

Gastrointestinal

Onkologisk

Förening

Minnesanteckningar vetenskapligt möte den 11 november 2005

Ordföranden Jan-Erik Frödin hälsade alla välkomna och omtalade att mötet kunde arrangeras tack vare stöd från E.Merck, Pfizer, Roche och Sanofi-Aventis.

Nils Albin inledde dagen med en föredömlig föreläsning i Top-of-the art radiology.

Datortomografi (thin slices, med 3-5 mm rekonstruktioner i 3 plan) utgör grunden för all diagnostik.

MRI kan lämpa sig för patienter där kontraindikationer finns för CT. MRI är bästa metoden för att skilja mellan inflammation eller tumör. EUS är av stort värde då en detaljerad regional anatomi behövs, också då med möjligheter att göra cytologisk diagnostik. FDG/PET är av liten vinst vid stadiindelning av pancreascancer, däremot är det av stort värde för diagnostik av lesioner utanför pancreas.

Diagnosotiska procedurer illustrerades med ett patientfall, en patient med pancreascancer som behandlats med Eloxatin/Xeolda inom ramen för Corgi-U.

Därefter fortsatte excellensen med en presentation av Jutta Lüttges. Ämnet för presentationen var Exocrine pancreatic cancer: morphologic diagnostics and molecular biology.

Ductala celler utgör enbart 4% av totala antalet celler i pancreas, men är basen för >90% av all pancreascancer. Professor Lüttges och medarbetare har publicerat ett klassifikation/graderingssystem för exokrin pancreascancer (G1 – G3), där medianöverlevnaden för G1 är 22 månader, G2 14 månader och G3 8 månader. (Am J Surg Pathol, 2005).

Dessvärre är incidens och mortalitetskurvorna identiska för pancreascancer hos både män och kvinnor. Vid kirurgi har man sett vad gäller den dorsala resektionsytan att det är stor risk för lokalrecidiv orsakat av lymfangitis carcinomatosa. Survival är klart korrelerat till om en R0 eller R1 resektion är utförd (Kayahara et al 1993; Sperti et al 1997, Lüttges et al 1999). Det finns olika åsikter i litteraturen huruvida det är av värde för prognosen med extensiv i motsats till standard lymfkörtelresektioner (Lüttges et al 2000, Henne-Bruns 2000, Ishikawa 1996, 1998).

Ur ett molekylärt perspektiv noterades att den mest frekventa genetiska avvikelserna var k-ras, p-16, p-53, DPC4. Hon visade att genuttrycket tycktes vara heterogent (Grutzmann et al 2004), samt att många tumörer överuttrycker HER2.

Precursor för ductal adenocarcinom tycks vara Intraepithelial neoplasia och man har identifierat 235 gener bland dessa MUC1, MUC4, CEA, p53, DPC4 (Heidenblut, Luttges, Buchholz et al Nucleic Acids Res 2004). Hon skissade upp en progressionsmodell där man utgår från normalt gångepitel – hyperplasia – neoplasia – invasiv cancer. Genom olika markörer skulle man kunna diagnosticera tidigare och också gå in med terapier tidigare än vad nu är fallet.

Så fortsatte Professor Johan Permert med pancreascancer ur ett kirurgiskt perspektiv. Hans trevliga och trivsamt framförda föredrag hade titeln: " Förändrar preoperativ onkologisk behandling kirurgin ?". Ja och nej blev svaret; det försvårar inte, snarare förbättrar förutsättningarna för kirurgin.

Han började att presentera lite grundläggande fakta: Av 10 diagnosticerade pancreascancer är endast 1-2 tillgängliga för radikal kirurgi i form av Whipple och av de som opereras, recidiverar majoriteten lokalt eller med metastaser. Det finns således stor potential för terapiförbättringar. Det är också klart visat att en centralisering av kirurgin förbättrar prognosen, såväl som bättre preoperativ staging. Han hade samlat 314 fall sedan 1995, varav 165 patienter opererade med Whipple. Exploration/avlastning som förr var det vanligaste ingreppet utgör nu enbart 30 fall (12%). Postoperativ diagnos var malign i 74% och benign i 26%. Av de maligna var majoriteten ductalt adenocarcinom.

