

Lokale tilbakefall etter behandling for endetarmskreft: er det forskjell på Partiell Mesorektal Eksisjon (PME) og Total Mesorektal Eksisjon (TME)?

Thea Lindås Theodorsen

MED 3950 5.-årsoppgave, profesjonsstudium medisin ved Det
Helsevitenskapelige Fakultet, UiT Norges arktiske universitet,
Tromsø, juni 2016



Veiledere: Stig Norderval (overlege, dr.med, 1. Amanuensis II), Sonja
Eriksson Steigen (overlege dr.med, Professor II), Rolv Ole Lindsetmo
(avd.overlege, professor II)

FORORD

Denne masteroppgaven er en retrospektiv kvalitetsstudie. I studien sammenliknes to operasjonsmetoder, henholdsvis total mesorektal eksisjon (TME) og partiell mesorektal eksisjon (PME), med hensyn på forekomst av lokalt tilbakefall av endetarmskreft etter operativ behandling med kurativt siktemål. Gjeldende periode er 2007-2011 og inkluderer pasienter behandlet ved Gastrokirurgisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Andre perioperative variabler sammenliknes også, blant annet forbehandling, anastomoselekkasje, mortalitet og overlevelse.

Bakgrunnen for studien er at det de siste årene er publisert resultater fra både Sverige og Danmark som viser uventet høy forekomst av lokalt tilbakefall etter PME. Derimot har pasienter med høy endetarmskreft som blir operert med TME lav tilbakefallsrate. Ved UNN er raten av lokale tilbakefall på om lag 3 % etter kurativ operativ behandling av endetarmskreft, men man har ikke sett om den er forskjellige med tanke på TME og PME.

Takk til veilederne for uvurderlig hjelp i løpet av hele arbeidsprosessen, fra før datainnsamlingen startet, gjennom arbeidet med datainnsamling og skriving, og til ferdigstilling av oppgaven. Alle tre veiledere har hjulpet til med å lage parametere til registrering. Stig Norderval har hjulpet til med tolkning av journaldokumenter for riktig dataregistrering samt hjulpet til med statistiske analyser og tekstgjennomgang, særlig av det kirurgiske aspektet ved oppgaven. Sonja Steigen har hjulpet til med tilrettelegging og tolkning av patologiske parametere, hun har gitt opplæring i SPSS, hjulpet til med statistiske analyser samt hjulpet til med tekstgjennomgang av det patologiske aspektet ved oppgaven. Rolv-Ole Lindsetmo har vært behjelpelig med REK-søknad, å få tilgang til pasienter utenfor DIPS ved UNN og tekstgjennomgang, særlig av det kirurgiske aspektet ved oppgaven.

.....
Sign. juni 2016,

Thea Lindås Theodorsen

Innholdsfortegnelse

Introduksjon	1
<i>Epidemiologi</i>	1
<i>Etiologi</i>	2
<i>Anatomi</i>	3
<i>Histopatologi</i>	4
<i>Kirurgi</i>	4
Mesorektal eksisjon- teknikk	5
Mesorektal eksisjon- konsekvenser	6
<i>Klinikk</i>	7
Diagnostikk og utredning	7
Behandling	8
Oppfølging	9
<i>Patologisk vurdering av endetarmsresektat</i>	9
Patologiske parametere	9
<i>Lokalt tilbakefall etter PME</i>	10
<i>Begrunnelse for problemstilling</i>	11
Materiale og metode	12
<i>Datamaterialet</i>	12
<i>Arbeidsprosessen</i>	12
<i>Statistiske analyser</i>	14
Resultat	14
<i>Preoperativt</i>	15
<i>Operativt</i>	15
<i>Patologiske parametere</i>	15
<i>Postoperativt</i>	18
Diskusjon	20
<i>Patologiske og kliniske forhold</i>	20
<i>Postoperative forhold</i>	21
<i>Studien og litteratur</i>	21
<i>Begrensninger</i>	23
Konklusjon	23
Tabeller	24
<i>Tabell 1: Deskriptive parametere i forhold til type inngrep</i>	24
<i>Tabell 2: Kliniske parametere i forhold til type inngrep</i>	24
<i>Tabell 3: Lymfeknutestatus i forhold til type inngrep</i>	25
<i>Tabell 4: Patologiske parametere i forhold til type inngrep</i>	25
<i>Tabell 5: Postoperative parametere i forhold til type inngrep</i>	26
Referanseliste	27
Vedlegg	31
<i>Vedlegg 1: Definisjon av TNM 6</i>	31
<i>Vedlegg 2: Definisjon av histologisk gradering og typing</i>	32

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Endetarmskreft er en av de hyppigste forekommende kreftformer blant menn og kvinner i Norge. Behandling og utredning er endret vesentlig de siste 20 år. Relativ overlevelse har forbedret seg jevnt fra 1970-tallet, med generell fem års overlevelse i perioden 1975-1979 på 36,6 % og med en økning til 66,2 % i perioden 2010-2014. Endetarmskreft behandles i dag primært kirurgisk med total mesorektal eksisjon (TME) der primærtumor og mesorektum i sin helhet fjernes. Kreft i øvre del av endetarmen kan behandles med partiell mesorektal eksisjon (PME). Man må da ha 5 cm fri distal reseksjonsmargin i mesorektum, og mesorektum skal også være vinkelrett satt av på lengdeaksen av endetarmsrøret. TME har fordeler som fjerning av eventuelle spredningsveier, men gir en høyere forekomst av anastomoselekkasje, nesten alle pasienter trenger midlertidig avlastende ileostomi og en høyere andel blir plaget med LARS (low anterior resection bowel syndrome) enn hvis operert med PME. Det er nylig publisert materiale fra både Sverige og Danmark som viser uventet høy forekomst av lokalt tilbakefall etter PME. Derimot har pasienter med kreft i øvre del av endetarmen og som blir operert med TME, lav tilbakefallsrate. Ved UNN har man om lag 3 % lokal tilbakefallsrate totalt for pasienter operert med kurativt siktemål for endetarmskreft, uten å ta hensyn til om pasientene har blitt operert med TME eller PME.

Formål: Retrospektiv journalgjennomgang for vurdering av operativ behandling (TME og PME) av endetarmskreft.

Metode: Perioperative kliniske og patologiske data er hentet ut fra journalsystemet DIPS og patologiesystemet Sympathy vedrørende hvert enkelt kasus operert for endetarmskreft med TME eller PME med kurativt siktemål i perioden 2007-2011. Registrerte data er aidentifisert og lagt inn i statistikkprogrammet SPSS der en sammenligning og vurdering av TME og PME er gjort.

Resultat: 138 pasienter er inkludert i studien. Signifikant flere operert med TME enn med PME fikk preoperativ strålebehandling ($p=0,001$). Det er en signifikant forskjell i gjennomsnittlig avstand fra tumor til sirkumferent reseksjonsflate målt av patolog ($pCRM$) for TME- og PME-opererte ($p<0,001$). Det er ingen signifikant forskjell i antall metakrone

metastaser for pasienter operert med TME og PME ($p= 0,982$). To pasienter blant de operert med TME har fått påvist lokalt tilbakefall, mot ingen blant PME-opererte ($p= 0,338$). Det er ingen forskjell i tre ($p=0,653$) og fem ($p=0,901$) års overlevelse blant pasienter i TME- og PME-gruppen.

Konklusjon: Det er ikke forskjell i overlevelse eller forekomst av lokale tilbakefall for pasienter operert ved UNN for endetarmskreft med kurativt siktemål, med enten total eller partiell mesorektal eksisjon.

Introduksjon

Epidemiologi

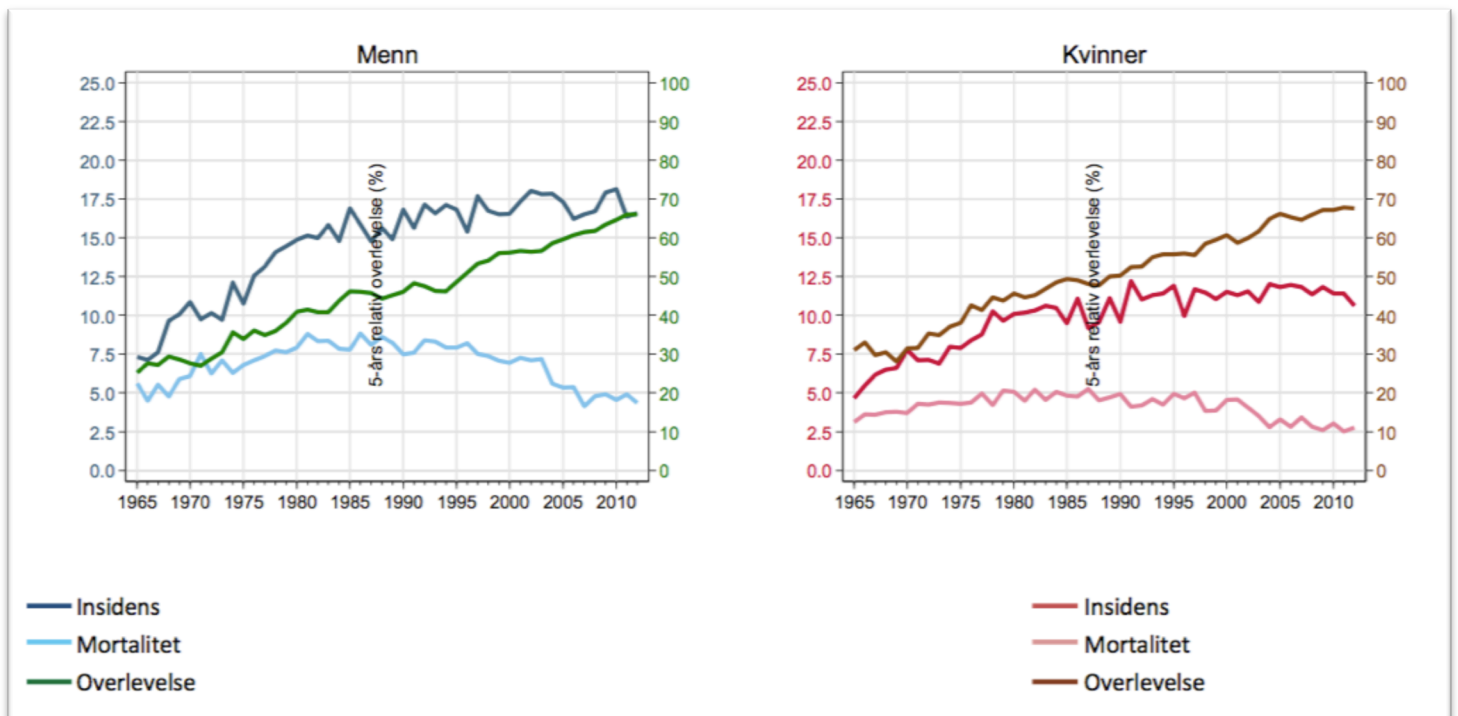
Endetarmskreft registreres i Colorectalkreftregisteret som er et register under Kreftregisteret. Colorectal cancer (CRC) er en samlebetegnelse på kreft i tykktarm (colon), overgangen mellom sigmoid (nedre del av tykktarmen) og rektum (endetarmen) (rektosigmoid cancer) og endetarmskreft. CRC er en av de hyppigst forekommende kreftformer blant menn og kvinner i Norge (1). Adenokarsinomer er den desidert vanligste kreftformen (2). I perioden 2010-2014, utgjorde endetarmskreft og kreft i overgangen mellom sigmoid og endetarmen 4-5 % av totale krefttilfeller for henholdsvis kvinner og menn i alle aldre. Aldersspesifikke rater og tilhørende ratio mellom menn og kvinner (M:F ratio) presenteres i *Cancer in Norway*, og man ser at i tidsperiodene 1980-1984 og 2010-2014 er ratioen stabilt på 1,6. I perioden 1970-1974 var gjennomsnittlig antall nye tilfeller endetarmskreft og kreft i overgangen mellom sigmoid og endetarmen 308/100 000. For perioden 2010-2014 var gjennomsnittlig antall av nye tilfeller steget til 670/100 000 (1). Se figur 1 (3).

