

REJSEREFERAT FRA EUROPEAN MULTIDISCIPLINARY COLORECTAL CANCER CONGRES 2010 28-30/3, NICE, FRANKRIG.

Mødet holdes hvert andet år, og initiativet stammer fra hollandske TME.kirurger. Det blev holdt i et supermoderne kongrescenter med rigtig gode stole i centrum af et nogenlunde forårslunt Nice. Der var specialeorienterede parallelsessioner om søndagen - ellers var alle sammen til de øvrige sessioner. Der var et stort dansk kontingent (ca 40 ud af ca. 400), og der var enkelte danske indlæg fra Vejle og Hvidovre. Man blev lidt misundelig på hollændernes videnskabelige initiativer og specielt deres samarbejdsevner. Der er vi langt bagude i Danmark.

Det var som forrige gang i Berlin frugtbart at være sammen videnskabeligt i dette multidisciplinære regi. Det sociale program var acceptabelt, bortset fra at den stående minibuffet der udgjorde kongresmidagen ikke var 75€ værd, trods imponerende omgivelser. Abstractbogen kan udlånes fra referenterne.

Diagnostik.

CT-scanning og Ultralyd med kontrast er ligeværdigt ved diagnostik af levermetastaser. Ifølge en ikke korrekt gennemført diagnostik meta-analyse er MR det bedste til at diagnosticere metastaser på læsionsniveau, men PET er bedst på patientniveau

På det endoskopiske område bør chromoendoskopi og NBI (Narrow Band Imaging) vinde mere frem, specielt i jagten på flade adenomer, som fylder tiltagende mere i landskabet,. I den sammenhæng er CT-Kolografi ikke nogen sikker erstatning, men kan måske blive det i fremtiden. PET/CT kolografi er nyeste skud på stammen, men der går nok lidt tid inden det kan anvendes til screening.

Placeringen af PET/CT i den primære stadieinddeling er fortsat ikke afklaret, specielt ikke i lyset af neoadjuvant behandling. Det fører til ændring i behandlingsstrategien i 10-20% i primærbehandlingen og ca 25% i recidivbehandlingen. I randomiseret design I randomiseret design (Ruers TJ, J Nucl Med 2009) er der påvist reduktion i antallet af futile operationer for levermetastaser (fra 45% til 28%), hvis patienterne PET/CT scannes inden operation.

PET/MRI giver fantastisk flotte billeder med mange detaljer, men mangler selvfølgelig videnskabelig evaluering.

Epidemiologi

Europæiske variationer.

Incidensen af CRC varierer over Europa, med Danmark i midten. Tjekkerne har den højeste hos mænd. Stigningen er størst i Østeuropa (registerfnømen?). Fem-års overlevelsen varierer også meget, med de østeuropæiske som de dårligste. I Vesteuropa udskiller Danmark og UK sig stadig på den dårlige side med henholdsvis 49% og 51%. Årsagerne er muligvis forskelle i stadie ved præsentationen - livsstilsfaktorer er en anden mulighed. Tallene er dog ikke helt aktuelle, og vi ved, der specielt på rektumcancer er sket meget de seneste år.

Alle lande viser fremskridt, det forklares bl.a. med en lavere peroperativ mortalitet-

I Holland kan man ved registerforskning påvise en lille men signifikant bedring i 5-års overlevelsen for både colon og rectumcancer i årene 1989-2004. Man mener den adjuverende behandling skal have æren

Genetik

Cox2-hæmmerne og acetylsalicylsyrevirker hæmmende på adenomdannelsen og størrelsen, men hos HNPCC-patienter dannes uændret antal adenomer men klart færre cancere. Aspirin skal nok gives i op til 10-20 år før det virker neoplasiforebyggende. Salicylater er formentlig et gammelt essentielt fødeemne, som eventuelt kan inducere apoptose i cancer stamceller. Prisen er GI-blødning og hæmorrhagisk stroke.

HNPCC familier skal overvåges med koloskopi + ultralyd af uterus hvert 2. år Kun i familier, hvor urologisk cancer og ventrikeltumor forekommer skal disse organsystemer overvåges.

