

Referat av Christer Staël von Holstein

SVENSK FÖRENING FÖR ÖVRE ABDOMINELL KIRURGI

I SAMARBETE MED ACTA CHIR SCANDINAVICA

WORKSHOP OM LYMFKÖRTELDISSEKTION VID VENTRIKELCANCER
Riksgränsen 14-16 april 1999

Arrangör: Kirurgiska Institutionen och Kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Lo Hafström, KG Janunger, Peter Naredi, Anders Sylvan.

Inbjudna föredragshållare: Ingemar Ernberg, Magnus Thörn, Cornelis van de Velde, Mitsuru Sasako, John Fielding, Bengt Glimelius.

Första dagen inleddes med att Ingemar Ernberg, patolog och tumörbiolog från Stockholm gjorde en exposé över basal cellbiologi och tumörbiologi. Konstaterades att i varje tumör finns det fler celler än vad det finns människor på jorden och ett av de spännande nya områdena är den interaktion som sker mellan dessa celler. Mycket av detta fält är fortfarande okänt men sannolikt står en del av förklaringen till olika tumörers olika dynamik att finna i detta samband.

Kunskapsmassan har vuxit lavinartat de sista tio åren både avseende den normala cellregulationen och vad som styr tumörutveckling. Den normala cellcykeln omfattar cirka 50 protoonkogener och cirka 50 suppressorgener som styr i ett "stop versus go"-system. Vissa av dessa har mer betydelse än andra, t.ex. P53 betraktas som en s.k. "gate keeper" som genom analys av förloppen ska ge instruktioner till cellen att fortsätta kopiera DNA eller att sätta stopp.

Ett annat viktigt område är den interaktion som sker mellan celler, s.k. "cell to cell cross talks". Inte bara de enskilda cellernas egenskaper utan också miljöaspekter i den närmaste omgivningen har här betydelse, t.ex. tillgång på blod, nutrition m.m.

Slutligen gjordes en beskrivning av apoptos-begreppet. Cellerna regleras av ett noggrant kontrollerat självmordsprogram. Det är sannolikt mindre än tio gener inblandade och i kroppen dör mellan 50-500 g celler varje dag i ett förlopp som pågår hela tiden. Den snabbaste omsättningen har, som vi tidigare vet, tarmmukosa och de hematopoetiska cellerna. Dessa förhållanden reglerar även tumörceller men där har sannolikt "cell to cell cross talks" större betydelse.

För att få en tumör krävs en förändring i mellan 200 till 1000 olika gener. Det är därför en gåta hur så många förlopp kan ske samtidigt i vävnad med snabb delning, t.ex. hemato-poetiska celler

och i tarmmukosa eller ventrikelmukosa. I ventrikelmukosa vet vi att cell turn-overn är cirka sju dygn. Förklaringen är sannolikt att förändringen sker i germinalceller som betingas av cirka 10^9 celler i kroppen och som är desamma livet igenom.

Vilka är nu de stora frågorna att lösa? Ingemar tror att dynamiken mellan celler i cancercellspopulationen är ett av de område som kommer att utvecklas mycket. Ett annat område är vägen mellan de tidiga förändringarna i cellen fram till den kliniskt manifesta cancercellen.

Efter detta inledande föredrag berättade Magnus Thörn från Uppsala om lymphatic mapping and sentinel node. Sentinel node betyder ju portvaktskörtel, dvs den första körteln som mottager lymfströmet från en tumör. Genom att kartlägga tumörcellsförekomst i denna körtel skulle man enligt hypotesen få en prognostisk variabel för tumörspridning. Metoden har utvecklats framför allt på maligna melanom och bröstcancer där man har gjort de flesta arbetena. Man har framför allt använt blåfärgsteknik alternativt isotopteknik. Vad gäller melanom så är man nere på en falskt negativ rate på mindre än 4 %, dvs patienter som har positiva körtlar enligt PAD men som inte visat sig ha tumörceller i sentinel node. På bröstcancer är bilden lite mer blandad med frekvenser alltifrån 0 % upp till 12-17 %. Vad gäller gastrointestinalcancer finns det bara ett abstrakt publicerad avseende colorektalcancer. I denna undersökning hade man 12 % false negative rate. Pilotstudier pågår bl.a. i Uppsala. Avseende ventrikeltumörer finns ännu inga rapporter men vissa pilotstudier pågår.

