

Anteckningar från efterutbildningskursen torsdagen den 6 november 2008.

Vi samlades på Såstaholms konferens med lunch kl 12:00.

Efter att ha avnjutit en sanslöst god lunch började efterutbildningskursen. Där eftermiddagen först ägnades åt att i grupp och under handledning av Pehr Lind och Prof. Edwin Jansen, Holland, rita target vid planerad radioterapi vid ventrikel och pancreascancer. Resultat diskuterades, redovisades och jämfördes och förbluffande homogena, intressanta, och adekvata target presenterades.

Därefter föreläste Anders Jonsson om radiokemoterapi av pancreascancer. Han beskrev pancreascancer som en gäckande sjukdom med fullt tryne och tog fram olika situationer: Resektabel tumör, Borderline resektabel tumör och Irresektabel tumör. Kärlellengagemang avgör resektabiliteten enligt "Huddinge kriterier", resektabel tumör är vid occluderat vensystem, dock uppvisar ytterst få studier detta i detalj. Lokalt avancerad pancreascancer utan fjärrmetastaser utgör ca 30 % av nya pancreascancerar.

Därefter redovisades radiokemoterapi versus radiokemoterapi, bl a med en artikel från Moertel, Lancet 1969. Man fann där ettårsöverlevnad på 44 % vid 60 Gy + 5 FU. En annan studie från 2002 Shinchi et.al visade ettårsöverlevnad på 55 % vid radioterapi + 5 FU att jämföra med 0 vid best supported care och man har konkluderat i en "Review artikel" från Lancet 2004 att "Standard of care för icke resektabel pancreascancer är 5 FU baserad kemoradioterapi."

På ASCO redovisades 2006 en studie av Chauffert et.al omfattande 119 patienter där Gemzar var bättre än radiokemoterapi. En studie från ASCO 2008, Bjerregard et. al avseende 64 patienter med lokalt avancerad pancreascancer visade att downstaging med UFT och radioterapi gjorde att 17 % blev operabla. Overall survival för hela gruppen var 11,9 mån och för de opererade 47,3 månader. CORGI studien presenterades också, där pancreas utgör en del av materialet sammanlagt 32 patienter. Response och tox redovisades, och konklusionen var att Capcitabin och Oxilaplatin concomitant med radioterapi ger acceptabel toxicitet vid behandling av pancreascancer. Man tycker också att Xelox + RT står sig effektmässigt väl jämför med andra kemoterapiregimer.

Därefter talade Maria Albertsson om palliativ behandling vid pancreascancer. För metastaserad pancreascancer är medianöverlevnad 3 -4 månader, primärmål är att förlänga överlevnad och förbättra livskvalité. Single dos Gemcitabin versus 5 FU har visat en signifikant överlevnadsvinst för Gemcitabin avseende ettårsöverlevnad och Median survival i mer än tio randomiserade studier 17 - 25 % (Burriss HA et.al JCO 15:2403, 1997). Man har också sett att för singel Gemcitabin har Karnofsky index en prognostisk betydelse för överlevnad och man kan uppnå ytterligare en viss vinst med tillägg av platinumanalog eller 5 FU-tilläggsbaserad terapi till Gemcitabin (metanalys Heinemann Böck et. al BMC 2008). Subgruppsanalyser av performance status (PS) från 5 trials omfattande 1682 patienter visar att good PS är en prognostiskt signifikant faktor för överlevnad. Det finns också en randomiserad studie, där man jämför Gemcitabin versus Gemcitabin/Capcitabin med en signifikant vinst för kombinationsarmen (Cunningham et. al ECCO 2005). Olika former av biologiska modifierare har också gjorts och en fas III-studie med Gemcitabin och Erlotinib versus Gemcitabin enbart har visat en vinst för kombinationsarmen med respons på 59 % versus 49 % detta signifikant. Även här ser man att ett gott Karnofsky är prognostiskt gynnsamt. Man har också sett att graden av biverkningar i form av rush korrelerar på ett signifikant sett med överlevnaden. Det finns också en studie med Gemcitabin /Axitinib versus Gemcitabin (Spano et. al Lancet 2008) där man också ser att rush respektive biverkningar i form av blodtryckstegring är pos korrelerat till responser såväl som KI. Second line after failure efter Gemcitabin finns en rad studier med kort överlevnad och varierande respons mellan 15 och 50 % och progressionsfri överlevnad mellan 1-5

