

# De waarde van een D3-lymfadenectomie en complete mesocolische excisie bij een colonresectie wegens coloncarcinoom

The value of a D3 lymphadenectomy and complete mesocolic excision for a colonresection on account of coloncarcinoma

drs. S.L. van der Storm<sup>1</sup>, dr. F.C. den Boer<sup>2</sup>

## SAMENVATTING

Met complete mesocolische excisie (CME) wordt de primaire tumor geresecteerd met een intacte envelop van het mesocolon, waarin zich het gehele regionale drainagegebied met mogelijke lymfekliermetastasen bevindt. Dit wordt bereikt door een nauwkeurige dissectie tussen de mesocolische en de retroperitoneale fascia. De CME-procedure vereist ook een centrale vasculaire ligatie (CVL) bij de oorsprong van de arteriën om de centrale lymfeklieren te verwijderen en een maximale oogst van regionale lymfeklieren te waarborgen. Vanwege het voorkomen van skip-metastasering in D3-lymfeklierstations bestaat er een kans op 'understaging' met conventionele chirurgie. In dit overzichtsartikel zijn 19 retro- en prospectieve

onderzoeken geïncludeerd, waarvan er 10 CME met conventionele chirurgie hebben vergeleken. Er werden geen verschillen in mortaliteit, morbiditeit en functionele klachten geobserveerd tussen CME en conventionele chirurgie. Met CME werd een verbetering gevonden van 9-17% in de vijfjaars- totale overleving en 8-12% in de vijfjaars- ziektevrije overleving. CME met CVL lijkt dus geassocieerd met verbeterde oncologische uitkomsten op lange termijn en is qua morbiditeit en mortaliteit vergelijkbaar met conventionele chirurgie. Door het ontbreken van sterk bewijs zijn echter 'randomized controlled trials' noodzakelijk om te bewijzen dat CME werkelijk tot betere langetermijnresultaten leidt.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:176-85)

## SUMMARY

With a complete mesocolic excision, the primary tumor will be resected together with an intact envelope of mesocolon, in which the whole regional draining area with possible lymph node metastases is located. This will be accomplished by an accurate dissection between the mesocolic and retroperitoneal

fascia. The CME procedure also requires a central vascular ligation (CVL) at the origin of the supplying arteries in order to resect central lymph nodes and to guarantee a maximal harvest of the regional lymph nodes. With conventional surgery, the presence of skip metastases in D3 lymph node stations will lead to understaging. In this review, 19 retro- and

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, afdeling Chirurgie, Amsterdam UMC, locatie AMC, <sup>2</sup>colorectaal en oncologisch chirurg, afdeling Chirurgie, Zaans Medisch Centrum.

Correspondentie graag richten aan dhr. drs. S.L. van der Storm, anios chirurgie, afdeling Chirurgie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 91 11, e-mailadres: s.l.vanderstorm@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** centrale lymfadenectomie, coloncarcinoom, complete mesocolische excisie, D3-dissectie

**Keywords:** central lymphadenectomy, colon carcinoma, complete mesocolic excision, D3 dissection

ONTVANGEN 28 NOVEMBER 2018, GEACCEPTEERD 22 FEBRUARI 2019.

prospective studies are included; in 10 studies CME was compared with conventional surgery. No differences were observed in mortality, morbidity and functional outcomes between CME and conventional surgery. With CME, an improvement was found of 9-17% in five years overall survival and 8-12% in five years disease-free survival. CME with CLV

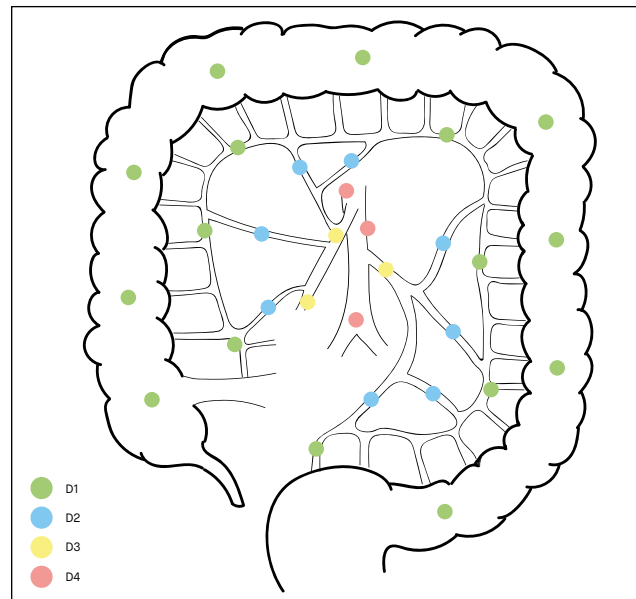
seems to be associated with improved long-term oncological outcomes and is comparable with conventional surgery in terms of mortality and morbidity. However, due to the lack of high-level evidence, randomized controlled trials are necessary to demonstrate that CME will genuinely lead to improved long-term results.

## INLEIDING

Het colorectale carcinoom is één van de drie meest voorkomende maligniteiten in de wereld. Ondanks grote verbeteringen in de behandeling, blijft het colorectale carcinoom een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit. Traditioneel werd de oncologische uitkomst van het rectumcarcinoom als slechter beschouwd dan die van het coloncarcinoom. Sinds de introductie van totale mesorectale excisie (TME) is de lokale controle van het rectumcarcinoom echter verbeterd.<sup>1</sup> Met TME-chirurgie wordt de primaire tumor verwijderd met een intacte envelop van mesorectum, waarin zich de drainerende lymfeklieren bevinden. Dit wordt bereikt door nauwkeurige dissectie in het embryologische vlak tussen het mesorectum en de pariëtale fascie. De embryologische vlakken blijven niet beperkt tot het mesorectum, maar lopen door bij het mesocolon. Het TME-principe heeft echter geen vervolg gekregen bij de chirurgie wegens coloncarcinoom. Momenteel is er geen consensus over de omvang van de mesocolische excisie en de daarmee corresponderende lymfadenectomie.

