SÄDEHOIDON KÄYTTÖ MAHASYÖVÄN HOIDOSSA

Sädehoitopäivät 18.4.2013

Miia Mokka

TYKS

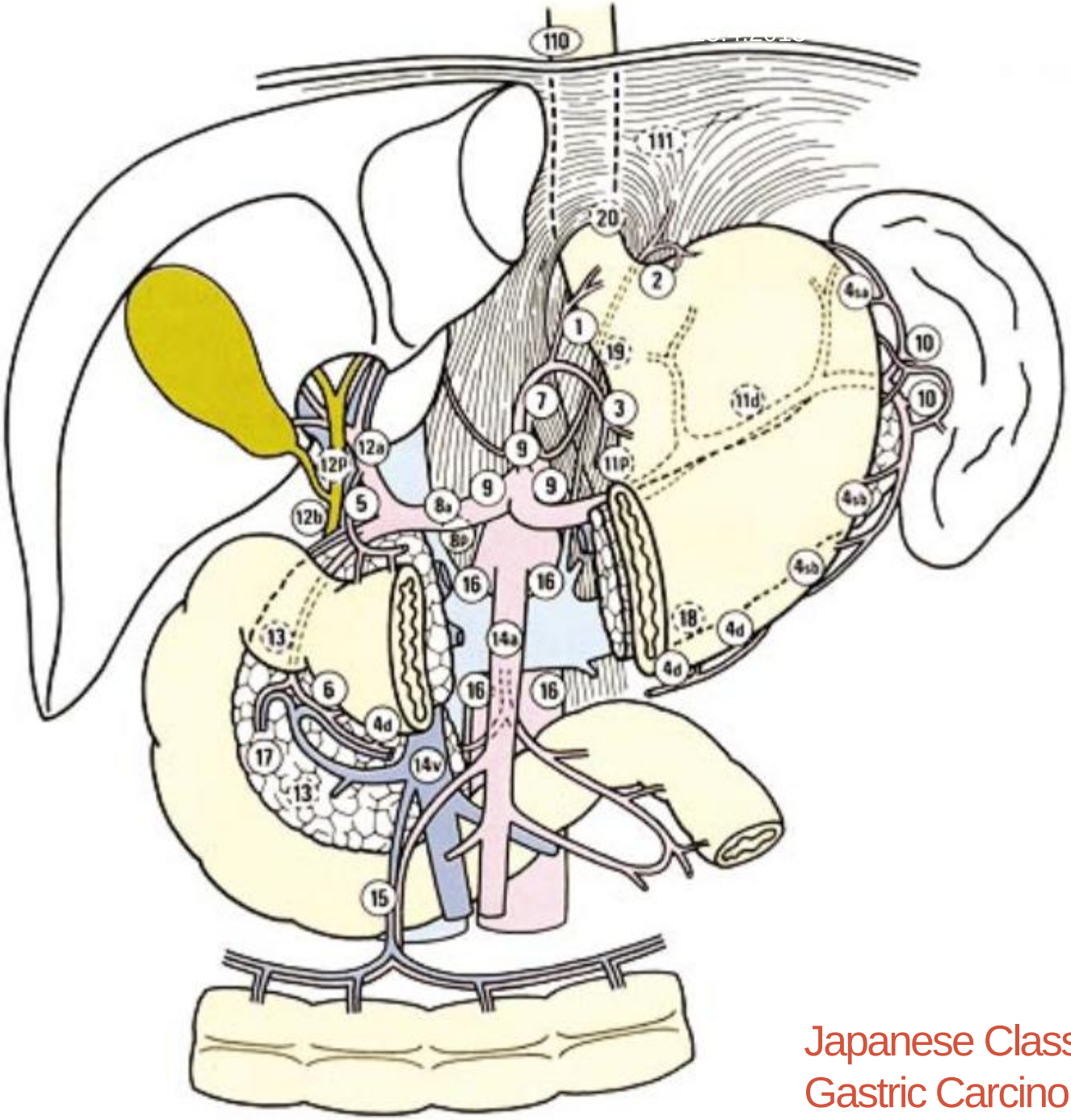
Mahasyövän TNM-luokitus, UICC 7th edition

T1	kasvain tunkeutuu lamina propriaan, muskularis mukoosaan tai submukoosaan
T2	tunkeutuu muskularis propriaan
T3	läpäisee subseroosan
T4	tunkeutuu seroosaan tai viereisiin elimiin
N0	ei etäpesäkkeitä paikallisissa imusolmukkeissa
N1	etäpesäkkeitä 1-2 imusolmukkeessa
N2	etäpesäkkeitä 3-6 imusolmukkeessa
N3	etäpesäkkeitä ≥ 7 imusolmukkeessa
Aste I	T1N0, T2N0, T1N1, kaikki M0
Aste II	T3N0, T2N1,T1N2, T4aN0, T3N1,T2N2, T1N3, kaikki M0
Aste III	T4aN1, T3N2, T2N3, T4bN0-1, T4aN2, T3N3, T4bN2-3, T4aN, kaikki M0
Aste IV	M1

Japanilainen levinneisyysluokitus

- Distaalisimmat mahansuun tuumorit UICC/AJCC-luokituksessa ruokatorvisyöpiä ja Japanissa mahasyöpiä
- Aiemmin Japanissa N-luokka määräytyi metastaasien sijainnin (ei lukumäärän) mukaan
- Imusolmukkeiden poistoon vaikutti primäärituumorin sijainti, joka määräsi mitkä imusolmukealueet milloinkin kuuluivat D1 tai D2 imusolmukeresektioon. Japanilaisten mukaan tämä oli länsimaisille kollegoille liian monimutkaista.

