

Tekniskt utmanande polypresektionsteknik (ESD) för avancerade kolorektala polyper studerad och implementerad på SUS Malmö

I höstas försvarade Carl-Fredrik Rönnow, kirurg på SUS Malmö, sin avhandling om endoskopisk submukosadissektion i västvärlden, vid Lunds Universitet. I fyra delarbeten studerades implementering av ESD för benigna och maligna kolorektala polyper, inlärningskurva, preoperativ diagnostik med biopsier samt riskfaktorer för lymfkörtelmetastasering vid tidig kolorektal cancer (T1). Handledare var Henrik Thorlacius, Ervin Toth och Bengt Jeppsson. Opponent var Professor Naohisa Yahagi, Keio University, Tokyo.

Bakgrund

Kolorektalcancer är den tredje vanligaste maligna sjukdomen i Sverige och den andra vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken i världen. Det är välkänt att polyper i tjock- och ändtarm är förstadium till cancer, och endoskopisk polypektomi har därför visats reducera både cancer-relaterad morbiditet och mortalitet. Risken för att en polyp skall innehålla cancer ökar med ökande polypstorlek. Även polypens växtsätt har visats spela in på cancerrisken och platta polyper har högre risk för cancer än stjälkade polyper. Behandling av kolorektalcancer är i första hand kirurgi men vid tidig cancer kan endoskopisk resektion vara tillräcklig, förutsatt att polypen är borttagen en bloc (i en bit) och inte fragmenterad. Vinsterna med endoskopisk behandling jämfört med kirurgi är stora för patienten och innefattar minskad morbiditet, mortalitet samt bevarad tarm-kontinuitet. Stora och platta polyper är dock svåra att ta bort i en bit med konventionell polypektomiteknik och kirurgisk resektion har länge varit det enda alternativet för dessa polyper. Detta ändrades på 1990-talet när man i Japan utvecklade endoskopisk submukosadissektion (ESD), initialt framtagen för polyper i

matstrupe och magsäck. Tekniken innebär att hela polypen, oavsett storlek, skärs bort i en bit från underliggande tunna muskellager, med en elektrisk nål-kniv (Figur 1). ESD fick snabbt spridning i Japan och andra asiatiska länder och på 2000-talet började man även använda ESD som behandling för kolorektala polyper (Figur 2). Spridningen av ESD till västvärlden har dock varit begränsad. ESD är nämligen tekniskt utmanande och innebär risk för tarmperforation vilket är en allvarlig komplikation som kan kräva akutkirurgi. I tillägg har ESD en lång inlärningskurva och avsaknaden av västerländska ESD-experter som kan lära ut tekniken, har ytterligare bromsat införandet av ESD i västvärlden.

Avhandlingens övergripande syfte

Målet med denna avhandling var att studera implementeringen av kolorektal ESD på endoskopienheten, Skånes Universitetssjukhus Malmö. Sekundära mål var att undersöka om biopsier är lämpliga i utredningen av polyper som remitteras för endoskopi samt utreda vilka faktorer som påverkar risken för lymfkörtelmetastasering vid tidig kolorektalcancer.

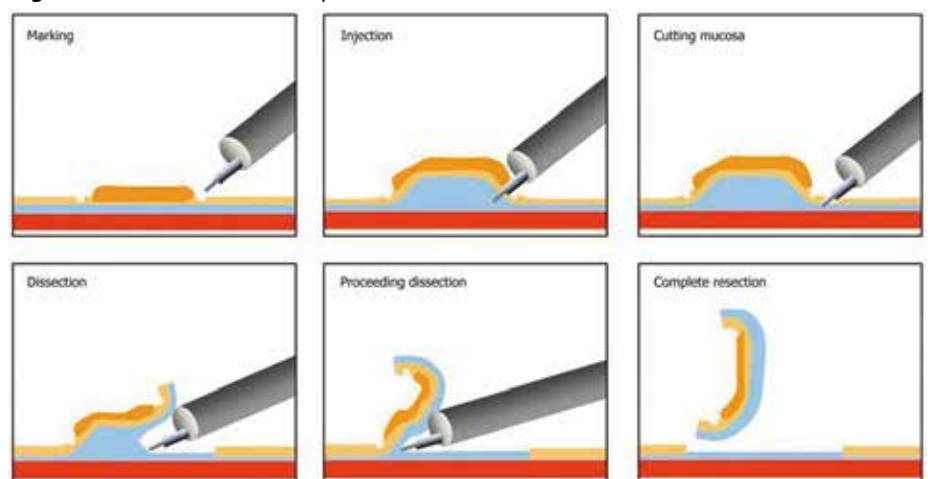
Metoder

Delarbete I-III är retrospektiva registerstudier där vi granskat alla patienter som genomgått ESD för benigna (n=301) respektive maligna polyper (n=29) samt alla endoskopiska resektioner där man tagit biopsier som led i utredning innan polypektomi (n=485). Delarbete IV är en retrospektiv studie utförd på prospektivt insamlade data från det svenska kolorektalcancer registret, innefattande patienter som opererats för tidig kolorektalcancer (T1) i Sverige (n=1439).

