

The no-touch isolation technique in colon cancer : report on a multicenter study with analyses of prognostic factors

Citation for published version (APA):

Wiggers, T. (1987). *The no-touch isolation technique in colon cancer : report on a multicenter study with analyses of prognostic factors*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19870116tw>

Document status and date:

Published: 01/01/1987

DOI:

[10.26481/dis.19870116tw](https://doi.org/10.26481/dis.19870116tw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Surgical resection is still the treatment of choice for primary colorectal cancer. Turnbull claimed superior survival rates by application of a special technique, of which the first step during operation is vascular isolation before the tumor is mobilized. However, no standard resection technique is defined since no prospective studies distinguishing between surgical methods have been performed.

About half the patients is not cured after operation. Prediction of the likelihood of recurrence is possible by prognostic factors. It was the aim of this study to evaluate the effect of the no-touch isolation technique in a prospective way and to use the data derived from this study for the determination of prognostic factors.

Pathways and patterns of recurrent disease in colorectal cancer are described in Chapter 2. The lymphovascular anatomy of the colon is reviewed briefly in order to understand the ways of spread via lymphatic or hematogenous routes. Special emphasis is put on the biological function of the regional lymph node and the presence of circulating cells in the portal blood. In addition, attention has been paid to the possibilities of spread via direct extension and to intramural or exfoliative spread. Eventually, the site of first recurrence and the mutual proportion of local and distant metastases are reviewed in the second part of Chapter 2.

In Chapter 3 the effect of different types of surgery is analyzed. The choice for an optimal local resection technique is determined by the length of bowel wall to be resected, the management of involved adjacent organs and the methods necessary for the prevention of tumor spill. The extent of lymph node dissection and the effect of vascular isolation, as an initial step during resection, both in relation to site of recurrence and patient survival, is reviewed from literature.

Details of the documentation system, necessary for a proper collection and processing of data are given in Chapter 4. The use of preprinted follow-up forms, with only requests for investigations necessary for that particular follow-up, proved to be of great help. The availability of up-to-date data collections made statistics, necessary for interim analyses and presentation of results, possible in an easy way.

The results of the trial comprising 236 patients are presented in

Chapter 5. A hundred and seventeen patients were analyzed in the no-touch isolation group and a hundred and nineteen in the conventionally operated group. The two treatment groups were comparable with regard to sex, age, first presenting symptom, duration of symptoms, preoperative CEA level, tumor location, stage, grade, angio-invasive growth, size of the primary tumor, number of resected lymph nodes and number of lymph nodes containing metastases. Postoperative complications, including mortality within 30 days were similar in both groups. A strong tendency ($p=0.0587$) for a reduction of liver metastases was seen in the no-touch isolation group. This reduced number of metastases is mainly found in patients with the tumor located in the sigmoid area and in cases with angio-invasive growth. No significant differences in overall and corrected survival were observed, although in every analysis a strong tendency in favor of the no-touch technique was found.

In Chapter 6 the prognostic significance of CEA immunoreactivity patterns at tissue level is described. Tumors displaying only focally CEA, or tumors with immunoreactivity confined to the cell membranes, had a worse prognosis in comparison with tumors with an apical and/or cytoplasmatic staining pattern.

A multivariate analysis of pathology features derived from 350 patients is presented in Chapter 7. Traditional parameters, such as, size and shape of the primary tumor, central node involvement, angio-invasive growth, grade and stage have been combined in the analysis with the differences in immunoreactivity patterns of CEA, Ca 19-9, serotonin, secretory component, mucus and the flowcytometric determined DNA content of the primary tumor. The Dukes' classification was the strongest factor in determining prognosis, defined as time to disease related death. Additional prognostic information derived from the proportional hazard model and related to a poor prognosis is the presence of central lymph node metastases, small (< 3.5 cm) or very large (> 6 cm) tumors, ulcerative growth, focally staining for CEA, presence of neuroendocrine differentiation and tumor aneuploidy (DNA index > 1.0).

Since many features were collected in a prospective way it was possible to perform a regression analysis of clinical, laboratory and pathological data as well. The results are described in Chapter 8. In this analysis 310 cases, after curative resection only, were included and again the end point was time to disease related death. Sex, age and infectious complications were not important in defining prognosis. Blood loss as a first presenting symptom and short duration of symptoms were found to be independent favorable prognostic factors. Of all the laboratory data analysed only a preoperatively low total

protein and an elevated CEA level were of interest in relation to a poorer prognosis. From the operative findings the palpation of suspected lymph nodes, fixity to adjacent organs and tumor spill were of relative importance included in the proportional hazard model. Again stage was the strongest predictive factor but grade was included in this analysis as well.

In the final Chapter 9 the results derived from the previous Chapters are discussed and some conclusions are drawn. In addition, some future possibilities such as immunomodulation and immunodetection of residual (small) tumor masses are described.

Analysis of prognostic factors has its limitations since it is only an indirect way of determining of residual disease. However, identification of high risk groups remains important for proper patient selection for adjuvant studies because diagnostic techniques for detection of minimal disease are not yet available.