New Japanese classifications and treatment guidelines,
Sano and Aiko 2011 Gastric Cancer 14:97



Japanese Classification of Gastric Carcinoma 1998

Japanese classification and treatment guidelines, Japanese Gastric Cancer Association, Gastric Cancer 2011 14:113

- 2011 muutos/yksinkertaistus japanilaisessa suosituksessa
- D1, D1+ ja D2 imusolmukkeiden poiston yksityiskohdat määräytyvät leikkausmenetelmän mukaan esim.
- Total gastrectomy
  - D1: 1-7
  - D1+: D1 + 8a, 9, 11p
  - D2: D1 + 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a
- Distal gastrectomy
  - D1: 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7
  - D1+: D1 + 8a, 9
  - D2: D1 + 8a, 9, 11p, 12a

Japanese classification and treatment guidelines, Japanese Gastric Cancer Association, Gastric Cancer 2011 14:113

- Metastaasien lukumäärä ratkaisee N-luokan
- Yleensä totaaligastrektomia tai distaalinen resektio ja suositellaan D2 imusolmukkeiden poistoa jos T2-4 tai T1N+
- Länsimaissa ei selvää näyttöä D2 leikkauksen eduista
- EORTC (2012) suosittelee modifioitua D2 leikkausta (D1+ tai D2-), D2 mutta ei haiman hännän resektiota tai rutiininomaista pernan poistoa
- TYKSissä n. D1,5 poisto, vähintään 15 imusolmuketta (P.Salminen)

Adjuvantti solunsalpaajahoidot

- Aasiassa postop S-1 (tegafuuri, gimerasiili, oterasiili) vuoden ajan vs seuranta, 3 vuoden elossaolo parani (ACTS-GC, Sakuramoto 2007 N Engl J Med 357:1810)
- kapesitabiini-oxaliplatiini ½ vuotta vs seuranta, tautivapaa aika parani (CLASSIC, Bang 2012 Lancet 379:315)
- Meta-analyyseissä osoitettu adjuvantti-solunsalpaajien hyöty, länsimaisilla potilailla epävarmempaa, levinneisyys ja leikkaushoito eroavat aasialaisista (Earle 1999 Eur J Cancer 35:1059; GASTRIC Group 2010 JAMA 303:1729)

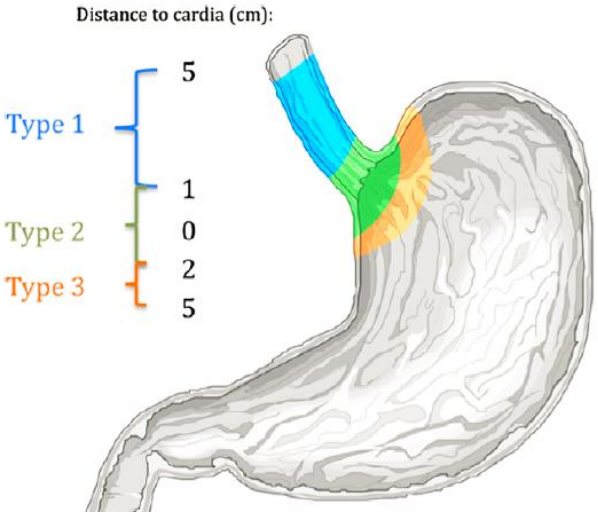
Perioperatiivinen solunsalpaajahoito

- Kolme ECF-kuuria (epirubisiini, sisplatiini, fluorourasiili) ennen ja jälkeen leikkauksen vs pelkkä leikkaus, 5 vuoden elossaolo 36 vs 23 % (MAGIC, Cunningham 2006 NEJM 355:11) adenoca, 74% maha, GEJ 11%

- 2-3 FU-sisplatiini-kuuria ennen ja 3-4 kuuria jälkeen leikkauksen vs leikkaus, 5 vuoden elossaolo 38 vs 24 % (FFCD 9703, Ychou 2011 JCO 29:1715) adenoca, 64 % GEJ

Mahansuun syöpä

- Mahansuun (GEJ) kasvaimissa hyötyä perioperatiivisesta ja preop sytostaattihoidosta ja preop kemosädehoidosta ja sädehoidosta (Buergy 2012 Radiat Oncol 7:192; Zhang 1998 IJROBP 42:929; Sjoquist 2011 Lancet Oncol 12:681, meta-analyysi)
- Kemosädehoito + leikkaus > leikkaus (Walsh 1996 NEJM 335:462; van Hagen 2012 NEJM 366:2074; Tepper 2008 JCO 26:1086)
- kemosädehoito > sytostaattihoito ? (Stahl 2009 JCO 27:851;)



Postop kemosädehoito

- Mahan ja mahansuun (20%) adenoca, (Intergroup trial 0116, Macdonald 2001 NEJM 345:725)
- Leikkaus (R0) vs leikkaus + kemosädehoito (5 x FU-leukovoriini + 45 Gy alkaen 2.kuurin alusta), 3 vuoden elossaolo 41 vs 50 % (p=0.005)
- 10 vuoden seurannan jälkeen ≥ T3 ja/tai N+ taudeissa edelleen kemosädehoidolla selkeä etu elossaolon (35 vs 27 kk, HR 1.32, p=0.0046) ja tautivapaan ajan suhteen (HR 1.51) (Smalley 2012 JCO 30:2327)
- Dissuusissa ca:ssa ei etua, intestinaalisessa selvä etu
- Vain 10 % D2-leikkaus
- Kompensoiko kemosädehoito puutteellista leikkausta?

