



the33



CANCER

Colon/rectum

Allmänt

Kolorektal cancer är en av de vanligaste tumörformerna hos både kvinnor och män. Tredje vanligaste cancerformen i Sverige. Utvecklas huvudsakligen från polyper (adenom). Tumörutvecklingen startar i mukosan. 3-15 % är ärftliga. Screening för blod i avföringen minskar risken för död i tjock- och ändtarmscancer. Behandlas med operation, vid rektalcancer ofta föregången av strålning, vid koloncancer ibland efterföljd av cytostatika. Vid metastaser förlänger och förbättrar cytostatika livet, ibland med antikroppar. Kirurgi kan vara ett alternativ.

ICD-10

Kolon cancer C18.9
Rektal cancer C20.9

Etiologi

Man vet att det föreligger en ökad kolorektal cancer incidens hos befolkningar vars kost har hög fetthalt, högt intag av rökt kött och lågt fiberinnehåll. Incidensen därför är relativt hög i Västeuropa och USA. Studier av japaner som emigrerat från lågriskområdet Japan till högriskområdet USA visar att förekomsten av kolorektal cancer ökar efter 20-30 år samtidigt som risken för att utveckla ventrikelcancer (hög risk i Japan) minskar. Motsvarande förändringar ses emellertid inte hos japaner som emigrerar till Brasilien. Mutagena substanser i faeces kan påvisas hos många individer, framför allt i västerlandet.

Vissa religiösa sekter som avstår från alkohol och tobak samt äter dessutom mer fibrer och mindre fett än genomsnittsbefolkningen har också lägre risk för att utveckla Kolorektal cancer (relativ risk 0,5-0,8).

Även om det finns ett epidemiologiskt samband mellan förekomst av kolorektal cancer och fettrik, fiberfattig kost, är den exakta orsaken till cancer i grovtarmen fortfarande inte känd. Det är därför de råd som ges till befolkningen för att minska risken för tjock- och ändtarmscancer som motion (en daglig halvtimmes promenad), dagliga intaget av frukt och grönsaker och minska intaget av fett; inte riktigt optimala.

Tobakens och alkoholens roll i utvecklingen av kolorektal cancer är omdiskuterat, även om många studier visat att t.ex. tobak ökar risken.

Många studier har också visat att kaffe har en skyddande effekt.

Det finns ett klart samband mellan risk för koloncancer och övervikt.

Intag av acetylsalicylsyra har på ett entydigt sätt minskat risken för kolorektal cancer.

Man har noterat att kolorektal cancer risk ökar hos patienter med ulcerös kolit. Efter 20 års aktiv inflammation är cancerrisken 20 % och stiger därefter ytterligare.

Sambandet mellan Ulcerös kolit och kolorektal cancer kan bero bl.a. på:

1. Patientens ålder vid insjuknandet.
2. Den inflammatoriska processens svårighetsgrad.
3. Hur länge patienten haft Ulcerös kolit.

Bakgrunden till den ökade cancerutvecklingen hos patienter med Ulcerös kolit liknar den för patienter med **Adenomatös Polypos**. Mukosan uppvisar dysplasi,

och samband mellan graden av dysplasi och risken för cancerutveckling har påvisats. Cancerrisken ökar även vid Crohn's sjukdom.

Ett flertal ärftliga syndrom är associerade med hög risk för koloncancer.

- Mindre än 1 % av all koloncancer drabbar individer med den dominant ärftliga formen av **Familjär Kolonpolypos (FAP)**. Samtliga individer med FAP kommer (om man inte profylaktiskt opererar bort tjocktarmen); att utveckla koloncancer efter att redan i ungdomen ha utvecklat massvis med polyper i hela kolon. Medelåldern för insjuknande i cancer är runt 40 år. Det finns möjlighet att kartlägga vilka i de drabbade familjerna som har den genetiska defekten (FAP- genen), varvid profylaktisk total kolektomi bör erbjudas när Polypos börjat utvecklas.

- Individer med **HNPCC** Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer, i hög grad utvecklar koloncancer men i något högre ålder än vid FAP. HNPCC orsakas av dominant nedärvda mutationer i DNA mismatch reparationsgener (**MSH2, WHI** eller **MSH6**).

De drabbade individerna utvecklar tidigt kolorektal cancer, oftare i kolon ascendens. Den genomsnittliga åldern för insjuknande är 40-50 år.