It is concluded that application of different surgical techniques will result in minor changes only, with regard to the chance of cure for the patient. The reason for this is that the prognosis of an individual patient is already greatly determined at the moment of operation. Use of the no-touch technique seems important in the prevention of dissemination in cases with angio-invasive growth, especially in areas where the technique is easily applicable. These findings support the biological relevance of the spread via the portal vein during operation. Presently the use of vascular isolation before mobilization of the tumor followed by aggressive local surgery seems to result in the highest cure rate. Since colorectal cancer is a disease with a high incidence all efforts resulting in minor improvements are worthwhile.

Samenvatting

Een kwaadaardig gezwel van de dikke darm dient bij voorkeur operatief verwijderd te worden. Turnbull vermeldt in 1967 hoge genezingspercentages indien tijdens de operatie een speciale techniek wordt gebruikt; hierbij wordt, alvorens de tumor te mobiliseren, de vaatvoorziening naar en van de tumor onderbonden. Naar het effect van deze en andere chirurgische technieken zijn geen prospectieve studies verricht.

Na operatief verwijderen van het gezwel blijkt de helft van de patienten niet definitief genezen. De kans op terugkeer van de ziekte kan mede bepaald worden door prognostische factoren.

Het is het doel van de hier gepresenteerde studie om door middel van een prospectief vergelijkend onderzoek de waarde van de door Turnbull beschreven techniek te vergelijken met een techniek waarbij het gezwel als eerste stap van de operatie gemobiliseerd wordt. Tevens kunnen de patientengegevens die uit deze studie voortkomen, gebruikt worden voor het vaststellen van die feiten, welke van belang zijn voor het bepalen van de prognose.

In hoofdstuk 2 worden de manier van uitzaaiing en de patronen van terugkeer van de ziekte bij dikke darm kanker beschreven. Aangezien de verspreiding van de ziekte zowel via de lymfbanen als de bloedvaten gaat, wordt eerst een overzicht gegeven van de anatomie van banen en vaten. Speciale aandacht wordt besteed aan de rol van de regionale lymfklieren bij de verspreiding van het gezwel, en aan de betekenis van de aanwezigheid van kankercellen in het bloed dat vanuit de darm naar de lever stroomt. Daarnaast komen de kansen op terugkeer van de ziekte door uitgroei van de tumor buiten en binnen de darmwand, of door losgelaten cellen aan de orde. Tot slot worden in dit hoofdstuk de localisatie van tumorrecidieven, alsmede de onderlinge verhouding van de verschillende plaatsen van uitzaaiing bekeken.

In het derde hoofdstuk worden de verschillende chirurgische technieken geanalyseerd. De keuze van de optimale operatieve techniek op de plaats waar het gezwel zich bevindt, wordt bepaald door de lengte van de te reseceren darm en het peroperatieve beleid indien ingroei in omliggende organen wordt aangetroffen. Aandacht wordt besteed aan maatregelen welke innesteling van losgelaten tumor-

cellen moeten voorkomen. De uitgebreidheid van lymfklierverwijdering en het effect van vroege onderbinding gedurende de operatie van de vaatsteel van het darmgedeelte waarin de tumor zich bevindt, worden bestudeerd vanuit de literatuur. Het effect van deze operatietechnieken wordt beoordeeld naar de plaats van het tumorrecidief en de kans van overleving van de patient.

In hoofdstuk 4 worden de bijzonderheden, welke noodzakelijk waren voor een goede verzameling en verwerking van de gegevens van het in deze studie gebruikte documentatiesysteem, gegeven. Vooral het gebruik van voorgedrukte formulieren bij poliklinisch controlebezoek, waarin alleen de voor dat bezoek noodzakelijke vragen zijn vermeld, bleek van grote waarde. De beschikbaarheid van een regelmatig bijgewerkte verzameling gegevens maakte statistische bewerkingen eenvoudig. Dit laatste was noodzakelijk voor tussentijdse overzichten en verslaglegging van resultaten.

De resultaten van het onderzoek, waarin prospectief de chirurgische technieken vergeleken werden, worden vermeld in hoofdstuk 5. In totaal omvat dit onderzoek 236 patienten: 117 patienten in de groep waarin tijdens operatie de vaatvoorziening als eerste stap werd onderbonden (groep 1) en 119 patienten in de conventioneel geopeerde groep (groep 2). De twee behandelingsgroepen waren goed vergelijkbaar betreffende geslacht, leeftijd, eerste klacht, duur van de klachten, voor de operatie bepaalde CEA waarde, plaats van het gezwel in de dikke darm, grootte van de tumor, stadium, vaatingroei, aantal verwijderde lymfklieren en klieren waarin uitzaaiingen werden aangetroffen. De postoperatieve complicaties met inbegrip van sterfte binnen 30 dagen na operatie, waren gelijk verdeeld over de twee groepen. Het aantal uitzaaiingen naar de lever was geringer in groep 1. Deze vermindering van levermetastasen werd vooral gevonden bij patienten bij wie het gezwel zich in het sigmoid bevond en waarbij in het gezwel vaatingroei werd gevonden. Hoewel in elke overlevingscurve een tendens ten gunste van groep 1 was, werd er geen significant verschil gevonden in de 5-jaars overlevingscijfers.