Tykk- og endetarmskreft har vist høyere forekomst i industrialiserte land og var totalt for begge kjønn tredje hyppigste forekommende kreftform i verden i 2012 (4). Sammenlignet med Sverige og Danmark hadde norske kvinner og menn i 2013 høyest aldersjusterte rate for tykk- og endetarmskreft (5).

Flere er i live fem år etter å ha blitt diagnostisert med endetarmskreft enn tidligere. Dette kan en se på trenden i relativ overlevelse. Økningen i relativ overlevelse fra 1960 til i dag har gått fra under 30 % til 66 %. Mortalitetsraten viser at færre dør av endetarmskreft i dag enn tidligere. Dette gjelder for alle aldersgrupper og begge kjønn (1).

Ved diagnosetidspunktet har 20 % fått påvist fjernmetastaser (6, 7). I perioden 1996-1998 fikk 24 % påvist metakrone metastaser (metastaser påvist fra 7 måneder senere i forløpet enn primærkreften), i perioden 2011-2013 var andelen 21 % (8).

Andel med lokalt tilbakefall to år etter operativ behandling med kurativ hensikt er 10 % i følge en dansk doktorgradsavhandling (7). I Norge er lokalt tilbakefallsrate ved fem år for pasienter med endetarmskreft og operativt behandlet for primærsvulst redusert fra 12,9 % i perioden 1996-1998 til 5,7 % i perioden 2011-2013 (8).



Figur 1 viser insidens, mortalitet og overlevelse for kreft i sigmoid og endetarm, hentet fra *Cancer in Norway 2014*.

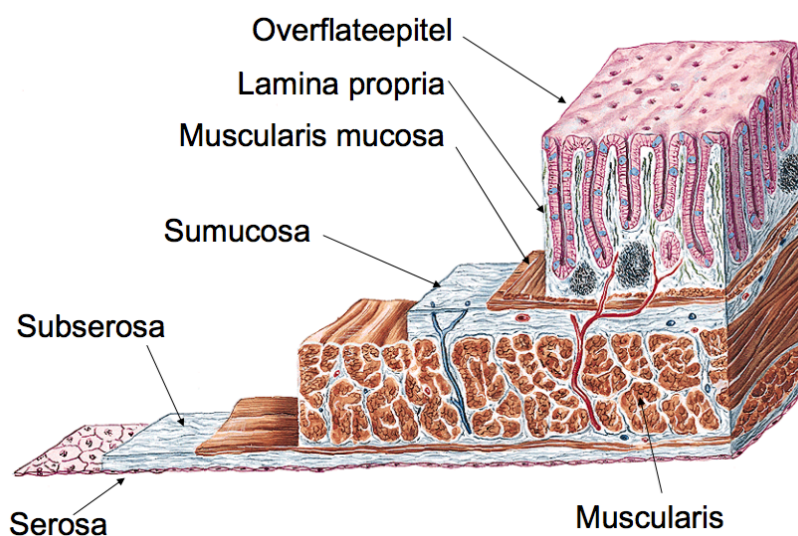
Etiologi

Risikofaktorer for endetarmskreft er blant annet røyking, fysisk inaktivitet, rødt kjøtt, prosessert mat, overforbruk av alkohol, overvekt og fedme (9). Både genetiske og epigenetiske faktorer (endringer som ikke skyldes forandringer i selve DNA-sekvensen, for eksempel metylering) spiller en rolle i utviklingen fra normal tarmslimhinne til infiltrerende tumor (2, 10).

Anatomi

Endetarmen defineres som den delen av tarmen som målt på stivt skop strekker seg fra endetarmsåpningen, *anal verge*, og 15 cm opp (6). Analkanalen er de 3-5 første cm målt fra endetarmsåpningen og oppover, noe kortere hos kvinner enn hos menn (11). Innsiden av tarmen består av tre lag som til sammen utgjør slimhinnen, *mucosa*. Sjiktet under slimhinnen benevnes *submucosa* og består videre av bindevev, lymfe- og blodkar samt nerver. Ytre del av tarmveggen i endetarmen består av et eksternt muskellag med muskelfibre som er indre sirkulære og ytre langsgående med tarmrøret og som sammen utgjør *muscularis propria* (12, 13). Se figur 2 (14). Bekkenbunnsmuskulaturen har en viktig funksjon i forbindelse med kontinens. To sett med ringmuskulatur (sfinktermuskulatur) ligger i et indre og et ytre lag rundt analkanalen (15). *M. Levator ani* er en del av sfinktermuskulaturen og består blant annet av *m.puborectalis*, også kalt puborektalslyngen. *M.puborectalis* er den viktigste muskelen for å forhindre fekal inkontinens (13).

Bukhinnen danner en omslagsfold som ligger på nivå 10 cm over endetarmsåpningen (11). *Mesorektum* er fettholdig og bekledd med en mesorektal fascie. Denne såkalte fettputen forsyner endetarmen med til- og fraførende blodkar, nerver, lymfekar og lymfeknuter (12). Mesorektum er mindre i volum distalt, og dermed er ikke nedre del av endetarmsrøret omgitt av like mye fettvev som proksimale del (16). Endetarmens blodforsyning, venøse drenering og lymfedrenering skjer på tre nivåer; øvre, midtre og nedre endetarmsavsnitt (17, 18).



Figur 2 illustrerer tarmslimhinnens lag. Illustrasjonen er hentet fra Sobotta.

Histopatologi

Adenomer er hyppig forekommende neoplastiske polypper i kolon og endetarmen med et potensial for utvikling til kreft. Rektale adenomers størrelse kan være opp til 10 cm i diameter. De kan ha ulik morfologisk arkitektur; tubulær, tubovilløs eller villøs samt være stilket eller flate (serrated) mot underlaget. Karakteristisk for adenomer histologisk sett er epitelial dysplasi, det vil si en manglende arkitektonisk uniformitet blant cellene. De deles inn i lavgradig og høygradig intraepitelial neoplasi. Viktigste prediktive faktor for malignitet i en polypp er dens størrelse (2). Ved utvikling av kreft får man dannet adenokarsinomer som generelt graderes til høyt, middels og lavt differensierte. De høyt differensierte likner på det opprinnelige kjertelepitelet, mens de lavt differensierte kan være vanskelige å se at det stammer fra et kjertelepitel. Det finnes varianter av adenokarsinomer som klassifiseres direkte som lavt differensierte; mucinøst adenokarsinom og signetringcellekarsinom. Det finnes også andre, sjeldent forekommende varianter som kommenteres spesielt i hvert enkelt tilfelle (19, 20). Det er av prognostisk betydning å gradere en tumor, da tumorer med lav differensieringsgrad er forbundet med lymfeknutemetastaser og spredning via vener og lymfe samt kortere overlevelse (21).

Alle krefttilfeller vurderes med tanke på tumors dybdevekst (T), metastaser eller ikke til lymfeknuter (N), og fjernmetastaser (M) (22). Dette kan gjøres ut fra kliniske forhold (klinisk undersøkelse, billeddiagnostikk) og angis med et prefiks "c". Etter undersøkelse av et operasjonspreparat ved en patologisk avdeling vil man angi TNM-klassifiseringen med prefiks "p" (se vedlegg 1 (23)). Ut fra dette kan man angi en stadiendeling av tumors utbredelse etter gjeldende retningslinjer (se vedlegg 2 (6)).

Kirurgi

Operativ behandling med kurativt siktemål går ut på radikal endetamsreseksjon (R0-reseksjon), det vil si frie reseksjonsrender i alle eksisjonsplan (6, 7). På den måten vil man sikre seg at all tumorvev er fjernet samt eventuelle spredningsveier. Kreft i nedre del av endetarmen har høyere risiko for lokalt tilbakefall (16). Operasjonsmetoden "lav fremre reseksjon" er sfinktersparende, og benyttes når nedre begrensning av tumor er mer enn 2 cm fra linea dentata. Inngrepet inndeles i to, avhengig av den mesorektale eksisjonen: total mesorektal eksisjon (TME) og partiell mesorektal eksisjon (PME).