In verschillende Aziatische landen is een D3-lymfadenectomie opgenomen in de standaardbehandeling voor het coloncarcinoom. Een D3-dissectie is een aanvullende lymfadenectomie van centrale lymfeklieren bij de vaatwortel (zie *Figuur 1*). De richtlijn van de 'Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum' (JSCCR) adviseert een D3-dissectie bij coloncarcinoom stadium II en III.<sup>2</sup> Dit advies is gebaseerd op gegevens van de JSCCR over het voorkomen van positieve D3-lymfeklieren; 0,3% bij pT2-tumoren en 8,2% bij pT3-4-tumoren.<sup>2</sup> Met een D3-dissectie is een verbeterde totale overleving bij stadium II en III coloncarcinoom gerapporteerd.<sup>3</sup>

In 2009 is een radicaler concept ontwikkeld: complete mesocolische excisie (CME), met een filosofie die overeenkomt met die van de TME.<sup>4</sup> De essentiële component van CME is excisie van een complete envelop van het mesocolon van het tumorgebied. Een intacte mesocolische fascie kan mogelijke verspreiding van tumorcellen in de peritoneale holte voorkomen. Het gehele regionale drainagegebied met daarin mogelijke lymfekliermetastasen wordt in de complete

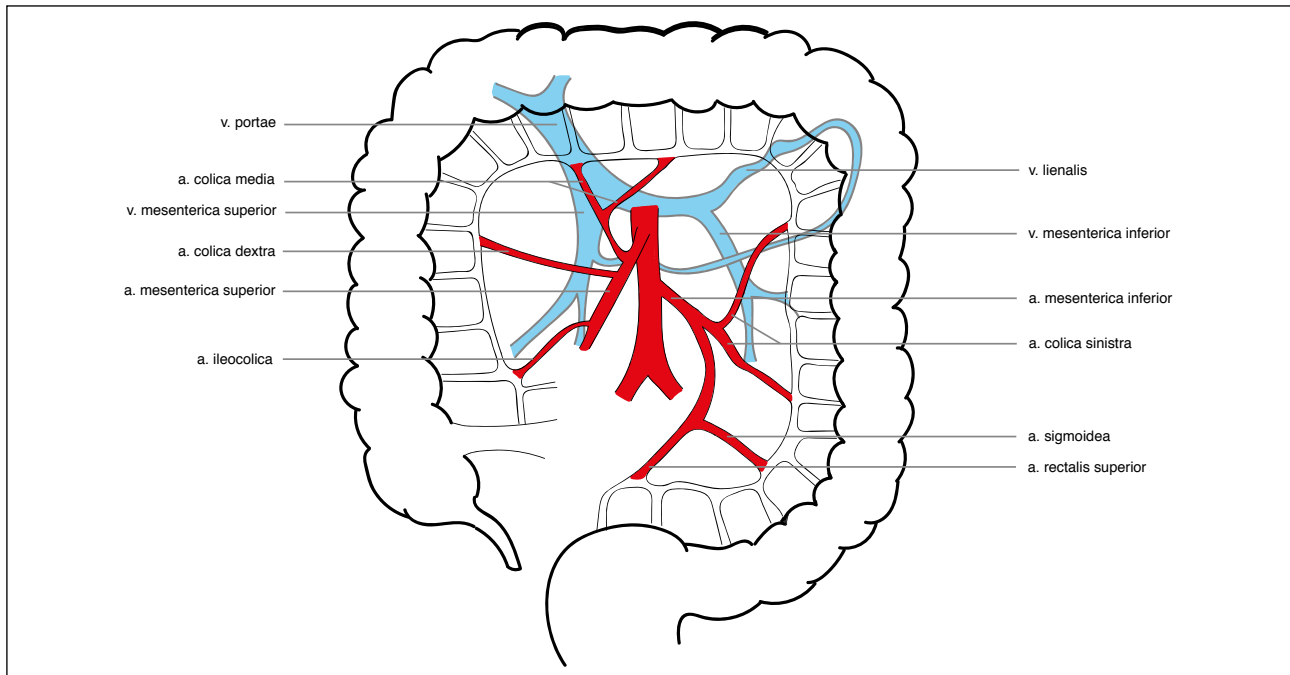


**FIGUUR 1.** Classificatie van lymfeklierstations van het colon.

mesocolische envelop meegenomen. Het resectievlak van CME verloopt tussen de mesocolische en de retroperitoneale fascie (de fascie van Toldt). Tevens is een resectie van een adequate darm lengte noodzakelijk om alle betrokken pericoliche lymfeklieren in het preparaat op te nemen. De CME-procedure vereist ook een centrale vasculaire ligatie (CVL) bij de oorsprong van de arteriën om alle centrale lymfeklieren (D3-dissectie) te excideren, waardoor een maximale oogst van regionale lymfeklieren wordt bereikt. Ondanks toenemend bewijs voor verbeterde oncologische uitkomsten wordt CME in Nederland niet systematisch toegepast. In dit artikel wordt een beschrijving gegeven van de CME-techniek en een overzicht verschaft van de beschikbare literatuur.

## LYMFOGENE VERSPREIDING VAN COLONCARCINOOM

Het lymfogene drainagetraject ontwikkelt zich embryologisch langs de arteriële vaten, die het colon voeden. Lymfogene verspreiding van de tumor kan in twee richtingen ver-



**FIGUUR 2.** Schematisch overzicht van de vasculaire anatomie van het colon.

lopen: longitudinaal langs de pericolische lymfeklieren of centraal langs de arteriële vaten.<sup>4</sup> Om de frequentie van lymfogene verspreiding beter in kaart te kunnen brengen, zijn lymfeklierstations geïdentificeerd. Een D1-lymfeklierdissectie omvat de epicolische en paracolische lymfeklieren langs de marginale vaten, terwijl een D2-dissectie een lymfadenectomie tot aan de oorsprong van de aanvoerende vaten betekent (bijvoorbeeld ligatie van de a. ileocolica tot aan de a. mesenterica superior). Een D2-dissectie is gebruikelijk in de huidige westerse behandeling van coloncarcinoom. D3-lymfeklieren liggen centraal langs de vaatwortels. Voor linkszijdige tumoren zijn dit lymfeklieren langs de a. mesenterica inferior, tussen de aorta en de a. colica sinistra. Voor rechtszijdige tumoren zijn dit lymfeklieren langs de a. en v. mesenterica superior (zie *Figuur 2*). Para-aortale lymfeklieren zijn omschreven als D4-lymfeklieren en te beschouwen als afstandsmetastasen.