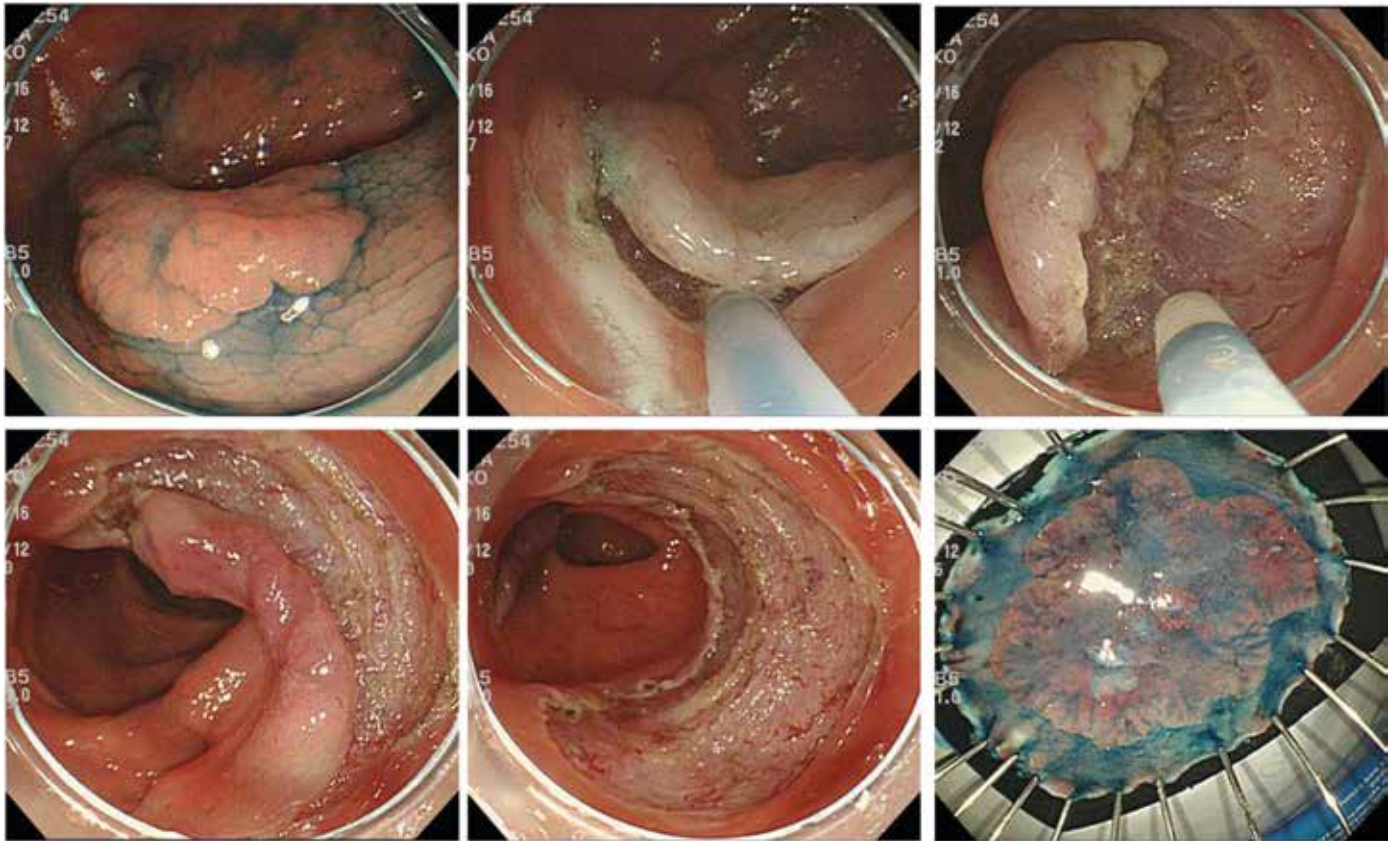
Delarbete I

I denna retrospektiva studie inkluderandes 301 konsekutiva ESD fall har vi studerat utfall samt inlärningskurva för ESD vid benigna polyper. Vi fann att en bloc och R0 resektion uppnåddes i 80 % (241/301) respektive 69 % (207/301) av fallen. Både en bloc och R0 resektion förbättrades över tid och vid sista studieperioden nåddes 98 % (60/61) en bloc och 80 % (49/61) R0 resektion. Komplikationer uppstod i totalt 8 % (24/301) av ESD fallen, majoriteten (18/24) var lindriga och kunde behandlas konservativt. Samtliga sex patienter (2%)

Figur 1. Illustration av endoskopisk submukosadissektion (ESD)



Figur 2. Exempel på endoskopisk submukosadissektion (ESD) av stor flack rektalpolyp.



som krävde akutkirurgi hade polyper i höger kolon.

Sammanfattningsvis har vi i delarbete I visat att kolorektal ESD kan implementeras i västvärlden, med resultat i paritet med japanska expert centra. ESD har en lång inlärningskurva och polyper i höger kolon är tekniskt utmanade och innebär större risk för komplikationer.

