

Konsekutive rektoskopier foretaget i forbindelse med præ-operativ kemostråleterapi af rektum tumorer på Vejle Sygehus

Protokol til belysning af den prædiktive effekt af fortløbende rektoskopi med
biopsitagning ved kemo-strålebehandling.

Overlæge John Pløen
Onkologisk afdeling

Overlæge Flemming Bech-Knudsen
Organkirurgisk afdeling

Overlæge Jan Lindebjerg
Patologisk afdeling

Vejle Sygehus
Syddansk Colorectal Cancer Gruppe

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse.....	2
Baggrund.....	3
Formål	4
Materiale.....	4
Metoder	5
Inklusions kriterier	6
Eksklusions kriterier	6
Ethiske overvejelser.....	6
Statistik.....	7
Finansiering	7
Deltagende centre, undersøgere.....	7
Publikation.....	8
Referencer:	9

Baggrund

Behandlingen af rektum cancer er en multidisiplinær opgave, der er i stadig positiv udvikling. En større del af patienterne har gavn af pre-operativ kemostråleterapi, og man har nu udviklet behandlingsregimer, der medfører et komplet tumorsvind i op til 30% af tumorerne og dertil en væsentligt forbedret overlevelse(1,4). Man har udover at give ekstern stråleterapi også udviklet metoder til endorektal behandling af tumorerne med det formål at bedre det lokale tumor respons med færrest mulige bivirkninger. Brachyterapi er traditionelt anvendt ved gynækologiske tumorer, hvor man har erfaringer høstet gennem mange år. Et fransk studie har tidligere offentliggjort resultaterne af en lignende behandling ved rektum cancer, men aktuelt er der derudover kun få data vedrørende dette emne (2).

Et tidligere studie fra Vejle Sygehus har vist gode resultater og særdeles acceptabel bivirkningsprofil ved endorektal boost behandling af rektum cancer (1). På baggrund af dette studie pågår der aktuelt en større randomiseret multicenter undersøgelse udgået fra Vejle Sygehus Onkologisk afdeling, hvor man afprøver om tillæg af endorektal strålebehandling til langvarig kombineret strålekemoterapi ved avanceret rektum cancer kan bedre resultaterne i forhold til almindelig ekstern radioterapi kombineret med kemoterapi.

I det tidligere nævnte studie har vi via histologisk undersøgelse kunnet påvise, at godt 30 % af patienterne, der har modtaget præoperativ strålebehandling er i komplet patologisk remission på operationstidspunktet, altså uden nogen som helst tegn på tumorrest og at yderligere godt 20 % kun har enkelte måske inaktive tumorceller tilbage (7). Man har ydermere, i en Brasiliansk undersøgelse set positivt resultat af at undlade at operere en gruppe patienter med formodet komplet klinisk respons (5,6). Disse patienter var udvalgt ved endoskopisk undersøgelse, digital palpation og CT-scanning. Resultaterne af dette studie i kombination med de aktuelle høje respons rater har bevirket, at man nu planlægger en protokolleret undersøgelse af mulighederne for at observere patienter med komplet tumorsvind efter endt kemostrålebehandling i stedet for at operere disse.

For yderligere at forbedre grundlaget for udvælgelse af patienterne til observation er der desuden et stort behov for studier vedrørende molekylærbiologiske markører, der kan prædiktere tumor respons og prognose hos disse patienter (3,4). Aktuelt er der ingen etablerede markører, men der er stor forskningsaktivitet inden for området. Tidligere studier udgået fra, Colorektal cancer gruppen på Vejle Sygehus har vist lovende resultater vedrørende anvendelse af bl.a. genpolymorfi undersøgelser vedrørende EGFR-systemet og 5-FU nedbrydnings enzymer med henblik på at prædiktere effekten af strålebehandling og kemoterapi, disse ønsker man selvsagt også at undersøge i denne sammenhæng (4,7).