Det fastslogs i diskussionen att sentinel node inte är accepterad i klinisk praxis ännu. Cornelis van de Velde anförde att learning curve fortfarande är ganska lång och att det t.ex. för bröstcancer finns tre studier som visar att axillarutrymning medför en förbättrad överlevnad vilket skulle tala mot metoden. Mitsuru Sasako anförde att man i ventrikeltumörer inte kan hitta en sentinel node utan det finns ofta minst 2-3 olika vägar för den lymfatiske spridningen från en tumör, vilket skulle göra denna cancerform mindre lämpad.

Därefter föreläste dr Sasako under rubriken Surgical technique – extended node dissection. I den stora uppföljning som har gjorts från National Cancer Institute i Tokyo kunde man visa att systemiska metastaser vid T1 och T2-tumörer är väldigt sällsynta men att man finner lymfkörtelmetastaser även vid T1-tumörer. De flesta systemiska metastaserna sprids via lymfbånar förutom de som går till levern och bl.a. detta skulle då tala för en extensiv lymfkörtelutrymning. Fördelar med lymfkörtelutrymning är att man får en bättre staging, man får en bättre lokal kontroll av tumören och man har möjlighet att öka överlevnad vid N2-stadier. Nackdelen är att man i olika material hittar en ökad morbiditet och i europeiska material också en ökad mortalitet. I en artikel i British Journal of Surgery har Sasako och Maryama m.fl. visat att man kan räkna fram ett benefit-index av lymfkörteldissektion vid tumörer lokaliserade i olika delar av ventrikeln. Värdet av detta diskuterades och det fanns väl ingen konsensus om detta. Dr Sasako visade därefter en mycket elegant film på sin kirurgiska teknik vid lymfkörtelutrymning., i det här fallet en D4-resektion.

Därefter föreläste Cornelis van de Velde över samma tema kirurgisk teknik – extended node dissection. Han började med att slå fast att kirurgen och dennes teknik är den viktigaste prognostiska faktorn vid cancerkirurgi. Volym i kirurgiska ingrepp per se är inte så viktigt som egenskaper hos den enskilde kirurgen.

Angående jämförelse mellan europeisk och japansk teknik kan man konstatera att japanska material genomgående redovisar bättre överlevnad i esofagus-, ventrikel- och colorektal cancer och frågan är om detta bara beror på att man värderar stadierna bättre pga bättre kartläggning av lymfkörtlar och bättre patologibedömning. I de holländska studierna har man kommit fram till att positiv cytologi i peritonealvätska är en viktig prognostisk faktor liksom om det finns ett tumöregagemang i resektionslinjerna. Man fann också en signifikant sämre överlevnad både på kort och lång sikt på patienter som splenektomeras.

Hypotesen att splenektomi på kort sikt ökar risken för ischemi i ventrikelresten när man inte gör en total gastrektomi. Rekommendationen är därför att om man tvingas göra splenektomi ska man också göra total gastrektomi. Orsaken till den sämre överlevnaden på lång sikt vid splenektomi är fortfarande okänd.

Avseende jämförelse mellan holländska och japanska patienter kunde konstateras att holländska patienter generellt var fetare, äldre och mer hjärt-lungsjuka än motsvarande japanska patienter, vilket sannolikt haft stor betydelse för utfallet. När man tittade på enskilda sjukhus och frekvensen av kirurgi per år på enskilda sjukhus slog detta inte igenom. Detta är i motsats till tidigare redovisade amerikanska material. Den generella trenden i västvärlden är dock, liksom i Japan, att ventrikelcancerkirurgi är högriskkirurgi som kräver specialisering både av kirurgen och av servicediscipliner runtomkring.

I den holländska studien kunde man konstatera att D2-resektion medförde högre morbiditet och mortalitet. Detta är också i linje med vad man funnit i England och en nyligen genomförd randomiserad studie mellan D1 och D2-resektion i Hongkong avbröts då man hade en högre mortalitet i D2-gruppen.