Prof Permert presenterade också preliminära data från de patienter som förbehandlats i syfte att få en downstaging till stånd av tumören och en försiktig optimism tonade fram. Av de patienter som erhållit förbehandling var 5 levande och fyra döda. I motsvarande kontrollgrupp var alla döda.

Därefter fortsatte Anders Johnsson med föredrag " Preoperativ onkologisk behandling med kurativ intention". Data från CORGI (Phase I-II study of Capecitabine and Oxaliplatin in Combination with Radiotherapy in Patients with Unresectable Gastrointestinal Cancer) redovisades. Fokus lades på pancreascancer både vad gäller Fas I och Fas II delen av studien. Datainsamlingen pågår fortfarande, dock redovisades toxicitetsdata. Grad III-IV toxicitet var fr.a. illamående, kräkningar och fatigue. Sammanfattningsvis tyckte man att 675mg/m² Capecitabine och 30 mg/m² Oxaliplatin concomitant med RT ger en acceptabel toxicitet hos patienter med pancreascancer. Därefter redovisade Anders ett material från P.Pfeiffer (Odense) omfattande 26 patienter med lokalt avancerad pancreascancer behandlade med UFT 30 mg/m² concomitant med RT 50 Gy/27F. Åtta av de 26 resecerades efter radiokemoterapi och median överlevnaden var 12,8 månader.

Ett studieförslag presenterades som en nordisk randomiserad phase II trial jämförande radiokemoterapi (50.4 Gy/28 F och UFT/LV) med eller utan Cetuximab hos patienter med icke resektabel lokalt avancerad pancreascancer. Som rationale för studien framfördes.

1. Radiokemoterapi har potential att förlänga överlevnaden för lokalt avancerad pancreascancer
2. 5-FU är den mest väldokumenterade substansen i sammanhanget
3. Det är enkelt med peroral behandling som också efterliknar kontinuerlig infusion
4. Pancreascancer uttrycker ofta EGFR
5. Cetuximab är synergistiskt med 5FU och RT och har visat god effektivitet vid Head och Neck Cancer.

Man beräknade att 112 patienter behövdes för att detektera TTP ökning från 6 till 12 månader, som skulle vara den primära effektvariabeln.

En livlig diskussion följde efter förslaget som mottogs positivt. Två centrala synpunkter framfördes:

Vikten av att involvera interdisciplinärt på ett tidigt stadium, dvs onkologer, kirurger, röntgendiagnostiker och patologer.

Eftersom majoriteten av patienterna är icke resektabla framkom synpunkten att fokusera på den gruppen.

Därefter fortsatte raden av förnämliga presentationer och näste man att äntra podiet var Magnus Bergenfeldt som talade om adjuvant behandling. Han gjorde en review av data från litteraturen omfattande alla studier mer fler patienter än 20 totalt inkluderade.

Sammanfattningsvis finns det några ganska små amerikanska studier från 80-talet där man sett en vinst av 5-FU behandling ensamt eller kombinerat med RT (Lancet 1969 Moertel; Cancer 1981, Li et al Lancet 2004; 363: 1049-57). Dessa har dock inte fått något genomslag i Europa där man i princip avhållit sig från adjuvant behandling under det att amerikanerna fortsatt fr.a. vissa centra med olika former av 5-FU baserad adjuvant terapi. Att ge en neoadjuvant behandling innebär att man får en selektion och många patienter faller ifrån under tiden men man kan då i selekterade serier få tydliga vinster både på median och totalöverlevnad. P.gr.a. att intresset för pancreascancer är ganska nyvaknat vad gäller adjuvant behandling finns inte många stora randomiserade FAS III studier att luta sig mot. En av de största är dock ESPAC där man får en statistiskt signifikant vinst vad gäller överlevnad för kemoterapi, dock ej för RT eller Kemo/radioterapi. Att radioterapiarmen går sämre än förväntat har varit föremål för flera diskussionsinlägg i litteraturen eftersom det är ett oväntat fynd och delvis motstridigt mot tidigare data. Man tror att en del av förklaringen kan vara att radioterapien ej varit kvalitetssäkrad på ett tillfredsställande sätt.

Intraoperativ radioterapi (IORT) är ej säkert visat vara av värde vid behandling av pancreascancer för att förbättra behandlingsresultat.

