

Årets Vetenskapliga program avhandlade Rektalcancer.

Lennart Blomqvist började raden av förnämliga presentationer och talade kring preoperativ Staging. Rutinen idag är Datortomografi av thorax/buk samt en MRT undersökning av buk/bäcken samt ett Transrektalt ultraljud. I framtiden kommer sannolikt både datortomografi och MRT att ersättas av PET/CT. Tumörutbredningen delades in i Good/Bad/Ugly och exempel visades från alla grupperna så auditoriet fick träna på sina nyvunna kunskaper.

Därefter tog Rob Glynne-Jones vid och talade kring temat "Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer – the Rationale and Future Progress". Han inledde med Vilka skall vi behandla?

Vilka kemoterapeutika är bäst lämpade i kombination med strålbehandling?

Behandlingstraditionerna hos engelsmännen är ofta kemoradioterapi vid icke resektabla cancrar samt de tveksamt resektabla.

Han refererade till en editorial av Bosset juli 2006 som menade att kemoradioterapi är standard behandling för cT3/T4 rektal cancer i termer av lokal kontroll.

Det finns även förespråkare för kort intensiv fraktionering typ 25 Gy/ 5 F.

Rationale för kemoradioterapi: 1 ökad Cytotoxicitet, Tumörkrympande, att öka lokala kontrollen (minska radioresistens, minska proliferation, inhibera reparation), eliminera mikrometastaser lokalt och perifert.

Varför vill vi krympa tumören? För att göra icke resektabla tumörer resektabla och kanske öka antalet sfinkterbevarande ingrepp.

Han refererade till en randomiserad EORTC studie där man förbehandlade alla patienter med RT samt hälften FLV. Därefter opererades patienterna och hälften fick postoperativ FLV behandling. RT enbart var något överlägsen övriga alternativ både vad gäller lokalrecidiv och fjärrmetastaser och konklusionen var att 5-FU baserad kemoterapi är en locoregional behandling och för att minska fjärrmetastaseringen behöver man mer effektiva kemoterapiregimer. Han refererade till förbättrade överlevnadsdata vad gäller Oxaliplatin/FLV på coloncancer och ställde frågan om vi kan extrapolera till rektalcancer.

För att svara på den frågan refererade han till en studie Chronicle : för patienter med lokalt avancerad rectal cancer som får preoperativ kemoradiation, därefter opereras och man eftersträvar en R0 resektion, därefter randomiserar man till enbart follow up alternativt Capecitabine + Oxaliplatin 6 cykler.

Prognostiskt signifikativt av förbehandling är pCR och ju mindre tumör ju större möjlighet till pCR. Hos T2 tumörer kan det uppnås i 25%, hos T3 tumörer i 10%. Dr Glynne-Jones refererade till 167 studier med kemoradioterapi preoperativt, där kemoterapi var 5-FU baserad. I 17 av dessa ingick Oxaliplatin och pCr uppnåddes i 6-30% (5 studier inkluderade T2 cancrar. Tretton studier hade Irinotecan som en komponent (4 studier inkluderade T2 cancrar) och pCR 13.5 – 37.5%. Femton studier var baserade på mitomycin C (2 inkluderade T2 cancrar) och pCR 3- 25%.

Vi behöver mer effektiva kemoterapiregimer och det är inte självklart om behandlingen skall ges neoadjuvant, concomitant med radioterapi, konsoliderande eller postoperativt adjuvant kemoterapi.

Han nämnde också kort från ASCO studier med Cetuximab med ett litet antal patienter och relativt hög Grad III-IV toxicitet. Han menade att vi ännu inte vet hur vi optimalt skall kombinera dessa medel med konventionell kemoterapi eller hur timingen skall göras optimal. Sen toxicitet är också ett stort problem.

Därefter fortsatte Torbjörn Holm raden av goda föredrag med att tala kring kirurgiska strategier vid lokalt avancerad Rektalcancer.

Lokalt avancerad rektalcancer invaderar närliggande organ (T4) och klinisk undersökning visar att tumören är fixerad. Detta är ett faktum för 10-15% av alla patienter med rektalcancer. Dessa patienter måste, undersökas, bedömas och behandlas multidisciplinärt. Obehandlade lever de 7-8 månader. Lokal recidiv förekommer i 30 – 70% efter konventionell kirurgi och 5-års överlevnaden är 10-15% efter konventionell kirurgi. Ett lokalt recidiv ger upphov till svåra problem med smärtor, blödningar och fistlar och måste till varje pris försöka förhindras. Behandlingen är en adekvat staging, preoperativ behandling, kirurgi, intraoperativ radioterapi samt rekonstruktion.