Het risico van pericolische lymfekliermetastasen, gelokaliseerd op meer dan 10 cm van de primaire tumor, is 1-2%.<sup>5</sup> In Nederland wordt een proximale en distale resectiemarge van 5-10 cm aangehouden. In de literatuur worden verschillende percentages over metastasen in D3-stations gerapporteerd; 4-20% bij het coecum/colon ascendens, 0-19% bij het colon transversum en 1-12% bij het colon descendens/sigmoïd (zie *Tabel 1* op pagina 179). Metastasering naar D3-stations lijkt geassocieerd met het pT-stadium en kan zich manifesteren zonder lymfekliermetastasen in D1-2-stations.<sup>5,6</sup> Deze skip-metastasen in D3-stations worden bij 1,8% van de patiënten gedetecteerd, waardoor deze patiënten ten on-

rechte als N0 zullen worden gestadieerd met conventionele chirurgie.<sup>7</sup> Bovendien werden met moleculaire technieken occulte tumorcellen geïdentificeerd in 18,0% van de D3-lymfeklierstations en in 26-31% van D1- en D2-lymfeklierstations bij patiënten die met regulier histopathologisch onderzoek als N0 werden gestageerd.<sup>7-9</sup> Bij aanwezigheid van geïsoleerde tumorcellen in het preparaat wordt de prognose van TNM-stadium I-II significant slechter en neigt zelfs naar de prognose van stadium III.<sup>8,9</sup>

Naast lymfogene mesenteriale verspreiding in longitudinale en centrale richting kan er aberrante verspreiding zijn. Bij rechtszijdige tumoren zijn positieve lymfeklieren gerapporteerd bij de pancreaskop (5%), het subpylorische gebied (1,1-3,8%) en de gastro-epiploïsche arcade (4%).<sup>23</sup> Ook lymfeklieren onder de pancreas kunnen betrokken zijn bij een distaal transversumcarcinoom. Dissectie van deze lymfeklieren is vereist bij een CME.<sup>4</sup>

## OPERATIETECHNIEK VAN EEN COMPLEET MESOCOLISCHE EXCISIE

Zowel CME als D3-lymfeklierdissectie zijn gebaseerd op goede oncologische principes met de centrale lymfeklierdissectie als overeenkomst. Een intacte mesocolische fascia wordt echter niet nagestreefd bij de D3-dissectie. Daarnaast verschilt de longitudinale resectie tussen beide technieken, omdat bij de Japanse D3-resectie de marges doorgaans niet verder dan 10 cm van de tumor worden nagestreefd. CME is een radicalere techniek, waarbij een uitgebreidere resectie van de vasculaire arcade wordt verricht. CME is gebaseerd

**TABEL 1.** Voorkomen lymfekliermetastasen in D3-stations van het colon, stadium I-III.

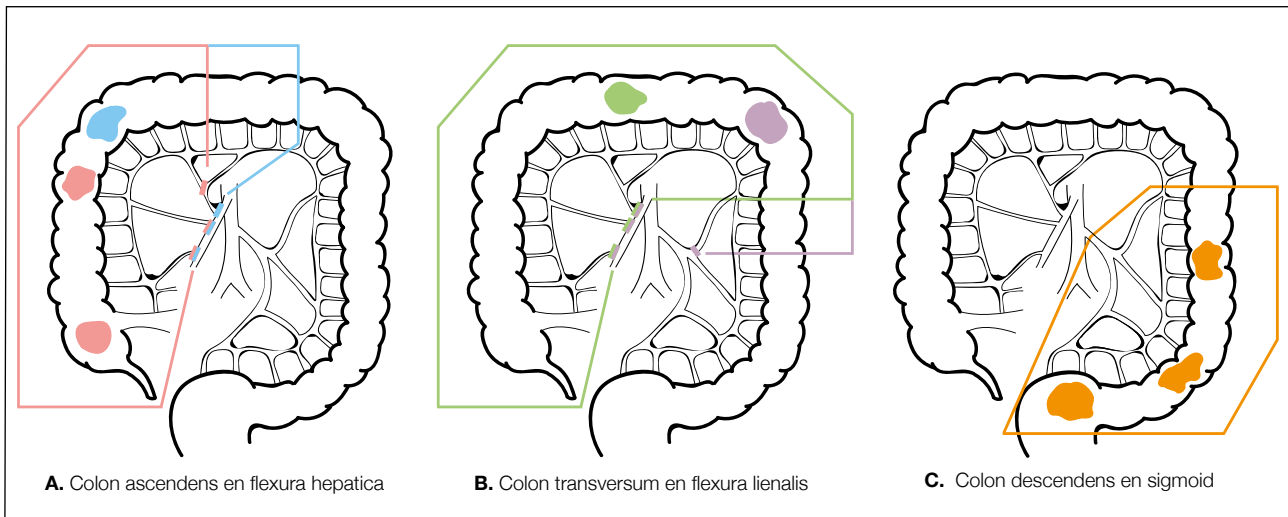
| Auteur                  | Coecum/ascendens |     | Transversum |     | Descendens/sigmoïd |     |
|-------------------------|------------------|-----|-------------|-----|--------------------|-----|
|                         | n                | D3  | n           | D3  | n                  | D3  |
| Feng <sup>10</sup>      | 35               | 14% | -           | -   | -                  | -   |
| Feng <sup>11</sup>      | 98               | 15% | -           | -   | -                  | -   |
| Kanemitsu <sup>12</sup> | 262              | 4%  | 108         | 1%  | -                  | -   |
| Kobayashi <sup>13</sup> | 162              | 6%  | 35          | 14% | -                  | -   |
| Kim <sup>14</sup>       | 144              | 11% | 43          | 12% | -                  | -   |
| Liang <sup>15</sup>     | 160              | 20% | 84          | 19% | -                  | -   |
| Hida <sup>5</sup>       | 36               | 17% | 24          | 0%  | 104                | 12% |
| Nagasaki <sup>16</sup>  | 124              | 4%  | 51          | 7%  | 271                | 5%  |
| Suzuka <sup>17</sup>    | 120              | 6%  | 37          | 8%  | 203                | 1%  |
| Alici <sup>18</sup>     | -                | -   | -           | -   | 44                 | 5%  |
| Chin <sup>19</sup>      | -                | -   | -           | -   | 387                | 4%  |
| Huh <sup>20</sup>       | -                | -   | -           | -   | 347                | 9%  |
| Kanemitsu <sup>21</sup> | -                | -   | -           | -   | 421                | 1%  |
| Kang <sup>22</sup>      | -                | -   | -           | -   | 206                | 8%  |

n=aantal onderzochte preparaten wegens D3-metastasen.

op open chirurgie, met een van lateraal naar mediale benadering volgens het concept van Hohenberger.<sup>4</sup> De omvang van de chirurgische procedure is afhankelijk van de locatie van de tumor (zie *Figuur 3*).

