

Adjuvant onkologisk behandling av cancer pancreas

Utarbeidet av Lise Balteskard, UNN

Utarbeidet: 01.05.05

Sist revidert av Lise Balteskard, UNN

Sist revidert: 10.12.07

Utviklingen i kirurgisk teknikk har ført til reduksjon i postoperativ mortalitet og morbiditet etter radikal kirurgi for cancer i pancreas. Dessverre er det fortsatt dårlig langtidsprognose etter antatt kurativ reseksjon. Dette har medført betydelig innsats for å finne adjuvant onkologisk behandling som kan bedre overlevelsen, og følgende studier kan nevnes:

1. Gastrointestinal Tumor Study Group, GITSG, publiserte i 1985¹ og med oppfølging i 1987² en liten studie med 43 pasienter. Behandlingsgruppen mottok postoperativ strålebehandling med 40Gy i kombinasjon med 5-FU og deretter 5-FU alene i 2 år. To-års overlevelsen var signifikant bedre 20 vs 11 mnd, $p = 0,05$.
2. EORTC³ gjorde en oppfølgende studie med 218 pasienter. Her fikk behandlingsgruppen på 114 pasienter strålebehandling i kombinasjon med 5-FU som i GITSG-studien, men uten oppfølgende kjemoterapi. Det var ingen signifikant forskjell i overlevelse i de to gruppene.
3. I en norsk studie⁴ fikk 61 pasienter kjemoterapi uten strålebehandling i form av 5-FU, doxorubicin og mitomycin (FAM) i 18 uker. Det var bedret overlevelse i behandlingsgruppen fram til 2 år, men ingen forskjell etter dette. FAM som generelt er et lite toksisk regime, var dårlig tolerert i denne pasientgruppen.
4. The European Study Group for Pancreatic Cancer, ESPAC, har gjennomført den største studien til nå med 541 inkluderte pasienter, ca 80% R0 og 20% R1. Den første rapporten kom i 2001⁵ og den modne analysen i 2004⁶ (ESPAC-1). Det var et noe komplisert 2 x 2 design. En gruppe fikk kjemoradioterapi som i GITSG og EORTC med 40Gy og 5-FU. En annen gruppe fikk kjemoradioterapi og 6 mnd oppfølgende 5-FU behandling etter Mayo-regimet. En tredje gruppe fikk kun 6 mnd kjemoterapi, mens en fjerde gruppe fikk ingen behandling. Konklusjonen i denne studien er at kjemoradioterapi ga redusert overlevelse, mens kjemoterapi alene ga signifikant bedre overlevelse.
5. RTOG 9704-studien ble presentert på ASCO i 2006, men er ennå ikke publisert⁷. 442 inkluderbare pasienter fikk alle postoperativ kjemoradioterapi (50 Gy + 5-FU), og ble

randomisert til henholdvis gemcitabine eller kontinuerlig 5-FU før og etter stråleterapi. Ingen signifikant forskjell ble påvist for hele gruppen under ett, men i en subgruppeanalyse av de med tumor i caput pancreas ble det påvist en marginal bedret overlevelse for de som fikk gemcitabine; 19 mnd vs 17 mnd for de som fikk 5-FU, $p = 0,05$.

6. I januar 2007 ble det publisert en tysk-østerrisk studie der gemcitabin ble gitt adjuvant i 6 mnd. 368 inkluderte pasienter ble randomisert til gemcitabin vs observasjon⁸, ca 80% R0 og 20% R1. Disease-free survival var på 13 mnd i gemcitabin-gruppen og 7 mnd i observasjonsgruppen, $p < 0.001$. Overall survival var på hhv 22 og 20 mnd (ns). Noe av årsaken til at det ikke er noen forskjell i overlevelse, er nok at pasienter med residiv får gemcitabin senere i sykdomsforløpet. NGICG velger å ikke trekke noen konsekvenser av denne studien i påvente av resultater fra studie 7 (se under).
7. ESPAC-3 avsluttet inklusjonen i des. 2005 med 630 pasienter og det er randomisert mellom Gemcitabin og et 5-FU regime. Opprinnelig var det også en arm med kun kirurgi, men denne ble lukket da resultatene fra ESPAC-1 kom. Det hadde vært ønskelig at flere, større studier kunne confirmere resultatene fra ESPAC-1, men det er lite trolig at det kommer flere studier med kirurgi alene vurdert mot annen behandling.

Konklusjon: NGICG anbefaler at pasienter som er radikalt operert for cancer pancreas, vurderes for adjuvant behandling med 6 mnd nordisk FLv hver 2. uke, dvs 13 kurer tilsammen. Pasienten bør være under 75 år, ha en almentilstand som tilsvarer ECOG 0-1 (unntaksvis 2) eller Karnofsky 70 eller bedre. Vekttapet bør være under 15% de siste 3 mnd. Nordisk FLv er generelt et lite toksisk regime, men man må kontinuerlig vurdere toxiciteten i behandlingsperioden da disse pasientene erfaringsvis tolererer kjemoterapi dårlig. **NGICG anbefaler ikke** at pasienter får adjuvant strålebehandling med eller uten konkomitant kjemoterapi. Dette gjelder også de som histologisk får påvist mikroskopisk ufri rand (R1) eller spredning til regionale lymfekjertler (N+).

REFERANSER

1. Kalsner MH & al. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985; 120, 899-903
2. Douglas HO & al. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 1987; 59: 2006-10

3. Klinkenbijl JH & al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230: 776-84
4. Bakkevold KE & al. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993; 5: 698-703
5. Neoptolemos JP & al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-85
6. Neoptolemos JP & al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *NEJM* 2004; 350: 1200-10
7. Regine WF & al. JCO ASCO 2006 Proc. Abstract 4007
8. Oettle, H. & al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-277