Ved FAP skal man være opmærksom på duodenale adenomer og desmoid-tumorer. Man skal søge efter den specifikke mutation. I den endoskopiske overvågning kan man nøjes med sigmoideoskopi. Overvågningen skal starte i 10 års alderen.

Man skal osse tænke på AFAP, MAP, Preuz-Jaeger og juvenil polypose - de to sidste hos teenagere med symptomer (abdominalsmærter og anæmi)

Mutationer i VEGF-A genet (styrer angiogenesen) påvirker overlevelsen af CRC hos ca 30% af patienterne.

Lave rektumcancere?

Evidensen er svingende. CR07-studiet og TME-studiet viser modstridende at neoadjuverende stråleterapi reducerer risiko for lokalt recidiv for lave rektumtumorer. Det skal i hvert tilfælde ikke være 5 x 5Gy, men måske neoadjuvant fuld kemostråleterapi - men til alle? Næppe - specielt ikke hvis man laver det cylindriske præparat a.m. TH ved APR, og måske også ved intersphincterisk resektion. Man bør betænke bivirkninger til stråleterapi og at effekten i de fleste materialer ikke er relevant ved T1-T2 tumorer på grund af den lave recidivrate, der er ved operation alene.

Intersphincterisk dissektion og koloalanastomoser er som bekendt teknisk muligt - osse med et tilfredsstillende onkologisk og umiddelbart kirurgisk resultat. Det skal dog næppe laves på lavt differentierede eller mucinøse tumorer. De funktionelle resultater er kompromiterede med mindst 40% med problemer i form af inkontinens, urgency, 38% måtte bære ble eller bind. Wxnerscore var 0 hos 41%, mens 24% havde en gennemsnitlig score på 15 (ud af 20 mulige). 76% var subjektivt tilfredse. Den største risikofaktor var præoperativ strålebehandling. I resten af litteraturen er resultaterne bedre, men denne undersøgelse virker som den mest ærlige. Resultaterne bør dog læses i lyset af den kulturelle holdning i Sydeuropa, hvor man vil gå meget langt for at undgå en varig stomi.

Levermetastaser

Leverkirurger synes det er OK at lave simultane leverresektioner synkront med højresidig colonkirurgi - små leverresektion kan laves uanset den kolorektale kirurgis omfang.. Kolorektalkirurger udvider dette til også at lave stor leverkirurgi synkront med rektumkirurgi uden anastomoser. Dette er et holdningsspørgsmål (skriftlig GOBSATT) - der er absolut ingen evidens.

Patienter med asymptomatisk CRC og synkronte resektable levermetastaser ør efter

nogens mening starte med kemoterapi før kirurgien - andre mener det modsatte. Med hensyn til et randomiseret studie henvises der til Nordlinger et al Lancet 2008, hvor 364 patienter med histologisk verificeret CRC (enten fjernet ved R0 resektion eller bedømt resektabel) samt op til 4 resektable levermetastaser blev randomiseret til enten kirurgi direkte eller kirurgi forudgået og efterfulgt af kemoterapi (perioperativ kemoterapi). Det blev angivet at 34% havde synkrone levermetastaser. De resterende havde metakrone levermetastaser. Der var flere komplikationer i den gruppe, der fik perioperativ kemoterapi, men også en forlængelse i 3-års progressionsfri overlevelse for de evaluerbare patienter og for de, der gennemgik kirurgi. For intention to treat gruppen var der ingen signifikant forskel. OS er ikke analyseret endnu..

En enkelt kohorteundersøgelse påviste at overlevelsen er øget, hvis man laver palliativ resektion af primærtumor ved dissimineret sygdom. Det samme bekræftes i en subset-analyse fra det hollandske CAIRO-studie. Dette er imod, hvad vi tidligere har troet. Kontrollerede studier planlægges

Man opererer flere og flere for levermetastaser og R1-resektioner (uden sikker margen) er ikke længere en kontraindikation - ej heller antallet af metastaser. Man kan faktisk opnå ca 30% 5 års overlevelse. På et firmasponsoreret satellitsymposium tilskrev man de øgede muligheder for kirurgisk fjernelse af levermetastaser brugen af EGFR-hæmmere. Dette pga opnåelse af høje response rater. Studierne er dog ikke designede til at undersøge om anvendelse af EGFR hæmmere fører til øget resektabilitet af lever- eller lungemetastaser..Bedre og mere aggressiv kirurgisk teknik og two-stages leverresektioner er nok også en del af forklaringen.