Risken för cancer är upp till 80 %. HNPCC/Lynch förekommer hos 1-4 % av kolorektal cancer patienterna i Sverige. Ytterligare 5-10 % har någon annan familjär orsak till cancer.

Misstanke om HNPCC uppstår i familjer som uppfyller de s.k.

Amsterdamkriterierna I eller II (minst tre släktingar i minst två generationer, en av dem ska vara förstegradssläkting till de andra två, en av dem ska ha insjuknat före 50 års ålder och FAP uteslutits).

I kriterierna II ingår också förekomst av tumörer utanför kolon som typiskt ses vid HNPCC, framför allt:

- a) Livmoderns slemhinna (endometrium)
- b) Ventrikeln
- c) Äggstockar
- d) Pankreas
- e) Tunntarm,
- f) Urinledare och njurbäcken
- g) Gallvägar
- h) Hjärna

Senare har de s.k. **Bethesdakriterierna** utarbetats. Om ett av dessa är uppfyllt, exempelvis om tumören är mikrosatellitinstabil (MSI) -positiv (hög) - och patienten är yngre än 60 år eller har minst en förstegradssläkting med kolorektal cancer, är sannolikheten för FINPCC lägre än om Amsterdamkriterierna uppfylls, men tillräcklig för misstanke och motiv för en genetisk utredning. Efter immunhistokemisk screening för MSI kan man med olika tekniker upptäcka underliggande genmutation hos 50-90 % av individerna. Vid säkerställd HNPCC eller medlem av familj med klinisk HNPCC som inte är testad görs kontroller med koloskopi från 25 års ålder med intervall på 1-3 år. **Profylaktisk kirurgi erbjuds ibland om individen har svårt med koloskopierna eller har många polyper.**

Lokalisationen av FAP-genen har beskrivits till **5q21-22**.

Ett flertal olika genetiska förändringar har iakttagits i samband med utvecklingen av kolorektal cancer. Tidigt i tumörutvecklingen sker förändringar av **5q-kromosomen** och i onkogenen **RAS**. Senare under tumörutvecklingen sker förändringar av delar av **kromosom 18q och 17p**.

Symtomen beror på tumörens lokalisation.

1. Ändrade avföringsvanor är ett av de vanligaste symptomen. Inte nytillkommen förstoppning, utan alla typer av förändrade avföringsvanor kan ses. Förändringen kan komma gradvis och över lång tid varför symtombilden kan vara diskret.
2. Blödning och/eller anemi är näst vanligaste symptom. Makroskopisk blödning kan vara både färskt röd eller mörk och melena artad. Ockult blödningsanemi ses framför allt vid högersidiga tumörer (se nedan).

OBS! Även om hemorrojder sannolikt är en betydligt vanligare orsak till blödning per rektum ska alltid cancer i kolon eller rektum misstänkas tills motsatsen är bevisad.

3. Omväxlande hård och lös avföring förenad med obehagskänslor i buken är ett vanligt tidigt symptom (buksmärta för sig själv är sällan ett tidigt symptom vid kolorektal cancer).
4. Slem i avföringen, vid stora villösa adenom (slemproducerande tumörer) oavsett om dessa hunnit canceromvandlats eller inte.
5. Rektal fyllnadskänsla och/eller trängningar till avföring som inte resulterar i förväntad storlek på tömningen en s.k. **Tenesmer**. Detta tillkommer vid rektala tumörer, och ibland även vid högre belägna tumörer i Sigmoideum, som orsakar invagination till rektum.

Vänstersidiga tumörer har en större benägenhet att obstruera kolonlumen och kan ge därefter symptom liknande akut **divertikulit** men kan också förorsaka **ileus** eller akut perforation.

Högersidiga tumörer oftare **exofytiskt** in i tarmlumen utan att ge passagehinder och kan därför växa sig större innan den upptäcks. I vissa fall upptäcks den som en palpabel resistens. Svårigheten att i tid diagnostisera dessa tumörer beror i hög grad på att patienterna har ospecifika symptom. I vissa fall leder tumören till obstruktion eller perforation, som fordrar akut kirurgisk handläggning.

Drygt 20 % av all koloncancer debuterar akut och kräver akut operation. Vid obstruktion kan det vara ett enklare alternativ att lägga in en **Stent**. Nackdelen med stent är att den ökar risken för tumör spridning. Man bör därför tills vidare vara återhållsam med stent till patienter som inte har kända metastaser och som inte löper hög risk för komplikationer vid operation.