De procedure bij rechtszijdige tumoren begint met incisie van de laterale peritoneale plooi, het embryologische fusievlak tussen de mesocolische en retroperitoneale fascie. Het resectievlak verloopt richting mediaal tot aan de v. mesenterica superior, met een nauwkeurige scheiding van beide fascies. Om een goede 'exposure' te verkrijgen van de a. en v. mesenterica superior worden het duodenum en de pancreaskop gemobiliseerd (manoeuvre van Kocher) en worden de adhesies van het mesenterium met het duodenum en de processus uncinatus van de pancreas doorgenomen. Na complete mobilisatie volgt centrale vasculaire ligatie (CVL) van de a. ileocolica en de a. colica dextra bij hun oorsprong. De laatste is niet altijd als een afzonderlijk van de a. mesenterica superior ontspringende arterie aanwezig. Het mesenterium kan vrij worden geprepareerd tot de oorsprong van de a. mesenterica superior met complete dissectie van lymfo-adipeus weefsel rondom de a. en v. mesenterica superior. Bij tumoren van het coecum of het colon ascendens wordt de rechtersak van de a.

colica media doorgenomen. De bursa omentalis wordt geopend om 'exposure' van de a. colica media te verkrijgen, waarna verticale dissectie volgt van het mesocolon tot aan de a. mesenterica superior. Het colon wordt doorgenomen ter plaatse van het vascularisatiegebied van de a. colica media. Bij een tumor van de flexura hepatica of het proximale colon transversum worden na opening van de bursa omentalis de gastro-epiploïsche vaten geligeerd op minstens 10 cm vanaf de tumor. Hiermee wordt het omentum majus (het ligamentum gastrocolicum) in het resectiepreparaat betrokken. Om peri-pancreatische lymfeklieren te verwijderen, kan een CVL van de a. gastroepiploica dextra nodig zijn, waarbij de a. pancreatico duodenalis kan worden behouden. CVL van de a. colica media volgt, waarna transsectie van het colon transversum dichtbij de flexura lienalis wordt verricht. Bij een mid-transversumtumor of een distale transversumtumor wordt ook een lymfeklierdissectie verricht langs de onderste rand van de pancreas en de linker gastro-epiploïsche arcade en bevindt het transectievlak ter hoogte van het colon descendens. Bij een flexura-lienalis-tumor wordt tevens de bovenste tak van de a. colica sinistra geligeerd en wordt het colon descendens verder distaal doorgenomen.



**FIGUUR 3.** Schematische tekening van de omvang van CME met CVL, afhankelijk van de lokalisatie van de tumor.

Ook voor linkszijdige tumoren begint het mobiliseren van het colon met een incisie van de laterale peritoneale plooï. Het mesocolon van het colon descendens en het sigmoïd wordt vrijgeprepareerd van het retroperitoneum. De omentum majus wordt van het colon gesepareerd en de flexura lienalis wordt gemobiliseerd om een goede 'exposure' van de a. mesenterica inferior te verkrijgen. Ligatie van a. mesenterica inferior wordt 1 cm vanaf de aorta verricht om orthosympathische zenuwbanen te sparen. Het proximale transsectievlak ligt tussen het distale colon transversum en het colon descendens, afhankelijk van de lokalisatie van de tumor. Het distale transsectievlak ligt in het bovenste derde deel van het rectum.

Bovenbeschreven technieken zijn gebaseerd op open chirurgie, waarbij van lateraal naar mediaal (van perifeer naar centraal) wordt gewerkt. Bij laparoscopische chirurgie wordt veelal met CVL begonnen en van mediaal naar lateraal (van centraal naar perifeer) gewerkt. De structuren en het lymfekliergebied die moeten worden meegenomen bij een complete mesocolische excisie zijn bij de laparoscopische techniek uiteraard identiek aan die bij de open techniek.

### ONDERZOEKEN MET RESULTATEN VAN CME

Negentien onderzoeken zijn geïnccludeerd die resultaten van CME hebben gerapporteerd, naar aanleiding van literatuuronderzoek op Pubmed en Google Scholar met de termen 'CME' en 'complete mesocolic excision'. Tevens werd de functie 'gerelateerde artikelen' gebruikt om het onderzoek te verruimen. Onderzoeken met een coloncarcinoom stadium IV werden geëxcludeerd. Twee onderzoeken hebben CME met de Japanse D3-lymfadenectomie vergeleken, 10 onderzoeken hebben CME met conventionele chirurgie vergeleken en zeven onder-

zoeken hebben uitkomstmaten van alleen CME gerapporteerd, waarvan drie onderzoeken met resultaten van laparoscopische CME (zie Tabel 2 en 3 op pagina 181/182).<sup>4,24-41</sup> De geïnccludeerde onderzoeken zijn retro- of prospectief en hadden vijfjaars- totale overleving en vijfjaars- ziektevrije overleving, mortaliteit of morbiditeit als primaire uitkomstmaten.

### VERGELIJKING TUSSEN CME EN JAPANESE D3-LYMFADENECTOMIE

CME leidt tot een grotere resectielengte van het colon dan alleen een D3-resectie: 32,4 cm ten opzichte van 16,2 cm.<sup>24</sup> Daarnaast werd bij CME een groter aantal lymfeklieren verwijderd, echter zonder toename van het percentage van patiënten met positieve lymfeklieren. Een intact mesocolisch vlak werd significant vaker bereikt bij CME: 88% vs. 73%. De hoogte van de vasculaire ligatie tussen beide technieken was overeenkomstig. Er werden geen verschillen in kortetermijnuitkomsten, zoals herstel van de darmfunctie, postoperatieve pijn en postoperatieve complicaties gerapporteerd.<sup>25</sup>

### VEILIGHEID EN CHIRURGISCHE KWALITEIT VAN CME

Het gemiddelde aantal geresecteerde lymfeklieren is significant hoger bij CME en lijkt daarmee het percentage patiënten met adjuvante therapie te verhogen.<sup>26-29,33-35</sup> Een intacte mesocolische fascia wordt in 92% bereikt bij CME ten opzichte van 40% bij conventionele chirurgie.<sup>26,34,42</sup> Conventionele chirurgie waarbij de mesocolische fascia intact bleef, wordt geassocieerd met een verbeterde totale overleving, met name bij stadium III-tumoren.<sup>40,43</sup> Er zijn geen significante verschillen in mortaliteit en morbiditeit geobserveerd tussen CME en conventionele chirurgie (zie Tabel 3). Conventionele chirurgie heeft een mortaliteit van 0-8,8% en een

