

# KONGRESREFERAT

EUROPEAN MULTIDISCIPLINARY COLORECTAL CANCER CONGRESS (EMCCC)  
BERLIN, 24-26 FEBRUAR 2008.



Kongressen, der er den tredje af sin art siden 2004 blev arrangeret af den hollandske multidisciplinære cancergruppe. Den har forøvrigt samme akronoyom som den danske gruppe (DCCG) - lidt upraktisk. Der var deltagelse af onkologer, radiologer, patologer og kirurger med flere specialespecifikke parallelsessioner og workshops, men med hovedvægten lagt på at de forskellige specialer skulle snakke sammen. Den var mange danskere fra flere specialer (og adskillige fra DCCGs bestyrelse), men meget få danske indlæg, bortset fra chairmanopgaver. Holland udmærkede sig ved mange gode præsentationer fremlagt af yngre kvinder. Man blev både misundelig og beskæmmet på danskernes vegne - vi må virkelig gøre en større indsats for at aktivere vores yngre kolleger.,

Generelt blev det multidisciplinære approach til kolorektal cancer fremhævet og berømmet - det er dog nok svært at påvise videnskabeligt, at det er godt for patienterne, men ingen var i tvivl. Det giver i hvert tilfælde en større professionel tilfredshed. Man bemærkede at Hillerød havde finansieret besøget for hele det multidisciplinære team omkring KRC.

Mødet afholdtes på et kongreshotel i Berlins aktive centrum lige ved Bahnhof Friedrichsstrasse. Der var ca 500 deltagere.

## Onkologi:

EFGR (Epidermal Growth Factor Receptor) antistoffer (Panitumumab og Cetuximab) virker bedre hos patienter der ikke har k-RAS mutationen (på kromosom 12) (ca 35% af alle CRC) men derimod god effekt hos patienter med k-RAS wild type. Mange patienter (ca 55%) er resistente overfor EGFR-rettet terapi, hvilket nok har en molekylærbiologisk forklaring. Denne forskel er næppe til stede ved Avastinbehandling, som jo også har et andet angrebepunkt.

Der er sjældent mutationer i selve EGF-genet, og analyserne for proteinexpressionen er for heterogene til klinisk brug. Undersøgelse for k-RAS kan laves på parafinsnit, men fremtiden er rent molekylærbiologisk - dyrt. Mange genexpressioner er heterogene i både selve primærtumor og specielt i metastaser. Jo tidligere i onkogenesen (tumors alder) mutationen sker, jo mindre heterogen er den og jo bedre er den som prognostisk markør.

Panitumumab giver øget progression free survival (PFS) og let øget overall survival hos patienter med k-RAS wild type. Lagt oven i FOLFOX eller FOLFIRI + Bevacizumab giver Pantumumab let øget overall response dårligere PFS med øget toxicitet. Der er således ikke evidens for at give både en VEGF-hæmmer (Vascular Growth Factor) og en EGFR-hæmmer samtidig. Der findes nu dog droger der angriber både EFGR og VEGF.

Adjuverende postoperativ kemoterapi ved rektumcancer er fortsat diskutabel, mens den præoperative neoadjuvante terapi øger sit indikationsområde.

### *Vedrørende Panitumumab:*

Et Amgen sponsoreret studie hvor man til 1. linje metastatisk colorectal cancer gav oxaliplatin- eller irinotecan baseret kemoterapi samt bevacizumab +/- panitumumab blev stoppet efter en planlagt interim analyse, hvor man fandt at både progressionsfri- og overall survival var significant bedre i kontrol armen, som ikke fik

panitumumab. Samtidig var der øget toxicitet i gruppen, der både fik panitumumab og bevacizumab.

#### *Adjuverende kemoterapi til St. II:*

Skal disse patienter have adjuverende terapi (QUASAR studie publiceret i dec 2007 angiver en gevinst)? Er der biologiske markører der kan forudsige, hvilke st. II pt. der bør have adjuverende behandling? Gennemgik betydningen af LOH på chr. 18q (sæde for flere tumor suppressor gener: DCC, SMAD, SMAD4), som dog endnu ikke er helt klar. K-ras mutation kan forudsige noget om response på cetuximab, men dette stof har endnu ikke vist værdi i den adjuverende behandling.

#### **Anastomoselækage:**

Efter LAR er det oftest a.rect.media det er gået ud over, mens a.rect.inf. stort set altid er bevaret. Iskæmi er nok stadig det vigtigste.

