjer, 2017. http://dcc.dk/retningslinjer/2017/2017_Tumorklassifikation_TNM.pdf (17. feb 2017).
2. Gross CP, Andersen MS, Krumholz HM et al. Relation between Medicare screening reimbursement and stage at diagnosis for older patients with colon cancer. *JAMA* 2006;296:2815-22.
3. Dighe S, Swift I, Magill L et al. Accuracy of radiological staging in identifying high-risk colon cancer patients suitable for neoadjuvant chemotherapy: a multicentre experience. *Colorectal Dis* 2012;14:438-44.
4. Wiegner A, Kunz M, Hussein M et al. Diagnostic value of preoperative CT scan to stratify colon cancer for neoadjuvant therapy. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:1067-73.
5. Nørgaard A, Dam C, Jakobsen A et al. Selection of colon cancer patients for neoadjuvant chemotherapy by preoperative CT scan. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:202-8.
6. Sjövall A, Blomqvist L, Egenvall M et al. Accuracy of preoperative T and N staging in colon cancer – a national population-based study. *Colorectal Dis* 2016;18:73-9.
7. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JBK et al. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009;16:254-65.
8. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML et al. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1255-65.
9. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1152-60.
10. Arredondo J, González I, Baixauli J et al. Tumor response assessment in locally advanced colon cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2014;5:104-11.
11. F0xTROT Protokol. www.birmingham.ac.uk/F0xTROT (15. maj 2017).
12. NeoCol Protokol, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01918527> (15. maj 2017).
13. Merkel S, Mansmann U, Siassi M et al. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:298-304.
14. Smith NJ, Bees N, Barbachano Y et al. Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:1030-6.
15. Huh JW, Jeong YY, Kim HR et al. Prognostic value of preoperative radiological staging assessed by computed tomography in patients with nonmetastatic colon cancer. *Ann Oncol* 2012;23:1198-206.
16. Cooper J, AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Lippincott Raven, 1997.
17. Malmstrøm ML, Saftoiu A, Vilmann P et al. Endoscopic ultrasound for staging of colonic cancer proximal to the rectum: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 2016;5:307-14.

18. Dighe S, Purkayastha S, Swift I et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2010;65:708-19.
19. Malmstrøm M, Gögenur I, Riis L et al. Endoscopic ultrasonography and computed tomography scanning for preoperative staging of colonic cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:813-20.
20. Kongkam P, Linlawan S, Aniwat S et al. Forward-viewing radial-array echoendoscope for staging of colon cancer beyond the rectum. *World J Gastroenterol* 2014;20:2681-7.
21. Rollvén E, Holm T, Glimelius B et al. Potentials of high resolution magnetic resonance imaging versus computed tomography for preoperative local staging of colon cancer. *Acta Radiol* 2013;54:722-30.
22. Dighe S, Blake H, Koh M-D et al. Accuracy of multidetector computed tomography in identifying poor prognostic factors in colonic cancer. *Br J Surg* 2010;97:1407-15.
23. Mukae M, Kobayashi K, Sada M et al. Diagnostic performance of EUS for evaluating the invasion depth of early colorectal cancers. *Gastrointest Endosc* 2015;81:682-90.
24. Mori H, Rahman A, Kobara H et al. Current Status of Exposed Endoscopic Full-Thickness Resection and Further Development of Non-Exposed Endoscopic Full-Thickness Resection. *Digestion* 2017;95:6-15.
25. Aslani N, Alkhamesi NA, Schlachta CM. Hybrid Laparoendoscopic Approaches to Endoscopically Unresectable Colon Polyps. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016;26:581-90.
26. Akbari RP, Wong WD. Endorectal ultrasound and the preoperative staging of rectal cancer. *Scand J Surg* 2003;92:25-33.
27. Dighe S, Swift I, Brown G. CT staging of colon cancer. *Clin Radiol* 2008;63:1372-9.
28. Tarantino I, Hetzer FH, Warschkow R et al. Local excision and endoscopic posterior mesorectal resection versus low anterior resection in T1 rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95:375-80.
29. Toh E-W, Brown P, Morris E et al. Area of submucosal invasion and width of invasion predicts lymph node metastasis in pT1 colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 2015;58:393-400.
30. Brown PJ, Toh E-W, Smith KJE et al. New insights into the lymphovascular microanatomy of the colon and the risk of metastases in pT1 colorectal cancer obtained with quantitative methods and three-dimensional digital reconstruction. *Histopathology* 2015;67:167-75.