I den tidigare publicerade tyska studien har man grupperat patienterna efter hur många körtlar man i realiteten fann i operationspreparatet och inte efter vad operatören kallat ingreppet. Man har därför gjort en separat analys i den holländska studien för att värdera vilka faktorer som spelar in för lymfkörtelutrymning. Man finner då att det är mycket stor skillnad på hur många lymfkörtlar som varje kirurg tar bort, det är också mycket stor skillnad på hur många lymfkörtlar de enskilda patologerna hittar. Det visar sig också att då Mitsuru Sasako själv dissekerade fram lymfkörtlar hittade han många fler än patologerna.

I efterföljande diskussion fastslog bl.a. Ingemar Ernberg att det med stor sannolikhet kan finnas faktorer i tumörbiologin hos japanska patienter som kan ha betydelse i sig för prognos vid olika stadier av ventrikelcancer. En sådan faktor kan vara vilken genes canceren har, t.ex. om det är HP-relaterat eller om det är relaterat till Epstein-Barr virus. Från läkemedelsprövningar känner man till att asiater och européer reagerar olika, vilken också skulle kunna ha ett genomslag på cancerprognos.

John Fielding berättade därefter om British Stomach Cancer Group och deras arbete. Man har nu hållit på i ganska många år och orsaken var att man fann att de engelska siffrorna på överlevnad var bland de sämsta i Europa. Man har därefter försökt att i stora nationella studier fastställa effekt av olika åtgärder, t.ex. adjuvant cytostatika och strålning mot operationsområdet som adjuvans till kirurgin. Dessa studier har inte visat någon fördel jämfört med kirurgi enbart. 1986

startade man därför en randomiserad studie mellan D2- och D1-resektion. Preliminära resultat visade en overall-survival på 34 % och ingen skillnad i långtidsöverlevnad. Däremot fann man att den postoperativa mortaliteten var 13 % efter D2 och 6,5 % efter D1-resektion. Morbiditet 46 % efter D2 och 28 % efter D1-resektion.

I en multivariat-analys fann man att följande prognostiska faktorer: stadium; kvinna bättre än man; signifikant sämre långtidsprognos om mjälte och/eller pankreas reseceras. Resultaten publiceras i dagarna i British Journal of Cancer.

Cornelis van de Velde berättade därefter om resultaten i den holländska studien som påbörjades 1989 på 80 sjukhus. Man hade 12 referenskirurger och bl.a. Mitsuru Sasako som expert som reste runt och övervakade att kvaliteten blev adekvat. Man fann en signifikant ökad postoperativ mortalitet, morbiditet och vårdtid för D2-resektion och sämst gick det för de äldre patienterna. På patienter över 75 år hade man en 30 procentig mortalitet efter D2-resektion. Tittar man på långtidsöverlevnad fann man ingen skillnad efter sju år i totalmaterialet, möjligen gick det lite bättre för patienterna i TNM-stadium grupp 3 a efter D2-resektion.

Följande viktiga konklusioner drog man emellertid:

Man förbättrade generellt den kirurgiska tekniken och även patologernas arbete ökade kvalitetsmässigt. Stage specific survival blev totalt sett bättre och man kunde också fastställa att splenektomi eller/och partiell pankreatektomi ökade både mortalitet och morbiditet. Man bestämde sig därför för att total gastrektomi enbart skulle utföras vid proximala tumörer och att pankreatektomi/splenektomi endast utförs om lokal överväxt mot dessa organ föreligger. En annan viktig lärdom var att man måste centralisera dessa fall till ackrediterade sjukhus på ett fåtal kirurger. Det är inte längre acceptabelt att alla kirurger gör dessa operationer.

Mitsuru Sasako berättade därefter om pågående studier vid deras institution, bl.a. gör man en prospektiv studie angående thorakotomins betydelse vid cardiacancer. Man har i sina ordinarie serier kunnat konstatera att det har varit svårt att finna någon vinst med att göra thorakoabdominella ingrepp då konstaterade lymfkörtelmetastaser i thorax medförde extremt dålig prognos.