månader och total överlevnad mellan 5 och 8 månader. En randomiserad studie Pelzer (ASCO 2008) jämförde 5 FU/Oxaliplatin mot 5 FU. Man fann där en signifikant vinst i kombinationsarmen. Konklusionen var att för lokalt avancerade tumörer, kan det vara av vinst med kemoradioterapi. Som palliativ terapi är Gemcitabin standard, en ny standard kan övervägas i form av Gemcitabin/Erlotinib men enbart vid patienter med god PS. Second line kan vara av värde för en selekterad grupp med god PS.

Därefter presenterade Katarina Svanberg ett föredrag om fotodynamisk terapi. Utgångspunkten var lever/gallvägscancer som hon inte själv hade erfarenhet av men presenterade studier Ortner et. al där man kunde se resultat som var uppmuntrande från prospektiva fas II-studier avseende fotodynamisk terapi för icke resektabel cholangiocarcinom.

Best Practic research Clinical Gastroenterologi Vol.18 No 1, pp 147-154, 2004.

Därefter tog Bengt Johansson vid och pratade kring ämnet gallgångscancer, finns en roll för radioterapi? Bakgrunden är att incidensen för gallgångscancer var 710 patienter totalt 2006, av dessa var 535 gallblåscancer och 175 gallgångscancer. Det är en långsamt växande loco-regional tumör, förhållandet män/kvinnor 3-2. Diagnostik ställs via PTC/ERC, cytologi, MRC och FTG-PET. För c:a 20 % är det möjligt att utföra kurativ kirurgi med resektion av gallgång, lever, v.portae eller levertransplantation. Palliativ behandling är stent (uni eller bilateralt), radioterapi extern intraluminal eller kombination med fotodynamisk behandling. Det finns två jämförande studier; Stent verses ILBT (Valek et. al Eur J Radiol 2007:62 med 298 versus 388 dagars medianöverlevnad).

Det finns också en Shin IJROBP 2003:57:105- 112 med Ext versus Ext + ILBT med noll respektive 21 % tvåårsöverlevnad. Det är tekniskt inte alldeles enkelt med brachyterapi och kräver specialkompetens och man kan kombinera brachybehandling med extern och regional radioterapi efter två veckors paus till en dos av 46 Gy/2 Gy/F. Kliniska problem är duodenit som kräver full H2-blockad, cholangit vilket kräver antibiotikaskydd under behandling och man kan även få framtida fibros striktur och behöva en profylaktisk stent. Sammanfattningsvis verkar kombinerad extern radioterapi + brachyterapi vara överlägset stent, publicerade studier är små och inte randomiserade svårvärderade resultat, behov av nya studier finns. Brachyterapi med modern standardiserad teknik är enkel och säker att genomföra och kan i vana händer ge förbättrad överlevnad och livskvalité. Centralisering av behandlingen till ett par centra i Sverige?

Därefter diskuterade Eva Fernebro cytostatika och gallvägscancer – en utmaning för onkologen. Incidensen tycks minska både för män och kvinnor, man kan överväga kemoterapi neoadjuvant, postoperativt adjuvant och palliativt. Det finns en randomiserad studie från Japan som indikerar att patienter som icke har resecerats kurativt kan ha nytta av kemoterapi. Efter radikal kirurgi och postoperativ MF-behandling fick man femårsöverlevnad på 26 % jämfört med kontroll 14 % Takada et. al cancer 2002.