Samlet set er formålet med aktuelle studie at undersøge, om man via direkte observation af tumorforholdene ved konsekutive rektoskopier foretaget undervejs i strålebehandlings forløbet, samt undersøgelse af relevante tumormarkører på biopsier taget i forbindelse med disse vil kunne opnå et forbedret grundlag for at prædiktere respons.

Formål

Primært

- At vurdere tumorregression i behandlingsforløbet ved rektoskopi.
- At belyse den mulige prædiktive værdi af histopatologisk undersøgelse af biopsier taget i behandlingsforløbet
- At belyse den mulige prædiktive effekt af tumormarkører

Sekundært

- Dynamiske molekylærbiologiske undersøgelser på tumor og normalvæv udtaget ved konsekutive biopsier.

Materiale

Alle patienter med T3(-T4) rektum tumorer, der skal modtage præoperativ kemostrålebehandling på Vejle Sygehus, vil blive tilbudt indgang i studiet. Man planlægger at inkludere 100 patienter.

Metoder

Der vil blive anvendt et standardiseret udstyr til rektoskopisk undersøgelse. Som led i planlægningen og senere kontrol af strålebehandlingen foretages på nuværende tidspunkt en rektoskopisk vurdering af tumor forud for behandlingsstart. I forbindelse med denne undersøgelse foretages tatoering svarende til tumors øvre, nedre og laterale afgrænsning med henblik på, at man på operationstidspunktet kan foretage en klinisk vurdering af tumorrespons. Samtidig anlægges clips sv.t. øvre og nedre afgrænsning af tumor mhp. planlægning af den endorektale strålebehandling og verifikation af denne med kontrol røntgenbillede. Der foretages endvidere rektoskopi på de patienter, der modtager endorektal behandling svarende til uge 4 og 6 af behandlingsforløbet, for at vurdere tumorforholdene forud for behandlingen.

Rektoskopi er således i forvejen en standardprocedure i afdelingen, og de ovennævnte konsekutive rektoskopier sv.t. 2., 4. og 6. uge af strålebehandlingen vil uden videre kunne indgå i afdelingens rutiner.

Undersøgelserne vil blive foretaget af en onkolog med back-up fra erfaren endoskopør med henblik på:

- At vurdere tumorrespons under behandlingsforløbet ved rektoskopier foretaget sv.t. uge 0, 2, 4 og 6.
- At tage biopsier til markørundersøgelser sv.t. 2., 4. og 6. uge af behandlingen.

De molekylær-biologiske undersøgelser vil blive foretaget i laboratoriet på Vejle Sygehus, hvor relevant materiel forefindes og metoder aktuelt er velfungerende i henhold til øvrige forskningsaktivitet under colorektal cancer gruppen på Vejle Sygehus.

Inklusions kriterier

- Histologisk verificeret adenocarcinom i rektum.
- Indikation for langvarig præoperativ kemostrålebehandling for rektum cancer..
- Tilstrækkelig koagulation status og knoglemarvsfunktion undersøgt ved levertal og hæmatologi.

Eksklusions kriterier

- Blødningstendens eller andre kontraindikationer for endoskopi.
- Manglede evne til at kooperere ved undersøgelsen.

Etiske overvejelser

Der skal opnås informeret samtykke fra patienten. Ved første lægesamtale informeres patienten om protokollen og patientinformationen udleveres. Ved anden lægesamtale senere afkla-res eventuelle spørgsmål, og patienten skal her give sit mundtlige og skriftlige samtykke.

Rektoskopi med fleksibelt skop er generelt en undersøgelse med lav komplikations rate, og den anvendes aktuelt i bl.a. screenings undersøgelser. I få tilfælde kan der opstå blødning eller tarmp perforation, specielt i forbindelse med bioptering. Symptomerne på dette vil være luftophobning, mavesmerter, feber, blødning fra endetarmen eller blodig afføring, og patienterne informeres både mundtligt og skriftligt om dette, og observeres dagligt af personalet i stråleterapien.