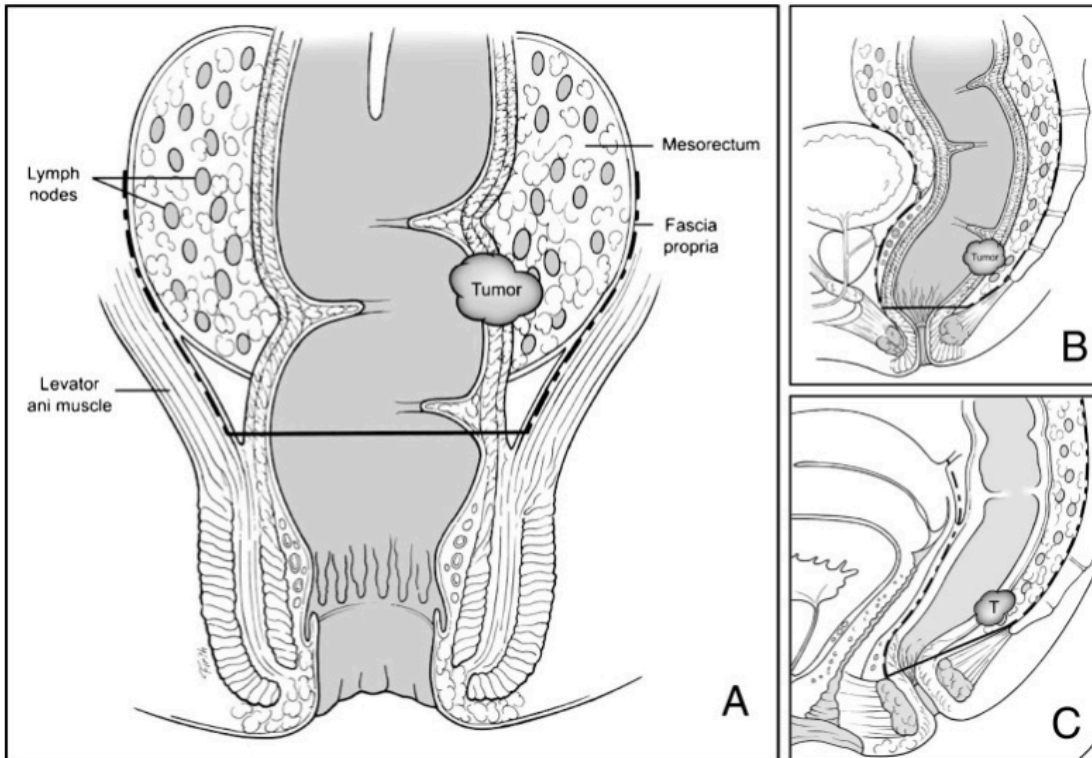
Mesorektal eksisjon- teknikk

Kirurgisk teknisk består operasjonsmetoden TME i å dissekere langs det anatomiske sjiktet ved den mesorektale fascie ("*the Holy plane*") ned til bekkenbunnen, slik at primærtumor og fettputen med tilhørende blod- og lymfekar fjernes helt (se figur 2). Planet er avaskulært, og metoden tilstreber å være nervesparende (6, 10, 24). Ved TME og behov for anastomose er distale margin (avstand fra tumors nedre kant til avsetning på tarmrøret) på 1 cm akseptert hos pasienter som har fått strålebehandling, mens 2 cm distal margin i mucosa tilstrebe på ikke-bestrålte (6, 10). Avlastende stomi er en del av den operative behandlingen ved lave anastomosenivå samt ved risikofaktorer som overvekt, røyk og alkoholmisbruk (7). Se figur 3 (25).

Er tumor lokalisert til øvre del av endetarmen, det vil si tumors nedre kant er på nivå 10 cm- 15 cm over analåpningen, kan det utføres en partiell mesorektal eksisjon (PME). Eksisjon skal da være satt av vinkelrett på endetarmsrøret med 5 cm fri reseksjonsmargin til tumor (6, 7). Denne marginen brukes fordi mesorektum kan inneholde metastatiske lymfeknuter opptil 5 cm distalt for nedre tumorkant. Siden det er svært tynt ellet manglende mesorektum rundt endetarmsrøret distalt, godtas det kortere distal reseksjonsmargin ved TME enn ved PME.

Ved Hartmans prosedyre gjøres reseksjon uten å legge anastomose. Det anlegges da permanent colostomi (utlagt tykktarm). Faktorer som taler for denne operasjonsmetoden er gevinst i kortere operasjonstid, lokale forhold i bekkenet som vanskeliggjør anastomosering eller for eksempel strålebehandling kombinert med andre alvorlig komorbiditet som medfører at pasienten ikke vil tåle reoperasjon for anastomoselekkasje (6).

I senere tid har laparoskopi (kikhullsoperasjon) som primær teknikk blitt vanligere, og det vises i en dansk doktoravhandling (7) til positive utfall onkologisk og funksjonelt sett. Teknikken vurderes fortsatt opp mot åpen kirurgi (laparotomi), da begge synes å være like bra onkologisk, men med mindre komplikasjoner som sårinfeksjon og bukveggsbrokk for laparoskopi (26, 27). Det er fortsatt tilfeller der det velges laparotomi foran laparoskopi samt der det konverteres fra laparoskopi til laparotomi.



Figur 3 illustrerer endetarmen og reseksjonsplan ved TME.

Mesorektal eksisjon- konsekvenser

Heald et al publiserte i 1982 (24) at mesorektum har en betydelig rolle som spredningsvei for endetarmskreft og dermed er en total eksisjon av mesorektum ansett som gullstandarden av operativ behandling. Studier beskrevet senere i oppgaven presenterer TME som primære operative behandling foran PME. Dette grunnet gode overlevelsesrater og prognoser for lokalt tilbakefall, selv uten preoperativ kjemoradiobehandling.

For tilfeller med anastomose er anastomoselekkasje en fryktet komplikasjon. Anastomoser lagt distalt har høyere risiko for anastomoselekkasje enn høyere lagt anastomoser (28). Dårlig vaskularisering ved lave anastomoser kan være en forklaring (24). Bruk av NSAIDs postoperativt tilskrives også økt risiko for anastomoselekkasje (29).

Når det gjelder det funksjonelle utfallet etter sfinktersparende kirurgi, har partiell eksisjon av mesorektum vist seg mer gunstig enn total mesorektal eksisjon. Et eksempel er *low anterior resection syndrome*, LARS, bestående av symptomer som urgency, flatusinkontinens,

hyppigere avføring og forstoppelse. Emmertsen og Laurberg presenterer i en publikasjon (30) høy prevalens av *major low anterior resection syndrome* etter 3 og 12 måneder. Pasienter operert med PME utgjør henholdsvis 34 % og 27 %, pasienter operert med TME utgjør henholdsvis 70,3 % og 56,3 %. I samme artikkel angis det en sterk assosiasjon mellom tarmfunksjon postoperativt og livskvalitet.

Klinikk

Diagnostikk og utredning

Symptomer fra endetarmskreft kan være endring i avføringsmønster, kramper eller magesmerter, friskt blod i avføring og vekttap (2, 6). Fjernmetastaser vil også kunne gi symptomer fra respektive organer (6). Kreft i endetarmen gir sjelden forstoppelsessymptomer (31). Den prediktive verdien av symptomer er høyere særlig for eldre menn (> 60 år), og lavere for yngre, men og for kvinner generelt (32). 1 av 4 pasienter tester negativt for blod i avføring på tross av symptomer fra en tykk- eller endetarmskreft (6). CEA (carcino-embryonalt antigen) er en tumormarkør, og benyttes i oppfølging som mål på behandling og deteksjon av tilbakefall eller metastasering (6). Ved endetarmskreft er eventuelle lymfeknuter i lyskene og på halsen viktige å avdekke. Også grundig mageundersøkelse der lever og nedre kvadranter av magen palperes er viktig med tanke på en eventuell kjennbar tumor. Rektal eksplorasjon suppleres med ano-rektoskopi med biopsi. For å få tilnærmet nøyaktige målinger skal angivelse av tumors lokalisasjon måles på stivt skop. Tumors lokalisasjon i endetarmen skal angis som avstanden i cm fra tumors nedre begrensning til endetarmsåpningen (6, 31). Denne avstanden er avgjørende for om det er mulig å gjøre sfinkterbevarende kirurgi.

For å bedømme lokale og regionale tumor- og lymfeknuteforhold er MR endetarm/bekken den viktigste billedundersøkelsen. MR kan gi svar på tumors avstand til den mesorektale fascie, avstand fra tumors nedre kant til puborektalslyngen, vurdering av eventuell ekstramural tumordybde og ekstramural veneinnvekst og om tumor har mucinøst utseende (6). MR kan også fungere som veiledende kirurgisk teknisk sett. Vurdering av fjernmetastaser i den preoperative fasen gjøres med CT. Fokuset er da på de vanligste predileksjonsstedene; intraabdominale lymfeknuter, lever og lunge. CT har høy deteksjonsevne for fjernmetastaser

(33). CT og MR spiller derfor sammen en viktig rolle i klinisk stadieinndeling, planlegging av behandlingsstrategi samt i oppfølgingen for hver pasient.

Behandling

Behandlingen av endetarmskreft med muligheter til å lage en individuell strategi for den enkelte pasient har utviklet seg gradvis de siste årene. Dette skyldes integrering av MR og rektal ultralyd som muliggjør god lokal- og regional stadieinndeling, nyutviklede operasjonsmetoder for lokal behandling samt neoadjuvant (preoperativ) behandling (34).

Bekkenets anatomi kan vanskeliggjøre en sikker nok margin ved operativ behandling alene (10). Neoadjuvant strålebehandling har som hensikt å minske tumors størrelse før operativ reseksjon og dermed redusere risikoen for lokalt tilbakefall. Dette gjør det lettere for kirurgen å oppnå en stor nok reseksjonsmargin. Meta-analyser og randomiserte studier har vist en reduksjon i forekomst av lokalt tilbakefall på minst 50 % ved preoperative radioterapi og i moderat grad der operasjonsmetoden er TME. Det er også vist at preoperativ i motsetning til postoperativ radioterapi øker overlevelsen (35). Neoadjuvant strålebehandling kan også gi postoperative komplikasjoner som anorektal dysfunksjon, for eksempel inkontinens for avføring og nedsatt funksjon i lukkemuskelen (36). Det skal derfor vurderes i hvert enkelt tilfelle i henhold til nasjonale retningslinjer om nødvendigheten av stråleterapi før operasjon.

I følge tidligere nasjonale retningslinjer (37) ble det anbefalt neoadjuvant strålebehandling sammen med kjemoterapi (cytostatica) for lokalavanserte svulster (T4) samt hvis primærtumor (uavhengig av T-stadiet) eller sikker malign lymfeknute ligger med en avstand på under eller lik 3 mm fra mesorektale fascie. I følge de siste norske retningslinjene (6) er avstanden modifisert til under eller lik 2 mm fra mesorektale fascie. Hvis det foreligger patologiske lymfeknuter utenfor fettsjiktet er det også anbefalt å tilby strålebehandling.

Kirurgi skal vurderes som en del av eller som primære behandlingsstrategi for den enkelte pasient. Plan for behandling fastsettes på et tverrfaglig møte der onkolog, gastrokirurg, radiolog og patolog er tilstede.

Oppfølging

Oppfølgingen fra tidligere år til i dag har ikke endret seg mye. Det skal benyttes kontrollskjema i henhold til anbefalinger fra nasjonale retningslinjer. Vanligvis består oppfølgingen i kontroller med klinisk og billeddiagnostisk undersøkelse over fem år (60 måneder).