Behovet av akut kirurgi är ovanligt vid rektalcancer < 5 %.
Symtomen av en perforerad koloncancer kan vara både akuta eller kroniska.

En akut koloncancer kan ge en klinisk bild som liknar ett perforerat appendix eller divertikulit med feber, peritonit eller palpabel tumör i buken.

Metastasering

Lokal invasiv växt

Tumörutvecklingen startar i mukosan. Därefter kan tumören progrediera i flera riktningar, vanligtvis in i lumen.

Ett alternativt växtsätt är lokal spridning perineuralt, varvid tumörspridning kan konstateras flera centimeter från primärtumören. Distal spridning mer än 1 cm i tarmväggen är dock mycket ovanligt.

Lymfatiskspridning

Spridning via lymfbanor till lymfkörtlar är vanligt och förekommer vid diagnos i 30-40 % av fallen.

En rektalcancer kan ge spridning till lymfkörtlarna i mesorektum upp till 4 cm nedom tumören.

Hematogen spridning

Levern är det organ som oftast är involverat vid hematogen metastasering, därefter **lungor**. Den distala delen av rektum har sitt venösa dränage via såväl portasystemet som vena cava inferior och ger därför inte sällan lungmetastaser.

4

Diagnostik

Rektum

Eftersom en betydande andel rektaltumörer kan palperas bör rektal palpation utföras vid minsta indikation på rektal sjukdom samt vid alla hälsoundersökningar av patienter äldre än 40 år. Rektoskopi, eller hellre flexibel sigmoideoskopi, ska utföras vid vissa indikationer.

Kolon

Övriga delar av kolon undersöks bäst med koloskopi, eftersom denna undersökning ger möjlighet till biopsier och polypoterapi.

I vissa fall är dock en röntgenundersökning med dubbelkontrast lindrigare för patienten.

Enkelkontrastkolonröntgen bör inte användas vid diagnostik av kolorektal cancer. Synkrona levermetastaser rapporteras hos cirka 10-20 % av patienterna och kan ibland vara första och enda symtomet på kolorektal cancer. Patienter med levermetastaser brukar känna ospecifika smärtor under höger revbensbåge alternativt gallstensliknande smärtor med utstrålning uppåt höger axel. Hepatomegali kan av och till föreligga vid tidpunkten för diagnosen. Idag kan man även använda sig av ultraljudsdiagnostik, DT och MRT för att upptäcka levermetastaser.

Tidig upptäckt av kolorektal cancer är den enskilt viktigaste åtgärden för att reducera mortaliteten i denna cancerform.

För närvarande görs screening som bygger på att spåra blod i feces och därefter göra koloskopi hos högrisk individer.

Patienter med hög risk för att utveckla kolorektal cancer är dels de som har någon ärftlig belastning (läs mer under Ärftliga faktorer), dels de som tidigare behandlats för ett eller flera adenom.

Vid mera avancerade fall av kolorektal cancer, framför allt belägen i rektum, ger DT eller MRT värdefull upplysning om lokal tumörutbredning. Vid rektalcancer är MRT nödvändig i utredningen.

Cirka 90-95 % av alla kolorektala tumörer utgörs av **adenokarcinom**. Majoriteten tumörer är medelhögt differentierade, övriga högt eller lågt differentierade. Låg differentieringsgrad samt kärl och nervinväxt är prognostiskt ogynnsamt.

Vanligen indelas kolorektal cancer enligt **Dukes** klassiska indelning från 1930-talet eller alltmer enligt **TNM**-klassifikationen.

TNM (Tumour, Nodes, Metastases)

T – primärtumör

TX tumörens utbredning kan inte bestämmas

T0 inga tecken till primärtumör

Tis *carcinoma in situ*: intraepitelial cancer eller invasion av Lamina propria (intramukosal cancer)

T1 tumören invaderar submukosa. T1 tumörer kan indelas i tre grupper med hänsyn till infiltrationsdjupet i submucosa:

T1sm1: infiltrerar i den inre tredjedelen

T1sm2: infiltrerar i den mellersta tredjedelen.

T1sm3: infiltrerar i den yttre tredjedelen av submucosan.

T2 tumören invaderar muscularis propria

T3 tumören invaderar genom muscularis propria till subserosa eller icke peritonealiserad perikolisk/perirektal vavnad

T4 tumören perforerar visceral peritoneum eller invaderar direkt andra organ/strukturer (exempelvis överväxt på andra segment av kolon – rektum).