En vasalva-manøvre kan føre til radiologisk lækage. En tarmforberedt colon har et højere intraluminalt hviletryk end en uforberedt, men vi ved ikke ret meget om mekanik og lækage.

En multifaktoranalyse viser at anastomosehøjde, mænd, fedme, transfusion, tobak, ASA er vigtige, men der er mange andre faktorer, der spiller en mindre rolle.

Det er helt umuligt for kirurgen efter afsluttet operation selv at bedømme risikoen for lækage.

Der var ikke et ord om metalloproteinaser.

Det typiske delay før diagnose var 4 dage i en hollandsk retrospektiv opgørelse. I over halvdelen af tilfældene havde man mistænkt noget andet primært. Jo senere lækagen diagnosticeres, jo højere er mortaliteten. Lækage er skyld i 14% af postoperative dødsfald.

Et scoringssystem for systematisk overvågning kan formentlig identificere lækagerne lidt før, men ikke overbevisende.

De svenske tal, der viste effekt af beskyttende stomi blev gennemgået i detaljer. Intet nyt. Man bemærker en meget lav 30 dages mortalitet (< 1%) i begge grupper. 40% af lækagerne blev først diagnosticeret efter mere end 24 dage.

Efter rectumresektioner har kun halvdelen en tilfredsstillende anorektal funktion og 25% har en meget dårlig funktion. Stort set alle kan mærke forandringer - dårlig tømning, gentagne toiletbesøg, fødevareintolerans, inkontinens, urgency. Malfunktion er meget dårligt defineret og den dårlige funktion påvirker patienternes liv meget mere end vi faktisk forstiller os. Hvis der så kommer læk, bliver det endnu værre (hvis ikke pt. ender med en stomi).

#### **Stamceller og molekylærbiologi**

Ved hjælp af en avanceret intravital molekylærgenetisk farvemethode kan det nu snart påvises at tumorer formentlig har deres egne stamceller, som skal slås ihjel, hvis tumorerne skal slås ihjel. De kliniske implikationer af dette har stadig lange udsigter, idet man skal dybt ind i cellernes enzymatiske processer for at påvirke dem - der er ikke en eller anden receptor man kan bruge som "trigger", som i de nyere biologiske effektive droger (-mab).

Der er nu to spor i carcinogenesen - suppressor pathway og mutation pathway. Hvorvidt de griber ind i hinanden er nok muligt men ikke beskrevet. Der er en tendens til at MSI-instabilitet er korreleret til højresidige og mucinøse tumorer og følger mutation pathway.

APC-mutationen er hyppigere i non-mucinøse tumorer og den følger nok suppressor pathway - men billedet er rodet og uklart.

#### **Diagnostik og staging**

MRI til stadieinddeling af rektumcancer udvikler sig hele tiden og bliver mere og mere specifik, specielt anvendelsen af kontraststoffer (USPIO), der øger specielt specificiteten og nu gør det muligt at identificere afficerede lymfeknuder (sensitivitet 83%, specificitet 85%) og venøs invasion med høj sikkerhed. Ultralyd kan ikke følge med her. USPIO har en høj negativ prædiktiv værdi for lymfeknudemetastaser efter kemoradioterapi. Desværre blev det oplyst, at USPIO ikke har kunnet godkendes af FDA, så det er ikke på vej på markedet. Årsagen til den manglende godkendelse blev ikke oplyst.

En standardisering af MR-beskrivelsen, så den ligner patologibeskrivelsen er en god ide (MERCURY). Der er heller ingen tvivl, om, at man skal "kæle" for billederne for at få præcise resultater. Når MRI-billederne diskuteres på en MDT-konference bliver antallet med involveret circumferentiell margin nedsat betydeligt.

Formålet med MRI er jo at finde de patienter, der skal have præoperativ behandling. I den sammenhæng er digital undersøgelse obsolet.

Fornyset MRI efter kemoradiation inden operation har stor klinisk værdi mener Gina Brown, men det skal undersøges yderligere.

2-D eller 3-D er ligegyldigt så længe snittene er tætte nok.

PET ved colorectal cancer har høj sensitivitet (90-95%), men specificiteten varierer. Falsk positiv ved fistler, absces, diverticulose, m.m. Falsk negativ ved mucinproducerende tumorer. PET synes fortsat ikke at kunne anvendes til stadielindeling. Værdien af PET for CRC synes at begrænse sig til detektion af recurrence og detektion af extra operative field determination (fx bestemmelse af extrahepatisk metastasering inden metastasekirurgi).

