

Indtryk fra EMCCC Berlin 2008

Hans B Rahr, februar 2008

European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress blev afholdt i Berlin d. 24.-26. februar 2008. Kongressen tilstræber at fremme den multidisciplinære tilgang til kolorektalcancer (CRC) og henvender sig til alle deltagere i det multidisciplinære samarbejde om udredning og behandling af CRC.

Før den officielle åbning afholdtes en række satellitsymposier og workshops. Meget inspirerende – også for ikke-radiologer – var en computerbaseret interaktiv workshop, der på meget pædagogisk og klar måde lærte én at tyde en MR-scanning af rectum. Programmet var designet af *Regina Beets-Tan*.

For kirurger var der en workshop om anastomoselækage. *Karliczek* (NL) forsøgte at gennemgå patogenese og risikofaktorer, men måtte erkende, at vi kun ved lidt. Risikofaktorerne er søgt belyst i en række studier med forskellige fund, men de risikofaktorer, som slår igennem i tre eller flere studier, er: Hankøn, lav anastomose, høj ASA-score, fedme, rygning, præoperativ strålebehandling, fravær af aflastende stomi, og behov for blodtransfusion. Fraset anlæggelse af loop-ileostomi er vore muligheder for at påvirke risikoen begrænset. Iskæmi er formentlig en vigtig patogenetisk faktor, men ingen af de tilgængelige intraoperative monitoreringsmuligheder (f.eks. måling af vævs-ilttension) kan prædikere lækage. Ligeledes er tension og tryk nok vigtige, men der er ingen forskning til at belyse dette. Prædiktion ud fra de nævnte risikofaktorer har sensitivitet og specificitet omkring 50 % og kan altså heller ikke bruges. Mikrodialyse blev slet ikke nævnt. Ligeledes fra Holland kom *den Dulk*, som var optaget af *doctor's delay* fra de første tegn på lækage til diagnosen stilles. Et retrospektivt studie med 1066 patienter viste et median *delay* på 4 dage, og mortaliteten steg med længden af *delay*. Den samlede dødelighed efter lækage var 38 % (!). De fleste patienter fik udført flere undersøgelser inden diagnosen (rtg af thorax, urinstix, etc.). Han havde derefter indført en prospektiv protokol for postoperativ overvågning af patienten med scoring af diverse kliniske tegn på lækage og kunne dermed reducere det mediane *delay* til 1½ døgn og mortaliteten til 24 %. Han opfordrede altså til årvågenhed og tidlig aggressiv diagnostik på mindste mistanke. *Matthiessen* (S) redegjorde for RECTODES-studiet, som også er publiceret sidste år (*Ann Surg* 2007;246(2):207-14.). Han randomiserede 234 patienter, der fik foretaget LAR og lav (op til 7 cm fra anus) kolorektal anastomose, til loop-ileostomi eller ingen stomi. Symptomatisk lækage indtraf hos 10 % med stomi og 28 % uden stomi. Der var kun få lækager over 6 cm, og han konkluderede, at man må tilråde aflastende stomi ved kolorektal anastomose under 7 cm fra anus. *Nyström* fra Karolinska talte om funktionelt resultat efter lækage. Derefter gennemgik *Matthiessen* upublicerede resultater fra RECTODES, som viste, at 40 % af de påviste lækager først blev diagnosticeret *efter* udskrивelsen (median Dag 24 postoperativt), mens de 60 % altså blev diagnosticeret inden udskrивelsen (median Dag 8). Han begav sig herefter ud i en lang analyse af mulige forskelle mellem sådanne ”tidlige” og ”sene” lækager, men uden meget held. Efter min mening forplumrede det analysen, at han inkluderede rektovaginale fistler i sin definition af en lækage. Jeg gjorde opmærksom på dette, men han hævdede, at

eksklusion af disse fistler kun ændrede hans resultater lidt. Vi må vist vente på artiklen... Afslutningsvis var der præsentation og diskussion af en række cases fra Karolinska.

Resten af kongressen bestod af plenarsessioner.