Med små levermetastaser skal man være varsom med neoadjuvant kemoterapi, idet complet response på CT vanskeliggør metastasekirurgi, og sjældent er udtryk for at metastaserne reelt er forsvundet. Det kirurgiske terapeutiske vindue skal times. Det er fortsat dogmet, at levermetastaser skal opereres, når det er teknisk muligt.

Intra-arteriel regional behandling af levermetastaser med SIRT (Radioembolisering) hvor ⁹⁰Ytrium-mærkede mikrosfærer leveres lokalt direkte i det tumorbærende kar er nu mulig. Et enkelt lille randomiseret studie blev præsenteret, hvor 46 patienter, for hvem standard behandlingsmulighederne var udtømte, blev randomiseret til 5-FU +/- SIRT. Man fandt forskel i "tid til lever progression" men ingen signifikant overlevelses gevinst, hvilket forfatterne forklarede med mulighed for cross-over i den ikke SIRT behandlede gruppe. Bivirkningerne var få og hovedsageligt forårsaget af kemoterapien, som man må formode har været virkningsløs jvf tidligere behandlinger. Det korrekte studie i denne sammenhæng ville have været en randomisering mellem best supportive care +/- SIRT.

Lokal strålebehandling af rectumcancer - IORT

Evidensen er svag, men det kan bruges både med både kurativ intention og i adjuverende set-up. Kandidater kan være pt. med involvering af CRM, pt med recidiv og patienter med lokal avancerede cancere. Endelig kan man tænke sig kurativ behandling af små tumorer.

I en pro et con session argumenterede Bengt Glimelius for at stråledoser på 12-20 Gy (som anvendes ved IORT) ikke har nogen effekt på makroskopisk sygdom, men muligvis nok på mikroskopisk sygdom. Hvis man ønsker yderligere strålebehandling i forbindelse med operation (p.g.a. risiko for R1 resektion) vil en afterload teknik (hvor de anlægges rør peroperativt som efterfølgende kan lades fraktioneret) være at foretrække.

Det fremhævedes endvidere at teknikken er forældet, og moderne strålebehandling er mere præcis og den kangerives fraktioneret, og ikke som IORT, hvor det hele gives på en gang.

Molekylærbiologi - translational forskning

En CRC har i gennemsnit 71 forskellige mutationer, så de individuelle muligheder er enorme, og der er plads til en del forskning i laboratorierne i mange år frem. Hver cancer følger sit eget spor gennem mutationerne i løbet af carcinogenesen. Kun de færreste er endeligt kortlagt.

En af de større udfordringer er at sætte biologien i klinisk perspektiv, både ved screening, primær behandling og behandling af metastatisk sygdom. Hollænderne har startet et stort projekt med dette. Problemet er faktisk i dag, at vi kender så mange biomarkører, at det er svært at vælge en videnskabelig strategi om, hvad der kan blive klinisk relevant.

Nogle genmutationer kan placere patienterne i dårlig eller god prognostisk gruppe (prognostiske markører). Der var en del lovende serier fra Vejle. Andre mutationer kan forudsige om patienterne vil have gavn af en given behandling eller ej (prædiktive markører). F.eks. er K-RAS mutationen prædiktive for manglende effekt af EGFR inhibitorer (cetuximab og panitumumab), men er ikke en prognostisk markør. Ca 40% af CRC-tumorer er KRAS-muterede med 7 kendte mutationssteder på to forskellige kodons. Ikke alle KRAS mutationer er ens og har formentlig osse forskellig klinisk betydning. Der er med sikkerhed 3 hovedtyper.

B-raf ligger downstream for Kras og mutationer i denne synes at have en prognostisk betydning. Det er endnu uvist om Braf mutationer også er prædiktive for manglende response på EGFR inhibitorer. Ca 10% af de patienter som er Kras wildtype (har Kras gen uden mutationer), har Braf mutation.