Därefter vidtog en generell diskussion mellan de tre föreläsarna avseende vilka lärdomar vi har dragit efter studierna. Fielding slog fast att D1-resektion måste fortfarande betraktas som den standard man ska jämföra sig med om och när nya studier ska göras och van de Velde rekommenderade att man gjorde en variant av D2-resektion och undviker de farliga delarna, dvs splenektomi/pankreatektomi. Det skulle möjligtvis kunna ge en ökad vinst för patienter i stadium 3 a.

På eftermiddagen vidtog också en redovisning från de olika regionerna i Sverige och material från inblandade sjukhus. Man kan konstatera att det fortfarande är ganska stor variation mellan sjukhus i handläggning av ventrikelcancer. Det har genom åren skett en shift från alltid total gastrektomi till mera partiell gastrektomi på distala tumörer och total gastrektomi enbart på de

proximala. Det går inte att uttala sig om huruvida vi gör D1- eller D2-resektioner i Sverige. Dels finns det sannolikt en bristande kunskap om hur den äkta D2-resektionen utföres, dels så är inte våra patolograpporter sådana att man kan fastställa lymfkörtelstatus på ett mer systematiskt sätt.

En intensiv diskussion vidtog därefter på vad som ska göras nu för att förbättra situationen vid behandling av ventrikelcancer. Diskussionen utmynnade i att bättre samarbete, gemensam kvalitetsregistrering och gemensamma studier sannolikt är av värde. Det gäller också att ta med patologerna i processen så att vi kan få bättre kvalitet på patolograpporterna.

Dag 2 började med att KG Janunger redogjorde för de studier som gjorts angående adjuvant cytostatikabehandling. Sedan 1969 har det utförts 31 randomiserade studier i världen och slår man samman alla i en metaanalys finns det en viss övervikt till fördel för adjuvant cytostatikabehandling. Det finns dock en hel del att säga om enskilda studier och en stor del av de behandlingar som man använt i de tidiga studierna finns inte längre. Gör man motsvarande metaanalys på enbart studier som kommer från västvärlden finns det ingen signifikant skillnad. Läger man ihop alla asiatiska studier så finns det en signifikant fördel för adjuvant cytostatika medan om man lägger ihop alla studier publicerade de senaste tio åren så finner man ingen signifikant skillnad. Janunger fastslog att det f n inte finns någon indikation för adjuvant cytostatikabehandling. Samma var situationen för neoadjuvantbehandling där man kan finna 14 studier publicerade med total 501 patienter.

Mycket olika inklusionskriterier föreligger och endast i en studie från Japan kan man påvisa ett positivt utfall men i den studien är det oklart hur man har gjort utvärderingen. Studier med intraoperativ, intraperitoneal perfusion av cytostatika finns presenterat från Japan men ännu har man inte påvisat någon säker effekt och man har också testat adjuvant intraperitoneal cytostatikabehandling på nu totalt 949 patienter i publicerade rapporter. Det är mycket oklar respons och studier har fått avbrytas pga signifikant ökad mortalitet och morbiditet i behandlingsgruppen.

Bengt Glimelius gjorde därefter en elegant resumé över publicerade arbeten avseende kemoterapi och radioterapi vid metastatisk cancersjukdom. Han började med att definiera vad behandlingsrationalen för de olika regimerna är.

- Neo adjuvant och adjuvant behandling ges till operabla patienter för att bota fler.
- Preoperativ cytostatika för patienter med inoperabel cancer ges för att genom downstaging öka möjligheten för resektabilitet
- palliativ cytostatikabehandling ges för att palliera symtom vid generaliserad sjukdom.

Avseende palliativ cytostatikabehandling finns det fyra små randomiserade studier där samtliga har defekt metodologi. Konklusionen från dessa studier är emellertid att kemoterapi förlänger liv, i median 6 månader, att kemoterapi kan förbättra overall-well being i cirka 50-60 % av patienterna och att denna behandling kan användas i rutinsjukvård enbart efter noggrann selektion av patienterna kombinerat med adekvat information. ECF är sannolikt den effektivaste behandlingen där 5-FU ges som kontinuerlig infusion men ELF-behandling är troligtvis bäst pga sin lägre toxicitetsprofil.