Delarbete II

I delarbete II granskade vi 29 patienter med maligna kolorektala polyper som genomgått ESD. Cancerdiagnosen var inte ställd innan ESD i 26 av de 29 fallen, trots att biopsier hade tagits i 27 av fallen. Vi fann att en bloc och R0 uppnåddes i 83 % (24/29) respektive 69 % (20/29) av fallen, vilket är i paritet med de benigna polyperna inkluderade i delarbete I. Vi fann att 38 % (11/29) av ESD fallen var kurativa enligt rådande europeiska riktlinjer. Anledningen till icke kurativ resektion var djupväxt (14/18), lymfovaskulär invasion (2/18) och icke radikal resektionsmarginal (2/18). Trots att 62 % (18/29) av ESD fallen var icke kurativa var ESD slutgiltig behandling i 76 % av samtliga fall med maligna kolorektala polyper

och kirurgi kunde således undvikas för dessa patienter. Våra fynd talar således för att även T1 cancer i selekterade fall kan behandlas på ett effektivt och säkert sätt med kolorektal ESD.

Delarbete III

Biopsier används ofta för att diagnostisera kolorektala polyper, men deras tillförlitlighet är dåligt studerad. Det är dessutom välkänt att biopsier kan ge fibros i submukosan vilket kan försvåra framtida försök till endoskopisk resektion. I delarbete III studerade vi samtliga patienter som genomgått biopsier av kolorektala polyper innan avancerad polypektomi (EMR, U-EMR, ESD) på SUS Malmö. Vi fann att biopsier gav fel histologisk diagnos i 39 % (189/485) av de undersökta fallen. Polypstorlek hade signifikant påverkan på biopsiernas tillförlitlighet och stora polyppers maligna potential undervärderades i större utsträckning jämfört med små. Våra fynd ifrågasätter biopsiers roll i rutinutredning av kolorektala polyper där endoskopisk behandling är möjlig. Vi avråder därför från att ta biopsier på kolorektala lesioner där man avser att utföra endoskopisk resektion.

Delarbete IV

Risken för lymfkörtelmetastasering vid tidig kolorektalcancer är avgörande för om endoskopisk behandling är tillräcklig eller om kompletterande kirurgi skall rekommenderas. För närvarande bedöms denna risk framförallt genom att bedöma hur djupt cancer växer i det submukosala skiktet (Sm 1–3). I delarbete IV fann vi att djupet av cancerinväxt endast är en beroende riskfaktor och borde således inte ensamt vara utslagsgivande för ev. kompletterande kirurgi. Den dominerande riskfaktorn i vårt material var lymfovaskulär invasion som medförde 40 % risk för lymfkörtelmetastasering, oavsett närvaro av övriga riskfaktorer. Vi fann även att risken för lymfkörtelmetastasering var dubbelt så stor för patienten yngre än 60 år, jämfört med patienter äldre än 60 år. Enligt våra resultat löper patienter äldre än 60 år med avsaknad av; lymfovaskulär invasion, perineural invasion samt mucinös proliferation, 6 % risk för lymfkörtelmetastasering, vilket definierar vår lågriskgrupp. Våra resultat går delvis emot rådande riktlinjer och förhoppningen är att delarbete IV kommer bidra till framtida behandlingsriktlinjer av patienter

med T1 kolorektalcancer som genomgått lokal excision.

Avhandlingen visar att ESD är en effektiv och säker metod för att ta bort avancerande polyper och tidig cancer i kolon och rektum. Förutsättningen är att implementering sker på ett genomtänkt och strukturerat sätt med rätt patientselektion i fokus. Sammantaget ger denna avhandling värdefull information om utredning, behandling och hantering av avancerade kolorektala polyper och tidig kolorektalcancer. Det är värt att nämna att patienter med stora och avancerade polyper samt tidig cancer kommer med största sannolikhet att öka i takt med implementeringen av nationell kolorektalcancer screening i Sverige.

Carl-Fredrik Rönnow
kirurg, SUS Malmö

Delarbeten:

- I. Rönnow CF, Uedo N, Toth E, Thorlacius H. Endoscopic submucosal dissection of 301 large colorectal neoplasias: outcome and learning curve from a specialized center in Europe. *Endoscopy International Open*. 2018;6(11):E1340-E1348.
- II. Rönnow CF, Elebro J, Toth E, Thorlacius H. Endoscopic submucosal dissection of malignant non-pedunculated colorectal lesions. *Endoscopy International Open*. 2018;6(8):E961-E968.
- III. Rönnow CF, Uedo N, Stenfors I, Toth E, Thorlacius H. Forceps biopsies are not reliable in the work-up of large colorectal lesions referred for endoscopic resection: should they be abandoned? *Biopsy reliability in colorectal polyps. Diseases of the Colon and Rectum*. 2019;62(9):1063-1070.
- IV. Rönnow CF, Arthursson V, Toth E, Krarup PM, Syk I, Thorlacius H. Lymphovascular infiltration in T1 colorectal cancer – an independent and strong risk factor for lymph node metastases superseding submucosal invasion. (Manuscript).