Postop kemosädehoito D2:n jälkeen

- Korealainen seurantatutkimus D2-leikkauksen jälkeen (Kim 2005 IJROBP 63:1279)
- Leikkaus + kemosädehoito (Macdonaldin kaavio) vs leikkaus
- 5 vuoden elossaolo parempi kemosädehoidon jälkeen, 57 vs 51% (Stage II-IV)
- Mediaani elossaolo parempi, 95 vs 63 kk (p=0,02)

R0 D2-leikkauksen jälkeen kemosädehoito vs sytostaattihoito

- 6 x kapesitabiini-sisplatiini vs 2 kuuria kap-sis + kemosädehoito (45 Gy ja kapesitabiini) + 2 kuuria kap-sis.
- Kemosädehoito ei pidentänyt tautivapaata aikaa, paitsi N+ potilailla (ARTIST, Lee 2012 JCO 30:268)

- Kemosädehoito (IMRT 45 Gy + FU-LV) vs FU-LV x 5
- Mediaani elossaolossa ei merkittävää eroa, 58 vs 48 kk
- Tautivapaa aika kemosädehoidon jälkeen parempi, 50 vs 36 kk (p=0,029) (Zhu 2012 Radiother Oncol 104:361)

R0 D2-leikkauksen jälkeen kemosädehoito vs sytostaattihoito

- Kemosädehoito (FU-LV + 45 Gy) vs FU-LV, kemosädehoito parantaa elossaoloa ilman paikallista taudin uusiutumaa (locoregional recurrence-free survival), mutta ei parantanut tautivapaata elossaoloa, muilla paitsi stage III potilailla (Kim 2012 IJROBP 84:e585)

Jos kuitenkin D1 tai R1 leikkaus

- Hollantilaisten retrospektiivinen selvitys yhdisti tuloksia kolmesta eri tutkimuksesta Dikken 2010 JCO 28:2430
  - joko D1 tai D2 leikkaus, ja osa näistä sai kemosädehoidon
- kemosädehoidosta hyötyivät potilaat D1-leikkauksen jälkeen (vähemmän paikallisuusiutumia)
- Ja erityisesti hyötyä kemosädehoidosta R1-leikkauksen jälkeen (parempi 2-vuotis-elossaolo)

Postop kemosädehoidon tehostus ECF:llä

- Maha ja mahansuun adenoca, FU-LV + kemosädehoito (FU) ja kaksi FU-LV vs ECF + kemosädehoito (FU) + kaksi ECF (CALGB 80101, Fuchs 2011 JCO abstr)
- mediaani elossaoloajassa ei eroa, (37 vs 38 kk), eikä 3 vuoden elossaolossa (50 vs 52 %)

ECF/ECX + kemosädehoito, keskeneräisiä tutkimuksia

- Yhdistetään Intergroup trial 0116 ja MAGIC → **CRITICS**
- Ennen leikkausta 3 x ECX (epirubisiini, sisplatiini, kapesitabiini)
- Leikkaus
- Leikkauksen jälkeen 3 x ECX tai kemosädehoito (45 Gy + sisplatiini-kapesitabiini) (CRITICS, Dikken 2011 BMC CANCER 11:329)
  - Sis 20 mg/m^2/viikko + kap 575 mg/m^2 ma-pe

- **TOP GEAR** , Australia
- Preop 3 x ECF(X) tai 2 x ECF(X) ja kemosädehoito (FU/X)
- Leikkaus
- Postop 3 x ECF(X)

NCCN suositus 1.2013

Mahansuun syöpä

- preop kemosädehoito (41,4-50,4 Gy, karbo-pakli, sis-FU) tai definit. kemosädehoito (inoper)
- Adenoca:ssa vaihtoehto 2. on perioperatiivinen sytostaattihoito

NCCN suositus 1.2013

Mahasyöpä

- Operaabeli tauti → suoraan leikkaus tai perioper sytostaattihoito (preop kemosädehoito)
- Ellei preoper hoitoja (T2-4/N+):
  - R0-leikkauksen jälkeen kemosädehoito tai sytostaattihoito (jos D2)
  - R1-leikkauksen jälkeen kemosädehoito
- Jos preop/periop ECF x 3 (EOF, ECX, EOX)
  - R0-leikkauksen jälkeen ECF x 3
  - R1-leikkauksen jälkeen kemosädehoito
- Inoperaabeli tauti → kemosädehoito tai sytostaattihoito
- Kemosädehoito:
  - fluorourasiili-annoksia kevennetty Macdonaldin kaavioon verrattuna
  - kapesitabiini 625-825 mg/m^2 x 2 (pv 1-5 tai 1-7)

EORTC St.Gallen International Expert Consensus 2012 Eur J Cancer 48:2941

Mahansuun syöpä

- Junktion/mahansuun adenoca AEG I-II (distaalinen ruokatorvi, kardia/junktio) → preop kemosädehoito
- Mahansuun adenoca, AEG III (subkardia) → perioper sytostaatti

Mahasyöpä

- Mahasyöpä T3/4, N+ (T2N+)→ perioper sytostaatti
- Postop kemosädehoito harkinta jos N+, puutteellinen imusolmukkeiden poisto tai R1-leikkaus