När patienten kommer till det multidisciplinära teamet har man ett ansvar att få en riktig preoperativ staging vad gäller lokalt status, synkrona tumörer och metastaser. Det är också viktigt med en adekvat neoadjuvant behandling med radiokemoterapi, för att om möjligt uppnå en R0 resektion och påpreparatet göra en grundlig histopatologisk undersökning. Lokalt avancerad rektalcancer kan involvera multipla organ såsom (tunntarm, uretär, iliakala kärl, blåsa-prostata, uterus-vagina, sakrum, bäckenväggar och bäckengolv, fossa ischio-rectalis samt perineum). Det är kliniskt omöjligt att särskilja inflammation från tumörinfiltration men empiriskt är det tumörinfiltration i 35-70%. Det innebär att en bloc resektioner måste göras, eftersom komplett resektion av tumören är en förutsättning för bot. I en studie av Lehnert et al (Ann Surg 2002; 235: 217-25) redovisades 199 patienter med avancerade T3-T4 tumörer där man gjorde multiviscerala resektioner. Överlevnad var relaterad till huruvida resektionen var komplett eller inte och R0 resektioner resulterade i 51% överlevnad under det att R1-R2 resektioner resulterade i 0% överlevnad.

En annan studie från Norge (Eriksen et al Eur J Surg Oncol 2006) redovisade en populations baserad studie avseende lokalt avancerad rektal cancer med 557 patienter som behandlades i kurativt syfte 1993 – 2001. Resultat vid 5-års uppföljning visade att R0 resektion uppnåddes i 61%. Lokala recidiv var 18% efter R0 resektion och 41% efter R1 resektion.

Överlevnad var 23% för alla patienter och 49% efter R0 resektion.

Han redovisade också ett tyskt material från SGKRK (Hohenberger, multiviscerala resektioner) med R0 resektioner i 56% och 5-års överlevnad 36%.

För kirurgen måste man intraoperativt bedöma utbredningen av fjärrmetastaser och resektabiliteten, för att vid behov kunna göra en extensiv en bloc resektion som kan innefatta resektion av sacrum. En multidisciplinär kirurgisk approach och noggrann planering är essentiell.

Neoadjuvant behandling kan innebära att en downstaging och fibros fås och han ställde frågan om det var säkert att göra begränsad kirurgi om MRT talar för en signifikant tumörregress? Forskning har visat att i en fibrotisk massa finns det tumörceller utanför mesorektum hos 50% av patienterna och det är i dagsläget inte rekommendabelt att utföra mindre extensiva resektioner efter ett bra terapivar på förbehandling. Vackra illustrationer visades också både på rekonstruktion av uretär och av bäckenbotten.

Slutligen redovisade Torbjörn sitt material från Karolinska Universitetssjukhuset fram till Maj 2005 med biopsiverifierade, kliniska eller radiologiska T4 rektal cancrar som resecerats med TME. Materialet utgjordes av 53 patienter med en uppföljningstid 0604 med en median av 24 månader (4 – 139). Kurativa R0 resektioner var 38 och i den gruppen hade man ett lokalrecidiv. Icke kurativa R1 resektioner var 9 stycken och där hade man 6 lokalrecidiv och icke kurativa R2 resektioner var 6 stycken. Överlevnaden var drygt 50% i gruppen med R0 resektioner, och 0 i gruppen med R1 resektion.

Konklusionerna blev:

Preoperativ Staging är essentiell för att diagnosticera lokalt avancerade tumörer.

Vid akut kirurgi: avlasta endast, försök inte reseuera då

Patienterna skall behandlas multidisciplinärt.

Lokalt avancerad rektalcancer är potentiellt botbar.

Evaluera patienten vad gäller allmäntillstånd, tumörutbredning och fjärrmetastaser.

Alltid multidisciplinära terapidiskussioner

Försök alltid uppnå en R0 resektion.