N – regionala lymfkörtlar

NX regionala lymfkörtlar kan inte bedömas.

N0 inga regionala lymfkörtelmetastaser.

N1 metastaser i 1-3 perikoliska lymfkörtlar.

N2 metastaser i 4 eller fler perikoliska lymfkörtlar.

Tumörhård i perikolisk fettväv som är rundad och har en jämn kontur klassas som lymfkörtelmetastas även om man inte kan identifiera någon rest av lymfkörtel. Om tumörhården har en ojämn kontur skall den klassificeras i T-kategorin. Man bör undersöka 12 eller fler lymfkörtlar.

M – fjärrmetastaser

MX fjärrmetastaser kan inte bedömas.

M0 inga fjärrmetastaser.

M1 fjärrmetastaser.

Metastaser i extraregionala lymfkörtlar (exempelvis ljumske, supraklavikulart) klassas som fjärrmetastaser.

TNM status som baseras på kliniska undersökningar betecknas **TNM** eller **cTNM**.

TNM status om baseras på patologisk undersökning betecknas **pTNM**.

AJCC/UICC stadieindelning:

Stadium 0 –Tis – N0 – M0

Stadium I –T1-2– N0 –M0

Stadium IIA– T3– N0 – M0

Stadium IIB –T4 –N0– M0

Stadium IIIA– T1-2 –N1 –M0

Stadium IIIB –T3-4– N1 –M0

Stadium IIIC– T1-4– N2 –M0

Stadium IV –T1-4– N1-2– M1

Tidigare Duke´s klassifikation motsvaras av:

Stadium I = Duke A

Stadium II = Duke B

Stadium III = Duke C

Stadium IV = Duke D

- **Stadium I (Dukes stadium A)** Femårsöverlevnaden är >90 %
- **Stadium II (Dukes stadium B)** Femårsöverlevnaden är 70 %.
- **Stadium III (Dukes stadium C)** Femårsöverlevnaden cirka 40 %.

Behandling

Kirurgisk

Kirurgi är förstahandsterapi vid kolorektal cancer. Med enbart kirurgi botas cirka hälften av alla patienter med kolorektal cancer. Operationen innebär att man tar bort den drabbade tarmdelen med bred marginal tillsammans med den del av mesenteriet till vilket tumörens lymfa dräneras. Val av den kirurgiska ingreppet beror huvudsakligen på lokalisering och tumörens stadieindelning:

- Tumörer i cecalområdet opereras med högersidig **hemikolektomi**.
- Enstaka tumörer i Kolon transversum opereras med **transversumresektion**.
- Vänstersidiga kolontumörer opereras med **vänstersidig hemikolektomi**.
- Sigmoidtumörer vanligen med **sigmoideumresektioner**.

En del åldrade och i övrigt sköra patienter opereras med anläggning av stomi och en blind förslutning av rektum distalt om den exstirperade tumören (s.k. **Hartmans operation**, figur 1 nedan). Denna metod kan vara lämplig vid perforerad sigmoideumcancer med feceskontamination i bukhålan och/eller vid kroniskt ileus tillstånd när det finns risk för anastomosläckage.

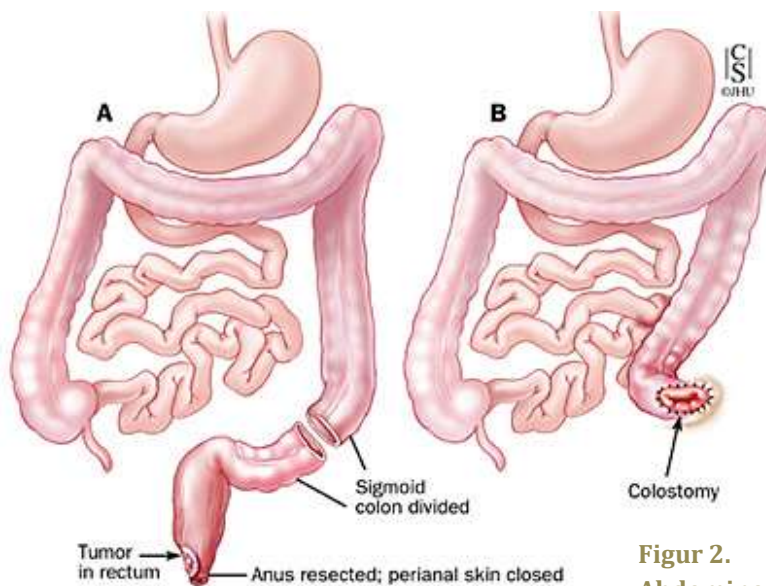
Tumörer i övre och mellersta delen av rektum kan vanligen opereras med en främre resektion med bevarad ändtarms sfinkter, men en lågt sittande rektalcancer fordrar i allmänhet en abdominoperineal resektion med anläggande av en permanent stomi (figur 2 nedan).