Kemosädehoidon haittavaikutuksia

	G3-5	%						
hemat	54	33		49	20	7,5	50	30
neutrop.			48-53	48			26,5	
GI	33	35		19	17	6	15	15
GI-ahtauma		4,9						1,8
ripuli			7-15				0	
infektio	6							
keuhko	1							
neurol	4							
kardiovaskulaariset	4							
kipu	3						3	
2. syöpä	7							

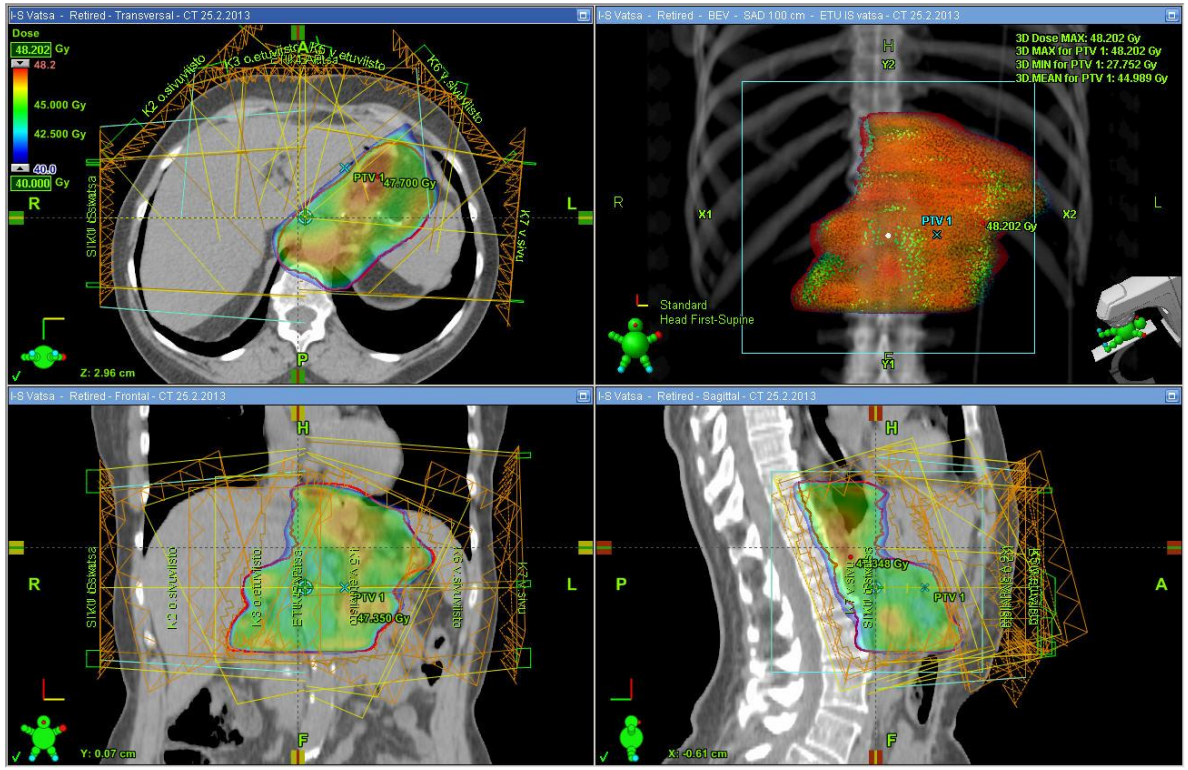
Kemosädehoidon haittavaikutukset

- 45 Gy melko vakiintunut mutta tutkimuksissa sytostaattiosuus vaihteleva, vaikuttaa haittoihin

- Vähentääkö IMRT haittoja? (Minn AY 2010 Cancer 116:3943)
- IMRT vs 3D kemosädehoito (45 Gy + kap tai FU), 31+26 potilasta
- Akuutit GI haitat G ≥ 2 molemmissa n.61%, hematologiset 29-35%
- IMRT: striktuura G3, G2 gastriitti, esofagiitti ja haavauma yksittäisillä potilailla
- 3D: ohutsuoliperforaatio G5 (1 pt), ohutsuoliobstruktio G3 (3), ikterus G2 (1) ja esofagiitti (1)

CTV:n ja PTV:n määrittely

- Aiemmin 2D-suunnitelmia Smalley 2002 IJROBP 52:283
- Nyt 3D, IMRT, VMAT, IGRT ja 4D…
- Kohdealueelle toivottu annos kriittiset elimet huomioiden
- Kohdealueen määrittelyn tarkkuus entistä tärkeämpää Buergy 2012 Radiat Oncol 7:192