KRAS spiller en central rolle i carcinogenesen, men hvordan bliver de 60% der ikke har KRAS så maligne? Der må være andre markører, som både kan spille ind på receptorniveau eller intracellulært.

Tejpar gennemgik undersøgelser af Kras, Braf, Pi3K og PTEN (som alle har formodet funktion downstream for EGF receptoren) og fandt, at der er stor heterogenecitet med hensyn til at kunne forudsige effekt af EGFR inhibitorer. Man har derfor i stedet fokuseret på mulige positive prædiktorer for EGFR hæmning. I den sammenhæng synes EGFR liganderne Epiregulin og Amphiregulin at korrelere til tumor response på EGFR hæmning..

Ca 25% af patienter med stage II sygdom vil muligvis have glæde af kemoterapi, men hvordan udvælger vi dem fra hele stage II populationen? Genexpressionsprofiler med anvendelse af micro-array teknikker kan være svaret. En genexpressionstest ColoPrint hvo 38 gener undersøges blev præsenteret og kunne diskriminere mellem en gruppe med 30% og en gruppe med 70% risiko for recidiv. I valideringen blev resultatet dog kun ca 40-60%. Det er et område i rivende udvikling, men ColoPrint testen blev skarpt kritiseret af Phil Quirke, idet den ikke er valideret overfor kendte histopatologiske prognostiske markører som eksempelvis veneinvasion, perforation, perineural vækst, m.fl.

Serrate adenomer er sjældne (1-9%) og har muligvis med et lavere malignitetspotentiale, undtagen hvis de har en central depression, hvilket gør dem til højrisiko. De har en lidt anden patogenetisk udvikling (CIMP - CcgP-island-Mehylation pathway) i modsætning til f.eks. MIS-pathway (se: Jass 2007, Histopathology).

Opdatering af pågående studier.

CR07 analyserer fortsat på resultater. De vil poole data med det hollandske TME-studie og de svenske 5 x 5 GY studier for specielt at kunne svare på, om man skal stråle på de høje rektumcancere. Risikofaktoranalyser har ikke givet overraskelser.

Oxilaplatin som ekstra ved neoadjuvant præoperativ kemostrålebehandling (STARR) viser ved analyse af de operative præparater ingen forskel - men der var flere bivirkninger i Oxalaplatingruppen og måske lidt færre fjernmetastaser. Recidiv og overlevelseshdata foreligger endnu ikke.

Tillæg af Oxaliplatin ved neoadjuvant præoperativ kemostrålebehandling (STAR og ACCORD trials) synes ikke, ved analyse af de operative præparater, at øge effekten af stråleterapi. Der var dog en signifikant reduktion i fjernmetastaser ved tillæg af Oxaliplatin. Der var flere bivirkninger i Oxalaplatingruppen. Recidiv og overlevelseshdata foreligger endnu ikke.

Van de Velde gennemgik evidensen for adjuverende behandling til rectum cancer. Et japansk studium, hvor man gav 1 års Uftural behandling postoperativt, viste signifikant effekt på overlevelse. Man betvivler dog at data kan overføres på europæiske forhold pga forskel i operationsteknik, beskrivelse af præparat m.m. I Proctor og Script trials randomiseres patienter opereret for rectum cancer til observation versus Capecitabin. Der er foretaget underpowered interim analyser, som ikke har vist effekt på LR, survival eller metastasering. Data skal derfor tages med forbehold, men studierne rekrutterer dårligt og gennemføres muligvis ikke. Det kan give anledning til overvejelser i vores daglige klinik.

Det hollandske TME-studie præsenterede 11-årsresultater. Der er fortsat effekt på lokalrecidiver (13 vs 6%) men ingen forskel i antallet af fjernmetastaser og ingen overlevelseseffekt. Effekten fortsat mest udtalt for midtrektale tumorer. Der er tiltagende bivirkninger specielt i form af øgede funktionsforstyrrelser.

I PRIME studiet randomiseredes patienter med metastatisk CRC til 1. linje behandling med FOLFOX +/- Panitumumab (en rent humant baseret EFGR-hæmmer). K-RAS blev bestemt retrospektivt og man fandt at progressionsfri overlevelse hos patienter med Kras wt øgedes 8 - 9,4 måneder. Overlevelsen øgedes ikke signifikant. Hos patienter med KRAS mutation reduceredes progressionsfri overlevelse. Ca. 20% af patienterne har "liver only" sygdom.