Gina Brown (UK) gennemgik anvendelsen af MRI ved rectumcancer og pegede på vigtigheden af at se på ekstramural veneinvasion. Dette ses hos ca. 40 % og prædikerer dårlig prognose (30 % 5-års overlevelse). Patologerne bør også se efter! Spørgsmålet er, om dette fænomen i sig selv kan indicere (neo)adjuverende terapi.

Patrick Flamen (NL) gennemgik anvendelsen af PET/CT ved CRC. Et betydeligt interesseområde bliver *dynamisk* PET/CT, som giver et mål for tumors metabolisme (den såkaldte SUV-værdi) og kan bruges til at monitorere effekten af f.eks. kemoterapi (populært sagt: kan vi "slukke for" tumor med den aktuelle behandling?). En fejlkilde er selvsagt inflammation i relation til tumor s.flg.a. tumornekrose/apoptose. Man kan monitorere respons, men ikke CPR (komplet patologisk respons), fordi PET har en nedre detektionsgrænse for SUV. CRC har generelt høj aviditet for tracer, undtagen mucinøse adenokarcinomer, som kan være falsk negative. Til gengæld kan adenomer være falsk positive. Sensitiviteten for lokale lymfeknuder er lav, dels p.g.a. ringe opløsning, dels fordi en nærliggende primærtumor kan "overdøve" signalet. PET/CT anbefales *ikke* til primær udredning, men til recidivudredning og uklare tilfælde.

Siegel (D) havde undersøgt dynamisk PET/CT før og efter neoadjuverende kemostråleterapi (CRT) ved rectumcancer og fandt ganske rigtigt respons (et fald i SUV på ca. 60 %), men dette korrelerede ikke med hverken MRI, TRUS, histologi eller overlevelse.

Beets (NL) havde i flere arbejder vurderet et ellers meget lovende MR-kontraststof (USPIO) til detektion af lymfeknudemetastaser ved rectumcancer. Stoffet *er* godt – det har meget høj sensitivitet og leverer en NPV på 95-97 %, d.v.s. man kan med stor sikkerhed udelukke lymfeknudemetastaser – men desværre kan det ikke opnå godkendelse p.g.a. bivirkninger. Vi må vente på andre nye kontraststoffer, som er på vej. *Möslein* (D) diskuterede profylaktisk kirurgi ved Lynch syndrom (= HNPCC). Hun foretrækker dette navn, fordi andre cancere end CRC fylder så meget i det kliniske billede. Især hos kvinder, hvor endometriecancer er en hyppigere manifestation end CRC. På det foreliggende kan profylaktisk kolektomi *ikke* anbefales. Behovet for kolektomi frem for segmentær resektion ved manifest CRC er uafklaret. Derimod anbefalede hun profylaktisk hysterektomi og salpingooforektomi hos kvinder, i hvert fald hvis de har mutationen MSH-6 (som jo især manifesterer sig ved endometriecancer).

Det skal bemærkes, at de tyske rekommandationer nu strammes til koloskopi + ULS + GU + evt. gastroskopi *hvert* år (mod hidtil hvert andet år).

Laghi (I) gennemgik virtuel koloskopi og fokuserede på CT-kolografi. Glem MR-kolografi ved CRC – det er for dyrt og bøvlet og overser polypperne. MR-kolografi har dog en fremtid ved inflammatorisk tarmsygdom. Han bruger rutinemæssigt *faecal tagging* med almindelig peroral kontrast, som gives to timer før undersøgelsen. Han repeterede, at CT-kolografi nu kan udføres på 8-20 sekunder med en stråledosis mindre end et års baggrundsstråling – til forskel fra traditionel colonrøntgen, som giver 2-3 gange så megen stråling. En metaanalyse har vist sensitivitet for cancer på 96 % og for polypper > 10 mm på 85 %. Dette skal sammenlignes med traditionel colonrøntgen, som har sensitivitet for disse polypper på 48 %. Konklusionen må blive, at traditionel

colonrøntgen til dette formål nu er standødt. Han diskuterede til slut muligheden for at bruge CT-kolografi til screening. Små polypper < 10 mm overses let ved CT-kolografi, men den skønnede risiko for udvikling af cancer inden for 10 år ved at efterlade en polyp på 5 mm eller derunder er 0.08 %, sammenlignet med 15.9 % ved en polyp > 10 mm. Flade læsioner ses, hvis de er eleveret > 2 mm, men han har ingen data for *depressed lesions*.