**TABEL 2.** Karakteristieken van de geïncludeerde onderzoeken van complete mesocolische excisie.

| Onderzoek                 | Jaar | Land              | Opzet | Patiënten (n) |                  | Rechts-zijdige tumor (%) |                 | TNM-stadium |      |            |      |             |      |
|---------------------------|------|-------------------|-------|---------------|------------------|--------------------------|-----------------|-------------|------|------------|------|-------------|------|
|                           |      |                   |       |               |                  |                          |                 | TNM I (%)   |      | TNM II (%) |      | TNM III (%) |      |
|                           |      |                   |       |               |                  |                          |                 | CME         | Con  | CME        | Con  | CME         | Con  |
| Agalinos <sup>26 a</sup>  | 2017 | Griekenland       | Retro | 145           | 145              | 48,9                     | 49,0            | 33,1        | 9,0  | 35,2       | 46,2 | 31,7        | 44,8 |
| An <sup>27 a</sup>        | 2018 | Zuid-Korea        | Retro | 34            | 81               | 100                      | 100             | 29,4        | 30,9 | 50,0       | 34,6 | 20,6        | 34,6 |
| Bertelsen <sup>28 a</sup> | 2011 | Denemarken        | Retro | 93            | 105              | 50,5                     | 45,2            | -           | -    | -          | -    | -           | -    |
| Bertelsen <sup>29 a</sup> | 2015 | Denemarken        | Retro | 364           | 1011             | 39,8                     | 41,6            | 15,1        | 16,5 | 46,4       | 48,4 | 38,5        | 35,4 |
| Bertelsen <sup>30 a</sup> | 2016 | Denemarken        | Retro | 529           | 1701             | 40,1                     | 43,0            | 16,3        | 17,5 | 47,1       | 48,0 | 36,7        | 34,5 |
| Bertelsen <sup>31 a</sup> | 2018 | Denemarken        | Retro | 141           | 324              | 100                      | 100             | 15,6        | 16,7 | 54,6       | 53,7 | 29,8        | 29,6 |
| Bertelsen <sup>32 a</sup> | 2018 | Denemarken        | Retro | 127           | 289              | 0                        | 0               | 29,1        | 26,0 | 37,8       | 44,8 | 33,1        | 29,2 |
| Galizia <sup>33 a</sup>   | 2014 | Italië            | Prosp | 45            | 58               | 100                      | 100             | 33,3        | 17,2 | 20,0       | 41,3 | 46,7        | 41,4 |
| Storli <sup>34 a</sup>    | 2014 | Noorwegen         | Prosp | 84            | 105              | 32,1                     | 37,1            | 34,5        | 24,8 | 65,5       | 75,2 | -           | -    |
| Zurleni <sup>35 a</sup>   | 2018 | Italië            | Retro | 97            | 95               | 100                      | 100             | 22,7        | 14,7 | 36,1       | 42,1 | 33,0        | 34,7 |
| Bokey <sup>36</sup>       | 2015 | Australië         | Retro | 779           | -                | 42                       | -               | 24          | -    | 45         | -    | 31          | -    |
| Cho <sup>37</sup>         | 2015 | Zuid Korea        | Retro | 773           | -                | 100                      | -               | 12,9        | -    | 48,1       | -    | 38,9        | -    |
| Hohenberger <sup>4</sup>  | 2009 | Duitsland         | Retro | 1438          | -                | 28,1                     | -               | 18,1        | -    | 44,0       | -    | 37,9        | -    |
| Merkel <sup>38</sup>      | 2016 | Duitsland         | Retro | 253           | -                | 32,4                     | -               | 27,7        | -    | 40,3       | -    | 32,0        | -    |
| Shin <sup>39</sup>        | 2014 | Korea             | Retro | 168           | -                | 38,7                     | -               | 0           | -    | 51,8       | -    | 48,2        | -    |
| Siani <sup>40</sup>       | 2017 | Italië            | Retro | 600           | -                | 100                      | -               | 25,5        | -    | 38,5       | -    | 36          | -    |
| Storli <sup>41</sup>      | 2017 | Noorwegen         | Retro | 475           | -                | 22                       | -               | 17,9        | -    | 49,9       | -    | 29,9        | -    |
| West <sup>24 b</sup>      | 2012 | Duitsland / Japan | Retro | 136           | 149 <sup>b</sup> | 38                       | 28 <sup>b</sup> | -           | -    | -          | -    | -           | -    |
| Feng <sup>25 b</sup>      | 2016 | China             | Prosp | 20            | 40 <sup>b</sup>  | 0                        | 0 <sup>b</sup>  | -           | -    | -          | -    | -           | -    |

<sup>a</sup> Vergelijkende onderzoeken tussen CME en conventionele chirurgie (Con), <sup>b</sup> vergelijkende onderzoeken tussen CME en D3-dissectie.

morbiditeit van 12,1-28,5%, terwijl bij CME een mortaliteit van 0,0-6,5% en een morbiditeit van 8,8-36,1% is beschreven.<sup>28,30-41</sup> Daarnaast zijn er geen significante verschillen in functionele klachten (pijn, diarree, verminderde darmfunctie of kwaliteit van leven) gerapporteerd tussen CME en conventionele chirurgie bij rechtszijdige tumoren en tumoren van het sigmoid.<sup>31,32</sup>

#### ONCOLOGISCHE UITKOMSTEN VAN CME

CME heeft een vijfjaars- totale overleving van 74,9-100% en vijfjaars- ziektevrije overleving van 78,3-97,9% bij stadium I-III (zie Tabel 3). Twee onderzoeken hebben een driejaars-

totale overleving en vijfjaars- ziektevrije overleving gerapporteerd van respectievelijk 88% en 82-92% voor CME-chirurgie.<sup>34,35</sup> In vergelijking met conventionele chirurgie heeft CME een verbeterde vijfjaars- totale overleving met 9-17% en een verbeterde vijfjaars- ziektevrije overleving met 8-12%.<sup>26,27,29,34,35</sup> Voor zover beschikbaar zijn de vijfjaars- totale overleving en vijfjaars- ziektevrije overleving gestratificeerd naar stadium weergegeven in Tabel 4 op pagina 183. Zoals te verwachten liggen de cijfers bij stadium III duidelijk lager dan bij stadium I-II. Verder is opvallend dat zowel in stadium I, II als III significante verschillen zijn gevonden in de vijfjaars- totale overleving en vijfjaars- ziektevrije overle-