Panitumumab givet som tillæg til FOLFIRI i 2. liniebehandling af metastatisk CRC viste ligeledes signifikant øget PFS fra 3,9 til 5,9 mdr. men ingen signifikant overlevelsesgevinst.

Bevacizumab (Avastin - en VEGF-hæmmer) er en del af 1. linje standard behandlingen af mCRC, men uden K-RAS reservationen. Det har ingen plads i den adjuverende behandling.

Der er intet, der tyder på, at man kan bruge en EFGR-hæmmer sammen med en VEGF-hæmmer. CAIRO II, hvor patienter med mCRC blev randomiseret til oxaliplatin, capecitabine og bevacizumab +/- cetuximab, viste forværret PFS og øget toxicitet i cetuximab armen. PACCE studiet, hvor patienter med mCRC randomiseredes til oxaliplatin- eller irinotecanbaseret kemoterapi plus bevacizumab +/- panitumumab blev stoppet præmaturligt efter en interim analyse, som viste voldsom toxicitet og nedsat effekt i panitumumab armen.

Opfølgning

Der er fortsat ligeså mange guidelines, som der er selskaber. Trods at antallet af publikationer om PET/CT er stigende indgår det i de færreste retningslinier, men det er heller ikke korrekt undersøgt endnu med overlevelse som endpoint. Man kan formentlig bruge det til at monitorere en kemoterapeutisk palliativ behandling, men desværre er de fleste publikationer mere præget af flotte billeder end systematisk videnskab.

Lars Pålman gennemgik hele opfølgingsproblematikken, uden at noget nyt siden vores MDT-undervisning kom frem. Vi venter stadig på COLOFOL.

PET/CT har formentlig en plads i diagnostikken af lokalrecidiver, samt i udredningen af fjernmetastaser, men er uafklaret som del af et standardopfølgingsprogram. Et enkelt RCT med 60 patienter kunne påvise en tidligere diagnostik af recidiv og flere kunne reopereres. Større serier savnes.

Organisering.

I Kina virker indførelsen af MDT-konferencer positivt på overlevelsen hos patienter med rektumcancer.

Radiologi

Det var hovedsagelig Beets-Tan der stod for undervisningen af radiologerne.

Vores MR sekvenser ved c recti er up-to date. Enkelte havde forbedringer på Matrix og FOV mhp lymfeknude diagnostik. Dw MRI er på vej ind. Det kan gøre det lettere at se lymfeknude metastaserne og effekt af radiokemoterapi. Dog kan man ikke se forskel på reaktive lymfeknuder og metastatiske. Dw kan også bruges til at se respons i primær tumor, der er dog mange projekter på vej indenfor dette område.

Dw MRI har en større sensitivitet i forhold til PET/CT, men PET/CT har en højere specificitet. Det er kun nye MR maskiner der kan foretage kvantitative ADC målinger på Dw optagelserne. Ulempen er det tager tid og er apparatur afhængig.

Beets-Tan fremlagde dokumentation for at volumen reduktion af rectal cancer på 75% efter stråle komoterapi tydede på komplet respons.

USPIRO MR kontrast til lymfeknude diagnostik er nu frigivet i USA. I EU går der nok 5 år inden det er klar. (USPIRO er mere nøjagtig, men tidsrøvende).

3 Tesla MR bød ikke på nogen fordel i forhold til 1,5 Tesla mhp staging af c recti. Selv om der var initiale gode resultater fra Korea, så holder 3T ikke i interobservertør studier.

Screening og overvågning

Efter 3 runde af FOBT screening i Skotland er compliance fortsat ca 50%. Antallet af fundne cancer er faldet til det halve, hvilket er normalt efter en prævalensfase. Ca 2% skal koloskoperes og her er compliance ca 85% og stabilt over årene. Det kan fortsat betale sig at screene hvert 2. år trods normale forhold ved 1. og 2. screening.,

Et norsk RCT havde svært ved at påvise effekten af sigmoideskopi + FOBT i en undersøgelse omfattende ca. 60.000 probander. De britiske tal om sigmoideskopi forventes at komme om ca. en måned ved DDW i maj 2010.