I en "pro et contra" diskussion mellem *van de Velde* (NL) og *Habr-Gama* (Brasilien) om sidstnævntes erfaringer med neoadjuverende CRT til rectumcancer og unkladelse af operation hos patienter med komplet klinisk respons (CCR) kunne vdV selvfølgelig kun pege på risikoen for lymfeknudemetastaser og risikoen for recidiv ved unkladelse af operation. Fruen selv (H-G) kunne fremlægge sine resultater hos 120 patienter, der alle havde fået lang CRT: 35 % fik CCR, derefter kom sygdommen hurtigt igen hos nogle stykker, så 27 % endte med CCR på kort sigt. Ved follow-up var lokalrecidivraten 9 %. På spørgsmålet om, hvorvidt man ikke tabte nogen ved at "stråle og se an", henviste hun til data, som ikke kunne vise forskel i overlevelsen mellem patienter opereret før og efter 12 uger efter CRT.

Gerard (F) forsøgte at indkredse den bedste neoadjuverende terapi ved rectumcancer. Retningslinierne varierer hen over Europa – mange lande (NL, D) bruger i vidt omfang 5 x 5 Gy, som nu er forladt i DK. Der er flere studier i gang, som sammenligner forskellige regimer. *Gerard* har været så heldig at få det første *Papillon*-apparat - et rektoskop med en strålekanon, som kan give 30 Gy kontaktbestråling af en rectumtumor på 2 min. Der gives 3 behandlinger (90 Gy!), hvorefter mange tumorer skrumper, og nogle forsvinder helt. Måske er det fremtiden, for langt flere kan få sphincterbevarende kirurgi efter kontaktbestråling (76 %), sammenlignet med ekstern CRT (40 %). Der er som måske bekendt også et dansk studie undervejs (CONTEM). Målet er at kunne skræddersy behandlingen bedre og opnå flere LAR ved T3, flere TEM ved T2 og flere CCR uden operation.

I en "pro et contra" diskussion mellem *Nordlinger* (F) og *Punt* (NL) om neoadjuverende kemoterapi ved levermetastaser måtte man konkludere, at det giver en gevinst ved primært *resektabel* metastaser (3-års overlevelse øges med 7-9%). Man skal huske, at metastaser, som "forsvinder" på kemoterapi, ikke er væk – 85 % af dem genfindes i præparatet efter operation! CCR betyder altså kun hos få procent CPR. N understregede, at neoadjuverende kemoterapi ikke giver øget mortalitet ved efterfølgende leverkirurgi, men blot reversibel morbiditet. Omvendt er der meget mangelfulde data vedr. neoadjuverende kemoterapi til primært *ikke-resektabel* levermetastaser.

de Wilt (NL) diskuterede behandlingsstrategier ved patienter med CRC og synkrone levermetastaser. Han konkluderede, at ved irresektabel metastaser bør man give systemisk kemoterapi og kun operere ved behov for kirurgisk palliation. Ved resektabel coloncancer med resektabel metastaser bør man udføre simultan resektion af tarm og lever, neoadjuverende kemoterapi kan overvejes. Ved lokalavanceret rectumcancer og resektabel levermetastaser står man i det klassiske dilemma: Skal man operere rectum først eller leveren først? I Holland løber der parallelt to prospektive protokoller: En "rectum først" protokol med følgende sekvens: 1. neoadjuverende kort strålebehandling (5 x 5 Gy) mod rectum, 2. rectumresektion uden anastomose, 3. kemoterapi, 4. leverresektion. Og en "lever først" protokol med følgende sekvens: 1. neoadjuverende kemoterapi, 2. leverresektion, 3. lang præoperativ kemo-strålebehandling mod rectum, 4.

rectumresektion efter vanlige principper. Resultaterne foreligger endnu ikke, men vi fik lidt sikkerhedsdata, som var opmuntrende. Selv hælder han til ”lever først”-strategien – se også sidst i dette referat.