PET/CT er specielt god til at følge effekten af kemoterapi. Der findes nu et nyt udtryk for behandlingseffekt – ”komplet metabolisk response”. Det må vist siges at være en ægte surrogatparameter, men der er god korrelation mellem metabolisk response og prognose efter neoadjuvant behandling for rektumcancer.

Sensitiviteten for mange maligne sygdomme er høj (for KRC 90-95%), men der er store problemer med specificiteten. Der er udtalt mangel på korrekte videnskabelige undersøgelser af den diagnostiske sikkerhed af PT/CT overfor malign sygdom, og i udtalt grad ved kolorektal cancer.

PET er ofte falsk negativ ved mucinøs tumor, og generelt kan PET påvise ”responders” på fx kemoterapi, men ikke dokumentere komplet patologisk response.

PET kan ikke bruges til lymfeknudediagnostik tæt på tumor. I kontrolprogrammer er en præcise værdi af PET uafklaret.

PET skal ikke bruges systematisk i den præoperative stadielindeling - kun i udvalgte tilfælde, medens det er velindiceret ved lokoregionalt recidiv til sikring mod evt. fjernmetastaser, som ikke påvises ved anden billeddiagnostik.

DNA-undersøgelse af colonocytter opsamlet i rektum har en høj diagnostisk sensitivitet for KRC i symptomatiske patienter - bedre end hæmmocult, men også dyrere. Immunologisk FOBT er bedre end Hemocult hos symptomatiske patienter henvist til kolonoskopi. - men kan stadig ikke finde adenomerne.

Der foreligger meget få studier af MR kolografi. Det er for svært, tager for lang tid og data mangler, så vi afventer den pågående undersøgelse fra Herlev.

CT-kolografi giver meget overbevisende billeder. Udrensningen er essentiel, men kan modificeres og gøres mildere end til en koloskopi. Inflation med CO2 er patientvenlig. Scanning tager 20 sekunder og opløsningen er nede på 3-5 mm. Med korrekt teknik svarer ståledosis til den årlige baggrundsstråling (2,6 mSv). Der er nu computerstyrede beskrivelser, så radiologen kan slappe af. Sensitiviteten for cancer er 96%, for polypper over 5 mm ca 70%, specificiteten er næsten 100. Barium-undersøgelser er helt obsolete.

Der er fortsat forvirring omkring TNM-systemet. Årsagen er at man ikke helt klart kan definere tumorvækst udenfor tumor. Er det satellit eller en lymfeknude? I TNM(version 6) bliver tumor-nodes klassificeret som lymfeknuder. Forvirringen kan medføre ”stage-migration” typisk henimod et højere niveau. Det kan have konsekvenser for adjuverende terapi og dermed for overlevelsen. Kappa-værdien mellem to patologer i TNM 6 var kun 0,21. Vi kan nok snart forvente en TNM 7 eller gå tilbage til TNM 5, som nok er bedre fungerende.

## Screening

CT-kolografi opfylder i dag alle fire krav til en screeningsmetode: Effektiv, patientvenlig, sikker og billig - men er selvfølgelig undersøgt i store randomiserede serier. En anden fordel er at man i samme undersøgelse kan screene for f.eks aortaaneurisme. Scenariet er sat for helkropsCTskanning hvert 5. år efter man fylder 50.

I Europa er der indført befolkningsscreening i Tjekkiet, England, Finland, Polen, Italien, Island og Skotland, mens flere andre overvejer og kører piloter (bl. a. Danmark). Man anvender hovedsagelig biannual FOBT og Italien, Tyskland og Finland supplerer med koloskopi hvert 10. år. Kun i et par regioner i UK er det lykkedes at opnå en compliance over 50%.

## Profylaktisk kolektomi

Gabriela Möslein fremlagde forslag til en mere præcis definition af forebyggende kirurgi ved arvelig KRC. ”Preventive surgery” bør anvendes ved FAP, som jo har synlige biomarkører = de kolorektale adenomer, medens ”prophylactic surgery” forbeholdes til HNPCC patienter uden adenomer, dvs. uden synlig sygdom.