In hoofdstuk 6 wordt de voorspellende waarde van verschillen in de verdeling van CEA binnen de cel, na weefselkleuring met behulp van anti-CEA antilichamen beschreven. Gezwollen die slechts sporadisch aankleuren met anti-CEA of gezwollen waarin het kleurpatroon beperkt is tot de celmembraan hadden een slechtere prognose in vergelijking met die gezwollen waarbij het hele cytoplasma en/of de borstelzoom van de cel aankleurde.

Een multivariant analyse met betrekking tot de pathologisch-anatomische gegevens van 350 patienten wordt gepresenteerd in hoofdstuk 7. Traditionele parameters zoals vorm en grootte van de

primaire tumor, centrale klier aantasting, vaatingroei, gradering en staging werden gecombineerd met verschillen in weefselkleuringen van CEA, Ca 19-9, serotonine, secretair component, slijm en de flowcytometrische bepaling van het DNA gehalte van de primaire tumor. De classificatie volgens Dukes bleek de sterkste factor voor de bepaling van de prognose. Aanvullende informatie die van belang was voor bepaling van de prognose werd verkregen met het evenredige risico model volgens Cox. Een slechtere uitkomst, gedefinieerd als sterfte ten gevolge van de ziekte, was gerelateerd aan de aanwezigheid van uitzaaiingen in de centrale klieren, kleine (< 3.5 cm) of grote (> 6 cm) tumoren, tumorgroei met ulceraties, focale kleuring met anti-CEA, aanwezigheid van neuro-endocriene differentiatie en een abnormaal tumor DNA gehalte (> 1.0).

Aangezien veel gegevens prospectief verzameld werden in dit onderzoek, was het mogelijk om (in hoofdstuk 8) eveneens een regressie analyse te verrichten van klinische, laboratorium en pathologisch-anatomische gegevens. In deze regressie analyse werden alleen patiënten (310) betrokken die curatief geopereerd waren. Ook in deze analyse was het tijdstip van overlijden ten gevolge van de ziekte het eindpunt. Verschillen in geslacht, leeftijd en ontstekingscomplicaties na de operatie waren niet belangrijk voor de kans op overlijden ten gevolge van de tumor. Bloedverlies als eerste verschijnsel en korte duur van de symptomen bleken gunstige prognostische factoren. Van alle laboratoriumgegevens waren alleen een laag eiwitgehalte en een voor de operatie verhoogd CEA gehalte van belang met betrekking tot een slechtere prognose. Het palperen van verdachte lymfklieren, fixatie van de tumor aan omliggende structuren en het morsen van tumorcellen gedurende de operatieve ingreep konden opgenomen worden in een evenredig risicomodel. Ook in deze analyse bleek het stadium de sterkste factor voor het voorspellen van de kans op een recidief, daarnaast was gradering van belang.

In het laatste hoofdstuk (9) worden de resultaten, zoals beschreven in de voorafgaande hoofdstukken, geëvalueerd, waarna enige conclusies worden getrokken. Tevens worden in het laatste deel van dit hoofdstuk enige toekomstmogelijkheden beschreven; speciale aandacht wordt besteed aan opsporing en behandeling van tumorresten met behulp van immunologische technieken.

Analyse van factoren met een voorspellende waarde heeft beperkingen aangezien deze vorm van analyse slechts een indirecte manier is om achtergebleven kankercellen te identificeren. Desondanks is bepaling van risicogroepen via deze methode nog steeds belangrijk aangezien diagnostische mogelijkheden voor een betere selectie van patiënten voor studies waarin aanvullende behandelingsmogelijkheden worden onderzocht, nog ontbreken.

Er kan geconcludeerd worden dat verschil van gebruikte chirurgische technieken weinig kan bijdragen tot een beter genezingspercentage aangezien de kans op genezing voor de patient al grotendeels bepaald is op het tijdstip van operatie. Gebruik van de techniek waarbij vasculaire isolatie wordt toegepast alvorens de tumor te mobiliseren kan belangrijk zijn om verspreiding van tumorcellen via de bloedbaan te voorkomen. Deze observatie wordt vooral gedaan bij patienten bij wie vaatingroei wordt aangetroffen en bij wie het gezwel zich bevindt op plaatsen in de dikke darm waar vroege onderbinding van vaten gemakkelijk toepasbaar is. Deze twee gegevens ondersteunen de opvatting dat verspreiding via de portale ader gedurende operatie van biologisch belang is.

Op dit moment zal het vroeg onderbinden van de vaatsteel van het darmgedeelte waar de tumor zich bevindt en agressieve chirurgie ter plaatse van het gezwel resulteren in de hoogste genezingspercentages. Aangezien dikke darm kanker zo veel voorkomt, zijn alle factoren die kleine verbeteringen in de prognose geven, van belang.