NCCN guidelines 1.2013, kohdealueen määrittely, postop mahasyöpä

- anastomoosit/stumpit, tuumoripeti, imusolmukkeet

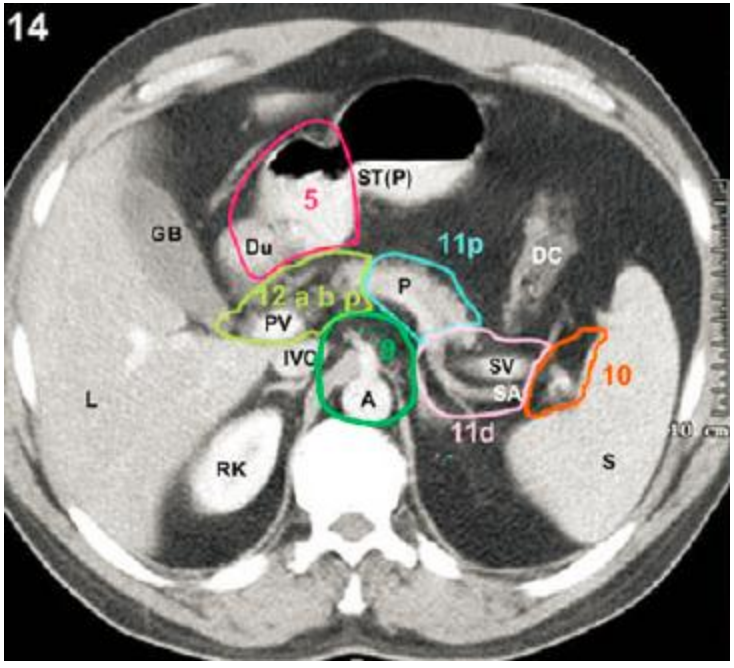
- Proksimaalinen kolmannes/kardia/junktio
  - 3-5 cm margin of distal esophagus, medial left hemidiaphragm and adjacent pancreatic body, paraesophageal, paragastric, suprapancreatic and celiac lymph nodes
- Keskiosa/body
  - Body of pancreas, perigastric, suprapancreatic, celiac, splenic hilar, porta hepatic and pancreaticoduodenal lymph nodes
- Distaalinen/antrum/pylorus
  - Head of pancreas, 3-5 cm margin of duodenal stump (if extended to the gastroduodenal junction), perigastric, suprapancreatic,celiac, porta hepatic and pancreaticoduodenal lymph nodes

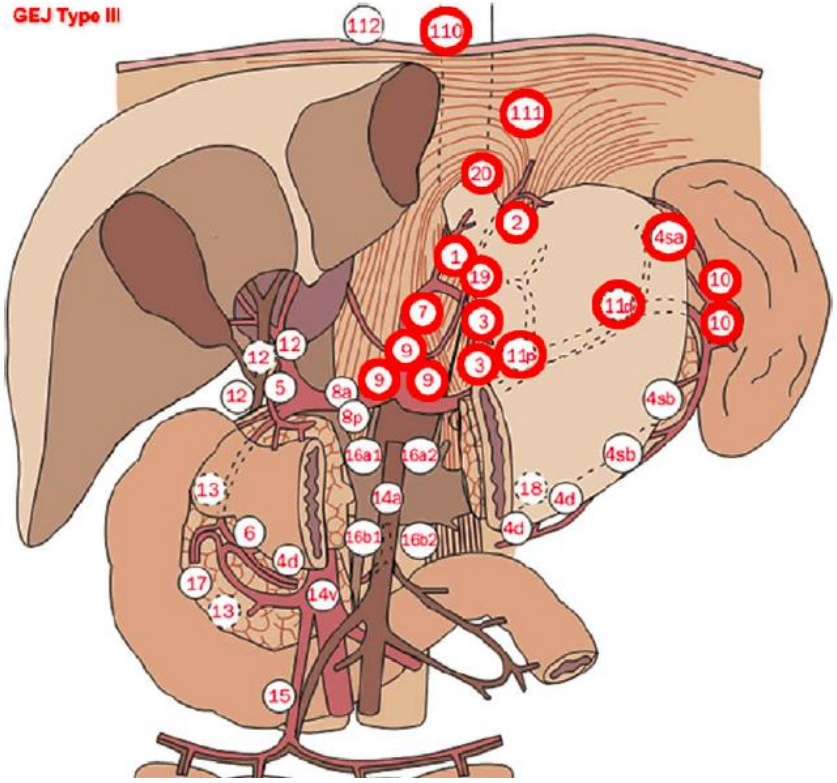
Preop kemosädehoito

- Hyöty epävarma mahasyövässä, junktion/kardian taudeissa enemmän näyttöä Wu 2012 World J Gastrointest Surg 4:27