I screeningproblematikken er de flade serrate adenomer (non polypoid læsion) formentlig et nyt problem, der kan være ansvarlig for at vi overser noget ved de traditionelle screeningsmetoder. De kliniske konsekvenser er ukendte, men patienter med serrarte

adenomer skal i alle tilfælde kontrolleres og måske hyppigere end "normale" polypper. De skal fjernes helt og ikke kun biopteres.. Det er et område med konfliktende resultater, og der er plads til megen forskning på både det endoskopiske, det kliniske og det molekylærbiologiske fagområde

Intervalcancerne (de, der påvises mellem screeningsrunderne) kan være mere aggressive end de, der bliver fundet ved screening. De udgjorde i Dundee ca 1/3 af alle cancers og var i et højere stadie end i en uscreenet kontrolgruppe - specielt efter flere screeningsrunder. Det kan være de aggressive flade adenomer, der også her er årsagen (referentens konklusion). Intervalcancerne har dog ikke dårligere prognose.

Kun ca 10% af EU-borgere bliver tilbudt systematisk screening i modsætning til f.eks. USA. Der stilles intet spørgsmål om hvorvidt man skal, men hvordan man implementeer. De fleste steder er man ligeglad med metoden (fæcesundersøgelser eller billeddiagnostik). Et Svensk-Norsk-Hollandsk randomiseret studie af screeningkoloskopi er undervejs. Det vil vel tage 10 år at gennemføre, så den generelle implementering vil for nogle befolkningsgrupper (kontrolgrupperne) blive yderligere udsat. I selve FOBT teknikken er de immunkemiske metoder mere sensitive men mindre specifikke end den klassiske hæmocult (men osse meget dyrere, både i selve metoden og i mængden af afledte koloskopier), som fordobles i forhold til efter Hmocult

Til oplysning kan påpeges at udgifterne til sidste års svineinflenzavaccinationsprogram kunne betale 30 års kolorektalcancerscreening.....

Stadieinddeling og downstaging

30% af kirurgerne forstår ikke patologernes rapporter.

Påvisning af lymfeknuder i kolorektale cancer-resektater er et fokusområde for patologer. Fedt-clearing, GEWF-præparering og infusion af A. mesenterica superior med methylenblåt blev præsenteret som mulige metoder til at øge antallet af påviste lymfeknuder, men der foreligger ingen undersøgelser af, hvilken metode som bør foretrækkes. Det var en udbredt holdning, at et lymfeknudeantal på mindst 12 også bør efterstræbes i de neoadjuvant behandlede resektater. Men den kliniske vigtighed heraf er ikke dokumenteret.

TNM er blevet revideret endnu en gang (7. udgave). T4 har fået en a og n b - a gennembryder peritoneum, mens b har regulær indvækst i naboorganer, N1c definerer tumor "deposits" uden at være lymfeknudemetastaser. M1a har kun metastaseret til et organ, M1b til peritoneum eller til flere organer.

Efter kirugi (evt også af metastaser) betyder R0 ingen tumor tilbage, R1 mikroskopisk tumorvæv efterladt - eller < 1 mm til resektionsranden, og R2 makroskopisk efterladt tumorvæv

Der er fortsat diskussion, om hvorvidt en tumor, der er perforeret (enten spontant eller operativt) skal følge T-stadiet eller altid være en T4. Der kommer nok snart en version 8!! I Danmark, Holland og Storbritanien fortsætter man med at anvende 5. udgave.

Komplet klinisk response efter neoadjuvant behandling er kun patoanatomisk komplet hos 30%.

MRI kan diagnosticere downstaging efter neoadjuvant behandling - specielt ift afstanden til CRM. Udsagn om komplet response er sandt i ca 80-90%.. Diffusionsvægtet MRI er

nok fremtiden. Ultralyd er ubrugelig i denne sammenhæng. PET kan monitorere effekten af behandlingen, men ikke bevise komplet respons

MRI med kontrast kan bruges til at diskriminere mellem positive og negative glandler, men kontrastmidlet er ikke i handelen i Europa.