## Strålebehandling

Brachyterapi er absolut en mulighed, også for T3-tumorer. Der er komplet response i nogle tilfælde, og man kan også bruge det til downstaging. Det er dog stadig på eksperimentelt niveau, og der er meget få maskiner i Europa. Neoadjuvant 5FU-baseret kemostråleterapi kan suppleres med Irenotecan. Komplet response blev opnået hos 17%. Supplement med oxilaplatin undersøges p.t. i randomiseret design.

### *Stråleterapi til rectum cancer*

Marijnen og Leer ledede en meget interessant workshop om rectal bestråling. Deltagerne havde på forhånd fået tilsendt 3 cases, hvorpå de skulle indtegne target volume. Dette blot som en anledning til diskussion af præmisserne for indtegnning. Nedre tumorer har større risiko for lunge- og levermetastasering. Skal lymfeknuderne i obturatoriske region medbestråles? Tilsyneladende ikke nødvendigt. Afhænger strålefeltet af operationsteknikken? Er de tumorinvaderede organer inkluderet i strålefeltet eller kun delvist (Den Dulk, Ann. Surg. 2007)? Skal der gives boost til LN udenfor MRF? Skal externe illiaca LN medregnes i feltet (Steup, EJC 2002)? Hvad er det laveste niveau der bestråles? Bestråling af perineum giver øget risiko for fæcal incontinence (93%) (Lange et al BJS 2007). Derfor er en APR at foretrække. Ifølge de danske stråleterapeuter der deltog, er der god overensstemmelse med de danske rekommendationer for feltanlæggelse i forhold til den diskussion der foregik. Forhåbentlig får vi i region Hovedstaden mulighed for at gentage denne seance ved vores kommende MDT kursus. Det var bemærkelsesværdigt at hollænderne tilsyneladende ikke har taget nogen konsekvens af deres egne toxicitets studier vedrørende 5Gy x 5. Deres valg af stråleterapi afhænger tilsyneladende meget af hvilke kirurger, de samarbejder med.

## Udeladelse af kirurgi efter neoadjuvant behandling af rektumcancer med komplet response

Cornelis van deVelde talte imod hovedsagelig ud fra betragtningen om at klinisk komplet response ikke er det samme som patologisk komplet response, og vi har endnu ingen sikre diagnostiske metoder til at fastslå komplet patologisk response. I Habr-Gamas serie fik 23 ud af 122 recidiv - men observationstiden er for kort, serien er selekteret, og der er ikke anvendt MRI. Fordelen ved at udelade kirurgi mht til morbiditet, mortalitet og dårligt funktionelt resultat fremhæves - men prisen er for høj. Der findes måske biologiske markører, der kan løse problemet.

Habr-Gama fremhævede at neoadjuvant terapi var et krav ved T3 tumorer og T2 tumorer, hvis man ville lave lokalexcision. Hvis man vælger observation kræver det månedlige kontroller med UL, PET/CT og fuldvægsbiopsi taget i UA ved mistanke om recidiv. Hendes serie er nu suppleret med yderligere 30 patienter - recidivfrekvensen er 21%. I tilfælde af recidiv havde den forsinkede kirurgi ingen indflydelse på overlevelsen. Det rigtige svar kendes ikke - måske bliver vi klogere, når den observationelle danske serie kommer i gang.

Det er muligt man kan klare sig med mindre kirurgi efter neoadjuvant terapi for T4-rektumcancer, men patienterne skal individuelt selekteres og det findes ingen lette metoder til at afgøre hvor der er tumurvæv, og hvor der ikke er. MRI er nok den bedste billeddanner, men det er svært at afgøre, hvad der er fibrose eller cancer - hvilket det jo også er peroperativt.

## HNPCC

Man skal huske at den genetiske defekt medfører ekstrakoloniske cancere i over halvdelen af tilfældene - specielt hos kvinder. I Tyskland anbefales koloskopi og vaginal UL en gang årligt hos mutationspositive - livstidsrisikoen for cancer i denne gruppe er ca. 80%. Det er noget hidsigere end de danske anbefalinger. Hvis der påvises en cancer bør man lave en subtotal kolektomi - mener nogle, måske kombineret med hysterektomi og ooforektomi. Der er en udtalt mangel på valide data, og forsøget på at samle dem er endnu ikke lykkedes.