Patologisk vurdering av endetarmsresektat

Nasjonale retningslinjer (6) anbefaler en felles mal for patologisk beskrivelse av endetarmsresektatet. Den patologiske vurderingen er viktig for bedømmelsen av kvaliteten på den utførte kirurgien, men også i forhold til eventuell adjuvant (postoperativ) behandling.

Patologiske parametere

Sirkumferent reseksjonsflate (CRM) angir korteste avstand fra tumor til reseksjonsoverflaten. Det har vist seg å være høyere rate for lokalt tilbakefall ved tilstedeværelse av fjernmetastaser, og i tillegg dårligere overlevelse hvis avstand fra tumor til CRM er infiltrert eller målt til mindre enn 1 mm (12, 38).

Mesorektum i et operasjonspreparat vurderes som komplett, delvis komplett og ikke komplett etter visse kriterier (39). Ikke komplett mesorektum er ofte assosiert med involvert reseksjonsflate og har uavhengig om reseksjonsflaten er mikroskopisk fri, høyere risiko for lokalt tilbakefall. Wang et al har publisert materiale (40) der man hos 24 av 62 pasienter fant mikroskopiske tumorknuter i mesorektum, og hos 16/62 var disse lokalisert til ytre kant av mesorektum. Hos 28/62 fant man tumorknuter i ytre kant av mesorektum.

Distal reseksjonsmargin (DRM) angis som avstanden mellom tumors nedre kant og distale kant av preparatet. Standard håndtering av resektatet kan føre til reduksjon i distal reseksjonsmargin fra måling in vivo til in vitro på grunn av at preparatet krymper (41).

Lymfeknutestatus er en sentral faktor prognostisk sett. Det har blitt anbefalt fra studier og blant annet The National Cancer Institute (42, 43) at minst 12 lymfeknuter burde vurderes av patolog for eventuell metastasering. Swanson et al publiserte i en studie at det ikke kan tilskrives en økt fordel for tumors patologiske stadieinndeling å undersøke mer enn 8 lymfeknuter (44). Law et al (45) beskriver at ved minst 8 undersøkte lymfeknuter har man

med stor sikkerhet ikke gått glipp av flere positive lymfeknuter for T3-tumorer. Det er ikke like lett å finne lymfeknuter i mesorektum som i mesokolon (46), og strålebehandling før operasjon vil påvirke antall lymfeknuter som blir funnet. En annen studie beskriver liten forskjell i lymfeknutemetastaser mellom bestrålte og ikke bestrålte tilfeller (47). I følge norske retningslinjer bør høyrisikopasienter med 8 eller færre lymfeknuter ha tilleggsbehandling. Dette fordi man ikke er sikret å ha tilstrekkelig antall lymfeknuter for å kunne si om pasienten har lymfeknutemetastase eller ikke (6).

Lokalt tilbakefall etter PME

Total mesorektal eksisjon (TME) er beskrevet av Heald og Ryall i en artikkel fra 1986 (48). Duoen så på tilbakefall og overlevelse etter TME som kurativ operativ behandling for pasienter med endetarmskreft gjennom 7,5 år. Det fremheves at 69 av 115 pasienter fikk lagt anastomose på <5 cm fra analåpningen og 39 av 115 hadde en CRM på mindre enn 2,5 cm. De fant ut at lokal tilbakefallsrate etter fem år var på 3-7 %, sammenliknet med tidligere rapporteringer om en rate på 30-40 %. Kumulativ overlevelse (korrigert) etter fem år angis å være på 87 %. Det fantes ingen forskjell mellom høye og lave tumorer. Konklusjonen var at det var trygt å gjøre en sfinktersparende operasjon med noe kort margin, så lenge primærtumor og fettputen fjernes komplett.

I Norge registreres alle tilfeller av endetarmskreft i Colorectalkreftregisteret, og det ses en gradvis økning i fem års overlevelse (fra 30 % til 66 %) samt reduksjon av lokalt tilbakefall (fra 12,9 % til 5,7 %) etter endetarmskirurgi (8). Dette etter innførelse av teknikken til Heald (TME) kombinert med at utvalgte pasienter får strålebehandling. I tillegg sikres den kirurgiske kvaliteten ved at færre sykehus utfører kirurgien. Som nevnt over er det tradisjonelt utført PME for tumorer i øvre del mot TME for tumorer i midtre og distale del.

Syk et al (49) publiserte i 2010 en artikkel omhandlende risikofaktorer for lokalt tilbakefall ved endetarmskreft. Studien baserte seg på 2315 pasienter som fra 1995-2004 fikk operativ behandling for endetarmskreft i Stockholmsregionen. De fant ut at uavhengige faktorer for økt risiko for tilbakefall inkluderte blant annet T- og N-stadiet, distal tumorlokalisasjon samt ikke utført preoperativ radioterapi. I sentrene med lav insidens av lokalt tilbakefall (<7 %) var det operert signifikant flere med TME i kombinasjon med skylling av bekkenet. For kreft i

Øvre del av endetarm (<10 cm) fant studien en uventet høy lokal tilbakefallsrate. Årsaken diskuteres å være ikke utført preoperativ strålebehandling kombinert med partiell mesorektal eksisjon (PME). Det beskrives ingen signifikant forskjell i de uavhengige risikofaktorene mellom sentrene.

En dansk prospektiv studie av Bondeven et al fra 2010 (34) har sett på risikoen for lokalt tilbakefall hos (særlig) pasienter med kreft i øvre del av endetarmen operert med PME uten forbehandling. Studien besto av 247 pasienter som enten hadde gjennomgått operativ behandling med PME (n=82), TME (n=97) eller anterior peritoneal eksisjon, APE (n=68) med kurativt siktemål. I publikasjonen beskrives det i likhet med Syk et al, negativ korrelasjon mellom risiko for lokalt tilbakefall og blant annet tumorstadiet og involvert CRM. Det konkluderes med høy risiko for lokalt tilbakefall ved kreft i øvre del av endetarm operert med PME (13,5 % etter tre år) mot 2,9 % for pasienter operert med TME.

Begrunnelse for problemstilling

Bakgrunnen for valg av problemstillingen i denne oppgaven, var et ønske om å studere om det ved UNN er noen sammenheng mellom PME og høyere tilbakefallsrate sammenlignet med TME. Tall fra Kreftregisteret for pasienter operert i perioden 2007-2009 viser lokal tilbakefallsrate ved UNN Tromsø på om lag 3% (50). På grunn av lav lokal tilbakefallsrate er datamaterialet for lite til å direkte kunne koble antall lokale tilbakefall til type inngrep. Korrelerende variabler har derfor blitt brukt; patologens angivelse av CRM, patologens beskrivelse av mesorektum og lymfeknutestatus, forekomst av anastomoselekkasje, forekomst av metakrone metastaser og overlevelse.

Materiale og metode

Datamaterialet

Datamaterialet består av pasienter med histologisk verifisert endetarmskreft uten synkrone metastaser (fjernmetastaser påvist inntil 6 måneder etter diagnosetidspunktet for primærkreften), og som er operert med total eller partiell mesorektal eksisjon med kurativt siktemål ved UNN Tromsø i perioden 2007-2011. Pasienter operert med abdominoperineal rektumamputasjon (APR) er ikke inkludert. Pasientene er identifisert via DIPS med søk på diagnosekode C20 (cancer recti) kombinert med operasjonskodene JGB00-JGB11.

Variablene som inngår er operasjonsår, kjønn, alder, type inngrep (TME eller PME), laparoskopisk inngrep, om laparoskopisk inngrep ble konvertert til åpent inngrep, tumorlokalisasjon, kirurgisk målt distale reseksjonsmargin (her omtalt kDRM), klinisk vurdering av tumor- og lymfeknutestadium (cTN), patologisk vurdering av tumor- og lymfeknutestadium (pTN), beskrivelse av mesorektum (henholdsvis ikke komplett, delvis komplett, komplett), avstand fra tumor til sirkumferente reseksjonsflate målt av patolog (pCRM), avstand fra tumor til distale reseksjonsmargin målt av patolog (pDRM), preoperativ strålebehandling, stomi, anastomoselekkasje, død, metakron metastase (fjernmetastase påvist fra 7 måneder etter diagnosetidspunktet for primærkreften) og lokalt tilbakefall.

Arbeidsprosessen

Prosjektbeskrivelse for studiet ble levert 01.03.15. I august 2015 startet arbeidet med å definere kriterier og variabler for studien. Dataregistreringen er utført i Excell regneark. Studiet ble godkjent av Regional Etisk Komite 24.08.16 som et kvalitetssikringsstudium. For hver pasient har studenten gjennomgått henvisningsnotat, inntaknotat, laborieremisser, notat fra tverrfaglig møte, polikliniske timer, operasjonsbeskrivelse, patologiremisser, CT- og MR-beskrivelser og epikriser. Patologisystemet Sympathy er brukt som supplement til DIPS for patologibeskrivelser. Registrering er utført i henhold til gitte parametere. Kasuser som ikke innfridde kriteriene ble utelukket fra studien. TNM versjon 6 er brukt ved registrering av klinisk og patologisk stadieinndeling.

Ekklusjonskriterier:

- nedre kant av tumor angitt som > 15 cm fra endetarmsåpningen
- synkrone fjernmetastaser på operasjonstidspunktet (stadium 4) eller metastase funnet 6 måneder eller mindre etter påvist primærkreft
- operativ behandling i palliativt henseende
- tumor er tilbakefall fra tidligere behandlet kreft i kolon/endetarm
- manglende malignitet angitt i patologibeskrivelse, gjelder ikke-bestrålte pasienter
- histologisk morfologi angitt å være plateepitelkarsinom
- type inngrep ikke mulig å identifisere ut fra operasjonsbeskrivelsen

For hver operasjonsbeskrivelse er type inngrep vurdert; "PME" er registrert hvis det i beskrivelsen angis at mesorektum deles eller at anastomosen legges 7 cm eller høyere. "TME" er registrert hvis det angis at avsetningen er på bekkenbunnen eller at anastomosen legges 6 cm eller lavere fra endetarmsåpningen. Der det har foreligget >1 tumor i endetarmen er det innhentet data fra tumor med høyeste gradering, og hvis lik gradering har den mest distale svulsten blitt registrert. Der en avstand er angitt som et intervall på for eksempel 6-8 cm, er 7 cm registrert. Det er tatt utgangspunkt i at omslagsfolden ligger på nivå 10 cm over endetarmsåpningen, slik at "like over" og "like under" er registrert som henholdsvis 11 og 9 cm over endetarmsåpningen. Der det i MR-beskrivelsen ikke er anført klinisk N- eller T-status har beskrivelsen blitt tolket ut fra gjeldene TNM-versjon sammen med en av veilederne (SN og SES). Det er i to tilfeller gjort lokal eksisjon av tumor før lav fremre reseksjon slik at patologisk stadieinndeling etter reseksjon ikke er mulig å beskrive. pTN fra primære histologiske undersøkelser er derfor registrert. En av de registrerte variablene på en pasient (at pCRM= 110 mm) er utelatt grunnet mest sannsynlig feil i dokumentasjonen. Det er umulig at avstanden fra svulst til sirkumferent reseksjonsflate er 11 cm ved endetarmskreft, og verdien tolkes som feilregistrering.