**TABEL 3.** Uitkomstmaten van de geïncludeerde onderzoeken van complete mesocolische excisie.

| Onderzoek                 | Lymfeklieren |      | Adjuvante therapie (%) |      | Mortaliteit (%) |     | Morbiditeit (%) |      | Vijfjaars-totale overleving (%) |                   | Vijfjaars- ziektevrije overleving (%) |                   |
|---------------------------|--------------|------|------------------------|------|-----------------|-----|-----------------|------|---------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|
|                           | CME          | Con  | CME                    | Con  | CME             | Con | CME             | Con  | CME                             | Con               | CME                                   | Con               |
| Agalinos <sup>26 a</sup>  | 27*          | 18   | 61,3                   | 38,7 | -               | -   | -               | -    | 81,3*                           | 70,9              | 84,6*                                 | 76,4              |
| An <sup>27 a</sup>        | 31*          | 23   | -                      | -    | -               | -   | 29,4            | 24,6 | 100*                            | 89,5              | 94,1                                  | 89,2              |
| Bertelsen <sup>28 a</sup> | 26,7*        | 24,5 | -                      | -    | 6,5             | 7,6 | 22,6            | 20,0 | -                               | -                 | -                                     | -                 |
| Bertelsen <sup>29 a</sup> | 36,5*        | 20,9 | 46,7                   | 38,1 | -               | -   | -               | -    | 74,9                            | 69,8              | 85,8*                                 | 75,2              |
| Bertelsen <sup>30 a</sup> | -            | -    | -                      | -    | 4,2             | 3,7 | 30,6            | 28,5 | -                               | -                 | -                                     | -                 |
| Galizia <sup>33 a</sup>   | 20*          | 15   | 46,7                   | 43,1 | -               | -   | 13,3            | 12,1 | 90e                             | 74e               | 87                                    | 76                |
| Storli <sup>34 a</sup>    | 16,1         | 14,8 | -                      | -    | 2,8             | 8,8 | -               | -    | 88,1 <sup>b *</sup>             | 79,0 <sup>b</sup> | 82,1 <sup>b *</sup>                   | 74,3 <sup>b</sup> |
| Zurleni <sup>35 a</sup>   | 33,3*        | 26,9 | -                      | -    | 1,0             | 0,0 | 21,6            | 17,8 | 88 <sup>b *</sup>               | 71 <sup>b</sup>   | 92 <sup>b *</sup>                     | 80 <sup>b</sup>   |
| Bokey <sup>36</sup>       | 15           | -    | 19                     | -    | 1,3             | -   | 36,1            | -    | 76,2                            | -                 | 97,9 <sup>c</sup>                     | 89,8 <sup>d</sup> |
| Cho <sup>37</sup>         | 33,7         | -    | 79,6                   | -    | -               | -   | 8,8             | -    | 84,0                            | -                 | 82,8                                  | -                 |
| Hohenberger <sup>4</sup>  | 32           | -    | 5,6                    | -    | 3,1             | -   | 19,7            | -    | 85 <sup>e</sup>                 | -                 | 95,1 <sup>c</sup>                     | -                 |
| Merkel <sup>38</sup>      | 25           | -    | 79                     | -    | 2,4             | -   | 21,3            | -    | 78,3                            | -                 | 97,9 <sup>c</sup>                     | 86,7 <sup>d</sup> |
| Shin <sup>39</sup>        | 27,8         | -    | -                      | -    | 0               | -   | 17,8            | -    | 84,9                            | -                 | 96,4 <sup>c</sup>                     | 92,7 <sup>d</sup> |
| Siani <sup>40</sup>       | 27           | -    | 70,8                   | -    | 0,9             | -   | 35,5            | -    | 83                              | -                 | 78,3                                  | -                 |
| Storli <sup>41</sup>      | 18           | -    | -                      | -    | 1,2             | -   | 22,2            | -    | 90,3 <sup>e</sup>               | -                 | -                                     | -                 |

<sup>a</sup> Vergelijkende onderzoeken tussen CME en conventionele chirurgie (Con), <sup>b</sup> driejaars- totale overleving, <sup>c</sup> vijfjaars- ziektevrije overleving lokaal, <sup>d</sup> vijfjaars- ziektevrije overleving op afstand, <sup>e</sup> vijfjaars- kankergerelateerde overleving, \* significant verschil.

ving ten faveure van CME. Het lijkt dus dat zelfs bij een vroeg stadium coloncarcinoom CME op lange termijn tot betere resultaten leidt.

**DISCUSSIE**

CME is een vergelijkbare procedure met TME, waarbij een complete enveloppe van mesocolon met de primaire tumor wordt verwijderd door nauwkeurige dissectie tussen de mesocolische fascie en het retroperitoneum. Daarnaast is de CVL een belangrijke stap bij CME om centrale lymfeklieren in de D3-stations te verkrijgen. Ten opzichte van de Japanse D3-dissectie heeft CME als voordeel dat de techniek is toegespitst op het behoud van een intacte mesocolische fascie. Een intacte mesocolische fascie wordt in 92% bereikt en heeft een betere prognose.<sup>40,43</sup> Immuunhistochemisch onderzoek heeft een zeer dicht netwerk van lymfevaten aange-

toond in het mesocolon, die voornamelijk oppervlakkig (binnen 0,1 mm van het mesenteriale oppervlak) gelokaliseerd zijn.<sup>44</sup> Een niet-intacte mesocolische fascie zal mogelijk tot een beschadiging van het lymfogene netwerk leiden met daardoor verspreiding van tumorcellen in de peritoneale holte en een verhoogde kans op carcinosis peritonei. Er zijn echter geen onderzoeken die dit hebben gerapporteerd. Tevens kan een intacte fascie het resultaat zijn van een adequatere resectie met een meer uitgebreide lymfeklierdissectie met een verbeterde overleving als gevolg.

Met het voorkomen van skip-metastasen in D3-stations bestaat er een kans op ‘understaging’ met conventionele chirurgie. CVL zal de stadiëring verbeteren (‘stage migration’), waardoor vaker noodzakelijke adjuvante therapie kan worden gegeven bij stadium III-coloncarcinoom. Tevens geeft een groter aantal lymfeklieren meer zekerheid over de

**TABEL 4.** Vijfjaars- totale overleving en vijfjaars- ziektevrije overleving van CME, gestratificeerd op TNM-stadium.

| Onderzoek                 | Vijfjaars- totale overleving |     |                   |     |                   |     | Vijfjaars- ziektevrije overleving |                   |                   |                   |                   |      |                   |                   |   |
|---------------------------|------------------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|-------------------|-------------------|---|
|                           | TNM I (%)                    |     | TNM II (%)        |     | TNM III (%)       |     | TNM I (%)                         |                   | TNM II (%)        |                   | TNM III (%)       |      |                   |                   |   |
|                           | CME                          | Con | CME               | Con | CME               | Con | CME                               | Con               | CME               | Con               | CME               | Con  |                   |                   |   |
| Bertelsen <sup>29 a</sup> | -                            | -   | -                 | -   | -                 | -   | 100*                              | 89,9              | 91,9*             | 77,9              | 73,5              | 67,5 |                   |                   |   |
| Zurleni <sup>35 a,b</sup> | 100*                         | 93  | 94*               | 78  | 82*               | 53  | 100                               | 100               | 97*               | 86                | 86*               | 67   |                   |                   |   |
| Bokey <sup>36</sup>       | 86,4                         | -   | 77,6              | -   | 66,3              | -   | 99,4 <sup>c</sup>                 | 99,4 <sup>d</sup> | -                 | 98,5 <sup>c</sup> | 94,2 <sup>d</sup> | -    | 95,9 <sup>c</sup> | 76,4 <sup>d</sup> | - |
| Cho <sup>37</sup>         | 97,3                         | -   | 91,4              | -   | 71,0              | -   | 98,4                              | -                 | 92,4              | -                 | 68,5              | -    | -                 | -                 |   |
| Hohenberger <sup>4</sup>  | 99,1 <sup>e</sup>            | -   | 91,4 <sup>e</sup> | -   | 70,2 <sup>e</sup> | -   | 99,6 <sup>c</sup>                 | -                 | 98,0 <sup>c</sup> | -                 | 88,9 <sup>e</sup> | -    | -                 | -                 |   |
| Shin <sup>39</sup>        | -                            | -   | 93,9              | -   | 84,9              | -   | -                                 | -                 | 95,2              | -                 | 80,9              | -    | -                 | -                 |   |
| Siani <sup>40</sup>       | 97,3                         | -   | 88,7              | -   | 72,4              | -   | 98                                | -                 | 87,8              | -                 | 70,5              | -    | -                 | -                 |   |
| Storli <sup>41</sup>      | 100 <sup>e</sup>             | -   | 94,4 <sup>e</sup> | -   | 77 <sup>e</sup>   | -   | -                                 | -                 | -                 | -                 | -                 | -    | -                 | -                 |   |