## Livskvalitet

En hollandsk retrospektiv opgørelse af livskvalitet efter operation for rektumcancer viste at dårlig livskvalitet er tæt relateret til postoperative komplikationer. Patienter med stomi har en bedre livskvalitet end patienter uden. Vi laver nok for mange helt lave anastomoser.

Patientpræferencer og lægepræferencer for outcome var undersøgt i endnu en hollandsk serie. Det er en kopi at

et studie vi så præsenteret i Melbourne i 2002, og det viste endnu en gang diskrepans mellem hvad lægen ønsker, og hvad patienten sætter i højsædet. Marijnen havde et interesseant indlæg hvori hun gennemgik en undersøgelse, hvor hun havde spurgt kirurger, onkologer og patienter hvad der ville tælle mest for dem m.h.t terapivalg: Lokal recidiv, fæcal incontinens, sexual dysfunktion, m.m. For pt. var fæcal inkontinens det væsentligste at undgå. De (mandlige) kirurger angav sexual dysfunktion som den værste bivirkning. Marijnen diskuterede også informationen af patienter med rectum cancer og mulig præoperativ bestråling. Man skal huske at den kan være optional, og at pt. kan fravælge den præoperative stråleterapi hos T3 tumorer. Det fik mig til at overveje om, hvorvidt vi er gode nok til at koordinere den information, der gives fra kirurgisk side og den pt. får på onkologisk afdeling.

## **Levermetastaser**

Det er fortsat således at levermetastaser skal opereres når muligt. Punt gennemgik Adams data publiceret i Ann Surg 2004. Her blev pt. med irresektable levermetastaser behandlet med kemoterapi og 12,5 % blev efterfølgende resektable. Denne gruppe havde en 5-års overlevelse på 33%. Men hvis man analyserer hele intention to treat gruppen var der kun 4% 5-års overlevelse. Sekundær lever metastase kirurgi anbefales kun, når kemoterapi har givet anledning til down sizing af LM, men ikke når de blot er "down numbered".

Præoperativ kemoterapi før leverresektion er ikke problemfri (levertoxicitet, flere postoperative komplikationer), men dog overvejende effektiv og kan gøre inresektable metastaser resektable - men det er en meget lille del af den samlede population der lever 5 år (4%). Kirurgi skal altid udføres, hvis det er muligt. I et randomiseret design kunne man påvise øget DFS med præoperativ FOLFOX.. Behandlingen af levermetastaser kan ikke sættes i faste rammer. De enkelte patienter skal vurderes individuelt i et multidisciplinært team. Det randomiserede forsøg mellem resektion og radiofrekvensbehandling efterlyses stadig.

Ca 2000 patienter med dissimineret CRC er behandlet med Bevacizumab udover enten FOLFOX eller FOLFIRI. 200 endte med forsøg på kirurgi med kurativ intent. 114 kunne radikalt opereres med 2 års DFS på 90%. Der skal gå 4 uger mellem behandling og kirurgi

Behandlingsrækkefølgen af primærtumor og levermetastaser er diskutabel, og man må også her vurdere individuelt. Hos asymptomatiske patienter med irresektable metastaser skal man give kemoterapi før man evt. fjerner primærtumor.

Der er ingen forskel mellem simultan og staged resektion af resektable levermetastaser og primærtumor - hvis man kan lave simultan resektion bør man nok gøre det ved koloncancer. Der er dog her ikke taget hensyn til den stigende andel af laparoskopiske kolorektale resektioner. Ved rektumcancer kan man overveje at lave leverresektionen først. Det er nok en god ide at starte med kemoterapi. Hvis den ikke hjælper på levermetastaserne kan man næppe opnå noget ved leverkirurgi, og så kan man lade primærtumor være, hvis symptomerne er til at håndtere med f.eks en stent.

Der er to protokollerede "forsøg" i gang i Holland - den ene med "lever først", den anden med "rektum først" - så må vi se, hvilken del af Holland der vinder om 4-5 år.

Når man resekerer primærtumor vil eventuelle levermetastaser vokse, fordi primærtumor formentlig er antiangiogen. Karintensiteten i metastaserne stiger, når primærtumor fjernes.

## **Audit**

Den hyppigste årsag til et utilfredsstillende forløb er behandlerrelateret i en hollandsk audit. Hollænderne gider ikke indrapportere til kliniske databaser. Datavaliditeten i randomiserede studier er høj i Holland.

## **Referenter**

Peer Wille-Jørgensen  
Steffen Bülow  
Lone Nørgaard Petersen