Hohenberger (D) reklamerede endnu engang for ”total mesokolisk excision”, d.v.s. colonresektion med lige så stor omhu som TME-kirurgi for rectumcancer. Han viste bedre overlevelse hos patienter med mere end 28 lymfeknuder i præparatet, selv hos patienter med N0-sygdom. Patologernes rolle i alt dette blev ikke omtalt!

Siegel (D) omtalte en løbende protokol i Tyskland, hvori patienter med rectumcancer T3 og T2N+ randomiseres til hhv. 5 x 5 Gy kort strålebehandling og lang CRT med 50.4 Gy / 28 fraktioner + 5-FU. Der skal inkluderes 2 x 380 ptt., og man er halvvejs. Det går fint.

Dresen (NL) rapporterede resultater fra det nationale center for rectumcancer-recidiv-kirurgi i Eindhoven. I alt havde man over ca. 15 år behandlet 147 patienter. Alle patienter fik intraoperativ strålebehandling (IORT) mod tumorlejet, desuden fik de senere patienter alle enten neoadjuverende CRT (hvis ikke tidligere givet) eller re-bestråling. 57 % kunne R0 resecceres, disse fik 5-års overlevelse på 48 %. Bestråling før operation øgede chancen for R0-resektion betydeligt.

Becker (D) informerede om en tillægsprotokol til det ovennævnte tyske trial, som kun omfatter rectumcancer op til 12 cm fra anus. De høje cancer over 12 cm randomiseres i denne tillægsprotokol til enten TME eller PME (partiell mesorektal excision 5 cm under tumor), fulgt af adjuverende kemoterapi. Han valgte at ignorere, at det seneste trial fra UK jo viser gavn af neoadjuverende CRT også i øverste tredjedel af rectum, selv da publikum gjorde opmærksom på dette problem.

Kongressens sidste indlæg var næsten det allermest spændende. Vi har ofte talt om metastaser, som ”eksploderer” efter fjernelse af primærtumor, og det er ikke helt grebet ud af luften. Faktisk kaldes fænomenet for Folkman-teorien, som skulle indebære, at primærtumor hæmmer metastasernes vækst ved at hæmme deres angiogenese. Dette er vist at forekomme i dyreforsøg. *Scheer* (NL) havde nu udført et par elegante forsøg for at belyse dette hos patienter med CRC. Hos 10 ptt. med CRC og levermetastaser havde man taget biopsier af disse hhv. før og ca. 6 uger efter fjernelse af den primære tumor. Efter operationen observerede man øget kartæthed, øget niveau af proliferationsmarkører og reduceret niveau af apoptosemarkører i levermetastaserne. Sammenligning af præ- og intraoperative biopsier af primærtumor viste ikke samme ændring. I et efterfølgende forsøg udførte man to gange dynamisk PET/CT hos 17 tilsvarende patienter – 9 fik fjernet primærtumor, 8 gjorde ikke. Hos de opererede steg SUV (metabolismen) i levermetastaserne med ca. 40 % efter fjernelse af primærtumor, hos de ikke-opererede var den uændret. Det ser altså ud til, at fjernelse af primærtumor kan sætte ekstra fut i synkron levermetastaser. Min personlige konklusion er, at dette må tale stærkt for synkron kirurgi for primær colontumor og eventuelle levermetastaser, samt for en ”lever først” strategi ved avanceret rectumcancer med levermetastaser. Andre i forsamlingen mente, at det også måtte tale for neoadjuverende kemoterapi.

Ud over de orale indlæg var der knap 100 postere, mange meget interessante.

Abstracts af de fleste orale indlæg og alle posters findes i *Annals of Oncology* 2008;19(suppl. 1).