När är palliativ kemoterapi indicerad? Om den förlänger livet med tre månader alt minskar symtom till åtminstone 20 % enligt SBU 2001.

För palliativ kemoterapi gallgångscancer finns en rad olika regimer där de flesta är FU-baserade. 5 FU är en pyrimidinanalog som har använts mer än 50 år och administreras på många olika sätt. Den ger en RR på 10 – 20 %, bättre med Leukovorin-modulering.

Gemzar är också en antimetabolit som inhiberar DNA-syntes och används vid pancreascancer, den är aktiv som singeldrog. Eloxatin kan kombineras med Xeloda eller Gemcitabin och visa lovande resultat. Kemoterapi förbättrar överlevnad och livskvalité hos patient med avancerad pancreas- och gallgångscancer Glimelius et. al Oncology 1996: 7 (6) 593 – 600.

Roll av kemoterapi vid cholangiocarcinom har belyst sin review artikel av Thongprasert: Ann Oncol 2005. Man finner där att man kan uppnå responser och livsförlängande livsuppehållande behandling, jämfört med BSC. Det är svårt att rekommendera någon speciell regim som standardbehandling. Systemisk kemoterapi har begränsad framgång de flesta publicerade serier är små och består av en blandning av gallblåsecancer och cholangiocarcinom, lever/ pancreascancer. RR varierar mellan 25-50 % men betydelsen av behandlingen är oklar. Det finns också ett intresse att prova targeted drugs som en positiv potentiell vinst i sammanhanget och detta har diskuterats i en review av Thomas in Critical Reviews in Oncology/ Hematology 61, 2007.

Sammanfattningsvis menar Eva till man har konklusiva sjukdomsspecifika fas III-data så bör man i första hand trots allt använda Gemcitabin för palliativ behandling men att patientens PS är en viktig prognosisk faktor.

Vi hade därefter en allmän diskussion och därefter en gemensam middag på kvällen av samma utsökta kvalite som lunchen.

Programmet började på fredagen med ett årsmöte och därefter började det vetenskapliga programmet där Nils Albiin presenterade radiologisk diagnos av levermaligniteter och värdet av olika diagnostiska metoder. Han visade att metastaser ofta är hypovaskulära i de flesta fall, dock kan de exempelvis vid neuroendokrina tumörer vara hypervaskulära. Han sa också att CT + PET är en bra metod CE CT+PET är bättre särskilt för fjärrmetastaser och oväntade metastaser. MRI är bäst för lever imaging. För cholangiocarcinom är MRCP eller ERC att föredra. DWI är av stort värde. Det kan också vara en predictor för respons till kemoterapi.

Graeme Poston från Liverpool höll ett fantastiskt fint föredrag om kirurgi vid hepatobiliära tumörer. Resektion, transplantation respektive ablation är alternativ.

Han ställde en rad frågor:

”Ska patienter som har T₁B NX MX gallblåsecancer vid laparoskopisk cholecystectomi opereras ytterligare?”

”Ska patienter med stadium I och II intrahepatisk hilär cholangiocarcinom få neoadjuvant kemo/radioterapi och levertransplantation?”

”Ska vi reseccera icke colorektala, icke endokrina levermetastaser?”

”Ska vi operera för symptomkontroll med tumörreduktion när kurativ kirurgi ej är möjlig?”

”Vilka patienter med levermetastaser ska vi reseccera?”

”Ska åldern ha någon betydelse för kirurgi?” Man vet att det går sämre för äldre patienter.

”När ska man ge perioperativ kemoterapi?”

För samtliga frågor hade han vetenskapliga data till stöd för sitt resonemang. Han redovisade ett dokument i EJC 42:2006; 2212-2221. En Paneuropeisk Consensus vad det gäller patienter med colorektala levermetastaser. Han visade också att det är av stor vikt var patienten opereras och hur stor erfarenhet respektive hur stor volym kirurgen har för överlevnad och långtidsresultat. Konklusionen var att lever-resektion vid malign sjukdom är både möjlig och säker och kan orsaka långtidsöverlevnad och bot. Det finns många frågetecken om leverresektion och transplantation och på g a den tekniska utvecklingen och den komplexa omhändertagandet på ett multidisciplinärt sätt så bör man gör detta på specialiserade centra.