Enstaka patienter med små rektaltumörer eller patienter med dåligt allmäntillstånd kan opereras med ett mindre ingrepp än den typoperation som beskrivits ovan eller med lokalexstirpation av tumören. I rektum görs en lokal operation ibland med enspecifik teknik det så kallad **Transanal Endoskopisk Mikrodissektion, TEM**.



Figur 1.
Hartmanns operation

Allt mer vikt har under senare år lagts vid den kirurgiska tekniken, framför allt vid rektal cancer. En betydande del av de lokala recidiven efter en rektalcancer operation, vilket tidigare sågs hos upp till varje tredje patient, kan undvikas genom en väl genomförd kirurgisk behandling (s.k. **total mesorektal excision, TME**), där dissektion görs i embryonalt plan.



Figur 2.
Abdominoperineal resektion

Strålbehandling

Strålbehandling spelar en allt mer framträdande roll vid rektal cancer. Flera studier har visat att preoperativ strålbehandling reducerar den lokala återfallsfrekvensen till mindre än hälften jämfört med enbart kirurgi. Detta innebär att man kan bespara många patienter det svåra lidande som ett lokalt recidiv av en rektalcancer utgör. Även överlevnaden har förbättrats med strålbehandling.

I allmänhet ges bestrålning under en vecka tillsammans med cytostatika.

Huruvida strålning ska ges eller inte och vilken typ av strålning som ska användas är beslut som fattas i samband med den **multidisciplinära ronden** med kirurg, onkolog, radiolog och patolog. Fynden vid MRT har stor betydelse för behandlingsbeslutet.

Cytostatika- och annan medicinsk tumörbehandling

Som tidigare omtalats är kolorektal cancer en av de vanligaste orsakerna till död i cancer. Cirka 40 % av patienterna dör av sin sjukdom trots att majoriteten opererats i kurativt syfte. Under senare år har man gjort framsteg vid behandlingen av såväl avancerad metastatisk sjukdom (palliativ behandling) som vid mikroskopisk tumörspridning (s.k. **Adjuvant behandling**).

Palliativ cytostatikabehandling

Det var först efter det att 5-fluorouracil (5-FU) syntetiserats som man mer allmänt började cytostatika behandla patienter med kolorektal cancer. Den genomsnittliga tumörremissionsfrekvensen är 15-20 %. 5-FU kan ges som intravenös bolusterapi, kontinuerlig infusion under enstaka dygn till flera veckor eller peroralt.

Förutom cytostatika har nyligen olika antikroppar eller andra nyutvecklade läkemedel, s.k. **Targeted Drugs**, visat sig ha gynnsam effekt vid metastatisk kolorektal cancer. De läkemedel som nu används är:

- **Bevacizumab (Avastin)**, som påverkar kärlnybildningen i tumörer.
- **Cetuximab (Erbix)**, som binder sig till EGF-receptorn.

Vid kolorektal cancer verkar det som att dessa nya läkemedel bäst fungerar tillsammans med cytostatika.

De olika preparaten, cytostatika eller antikropparna har olika effekt men också olika bieffekter i olika situationer. Vilket preparat eller vilken kombination som ges i första, andra eller tredje hand är väldigt individuellt och beror på patientens:

- Ålder
- Allmäntillstånd
- Tumörutbredning
- Andra samtida sjukdomar
- Patientens egen uppfattning.

För att kunna åstadkomma ett så långt och så bra liv som möjligt är det viktigt att tillgång till samtliga läkemedel finns och att kunskapen om hur dessa ges är god och spridd i hela teamet.

Referenser

U. Ringborg et al. Onkologi, kap 28: 354-369.

E. N. Marieb. Humananatomy & Physiology, Sixth edition. 920-924.

OC (Onkologiskt Centrum) Västra Sjukvårdsregionen.

http://www.hopkins-gi.org/Upload/200710261514_24771_000.jpg