For pasienter henvist fra Nordlandssykehuset, Helgelandssykehusene og Hammerfest sykehus har det blitt ordnet DIPS-tilgang. Dette for å gjennomgå journalsystemet og registrere eventuelle metakrone metastaser eller lokale tilbakefall som ikke er registrert i DIPS ved UNN Tromsø.

Sluttdato for studien ble satt til 01.04.16. Etter denne dato er ikke tilkommen informasjon registrert.

Statistiske analyser

Aidentifisert materiale er importert til statistikkprogrammet SPSS versjon 23 der frekvenser og signifikanstester er gjennomført. Ved Chi-kvadrattest og uavhengig t-test er $p < 0,05$ satt som grense for signifikansnivå. Forskjell i gjennomsnitt er regnet ut ved hjelp av Oneway ANOVA, og funksjonen Time and Date Wizard brukt for å regne ut differansen mellom datoer. Overlevelse er analysert i henhold til Cox lineære regresjonsanalyse og Kaplan-Meier. Grafer er konstruert via Graph-funksjonen i SPSS og overlevelseskurver via Kaplan-Meier plot.

Resultat

Av et datamateriale på 184 er 46 (25 %) pasienter fordelt med bakgrunn i eksklusjonskriteriene:

- sigmoidkreft: (7,6 %)
- synkron metastase: (10,3 %) (hvorav to var operert i palliativ hensikt)
- palliativt behandlet: (1,6 %)
- endetarmskreft som tilbakefall: (1,6 %)
- ikke malignitet: (3,8 %)
- uvisst inngrep: (0,5 %)
- plateepitelkarsinom: (0,5 %)

138 pasienter er inkludert i studien. 95 pasienter (68,8 %) er operert med TME, og 43 (31,2 %) operert med PME. Materialet fordeler seg totalt på 79 (57,2 %) menn og 59 (42,8 %) kvinner. Det er ikke signifikant forskjell i kjønnsfordeling for TME og PME ($p=0,819$). Det er heller ikke signifikant forskjell i gjennomsnittsalder mellom TME- og PME- gruppen

($p=0,104$). Vår studie viser at det ikke er en signifikant forskjell mellom operasjonsårene og antall opererte med TME og PME ($p=0,392$). Se tabell 1.

Preoperativt

For pasienter operert med TME (37 er beskrevet) er gjennomsnittlig kirurgisk målt distale reseksjonsmargin (kDRM) 3,19 cm. For pasienter operert med PME (27 er beskrevet) er gjennomsnittlig kDRM 4,08 cm. Se tabell 2.

Signifikant flere pasienter operert med TME fikk preoperativ stråleterapi sammenlignet med de operert med PME ($p=0,001$). Se tabell 2. Tumors lokalisasjon er medbestemmende for type inngrep som blir utført; er tumor i øvre del av rektum velges primært PME. Signifikant flere pasienter med kreftsvulst <10 cm fra endetarmsåpningen fikk preoperativ strålebehandling sammenliknet med pasienter med kreft > 10 cm fra endetarmsåpningen ($p<0,001$).

Operativt

Laparoskopisk tilgang er utført på 24 (25,3 %) pasienter operert med TME og 19 (44,2 %) operert med PME ($p=0,026$). Det er ikke signifikant forskjell i antall operasjoner som ble konvertert fra laparoskopisk til åpen tilgang blant TME-gruppen (seks pasienter) og PME-gruppen (ingen pasienter) ($p=0,092$). 80 (84,2 %) av pasientene operert med TME fikk lagt avlastende stomi versus 13 (9,4 %) av pasientene operert med PME ($p<0,001$). Hartmans prosedyre er utført på 18 (18,9 %) av pasientene operert med TME, og 3 (7,0 %) av de operert med PME. Se tabell 2.

Signifikant flere pasienter operert med TME har radiologisk positiv lymfeknutestatus (cN+) sammenlignet med pasienter operert med PME ($p<0,001$). Det er ikke signifikant forskjell mellom type inngrep og patologisk lymfeknutestatus ($p=0,927$). Se tabell 3.

Patologiske parametere

Mesorektum er angitt i patologiremisser i henhold til Nagtegaal uten å ta hensyn til operasjonsmetode, og vurdert som ikke komplett i ett (1,1 %) tilfelle ved TME og to (4,6 %) tilfeller ved PME. Beskrivelsen delvis komplett gjelder i 14 (14,7 %) tilfeller ved TME og 4 (9,3 %) tilfeller ved PME. Mesorektum er angitt som komplett i henholdsvis 49 (51,6 %) tilfeller

og 23 (53,5 %) tilfeller ved TME og PME. Mesorektum er angitt som ikke mulig å beskrive eller er ikke beskrevet eller mangler i totalt 44 (32,6 %) tilfeller fordelt mellom 31 (32,6 %) resektat etter TME-operasjon og 14 (32,6 %) resektat etter PME-operasjon ($p=0,239$). Se figur 4 og tabell 4.

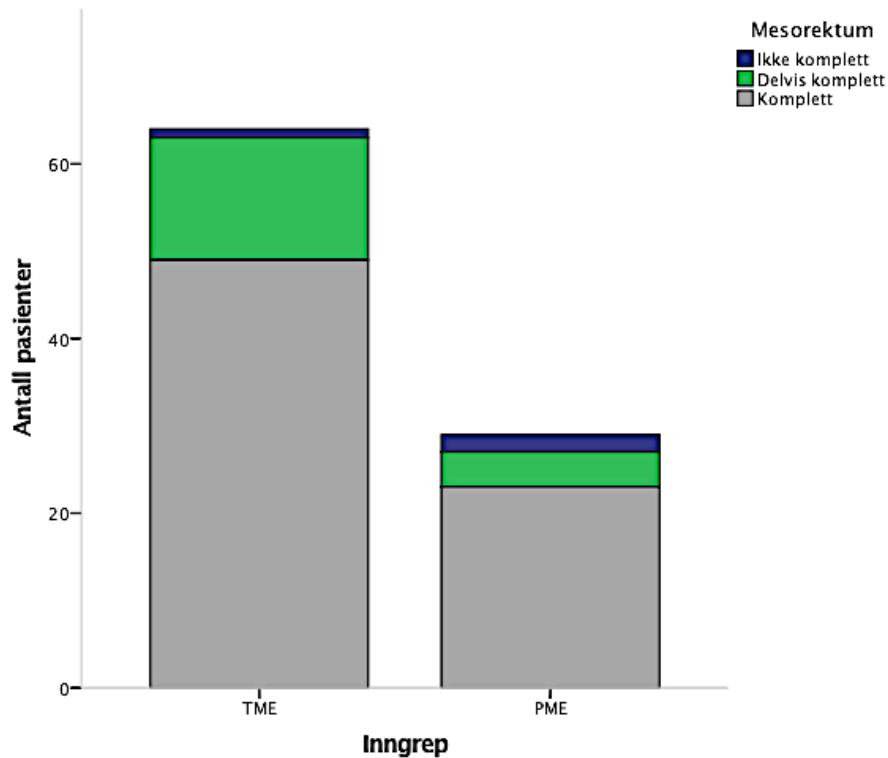
For 83 av pasientene operert med TME (mangler målinger for 12 pasienter) er gjennomsnittlig distal reseksjonsmargin målt på resektatet av patologen til 27,83 mm. For pasienter operert med PME er tilsvarende lengde målt til 25,23 mm ($p=0,617$). Se tabell 4. Forskjellen mellom tumorer over og under 10 cm fra endetarmsåpningen og angitte pDRM for TME- og PME-gruppen er ikke signifikant ($p=0,670$).

Største avstand fra tumor til sirkumferent reseksjonsflate målt av patolog (pCRM) er på 65,0 mm, minste pCRM er på 0 mm, totalt gjennomsnitt på 18,9 mm og medianen på 15,0 mm. Gjennomsnittlig pCRM for pasienter operert med TME (87 resektat beskrevet med mål) er angitt 15,8 mm. Gjennomsnittlig pCRM for pasienter operert med PME (43 resektat beskrevet med mål) er angitt 25,3 mm. Se tabell 4. Forskjellen er signifikant ($p<0,001$). Det er ingen signifikant forskjell blant TME-gruppen (1 av 87 pasienter) og PME- gruppen (1 av 43 pasienter) med pCRM mindre enn 2 mm ($p=0,310$).

For 64 (67,4 %) pasienter operert med TME og 36 (83,7 %) operert med PME, ble 8 eller flere lymfeknuter undersøkt og vurdert for metastase av patolog. Det er en signifikant forskjell mellom de to operasjonsmetodene ved denne undersøkelsen ($p=0,031$). Studien viser færre tilfeller der 7 eller et lavere antall lymfeknuter var undersøkt hos pasienter operert med PME (6 av 42) enn pasienter operert med TME (30 av 94).