Bengt sammanfattade att adjuvant behandling idag inte är indicerat utanför kontrollerade studier. På patienter med kurativt resecerbara tumörer är heller inte neo adjuvantbehandling indicerat då fler studier krävs. Vid lokalt inexistabel tumör kan man emellertid med neo adjuvantbehandling orsaka en downstaging som kan skapa en teoretisk möjlighet för att bota ytterligare några. Palliativ behandling kan ges i selekterade fall.

Efter två intensiva dagar gjordes en slutomgång med konklusion där;

Ingemar Ernberg slog fast att kirurgerna bör närma sig preklinikerna för att ytterligare försöka penetrera de mer basala frågorna om genes och tumörutveckling. Den förändrade epidemiologin är en utmaning.

Mitsuru Sasako rekommenderade att vi strävar efter att i första hand standardisera den kirurgiska proceduren på D1-resektion.

John Fielding tyckte att mötet som sådant var ett stort steg fram i parallellitet med det arbete man gjort i England. Han ansåg det viktigt att man definierade vilka frågor man ville ha besvarade innan man startar ett register. Man kan fortfarande inte vara kategorisk avseende vilken typ av kirurgi man ska göra men det finns plats för fler studier avseende kirurgisk teknik som skulle göras bäst på europeisk bas.

Cornelis van de Velde konstaterade att kirurgi fortfarande är standardbehandling vid terapin av ventrikelcancer. Det är väsentligt att inte bara registrera resultaten utan att försöka samla så många som möjligt i landet kring gemensamma studier och att man då börjar med en förhållandevis enkel studie. Det är viktigt att patologerna på ett tidigt stadium tas med i arbetet för att öka motivationen för förändring av de svar vi får. Trots att incidensen i ventrikelcancer minskar så medför den stigande åldern i befolkningen att ventrikelcancer fortfarande kommer att vara en mycket vanlig sjukdom. Slutligen ansåg han att en koncentration av dessa fall till ett färre antal sjukhus är en viktig faktor för att förbättra kvaliteten.

Lars Lundell hade av organisatören uppmanats sammanfatta hela mötet och summerade i följande punkter:

Angående lymfkörteldissektion .D2-resektion har ännu inte visat sig ha en bevisad effekt på ventrikelcancerkirurgi i västvärlden utan kan istället medföra en ökad risk för patienten.

Resektionens storlek. Total gastrektomi enbart om tumörlokaliseringen så kräver.

Kirurgisk terapi av ventrikelcancer i Sverige: Nuvarande nivå acceptabel men kan bli bättre. D1-resektion är den metod man bör rekommendera och total gastrektomi enbart då tumörlokalisering och utbredning så kräver. Indikation för splenektomi och pankreassvansresektion enbart om det betingas av tumörlokalisering. En koncentration av dessa fall vore av värde. Ytterligare studier, företrädesvis på nationell bas, bör göras för att fastställa värdet av preoperativ staging, sentinel node-teknik, värden av splenektomi och platsen för kemoterapi i behandlingsarsenalen.

Workshopen utmynnade i en rekommendation till Svensk Förening för Övre Abdominell Kirurgi att tillsätta en kommitté bestående av Anders Hyltander, Stig Ramel och Henrik Forsell för att utreda möjligheten av ett nationellt register för ventrikelcancer.

Workshopen kommer att utmytna i fyra stycke review-artiklar som kommer att publiceras i European Journal of Surgery:

1. KG Janunger och Bengt Glimelius kommer att skriva en review avseende cytostatikabehandling.
2. Cornelis van de Velde och John Fielding kommer att skriva en review angående kirurgisk terapi.
3. Magnus Thörn kommer att avhandla sentinel node-begreppet i en review-artikel.
4. Slutligen kommer Anders Sylvan att göra en uppdatering av det epidemiologiska läget av ventrikelcancer i Sverige.

Sammanfattningsvis en synnerligen välordnad, trevlig och givande workshop som förvisso inte besvarade alla frågor men som innebar en mycket bra sammanfattning av state of the art inom behandlingen av ventrikelcancer. Dessutom innebar symposiet ett närmande mellan de kirurger som sysslar mycket med denna kirurgi vilket sannolikt kommer att utmytna i ett nationellt kvalitetsregister.