Efter detta följde en workshop som leddes av Bengt Glimelius där definitioner och avgränsningar av CTV vid preoperativ rektal cancer diskuterades. Lise Balteskard hade förslag som man hade arbetat igenom.

Vad skall strålbehandlas?

Den locoregionala sjukdomen som inte opereras bort vid en standard TME procedur.

GTV= Tumör och patologiska lymfkörtlar. Definieras utifrån rektalexploration, MRT, rektoskopi, anorektalt ultraljud och ev cystoskopi. Hela circumferensen inkluderas i de nivåer som rektum är afficerad.

CTV2= GTV + 1 cm. 1 cm marginal för subklinisk sjukdom till både tumör och patologiska lymfkörtlar.

CTV 1= CTV 2 + riskområde för lymfkörtelspridning.

ITV1= CTV1 + 0,5 cm marginal anteriort förutom den marginalen på 1 cm p.gr.a. rörliga strukturer, tarm, blåsa, vagina, prostata. Medeldosen till ITV är 100% med min 95% och max 107%. 2 Gy X 23, totalt 46 Gy.

PTV1 = CTV1 + total marginal på 0.8 cm, ventralt 1,1 cm. PTV skall ha en minimum täckning på 90%.

Locoregionala Lymfkörtlar (LN), följer oftast de stora kärlen.

Kranialt LN (a rectalis superior, kommer från a. Mesenterica inf).

Mesorectalt LN (mesorectum).

Posteriort LN (presacralt, a. Rectalis superior), Dessa tre är de viktigaste för hela behandlingen.

Lateral LN (aa iliaca interna, aa rectalis media, aa obturatoria, viktigast up till peritoneala omslagsvecket ungefär 10 cm upp).

Caudala LN ( Inferiora LN; fossa ischiorectalis med aa pudenda till aa rectalis inf, bara relevant för de i de nedre 5 cm.

Externa LN aa iliaca externa (bara relevant för T4 tumörer som invaderar närliggande organ).

Vilken subklinisk sjukdom skall bestrålas?

Det baseras på var tumörceller diagnosticerats vid extensiv dissektion (endast Japanska material tillgängliga).

Baserat på var lokala recidiven dyker upp – enbart relevant efter TME. Syk et al 2006.

Varför får man lokalrecidiv trots adekvat TME utrymning? Hypotesen var:

Dålig kirurgi beroende på inkomplett TME.

Kvarvarande tumörceller i vävnader som ej borttagits ex laterala lymfkörtlar.

I en populationsbaserad studie från Stockholm 1995 – 2000 omfattande 1560 patienter, varav 880 R0 och TME fann man 37 recidiv. Fjorton av dessa (2%) hade fått strålbehandling, 23 stycken (8%) var inte strålbehandlade. De flesta recidiv var i anastomosen hos högt sittande icke strålade patienter, enbart två från laterala lymfkörtlarna. Lokalrecidiven var illustrerade i en figur som visade att de var så spridda att standard target sannolikt ej kan minskas.

Vi fick också information om SYK2, ett material med primära rektalcancrar resecerade i Stockholms/Gotlands regionen 1995-2004. Totalt gjordes 2495 resektioner. Av dessa var 180 lokala resektioner (22 lokalrecidiv) samt 2315 abdominella resektioner (1942 R0, 373 R1 och R2). I den senare gruppen fann man 155 lokalrecidiv (101 R0, 54 R1 och R2). I 99 av de 155 fallen hade man bäcken röntgen diagnostik och i 83 fall var recidivet synligt på röntgen. Samtliga recidiv var lokaliserade i lilla bäckenet. Man fann också att om man sänkte strålfältet till 3 cm nedom L5 S1 disken skulle 93% av recidiven ändå inkluderas i fältet.

Hur skall man bäst planera behandlingarna? Hur mycket bättre är en komplett 3D-CRT-procedur jämfört med en förenklad teknik där man definierar vissa standard target? Har vi tillräcklig kunskap om den loko-regionala lymfkörtelspridningen?

Efter en härlig lunch fortsatte Anders Johnsson med att berätta om hur arbetet fortskrider i arbetsgruppen för pancreascancer. Ett protokollförslag har utarbetats under året PURE, en Fas II studie med radioterapi 50.4 Gy /28 F i kombination med UFT/LV med eller utan cetuximab. Patienter som planeras för studien är patienter med lokalt avancerad pancreascancer utan fjärrmetastaser och TTP är planerad som primär effektvariabel. Protokollet planeras snart vara i skick att processa i etisk kommitte och läkemedelsverk.