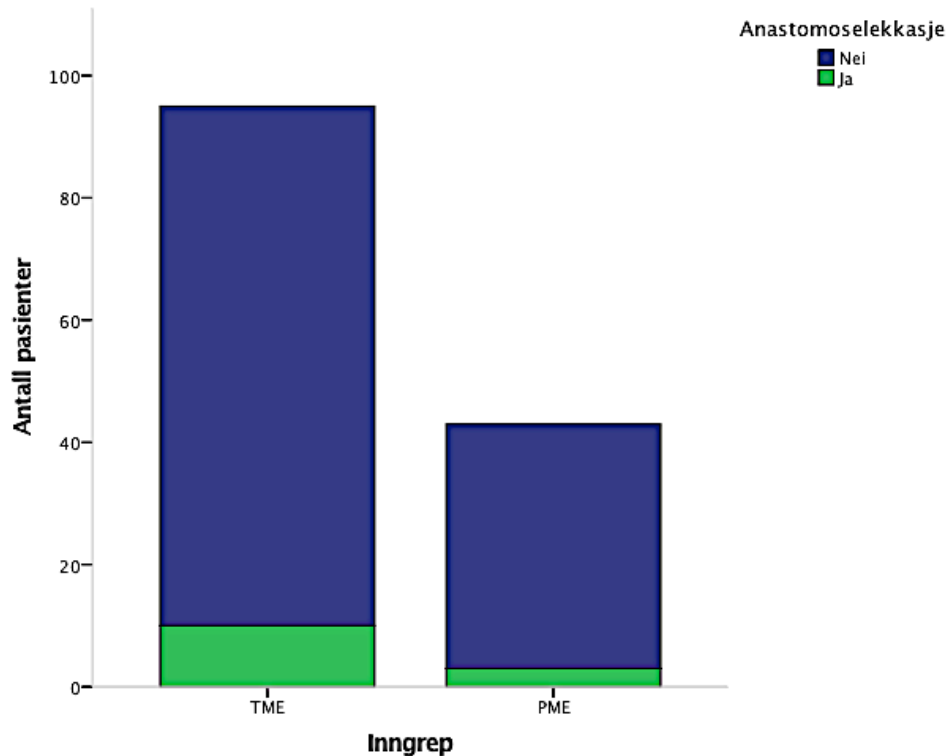
Ved å sammenligne patologiske parametere i de ulike operasjonsårene (gruppert til 2007-2009 og 2010-2011) finnes det ingen signifikant forskjell vedrørende patologisk målt distal reseksjonsmargin ($p=0,654$), pCRM ($p=0,742$) eller pN ($p=0,106$). Signifikant færre pasienter er registrert med anastomoselekkasje i årene 2010 og 2011 (en pasient, tilsvarende 1,6 %) enn i 2007, 2008 og 2009 (12 pasienter, tilsvarende 0,16 %) ($p=0,004$).

Fig. 4



Figur 4 viser hvordan beskrivelse av mesorektum fordeler seg mellom komplett, delvis komplett og ikke komplett.

Fig. 5



Figur 5 viser tilfeller av anastomoselekkasje fordelt på TME og PME.

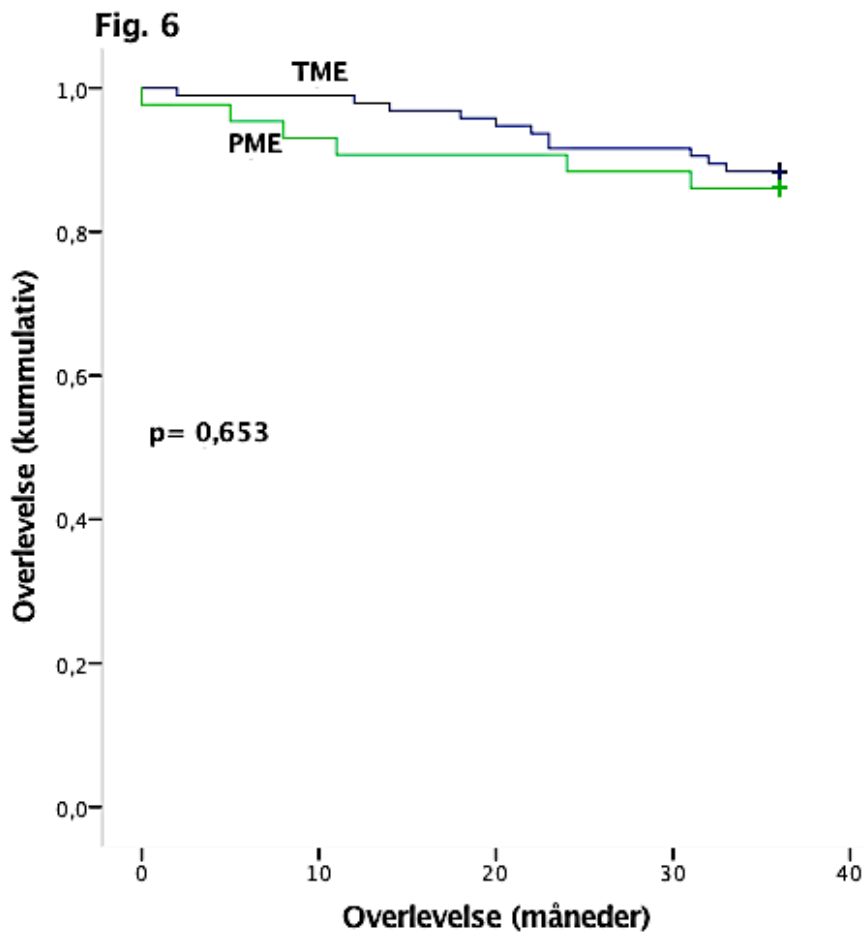
Postoperativt

77 (81,0 %) pasienter i TME-gruppen og 40 (93,0 %) i PME-gruppen fikk lagt anastomose. Ti (13,0 %) pasienter operert med TME og tre (7,5 %) pasienter operert med PME fikk anastomoselekkasje. Forskjellen er ikke signifikant ($p=0,370$). Se figur 5 og tabell 5.

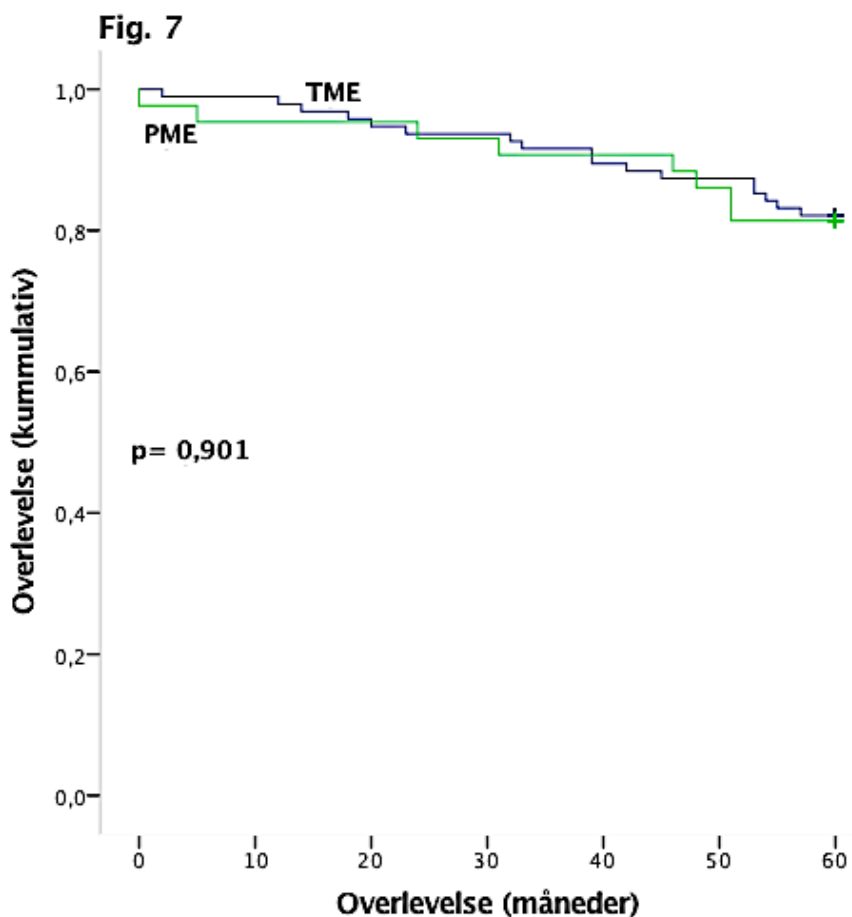
16 (16,8 %) pasienter operert med TME og 7 (16,3 %) pasienter operert med PME har fått påvist metakron metastase. Forskjellen er ikke signifikant ($p=0,340$). Se tabell 5.

To (2,1 %) pasienter operert med TME har fått påvist lokalt tilbakefall. Ingen pasienter operert med PME har fått påvist lokalt tilbakefall ($p=0,338$). Se tabell 5.

Pasienter operert med PME har ved Cox regresjonsanalyse 25 % høyere risiko for død tre år etter operasjonstidspunktet sammenliknet med TME-opererte pasienter ($p=0,654$) (KI 95 %: 0,464- 3,395). Fem år etter operasjonstidspunktet er tilsvarende risiko for PME-opererte pasienter på 5 % ($p=0,901$) (KI 95 %: 0,455- 2,444). Kaplan-Meier analyse angir signifikansen av forskjellen mellom operasjonsmetodene ved tre og fem års overlevelse som henholdsvis $p=0,653$ og $p=0,901$. Se figur 6 og 7.



Figur 6 viser Kaplan-Meier plot av tre års overlevelse for pasienter operert med henholdsvis TME og PME.



Figur 7 viser Kaplan-Meier plot av fem års overlevelse for pasienter operert med henholdsvis TME og PME.

Diskusjon

Patologiske og kliniske forhold

Ved brudd på den mesorektale fascie kan lymfebaner brytes og tumorceller eksponeres, og dermed økes risikoen for lokalt tilbakefall. Kvaliteten på den mesorektale fascien er derfor et viktig mål på den kirurgiske kvaliteten. I vår studie finnes det ingen signifikant forskjell mellom de to operasjonsmetodene og hvordan mesorektum er beskrevet. Prosentmessig er mesorektum beskrevet forholdsvis likt blant pasienter operert med TME og pasienter operert med PME. Sammenhengen mellom "ikke komplett mesorektum" og reseksjonsflate, slik Wang et al (40) beskriver det, bygger opp om viktigheten av R0-disseksjon og at eksisjonen ved TME og PME følger anbefalte eksisjonsplan. Vår studie viser at dette er tilfellet ved både total og partiell mesorektal eksisjon.

Avstanden fra tumor til sirkumferent reseksjonsflate (CRM) er en viktig prognostisk parameter, særlig med tanke på lokalt tilbakefall hvis CRM er under 1 mm (38). Gjennomsnittlig pCRM målt på resektat fra PME-operasjoner er signifikant større enn gjennomsnittlig pCRM målt på resektat fra TME-operasjoner ($p < 0,001$). Dette er å forvente på grunn av at distale endetarm er omgitt av mindre volum mesorektum enn proksimale endetarm. Det er ingen signifikant forskjell ($p = 0,310$) mellom TME og PME vedrørende antall resektat med pCRM over eller under 2 mm. Dette forteller at eksisjonen i vertikalt plan i stor grad gjøres slik som anbefalt for begge mesorektale eksisjoner.