Det vurderes, at gevinsten ved at kunne foretage en optimal vurdering af tumorforholdene under strålebehandlingen med henblik på at kunne forudsige respons og dermed på sigt at kunne undlade operation opvejer de gener, der vil være forbundet med ovennævnte undersøgelse, og at risikoen ved biopsitagning til gavn for fremtidige undersøgelser er særdeles lav.

Konklusion: Rektoskopi med fleksibelt skop inklusive biopsitagning er forbundet med lav komplikationsrate og yderst begrænset risiko for patienterne, set i forhold til den mulige gevinst der vil være ved at kunne forudsige respons på behandlingen og dermed evt. kunne undlade operation.

Statistik

Der vil blive anvendt relevant parametrisk og non-parametrisk statistik. Undersøgelsen vil primært inkludere 100 patienter. Såfremt der fremkommer resultater, der giver anledning til ønske om udvidelse af patientmaterialet, vil man udfærdige fornyet ansøgning om dette til Videnskabsetisk komité.

Finansiering

Projektet finansieres som del af den forskning der foregår på Onkologisk afdeling, under lokal samarbejdsgruppen "Syddansk Colorectal Cancer Gruppe". Apparatur og midler er til rådighed.

Deltagende centre, undersøgere

Deltagende afdelinger:

Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus

Organkirurgisk afdeling, Vejle Sygehus

Patologisk anatomisk afdeling, Vejle Sygehus

- i et samarbejde under Syd Dansk Colorectal Cancer Gruppe, Vejle Sygehus

Projekt ansvarlige:

Overlæge John Pløen, Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus

Overlæge Flemming Bech-Knudsen, Organkirurgisk afdeling, Vejle Sygehus

Overlæge Jan Lindebjerg, Patologisk afdeling, Vejle Sygehus

Klinisk ansvarlig:

Overlæge John Pløen, Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus

Ansvarlig for molekylærbiologiske studier:

Overlæge Jan Lindebjerg, Patologisk afdeling, Vejle Sygehus

Publikation

Resultaterne vil søges publiceret i engelsksprogede internationalt anerkendte tidsskrifter. Forfatterskab afgøres efter gældende Vancouver regler. Publikationsretten er fri og uafhængig af offentlige institutioner eller private virksomheder.

Referencer:

1. Jakobsen A, Mortensen JP, Bisgaard C, Lindebjerg J, Hansen JW and Raphaelsen S. "Preoperative chemoradiation of locally advanced T3 rectal cancer combined with an endorectal boost". *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, Vol. 64, No. 2, pp. 461-65, 2006
2. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Hartweg J, Romestaing P, Coquard R, Barbet N, Maingon P, Baulieux J, Partensky C, Papillon M, Glehen O, Crozet B, Grandjean JP and Adeleine P. "Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: The Lyon R96-02 randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, Vol 22, No. 12, pp.2404-09, 2004.
3. Peng JJ, Cai SJ, Lu HF, Cai GX, Lian P, Guan LQ, Wang MH and Xu Y "Predicting prognosis of rectal cancer patients with total mesorectal excision using molecular markers". *World J Gastroenterol* Vol 13, No. 21, pp. 3009-15, 2007.
4. Spindler KL, Nielsen JN, Lindebjerg J, Brandslund I and Jakobsen A. "Prediction of response to chemoradiation in rectal cancer by gene polymorphism in the epidermal growth factor receptor promotor region". *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, Vol. 66, No. 2, pp. 500-4, 2006.
5. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva et Sousa AH, Campos FG, Kiss DR and Gama-Rodrigues J. "Operative versus non-operative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy - long term results". *Annals of Surgery* Vol 240, No. 4, pp. 711-18, 2004.
6. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro U, Silva et Sousa AH, Campos FG, Kiss DR and Gama-Rodrigues J. " Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stge and survival". *J. Gastroenterol. Surg.* Vol. 9, No. 1, pp 90-101, 2005.

7. Spindler KL, Nielsen JN, Lindebjerg J and Jakobsen A. "Germline polymorphisms may act as predictors of response to preoperative chemoradiation in locally advanced T3 rectal tumors". Dis Colon Rectum Vol. 50, pp. 1-7, 2007.