Därefter pratade Ulf Jersenius om RFA vid levermaligniteter, vinsten jmf med ingen behandling är klar. Metoden och kan göras på ett enkelt sätt ultraljudslett och leda till långtidsöverlevnad vid selekterade fall. Vid hepatocellulär cancer har etanolinjektioner använts och detta kan vara effektivt vid små tumören och bör ingå i standardbehandling. RFA kan vara ett alternativ till leverresektion eller transplantation hos selekterade patienter med en femårsöverlevnad i denna grupp mer än 40 %, lämpligen patienter med små tumörer.

Peter Wersäll redogjorde för ytterligare en lokal behandlingsmöjlighet, Stereotactic Body Radio-Therapy (SBRT). Med hjälp av SBRT är det möjligt att åstadkomma tumörcellssterilisering. Ännu är metoden ofullständigt beskriven men det verkar som man behöver komma upp i hög dos motsvarande 200 Gy med 2 Gy fraktioner för att uppnå bot. Långtidsöverlevnad finns rapporterad. En multicenterstudie utgången från Danmark där man randomiserar mellan RFA och SBRT vid levermetastaser är på väg att starta.

Därefter vidtog Kalle Tranberg från Lund och pratade om locregionala behandlingar, hypertermi, kryoterapi, fotodynamisk terapi, kemisk behandling med alkohol, extern och intern joniserande strålning, elektrokemoterapi. Fördelar med lokalbehandling är att det är en selektiv skada, mindre immunsupprimerande, ett litet trauma med mindre frisättning av tillväxtfaktorer och mindre komplikationer. Data svåra att tolka, eftersom det finns få randomiserade studier. Ofta oklarheter vad gäller design, selektion, behandlingsindikation och ofta kort uppföljningstid. Vad gäller lokalbehandling av colorektal levercancer finns det en studie som har jämfört mikrovågskoagulation med leverresektion ett litet material med ingen skillnad. Stor vikt är naturligtvis lokalrecidiven vid lokalbehandlingen som många gånger är större vid RFA-behandling än laserbehandling. Risken är att man missar lesioner och missar extra hepatisk intraabdominal sjukdom. Interstiell laser/termoterapi har en immunologisk vinst och intressanta djurexperimentella studier från Lund redovisades.

Sammanfattningsvis visade man att laser/termoterapi inducerade immunologisk antitumöreffekt/vaccination? Därefter hade man en spännande diskussion modererad av Jan-Erik Frödin och efter detta fortsatte professor Bolondi från Bologna att tala kring systemisk behandling av HCC. Det finns olika studier med lokal och systemisk kemoterapi med små vinster och mycket hopp sattes till studien med Sorafinib randomiserat mot placebo som presenterades på ASCO 2007, där man såg en vinst i Sorafinib-armen med en medianöverlevnad på 46 veckor mot placeboarmen på 34 veckor. Den förlängde också tid till progress och hade en acceptabel biverkningsprofil. För framtiden menade man att nya droger måste testas baserad på molekylärbiologisk forskning. Radioembolisering nämndes också som ett alternativ.

Därefter berättade Eva Fernebro om nationellt kvalitetsregister för cancer i lever och gallvägar där hon är sammankallande.

Pehr Lind fortsatte därefter att dels redovisa aktuellt status på CRITICS studien, GA-TAC studien, samt eventuella studier i GOF:s regi via EORTC:s GI- grupp. Detta skulle kunna vara en bas för framtida studier.

Därefter var det en kort reflektion kring Consensusdokument för Targeted Therapy och mötet avslutades därefter.

Vid pennan

Maria Albertsson
Sekreterare