Efter en utsökt lunch sponsrad av ovan nämnda företag fortsatte så presentationen med **palliativ kemoterapi vid pancreascancer. Pehr Lindh gjorde en förnämlig genomgång.** De droger som fr.a. används är 5-FU, Gemcitabin samt på senare tid även Oxaliplatin (Kelsler 1985, Douglas 1987). Man redovisade där medianöverlevnader på 15-32 månader och en 5-års överlevnad 5-20%. Studier i regi av ECOG, GALGB samt MRC har gjorts där Gemzar randomiserats mot olika tilläggsbehandlingar oftast 5-FU varianter (Capcitabin). Inga övertygande vinster har setts. Flera negativa studier har också rapporterats ex Gemzar med tillägg av Alimta. Man har även studerat Targeted Therapy i form av Gemzar med tillägg av placebo eller Avastin samt Gemzar/Tarceva med tillägg av Avastin. Gemcitabin är standard 1.a hands val i princip vid alla svenska centra. Second Line behandling görs idag väldigt selektivt, oftast då med Eloxatin/5-FU regimen.

Därefter fortsatte Peter Naredi att informera om pågående studie vid pancreascancer i Umeå med 5-FU ip. parallellt med Gemzar 1000 mg/m². Det finns möjligheter för andra centra i landet att ansluta sig. Det är tekniskt okomplicerat att lägga en ip kateter och administrera behandling.

Eva Fernebro rapporterade för arbetsgruppen Gallvägscancer; Bengt Johansson har önskat utträde ur gruppen med tanke på andra arbetsuppgifter. Ersättare diskuterades ex. Urban Arneklo, Jan-Erik Westlin. Det framfördes också önskan att Bengt J skulle finnas kvar i begränsad omfattning för radioterapikompetensen.

Arbetsgruppen har under året tagit fram underlag för studie vid lokalt avancerad gallvägs/gallgångscancer. Inget färdigt förslag finns. Gruppen fortsätter sitt arbete och rapporterar vid nästa möte.

Peter Nygren redovisade arbetsgruppens konsensusdokument avseende bevacizumab och cetuximab. Ingen revidering aktuell ännu.

Lars Lundell presenterade ett nytt protokoll för handläggning av patienter med resektabel esofagus cancer. Rationale för kombinationsbehandling är i stora delar samma för esofagus cancer som pancreascancer. Kirurgi är standardbehandling, men trots att operations och anestesi/intensivvård/postoperativ vård förbättrats är det endast marginella förbättringar av långtidsöverlevnaden eftersom esofagus cancer tidigt är en spridd sjukdom. Det finns samstämmiga studier som talar för en gynnsam effekt av kombinationsbehandling hos de patienter som förbehandlas och får en komplett regress histologiskt. I studieförslaget opereras alla, hälften får kemoterapi, och hälften kemo/radioterapi. Primär effektvariabel är CR i PAD och för de patienter som ej har uppnått detta får man ge kompletterande terapi. Tanken är att studien skall starta våren 2006 och drivas på nationell bas. I princip alla större centra har visat intresse av att delta i studien. Ytterligare studieprotokoll är under utformning i esofagusgruppens regi för patientgruppen med lokalt avancerad, icke resektabel esofagus cancer i syfte att få en downstaging till stånd och få patienterna resektabla.

Pehr Lindh rapporterade för arbetsgruppen ventrikelcancer. Rapport av status vårdprogram samt GA-TAC.

Avslutningsvis informerade Prof Glimelius om pre- och postoperativ cytostatikabehandling vid ventrikelcancer.

Det tycks vara så att Irinotecan och Docetaxel har en roll vid övre GI-cancer. I en fas II studie Uppsala/Stockholm med 4 månaders cytostatikabehandling hade man ingen terapiinriktad död, ingen Grad IV toxicitet, median överlevnad 9 månader. 10 patienter lever fortfarande. Resultat från MAGIC studien och de metaanalyser som gjorts talar för en ny standard vid ventrikelcancer. Man föreslår att all ventrikel/cardiacancer bör/skall diskuteras på multiprofessionella terapikonferenser och erbjudas pre (och postoperativ) ECF om inte några kontraindikationer finns.

Efter en lång intensiv dag avslutad GOF:s ordförande Jan-Erik Frödin med Tack till alla utomordentliga presentationer, deltagare, sponsorer.

Stockholm 2006-11-16

Maria Albertsson
Sekreterare i GOF