Det er ingen forskjell på gjennomsnittlig pDRM for tarmresektat etter TME-operasjon enn etter PME-operasjon ($p = 0,617$). Dette er uventet siden vi ville forvente lengre pDRM ved PME på grunn av retningslinjer om 5 cm distal margin fra tumor. En årsaksforklaring kan være at preparatene har krympet slik det beskrives av Goldstein og kollegaer (41). Forskjellen er heller ikke signifikant med utgangspunkt i tumorlokalisasjon over og under 10 cm fra endetarmsåpningen ($p = 0,217$). Vedrørende kirurgisk målt DRM er gjennomsnittlig angivelse ved PME-operasjoner lengere enn ved TME-operasjoner, men forskjellen er ikke signifikant. Resultatene for kirurgisk og patologisk målt DRM gir grunnlag for forbedring ettersom nasjonale anbefalinger ikke overholdes. Sett i lys av andre gjennomgåtte variabler kan det derimot argumenteres for en nedjustering av retningslinjene vedrørende DRM.

Vår studie viser at det i signifikant flere resektat fra TME-operasjoner undersøkes 7 eller færre lymfeknuter. Dette kan forklares med at flere TME-pasienter får strålebehandling og følgende en reduksjon i antall lymfeknuter som er mulig å undersøke.

Postoperative forhold

Avlastende stomi er et hjelpemiddel for å skåne anastomosen den første tiden etter en operasjon og er særlig viktig ved total mesorektal eksisjon der anastomosen legges lavt i bekkenet. I vår studie kan det vises til at signifikant flere pasienter operert med TME enn operert med PME fikk avlastende stomi ($p < 0,001$). Dette stemmer med forventningene.

Studien viser ingen signifikante forskjeller i overlevelse mellom TME- og PME-gruppen. Sett i lys av den ikke signifikante forskjellen mellom risiko for død hos PME- og TME-opererte pasienter ved tre års overlevelse, kunne det tenkes at risikoen øker ved fem års overlevelse. Derimot er risikoen lik ved analyser av fem års overlevelse. Det er mulig at et større datamateriale ville ha gitt et annet utfall.

Studien og litteratur

Publikasjoner (24, 34, 48, 49) fremmer TME som den primære operasjonsmetoden grunnet metodens totale fjerning av tumor og tilhørende mesorektum. Det er dog beskrevet viktige forhold der PME har fordeler (30): anastomoselekkasje, low anterior resection syndrome og livskvalitet. Vår studie har ikke sett på det funksjonelle utfallet etter kirurgi, men forholdene er vel verdt å merke seg. Tilfeller med anastomoselekkasje er noe som vil variere fra år til år avhengig av hvor mange det legges anastomose på. Flere faktorer er av betydning, for eksempel pasientens ønske eller om det primært gjøres amputasjon. Ved anastomose lagt lavt i bekkenet trengs et lengere kolonavsnitt til inngrepet enn hvis anastomosen legges mer proksimalt. Dermed blir det en høyere risiko for anastomoselekkasje grunnet dårlig vaskularisering av kolonavsnittet. Vår studie finner at signifikant færre pasienter fikk anastomoselekkasje i perioden 2010-2011 enn i perioden 2007-2009. Det finnes samtidig ingen signifikant forskjell i tilfeller med anastomoselekkasje mellom TME- og PME-opererte.

Materialet publisert i en dansk studie av Bondeven et al i 2014 (34) presenterer TME som overlegen PME når det gjelder risiko for lokalt tilbakefall ved operasjon av kreft i øvre del av

endetarmen. Pasientene har ikke fått preoperativ strålebehandling. I en svensk studie beskriver Syk et al (49) også en sammenheng mellom høy insidens av lokalt tilbakefall og ikke utført preoperativ strålebehandling kombinert med PME. I vår studie er det funnet signifikant flere med preoperativ strålebehandling blant TME-opererte (fortrinnsvis tumorer i nedre del av endetarm) enn blant PME-opererte ($p=0,001$). Derimot finner ikke vår studie en signifikant forskjell i lokalt tilbakefall mellom pasienter operert med TME og PME ($p=0,338$). Slik resultatene våre er, ville det kreve et betydelig antall pasienter for å kunne påvise en eventuell forskjell, siden vi ikke har noen trend for at PME er dårligere.

I den danske publikasjonen beskrives det i tillegg funn av involvert patologisk vurdert sirkumferent reseksjonsflate Dette tilskrives i likhet med den svenske publikasjon en negativ korrelasjon i forhold til lokalt tilbakefall. I vår studie er pCRM i de fleste tilfeller ikke involvert. Det kan da stilles spørsmål ved særlig den danske publikasjonens bakgrunn for konklusjon vedrørende operativ behandling og risiko for lokalt tilbakefall, når det ikke er gitt preoperativ behandling og når det forekommer involvert reseksjonsrand- faktorer som nettopp tilskrives lokalt tilbakefall. I tillegg gir mengde datamateriale i Colorectalkreftregisteret et godt grunnlag for å si at med tanke på hvem som velges til henholdsvis TME- og PME-kirurgi i Norge, er blant annet samlet kirurgisk kunnskap på færre sykehus, den positive utviklingen av økende fem års overlevelse samt reduksjon i lokale tilbakefall eksempler på en praksis med gode resultater.

Det er relativt få kirurger som har stått for kirurgien ved lav fremre reseksjon utført ved UNN Tromsø i tidsrommet 2007-2011. Dette betyr et stort volum av endetarmsreseksjoner per kirurg og at kunnskap på det aktuelle feltet samles. I tillegg sikres den kirurgiske kvaliteten. Med tanke på tilfeller av anastomoselekkasje fordelt på årene 2007-2011 kan ikke inngrep samlet på færre kirurger være hele forklaringen. Få av kirurgene som opererte i 2007 og 2008 var operatører i 2009, 2010 og 2011. Andre momenter kan være mindre bruk av åpen kirurgi og systematisk ikke-bruk av NSAIDs ved anastomosering. Det er kjent at bruk av NSAIDs kan gi økt anastomoselekkasje (29).

Begrensninger

Variablene studien har sett på i tillegg til lokalt tilbakefall er relevante, men det er en mulighet for feilregistrering. Studiet er retrospektivt, noe som også er et viktig aspekt i forhold til begrensninger i registreringen. Dette grunnet datainnsamling av på forhånd bestemte parametere som nødvendigvis ikke er tatt med i journaldokumenter fra år tilbake. I tillegg kan andre forhold spille inn: endret praksis vedrørende dokumentasjon kan ha en positiv betydning hvis tilrettelegging for å dokumentere er gjort enklere. Hvem som gjør hva på avdelingen kan også være en positiv endring i den forstand at personen med ansvar for å sende inn dokumentasjon har en stilling som tillater dette tidsmessig. At studien ikke inkluderer pasienter operert med abdominoperineal rektumamputasjon (APR) kan anses som en begrensning, da denne operasjonsmetoden har høyere risiko for lokalt tilbakefall enn TME og PME. Følgende viser ikke vår studie hele sannheten vedrørende operativ behandling av endetarmskreft og risikoen for lokalt tilbakefall.

Konklusjon

Vår studie viser at med bakgrunn i gjennomgåtte variabler er det ikke signifikante forskjeller i utfall for pasienter operert med total eller partiell mesorektal eksisjon. Resultatene fra kliniske og patologiske undersøkelser underbygger også at seleksjonen av pasienter til de to ulike operasjonsmetodene gjøres riktig. Det konkluderes derfor med at det ikke er forskjell i overlevelse eller forekomst av lokale tilbakefall for pasienter operert ved UNN for endetarmskreft med kurativt siktemål, med enten total eller partiell mesorektal eksisjon.

Tabeller

Tabell 1: Deskriptive parametere i forhold til type inngrep

	TME	PME	Totalt	p-verdi
Antall (%)	95 (68,8 %)	43 (31,2 %)	138	
Gjennomsnittsalder	68,43 år	65,09 år	67,39 år	0,104
Kjønn				
Mann	55 (57,9 %)	24 (55,8 %)	79 (57,2 %)	0,819
Kvinne	40 (42,1 %)	19 (44,2 %)	59 (42,8 %)	
Operasjonsår				
2007	13 (13,7 %)	6 (14,0 %)	19 (13,8 %)	0,392
2008	16 (16,8 %)	7 (16,2 %)	23 (16,7 %)	
2009	27 (28,4 %)	6 (14,0 %)	33 (23,9 %)	
2010	21 (22,1 %)	12 (27,9 %)	33 (23,9 %)	
2011	18 (19,0 %)	12 (27,9 %)	30 (21,7 %)	

Tabell 2: Kliniske parametere i forhold til type inngrep

	TME	PME	Totalt	p-verdi
Antall (%) av den respektive totalen	95 (68,8 %)	43 (31,2 %)	138	
Preoperativ stråling	42 (42,1 %)	7 (1,3 %)	49 (35,5 %)	0,001
Avlastende stomi	80 (84,2 %)	13 (9,4 %)	93 (67,4 %)	<0,001
Hartman prosedyre	18 (18,9 %)	3 (7,0 %)	21 (15,2 %)	-
Laparoskopi	24 (25,3 %)	19 (44,2 %)	43 (31,2 %)	0,026
Konvertert til åpen	6 (13,9 %)	0	6 (4,3 %)	0,092
Gjennomsnittlig kDRM (cm)	3,19	4,08	-	0,107

Tabell 3: Lymfeknutestatus i forhold til type inngrep

	TME	PME	Totalt	p-verdi
Antall (%)	95 (68,8 %)	43 (31,2 %)	138	
cN0	17 (17,9 %)	14 (32,5 %)	31 (22,4 %)	<0,001
cN+	74 (77,9 %)	22 (51,2 %)	96 (69,6 %)	
Ikke beskrevet	4 (4,2 %)	7 (16,3 %)	11 (8,0 %)	
pN0	70 (73,7 %)	32 (74,4 %)	102 (73,9 %)	0,927
pN+	25 (26,3 %)	11 (25,6 %)	36 (26,1 %)	
Ikke beskrevet	0	0	0	

Tabell 4: Patologiske parametere i forhold til type inngrep

	TME	PME	Totalt	p-verdi
Antall (%)	95 (68,8 %)	43 (31,2 %)	138	
Mesorektum				
Ikke komplett	1 (1,1 %)	2 (4,6 %)	3 (2,2 %)	0,239
Delvis komplett	14 (14,7 %)	4 (9,3 %)	18 (13,0 %)	
Komplett	49 (51,6 %)	23 (53,5 %)	72 (52,2 %)	
Ikke beskrevet	31 (32,6 %)	14 (32,6 %)	44 (32,6 %)	
Gjennomsnittlig pCRM (millimeter)	15,75	25,3	-	<0,001
Gjennomsnittlig pDRM (millimeter)	27,83	25,23	-	0,617