<sup>a</sup> Vergelijkende onderzoeken tussen CME en conventionele chirurgie (Con), <sup>b</sup> driejaars- totale overleving, <sup>c</sup> vijfjaars- ziektevrije overleving lokaal, <sup>d</sup> vijfjaars- ziektevrije overleving op afstand, <sup>e</sup> vijfjaars- kankergerelateerde overleving, \* significant verschil.

N0-status bij stadium I-II-ziekte. CME met CVL leidt tot een groter aantal lymfeklieren in het resectiepreparaat, hetgeen is geassocieerd met een betere prognose.<sup>4,48</sup> Dit hangt mogelijk samen met een verbeterde stadiëring dan wel een adequatere resectie, waarbij ook het resecceren van occulte tumorcellen in centrale lymfeklieren kan bijdragen aan de prognose.

Het aantal geresceerde lymfeklieren dient doorgaans als marker voor de kwaliteit van chirurgie, waarbij een minimum van 10 is voorgesteld in Nederland. Het aantal lymfeklieren is echter ook afhankelijk van de kwaliteit van het pathologisch onderzoek en patiënt/tumorfactoren, waardoor het aantal met voorzichtigheid dient te worden geïnterpreteerd.<sup>49</sup> Voor stadium III is de lymfeklierratio voorgesteld als een nauwkeuriger alternatief, dat wordt gedefinieerd als het aantal positieve lymfeklieren/totale aantal lymfeklieren.<sup>50</sup> Al met al is een goede oogst van regionale lymfeklieren teken van een adequate lymfadenectomie waarschijnlijk een belangrijke factor bij een oncologische colonresectie, hetgeen met een CME kan worden bewerkstelligd.

Onderzoeken die CME met conventionele chirurgie hebben vergeleken zijn erg schaars, niet gerandomiseerd en vaak retrospectief. Uit deze onderzoeken blijkt dat CME geassocieerd lijkt te zijn met betere oncologische uitkomsten; een verbetering van 9-17% in vijfjaars- totale overleving en 8-12% in vijfjaars- ziektevrije overleving voor stadium I-III. Bij zowel stadium I, II en III zijn significante verschillen in

oncologische uitkomsten gerapporteerd. In Nederland is de vijfjaarsoverleving voor het coloncarcinoom 92% in stadium I, 85% in stadium II en 68% in stadium III.<sup>45</sup> Deze recente cijfers van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) zijn duidelijk lager dan die van CME en zijn vergelijkbaar met de cijfers van conventionele chirurgie in de geïnccludeerde onderzoeken. Dit is in overeenstemming met het feit dat in Nederland nog niet of nauwelijks CME wordt toegepast. Wellicht is het zo dat in Nederland niet eens een D2-lymfeklierdissectie wordt bereikt.

De verbetering in stadium I-II kan mogelijk worden verklaard door de aanwezigheid van micrometastasen of occulte tumorcellen in de apicale lymfeklieren, die met regulier histopathologisch onderzoek niet worden gedetecteerd. Micrometastasen zijn geassocieerd met een slechtere prognose en met conventionele chirurgie worden deze micrometastasen niet geresceerd, hetgeen theoretisch later voor recidieven zou kunnen zorgen.<sup>8,9</sup> Daarnaast is gebleken dat positieve lymfeklieren in D3-stations geassocieerd zijn met een slechtere prognose binnen de groep patiënten met stadium III-tumoren.<sup>40</sup> Bij rechtszijdige en transversumtumoren lijkt het risico op lymfekliermetastasen in D3-stations vergroot, waardoor CME bij deze tumoren mogelijk kan resulteren in een grotere verbetering in oncologische uitkomsten dan bij linkszijdige tumoren. Er zijn geen onderzoeken die de winst in oncologische uitkomsten van een linkszijdige CME met een rechtszijdige CME hebben vergeleken.



## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** CME is een relatief nieuwe operatietechniek voor het coloncarcinoom, die in Nederland niet systematisch wordt toegepast. Met CME wordt de primaire tumor samen met het gehele lymfeklierdrainagegebied, inclusief centrale lymfeklieren, geresceerd.
- 2** Lymfogene verspreiding verloopt zowel longitudinaal langs de pericolische lymfeklieren als centraal langs de arteriële vaten. Het risico op lymfekliermetastasen in centrale lymfeklierstations varieert van 0-20%.
- 3** Vanwege het voorkomen van skip-metastasering in centrale lymfeklierstations bestaat er een kans op 'understaging' met conventionele chirurgie. CME zou mogelijk de stadiëring van het coloncarcinoom kunnen verbeteren, wat gepaard gaat met 'stage migration'.
- 4** CME lijkt geassocieerd met verbeterde oncologische uitkomsten op lange termijn en is qua morbiditeit en mortaliteit vergelijkbaar met conventionele chirurgie. RCT's zijn noodzakelijk om te bewijzen dat CME werkelijk tot betere langetermijnresultaten leidt.