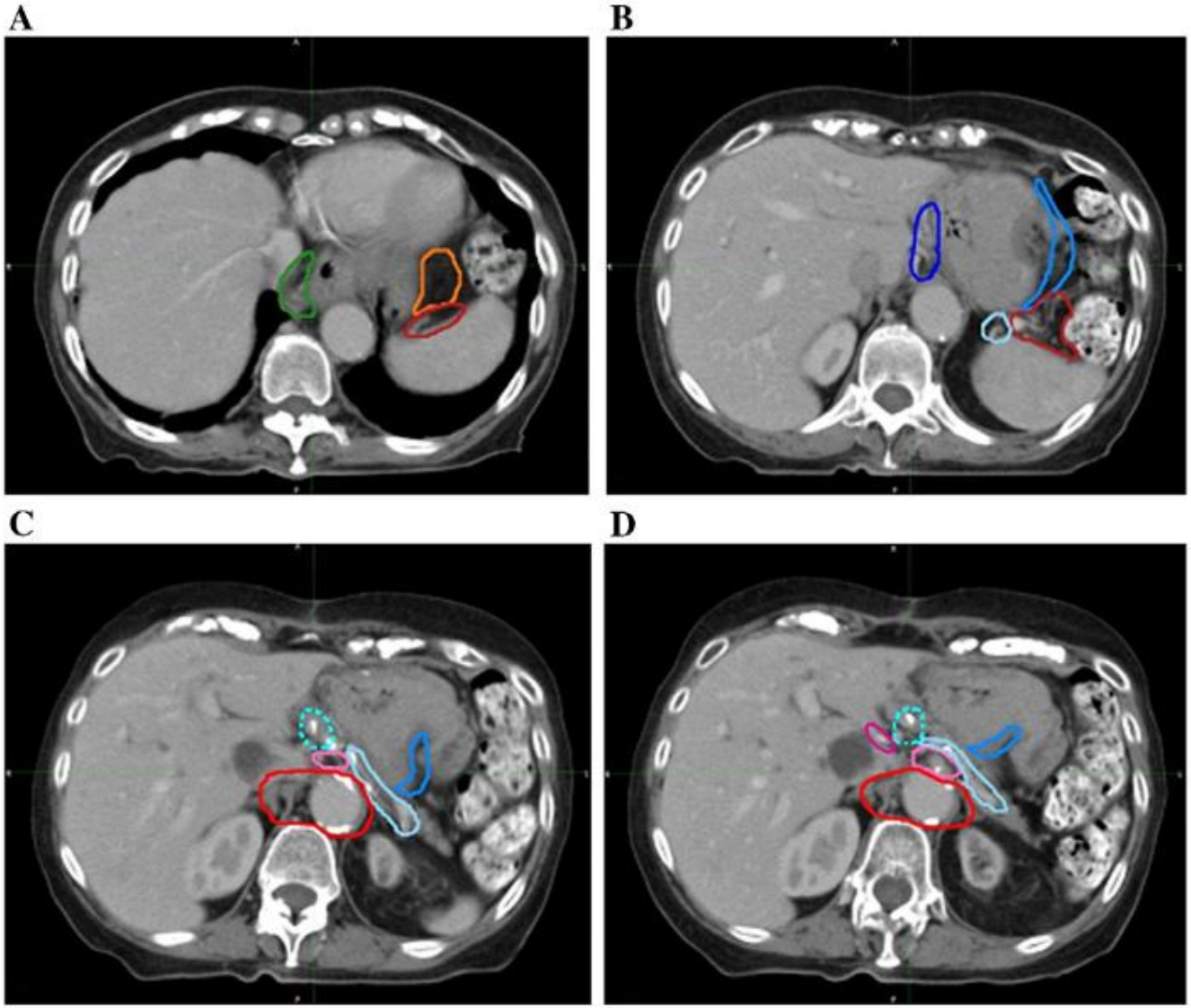
Piirto-ohjeita

- EORTC Matzinger 2009 Radiother & Oncol 92:164
- NCCN 1.2013





Contouring atlas, Wo 2013 Practical Radiation Oncology (3; e11-e19)



Esim. subtotaaligastrektomia

vihreä=right paracardial, oranssi=left paracardial, p.ruskea=splenic hilum, t.sininen=lesser curvature, sininen=greater curvature, v.sininen=splenic, punainen=paraaortic, sin katkoviiva=left gastric artery, v.punainen=celiac, purple=common hepatic artery

CTV:n määrittely CRITICS tutkimuksessa

- 1) Anastomoosit
  - Distaalisissa taudeissa duodenumin stumppi
  - Proksimaalisissa ja junktion taudeissa esofagojejunaalinen anastomoosi, junktion taudeissa myös 4 cm marginaali ruokatorveen sisältäen paraesofagaaliset imusolmukkeet
- 2) Mahan tuumoripeti/jäännösmaha
  - Proksim/junktio, vas. mediaalinen pallea
  - Hepatogastrinen ligamentti
  - T1-2 ei aina tuumoripetiä, jos T3-4 invaasio ventraalisesti hoidetaan vatsaontelon etuseinämä

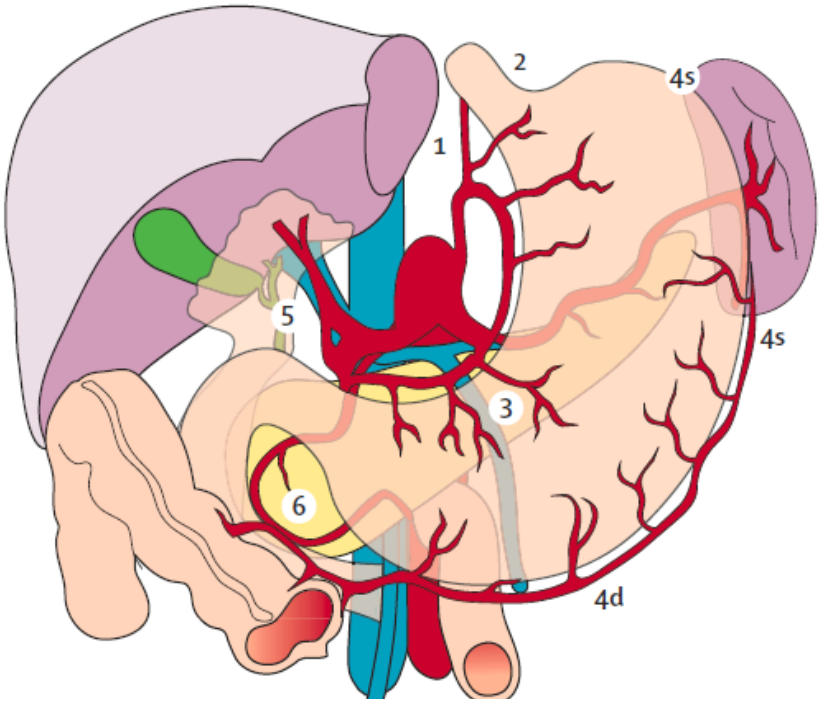
Jansen et al
http://www.dccg.nl/files/user/critics/CTV_delineation_manual_CRITICS_2nd_edition_jan08_nieuw.pdf