I Vejle kan de forudsige komplet respons v.h.a. "endotest" (palpation + rektoskopi + biopsi) i uge 4 og 6 under forløbet af kemostrålebehandling.

Stamceller og carcinogenese

Sidder i bunden af krypterne og er yderst behandlingsresistente, hvis de transformerer malignt. De udvikler de differentierede cancerceller, som i virkeligheden er ret harmløse, idet de er lette at behandle. Måske kan man nøjes med at dræbe stamcellerne. De udtrykker et membranprotein, der hedder CD133, som kan bruges til at identificere dem med immunofluorescenceteknik. Cellerne kan dyrkes. CD133 kan bruges som prognostisk marker - flere stamceller - dårligere prognose.

APC er muteret hos 80-90 af tumorcellerne, mens 5-10% har beta-catenin. Jo mere beta-catenin, jo lavere er cellen differentieret og jo tættere er den på stamcelleniveauet.

Stamcellerne har deres egne støtteceller (myofibroblaster), som evt. kan "genoplive" døde stamceller.

Det er formentlig også nødvendigt med stamceller for at metastasere.

Det vigtigste i metasaseringsprocessen er extravaseringen, når den cirkulerende celle forlader et kar. E-Selectin er bundet til endothelcellen og spiller en rolle i den proces ved så at sige at "fange" de cirkulerende cancerceller, hvor der sidder en DR3, den kan få fat i. Derefter skiller endothelcellerne ad og cancercellen kan migrere ud af karret.

Sexuelle problemer, blæreproblemer og inkontinensproblemer efter c. recti.

40 % af mænd og 17 % af kvinder mellem 75 og 85 er stadig seksuelt aktive. I hele rektalcancerpopulationen er tallene 70 og 50%. Ca. 70 % fastholder den seksuelle aktivitet efter behandling for C. Recti, men op mod 70 % af de behandlede har problemer med sexulive og/eller urinveje og/eller fækal inkontinens.. Nerveforsyningen til levator ani skulle være en af de mest udsatte. Det skulle angiveligt være specielt selve staplingen, der er skurken. Et andet område, der ikke har været fokuseret på er plexus hypogastricus inferior, der ligger meget dybt og specielt indeholder de splankniskke nerver fra pelvis. Theo Wiggers mener at Denonvilliers fascie ikke skal gennembrydes - specielt ikke lateralt.

Årsagen til de seksuelle problemer er ikke kun kirurgiske nerveskader, men ikke mindst stråleterapi er en skyldner. Det hollandske TME-studie, der undersøgte værdien af 5 x 5 Gy præoperativt viser at strålebehandlingen signifikant går ud over sexulivet, men ikke over blærefunktionen, som svenskerne tidligere har fundet. Hos strålebehandlede stiger problemerne med årene pga strålefibrosen.

Der er flere problemer efter APR end LA. Der er ingen sikre resultater efter laparoskopisk teknik, men det peger i retning af, at lap. kirurgi er en specifik risikofaktor. Det er formentlig meget operatørafhængigt.

Der er ingen data på resultater efter APR a.m. Torbjørn Holm. Han mener, man kan identificere nerverne omkring prostata, når man har vendt patienten, og han kunne faktisk vise det på film (af Bill Heald - selvom han ikke var helt tilfreds med kvaliteten - han foretrækker sin egen Mac). En god ide er at markere det inferiore plexus oppefra

med en klips, før man vender patienten.

Sphincterbevarende kirurgi er også i USA en surrogat kvalitetsparameter, men det indrømmes at de intersphincteriske resektion har sin pris mht. funktionen. - ikke mindst vedrørende seksualfunktionen. Hos kvinder er det lige så slemt som efter APR, knap så slemt hos mænd - men tallene er meget små.

Nerveskaderne er formentlig afhængig af hvilken form for elikirurgi eller UL kirurgi man anvender. Waterjet blev ikke nævnt. Gammeldaws skarp kirurgi er mindst nervebeskadende, men det kan jo næppe lade sig gøre laparoskopisk

Referenter.

Peer Wille-Jørgensen
Jan Lindebjerg
Steffen Bülow
Lone Nørgaard Petersen
Søren Rafelsen