Tabell 5: Postoperative parametere i forhold til type inngrep

Antall (%) av den respektive totalen	TME	PME	Totalt	p-verdi
Anastomoselekkasje	10 (10,5 %)	3 (7,0 %)	13 (9,4 %)	0,377
Metakron metastase	15 (15,8 %)	7 (16,3 %)	22 (15,9 %)	0,982
Lokalt tilbakefall	2 (2,1 %)	0	2 (1,4 %)	0,338

Referanseliste

1. Johannesen TB, Grimsrud TK, Larsen IK, Larønningen S, Møller B, Robsahm TE, et al. Cancer in Norway 2014- Cancer incidence, mortality, survival and prevalence. Oslo: Cancer Registry of Norway 2015: Cancer Registry of Norway, 2015 978-52-90343-91-4.
2. Oral Cavity and Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins Basic Pathology. 9th ed 2013. p. 551-601.
3. Norway CRo. Figur 11-F: Rectum, rectosigmoid (ICD-10 C19-20). In: 2014 CiN, editor. Kreftregisteret 2014.
4. Ferlay J, Soerjomartani I, Erceg M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide 2012 [cited 2016 22.03]; 1.0(No.11). Available from: <http://globocan.iarc.fr>
5. Engholm G FJ, Christensen N, Kejs AMT, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Miltner MC, Ólafsdóttir E, Petersen T, Trykkes H, Storm HH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [Statistisk analyse]. 2014 [updated 16.12.2015. Version 7.2 [Statistisk analyseverktøy]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/frame.asp>.
6. Guren MG, Vonen B, Edna T-H, Kørner H, Dørum LMR. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i trykktarm og endetarm. Helsedirektoratet, 2015 IS-2283.
7. Emmertsen KJ. Low Anterior Resection Syndrome. Bowel dysfunction after treatment for rectal cancer. PhD Dissertation. [Doktoravhandling]: Aarhus Universitet; 2013.
8. Årsrapport 2008-2014/1996-2014 Tykk- og endetarmskreft 2015 21.04.16 [cited 2016 21.04]. Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Publikasjoner/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-fra-colorectalancerregisteret/Arsrapport-/>.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
10. Binefa G, Rodriguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. World J Gastroenterol. 2014;20(22):6786-808.
11. Compton Ceae. AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook. American Joint Committee on Cancer 2012.
12. Patologisk vurdering ved rektumcancer [Internet]. 2014 [cited 02.04.16]. Available from: <http://www.kirurg.no/fagstoff/koloncancer/patologisk-vurdering-ved-rektumcancer>.
13. Schuenke M, Schulte E, Schumaker U. Abdomen and Pelvis- Organs. In: Ross LM, Lamperti ED, Broman J, editors. Thieme; Atlas of Anatomy; Neck and Internal Organs. Stuttgart: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2011. p. 178-261.
14. Sobotta - Atlas of Human Anatomy. Putz R, editor: Churchill Livingstone; 2009.
15. Inkontinens. Informasjonshefte for pasienter. Avføringslekkasje [Brosjyre]. Universitetssykehuset Nord-Norge: Kompetansesenter for inkontinens og bekkenbunnssykdommer; 2014 [updated 04.05.2015; cited 2016 11.05]. 02.09.2014: [Available from: <http://www.unn.no/brosjyrer/category37696.html>.
16. Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. J Clin Pathol. 2007;60(8):849-55.

17. Schuenke M, Schulte E, Schumaker U. Branches of the Inferior Mesenteric Artery: Arteries Supplying the Large Intestine; Arteries and Veins of the Rectum. In: Ross LM, Lamperti ED, Broman J, editors. Thieme: Atlas of Anatomy: Neck and Internal Organs Stuttgart: Thieme Medical Publishers, Inc; 2011. p. 371-270,1,88,89.
18. Schuenke M, Schulte E, Schumaker U. Lymphatic Drainage of the Small and Large Intestine. In: Ross LM, Lamperti ED, Broman J, editors. Thieme: Atlas of Anatomy: Neck and Internal Organs. Stuttgart/New York: Thieme Medical Publishers Inc.; 2011. p. 371-401.
19. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins Basic Pathology. 9th ed 2013. p. 161-214.
20. WHO Classification of the Digestive System. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Thise ND, editors. 4th. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p. 131-82.
21. Pathology and genetics of tumours of the digestive system [Internet]. 2000 [cited 20.04.16]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/index.php>.
22. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar JK, S.H. Olawaiye, A. , Washington MK. Purposes and Principals of Cancer Staging. AJCC Cancer Staging Atlas A Companion to the Seventh Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook 2012. p. 3-22.
23. TNM Classification of Malignant Tumors. 6th edition. Sobin LH, Wittekind C, editors 2002.
24. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? Br J Surg. 1982;69(10):613-6.
25. Firth P. Sphincter-Sparing Surgery in Patients with Low-Lying Rectal Cancer: Techniques, Oncologic Outcomes, and Functional Results. <http://www.researchgate.net>. p. Scientific Figure on ResearchGate.
26. Bensley RP, Schermerhorn ML, Hurks R, Sachs T, Boyd CA, O'Malley AJ, et al. Risk of late-onset adhesions and incisional hernia repairs after surgery. J Am Coll Surg. 2013;216(6):1159-67, 67 e1-12.
27. Chen LF, Anderson DJ, Hartwig MG, Kaye KS, Sexton DJ. Surgical site infections after laparoscopic and open cholecystectomies in community hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(1):92-4; author reply 4-5.
28. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC, Blucher J, Gjertsen O, Dullerud R. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges. Colorectal Dis. 2005;7(6):576-81.
29. Bhangu A, Singh P, Fitzgerald JE, Slessor A, Tekkis P. Postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of anastomotic leak: meta-analysis of clinical and experimental studies. World J Surg. 2014;38(9):2247-57.
30. Emmertsen KJ, Laurberg S, Rectal Cancer Function Study G. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. Br J Surg. 2013;100(10):1377-87.
31. Nesbakken A. Diagnostikk og stadievurdering ved cancer recti- Klinisk og ultrasonografisk undersøkelse. Tidsskriftet Kirurgen. 2014;2/14.
32. Hamilton W, Lancashire R, Sharp D, Peters TJ, Cheng K, Marshall T. The risk of colorectal cancer with symptoms at different ages and between the sexes: a case-control study. BMC Med. 2009;7:17.
33. Leufkens AM, Bosch MAAJvd, Leeuwen MSv, Siersema PD. Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: A systematic review . Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2011;46(7-8):887-94.

34. Bondeven P, Laurberg S, B. H-MRHGP. Suboptimal surgery and omission of neoadjuvant therapy for upper rectal cancer is associated with a high risk of local recurrence. *Colorectal Disease*. 2014(17):216-24.
35. B. Glimelius HGn, J. Järhult, A. Wallgren, E. Cavallin-Ståhl A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Rectal Cancer. 2003;45(5-6):476-92.
36. Willett CG, Ryan DP. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for rectal adenocarcinoma Up To Date2016 [updated 15.04.16; cited 2016 20.04]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-chemoradiotherapy-and-radiotherapy-for-rectal-adenocarcinoma>.
37. Vonen B. GMG, Edna T-H., Dørum L.M.R., Klemp M., Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av tykk- og endetarmskreft. In: Helsedirektoratet, editor. No. 3 ed: Helsedirektoratet 2012.
38. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borras JM, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol*. 2009;92(2):148-63.
39. Nagtegaal ID, van Krieken JH. The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer-an overview. *Eur J Cancer*. 2002;38(7):964-72.
40. Wang Z, Zhou ZG, Wang C, Zhao GP, Chen YD, Gao HK, et al. Microscopic spread of low rectal cancer in regions of mesorectum: pathologic assessment with whole-mount sections. *World J Gastroenterol*. 2004;10(20):2949-53.
41. Goldstein NS, Soman A, Sacksner J. Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(3):349-51.
42. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jussurun J, Virnig BA. Lymph Node Evaluation in Colorectal Cancer Patients: A population based study. *Journa of the National Cancer Institute*. 2005;97(3):219-25.
43. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(8):583-96.
44. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(1):65-71.
45. Law CH, Wright FC, Rapanos T, Alzahrani M, Hanna SS, Khalifa M, et al. Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. *J Surg Oncol*. 2003;84(3):120-6.
46. Shen SS, Haupt BX, Ro JY, Zhu J, Bailey HR, Schwartz MR. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(5):781-6.
47. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, Hermans J, van de Velde CJ, Leer JW, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(7):1976-84.
48. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1(8496):1479-82.
49. Syk E, Glimelius B, Nilsson PJ. Factors influencing local failure in rectal cancer: analysis of 2315 patients from a population-based series. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(5):744-52.
50. Årsrapport 2013. Behandling av pasienter med endetarmskreft i Norge i perioden 1993-2010

Behandling av pasienter med tykktarmskreft i Norge i perioden 2007-2010 [Internet]. 2013 03.05.16 [cited 2016 03.05]. Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Publikasjoner/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-fra-colorectalcancerregisteret/Arsrapport-fra-colorectalcancerregisteret-2013/>.

Vedlegg

Vedlegg 1: Definisjon av TNM 6

Primærtumor (T)	
Tx	Primærtumor er ikke å finne
T0	Ingen tilstedeværelse av primærtumor
Tis	Carsinoma in situ: intraepitelial eller intramucosalt med invasjon av lamina propria
T1	Tumor invaderer submucosa
T2	Tumor invaderer muscularis propria
T3	Tumor invaderer gjennom muscularis propria til perikolorektalt vev
T4	Tumor invaderer andre organer eller strukturer direkte og/eller vokser opp til overflaten av viscerale peritoneum

Regionale lymfeknuter (N)	
NX	Regionale lymfeknuter er ikke å finne
N0	Ingen metastase til regionale lymfeknuter
N1	Metastase til 1-3 regionale lymfeknuter
N2	Metastase til 4 eller flere regionale lymfeknuter

Fjernmetastase (M)	
MX	Fjernmetastase er ikke å finne
M0	Ingen fjernmetastase
M1	Fjernmetastase tilstede

Vedlegg 2: Definisjon av histologisk gradering og typing

Differensieringsgrad	Definisjon	Direkteplasserte cancere
1) Høyt differensiert	> 95% er kjertelstruktur	
2) Middels høyt differensiert	50-95% er kjertelstruktur	
3) Lite differensiert	5-50% er kjertelstruktur	Mucinøst adenokarcinom Signetringcellekarcinom

Hentet fra Nasjonalt handlingsprogram 2015