CME geeft geen verhoogd risico op mortaliteit en morbiditeit. Door Hohenberger et al. werd geïmpliceerd dat CVL een verhoogd risico zou kunnen geven op beschadiging van de plexus hypogastricus superior, die rondom de a. mesenterica superior is gelokaliseerd, met diarree tot gevolg.<sup>4</sup> Uit onderzoeken is gebleken dat er geen verhoogd risico bestaat op functionele klachten na CME bij rechtszijdige of sigmoïdtumoren.<sup>31,32</sup> Bij rechtszijdige tumoren worden de functionele klachten echter mogelijk onderschat, omdat er geen gevalideerde scoringslijst is gebruikt.<sup>31</sup>

Het concept CME is gebaseerd op open chirurgie, met een van laterale naar mediale benadering. Met deze benadering is het relatief eenvoudig om het vlak tussen de fascia van Toldt en het mesocolon te vinden en daardoor een intact mesocolon te behouden. De mediale naar laterale benadering bij laparoscopie is technisch ingewikkelder en derhalve lijkt het moeilijker om preparaten van dezelfde kwaliteit te verkrijgen. In de praktijk lijkt dit niet het geval en zijn overeenkomstige oncologische resultaten tussen beide benaderingen gerapporteerd.<sup>46,47</sup> De minimaal invasieve benadering lijkt zelfs met minder morbiditeit gepaard te gaan.

CME met CVL is een goede gestandaardiseerde operatietechniek voor tumoren gelokaliseerd in het caecum, het colon ascendens, het colon descendens en het sigmoïd; echter voor tumoren in het colon transversum blijft de omvang van de lymfadenectomie controversieel. Bij een rechtszijdige CME wordt de procedure bemoeilijkt door het complexe veneuze afvoersysteem en de hoge mate van variabiliteit in de anatomie, onder andere in die van de truncus van Henlé.<sup>51</sup> Onvoldoende kennis van deze anatomische variatie zou tot ongewenste bloedingen kunnen leiden. Een laparoscopische colonresectie met CME is een tamelijk gecompliceerde pro-

cedure, hetgeen mogelijk de verklaring kan zijn dat CME tot nu toe in Nederland nauwelijks wordt toegepast. Dit betekent dat er bij invoering van deze techniek aandacht zal moeten zijn voor scholing door experts. Colorectaal en oncologisch chirurgen zullen wat betreft de laparoscopische colonresectie met CME weer een nieuwe leercurve moeten doormaken.

CME met CVL lijkt geassocieerd met verbeterde oncologische uitkomsten op lange termijn. De techniek is veilig en qua morbiditeit en mortaliteit vergelijkbaar met conventionele chirurgie. Door schaarste aan beschikbare literatuur die CME met conventionele chirurgie vergelijkt en het ontbreken van 'high-level of evidence', zijn 'randomized controlled trials' (RCT's) echter noodzakelijk om te bewijzen dat CME werkelijk tot betere langetermijnresultaten leidt. Pas als dit bewijs voorhanden is, zal CME waarschijnlijk standaard in Nederland worden ingevoerd. Indien met verbeterde diagnostische technieken, zoals PET-CT, PET-MRI of 'immuno-imaging' metastasen in centrale lymfeklieren zouden kunnen worden geïdentificeerd, zou CME op geleide hiervan selectief kunnen worden toegepast.

## REFERENTIES

1. Quirke P, et al. *Lancet* 2009;373:821e8.
2. Watanabe T, et al. *Int J Clin Oncol* 2012;17:1e29
3. Kotake K, et al. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:847-52.
4. Hohenberger W, et al. *Colorectal Dis* 2009;11:354e64.
5. Hida J, et al. *Cancer* 1997;80:188-92.
6. Nakafusa Y, et al. *Hepatogastroenterol* 2004;51:722-26.
7. Merrie AE, et al. *Surgery* 2001;129:684-91.
8. Faerden AE, et al. *Dis Colon Rectum* 2011;54:200-6.
9. Weixler B, et al. *BMC Cancer* 2016;16:106.

10. Feng B, et al. *Surg Endosc* 2012;26:3669-75.
11. Feng B, et al. *Surg Endosc* 2014;28:477-83.
12. Kanemitsu Y, et al. *Dis Colon Rectum* 2013;56:815-24.
13. Kobayashi H, et al. *Dig Surg* 2011;28:190-7.
14. Kim CH, et al. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1361-8.
15. Liang JT, et al. *Surg Endosc* 2015;29:2394-401.
16. Nagasaki T, et al. *World J Surg* 2015;39:3008-15.
17. Suzuka I, et al. *Hepatogastroenterol* 1998;45:2127-31.
18. Alici A, et al. *Tech Coloproctol* 2010;14:1-8.
19. Chin CC, et al. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:783-8.
20. Huh JW, et al. *Ann Surg* 2012;255:70-8.
21. Kanemitsu Y, et al. *Br J Surg* 2006;93:609-15.
22. Kang J, et al. *Ann Surg Oncol* 2011;18:704-10.
23. Toyota S, et al. *Dis Colon Rectum* 1995;38:705-11.
24. West NP, et al. *J Clin Oncol* 2012;30:1763-9.
25. Feng H, et al. *J Laparoendosc Adv Surg Techn A* 2016;8:606-13.
26. Agalianos C, et al. *Ann Gastroenterol* 2017;30:688-96.
27. An MS, et al. *ANZ J Surg* 2018;88:698-702.
28. Bertelsen CA, et al. *Colorectal Dis* 2011;13:1123-9.
29. Bertelsen CA, et al. *Lancet Oncol* 2015;16:161-8.
30. Bertelsen CA, et al. *Br J Surg* 2016;103:581-9.
31. Bertelsen CA, et al. *Dis Colon Rectum* 2018;61:1063-72.
32. Bertelsen CA, et al. *Colorectal Dis* 2018;61:1063-72.
33. Galizia G, et al. *Int J Color Dis* 2014;29:89-97.
34. Storli KE, et al. *Tech Coloproctol* 2014;18:557-64.
35. Zurleni T, et al. *Int J Colorectal Dis* 2017;33:1-8.
36. Bokey L, et al. *Colorectal Dis* 2015;18:676-83.
37. Cho MS, et al. *Ann Surg* 2015;261:708-15.
38. Merkel S, et al. *Br J Surg* 2016;103:1220-9.
39. Shin JW, et al. *Tech Coloproctol* 2014;18:795-803.
40. Siani LM, et al. *Am J Surg* 2017;214:222-7.
41. Storli KE, et al. *World J Gastrointest Surg* 2017;27;9:215-23.
42. West NP, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:272-8.
43. West NP, et al. *Lancet Oncol* 2008;9:857-65.
44. Culligan K, et al. *J Anat* 2014;225:463e72.
45. Brouwer NP, et al. *Int J Cancer* 2018;143:2758-66.
46. Storli KE, et al. *Dig Surg* 2013;30:317-27.
47. Bae SU, et al. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2288-94.
48. Galizia G, et al. *World J Surg* 2009;33:2704-13.
49. West N. *Colorectal Dis* 2010;12:309-11.
50. Lee CHA, et al. *BJS Open* 2018; doi:10.1002/bjs5.96.
51. Gao Y, et al. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2018:3573-680.