På ASCO i år presenterades en studie av Chauffert som i viss mån förvirrat begreppen vad gäller bästa behandling vid lokalt avancerad pancreascancer. Man fann där att Gemcitabin var bättre än radio/kemo med en signifikant skillnad i overall survival i de båda grupperna till Gemcitabins fördel (14.3 mån mot 8.4 månader).

Vi fick också en första preliminär rapport från CORGI-U. Inkluderade var patienter med gallgångscancer, pancreascancer och ventrikelcancer. Det var ett litet antal patienter med resp diagnos, dock var behandlingen vältolerabel och responserna tycks vara i paritet med andra palliativa regimer.

Eva Fernebro och Magnus Ritzell rapporterade kort från gallvägs/gallgångsmötet som föregick detta möte. Intressanta resultat rapporterades med endoprotes och fotodynamisk terapi.

Därefter fortsatte Michael Gubanski och började rapportera om GA-TAC (En randomiserad phase II studie med sekventiell Docetaxel och Irinotecan/5 - Fluorouracil/Leukoverin hos patienter med avancerad ventrikelcancer. Hittills är 57 patienter inkluderade (mål 80 patienter). Man ser responser i båda armarna. Vanligaste SAE är diarre och infektion, ett fall av möjlig behandlingsrelaterad död.

Han rapporterade också om Nationella Planeringsgruppen för klinisk behandlingsforskning vid ventrikel/esofagus cancer. F.n. bedrivs inventering av FoU aktiviteter inom kirurgin samt diskussioner kring deltagande i adjuvantstudier.

NREV: ett E-register avseende kirurgi klart för e-drift jan 2007. Det baseras på INCA plattformen-samarbete med SFÖAK och ROC Umeå. Onkologi-e-moduler för ventrikel resp esofagustumörer kommer att dockas till NREV under 2007. Alla centra får ut sina egna data. Styrgrupp bör utses av GOF rörande sammanställningar av hela materialet som för deltagande centra bör vara tillgängligt för FoUU-projekt.

Perioperativ behandling:

MAGIC studien; Perioperativ kemoterapi med ECF. Påvisad skillnad i femårsöverlevnad 36% vs 23% med fördel för kemoterapigruppen.

Cunningham et al, NEJM Perioperativ Chemoterapi versus Surgery alone for respectable Gastrooesophageal Cancer. ECF gavs tre kurer preoperativt och tre kurer postoperativt. 503 patienter inkluderades (250 i kemoterapigruppen och 253 i enbart kirurgi gruppen). I kemoterapigruppen startade 237 patienter kemoterapi, 91% fullföljde preoperativ kemoterapi och 42 % fullföljde protokollet i sin helhet. Andelen som betraktades som radikalt opererade var 79% resp 70%. De postoperativa biverkningarna var lika för båda grupperna. Andelen lokalrecidiv före död var 14% vs 21% och distala metastaser 24% vs 37% till fördel för kemoterapigruppen. Overall survival efter 5 års uppföljning var 36% mot 23%.

En poster från ASCO refererades också av M.Ychou et al. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil(F) and cisplatin (P) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus. 224 patienter inkluderades. R0 resektion var 84% vs 73% till fördel för kemoterapiarmen. Tre års DFS var 46% vs 25% och 5 års DFS var 34% vs 17%.

Resultaten stämmer väl överens med de egna data från skandinaviska esofagusstudien där radiokemoterapi testades mot kirurgi för resektabla esofagus cancer. Där visar kemoradioterapi på en överlevnad av 35% mot 23% i kirurgiarmen.

I en Fas I-II studie i skandinaviska gruppens regi för patienter med lokalt avancerad esofagus cancer är 13 av 54 långtidsöverlevande!! Med en kombinationsbehandling av cisplatin/5-FU/veckodos taxotere och 50 Gy.

Så avslutades med en uppdatering av koncensusdokument om användning av bevacizumab och cetuximab. Dokumentet är mailat ut till medlemmarna i GOF, ev synpunkter förmedlas av undertecknad till styrelsen och dokumentet diskuteras så vid nästa styrelsemöte.

Så avslutades mötet.

Vid pennan

Maria Albertsson