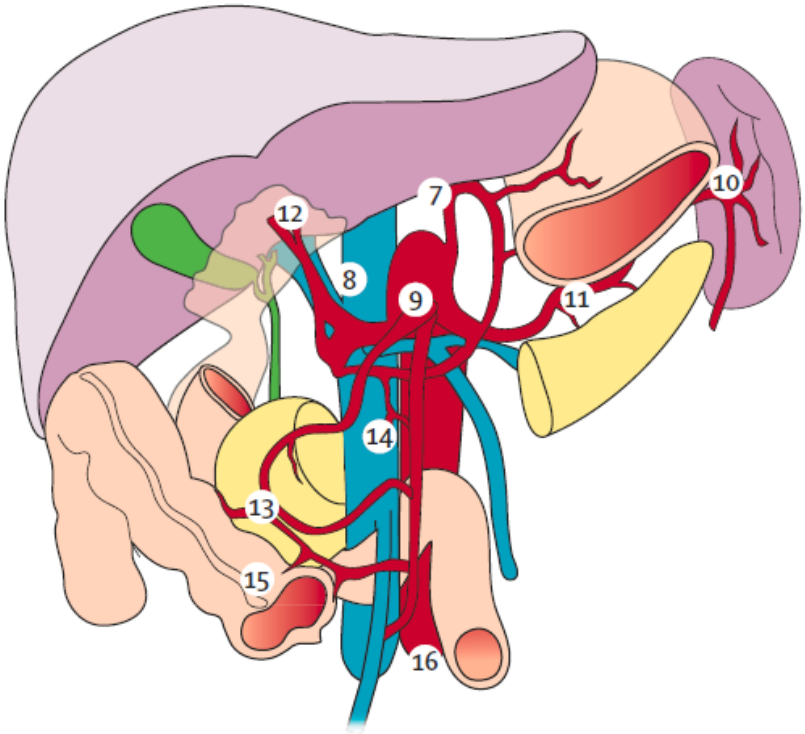
CTV:n määrittely CRITICS tutkimuksessa

- 3) Imusolmukkeet japanilaisen luokituksen mukaan

- Junktio/cardia/proksimaalinen 1/3 (nodes 1-4,7 9-13)
  - Para-oesophageal, perigastric, hepatogastro lig, celiac (left gastric artery, celiac axis), splenic hilum, suprapencreatic, porta hepatis, pancreaticoduodenal
- Corpus/keski 1/3 (nodes 3-13)
  - Perigastric, suprapyloric, infrapyloric, celiac (left gastric artery, common hepatic artery, celiac axis), splenic hilum, suprapancreatic, porta hepatis, pancreaticoduodenal
- Antrum/distaalinen 1/3 (nodes 3-9, 11-13)
  - Perigastric, suprapyloric, infrapyloric, splenic artery, pancreaticoduodenal, porta hepatis, celiac (left gastric artery, common hepatic artery, celiac axis), suprapancreatic

http://www.dccg.nl/files/user/critics/CTV_delineation_manual_CRITICS_2nd_edition_jan08_nieuw.pdf



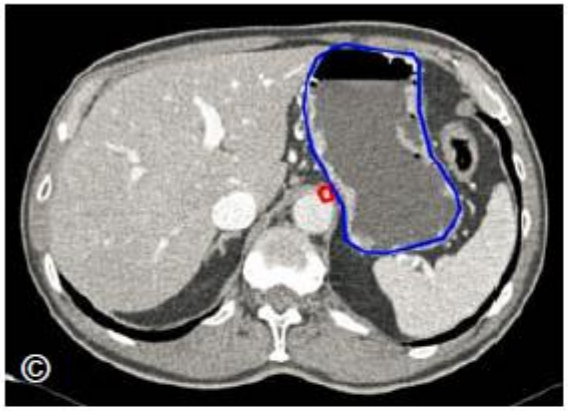
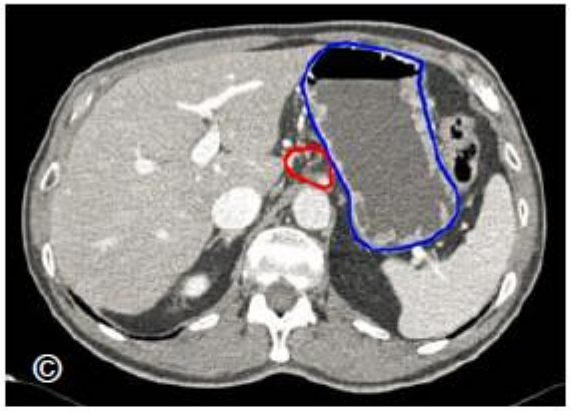
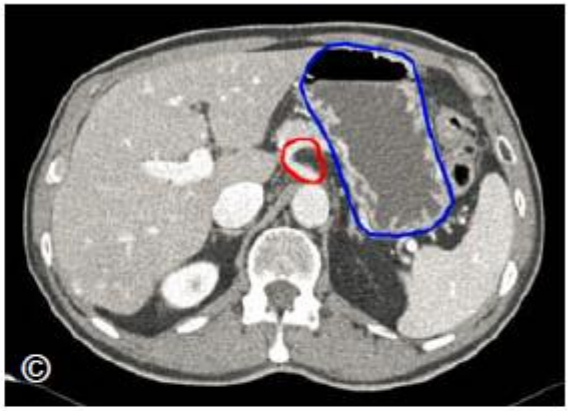


Japanese Classification of Gastric Carcinoma

1, right cardial nodes
2, left cardial nodes
3, nodes along the lesser curvature
4, nodes along the greater curvature
5, suprapyloric nodes
6, infrapyloric nodes
7, nodes along the left gastric artery
8, nodes along the common hepatic artery
9, nodes around the celiac axis
10, nodes at the splenic hilus
11, nodes along the splenic artery
12, nodes in the hepatoduodenale ligament
13, nodes at the posterior aspect of the pancreas head
14, nodes at the root of the mesenterium
15, nodes in the mesocolon of the transverse colon
16, para-aortic nodes.

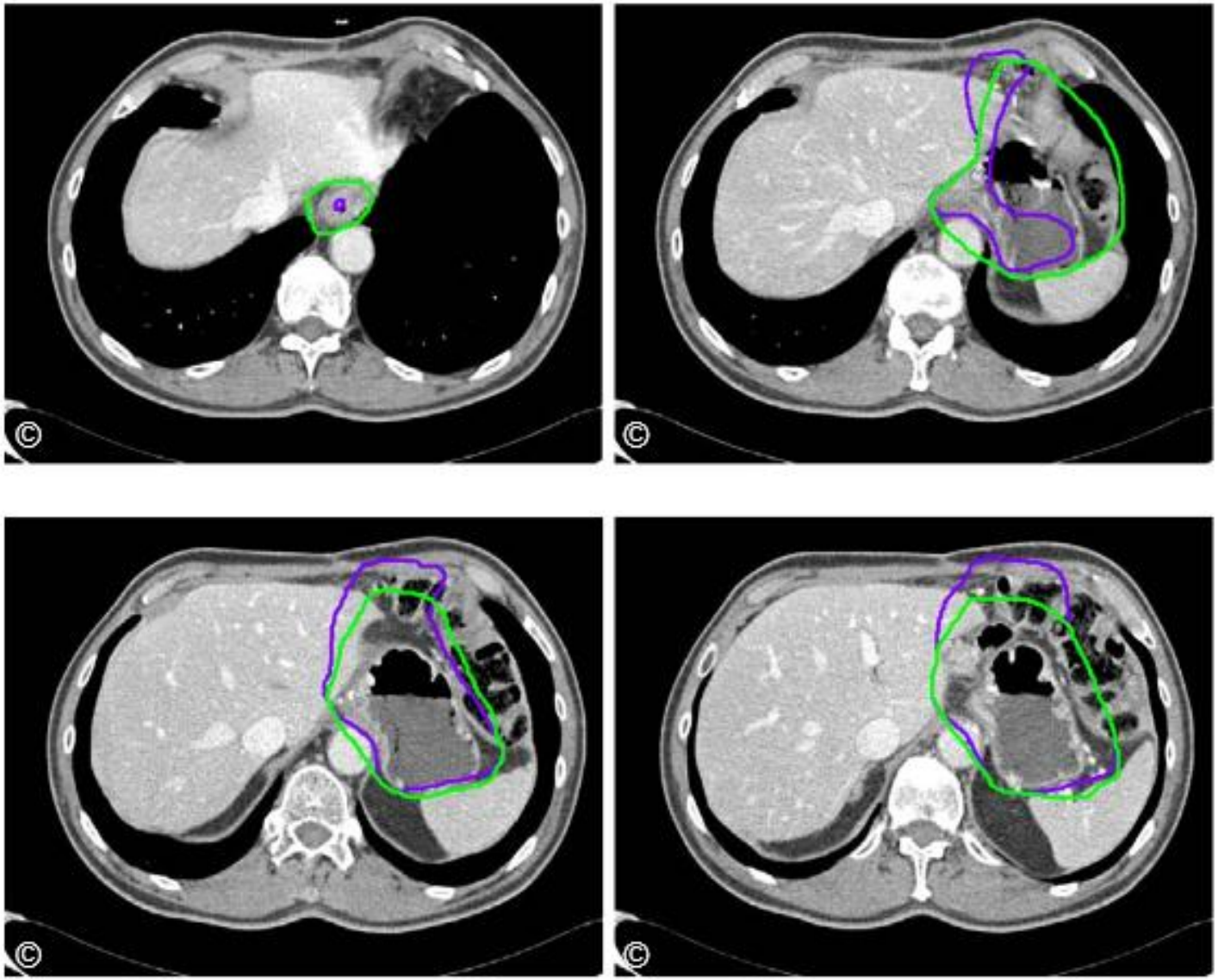
Imusolmukealueita CRITICS tutkimuksessa

Lymph node station 9 (celiac axis)

Lymph node station 10 (splenic hilus)

CRITICS, distaalinen syöpä, vihreä=postop CTV



Kenelle mahan postop kemosädehoito?

- Jos leikkausmarginaalit positiiviset (tai runsaasti imusolmukemetastaaseja tai imusolmukkeita poistettu vain vähän), mahdollisesti myös D2-leikkauksen jälkeen hyötyä
- Jos perioperatiivista sytostaattihoitoa ei ole annettu, ≥T3 (T2?) tai N+
- Inoperaabelissa paikallisessa taudissa

Kiitos