

Medikamentell behandling av avansert og metastatisk pancreascancer

Lise Balteskard, UNN

Utarbeidet i mai 2005

Internasjonalt har gemcitabine monoterapi lenge vært standardbehandling for metastatisk pancreascancer. I Norge har vi vært avventende til å anbefale dette fordi dokumentasjonen har manglet på at gemcitabine monoterapi er bedre enn "best supportive care". Denne dokumentasjonen kommer nok aldri i form av en større klinisk studie. Det ble forsøkt utført en slik studie i Norge, men inklusjonen var så dårlig at studien ble avsluttet. Vi må derfor trekke konklusjoner ut fra eksisterende dokumentasjon.

Fram til 1997 har noen få studier dokumentert at varianter av 5FU-regimer har en svak overlevelsesgevinst sammenlignet med Best Supportive Care (BSC)^{1,2}. Gevinsten er på ca 5-6 uker. På 90-tallet kom flere studier som viste at gemcitabine hadde omtrent samme overlevelsesrespons som 5FU, men en bedre klinisk respons. I 1997 kom Burris sin studie³ som viste at gemcitabine monoterapi gav en overlevelsesgevinst på 6 uker vs 5FU, men det viktigste var at ca 25% i gemcitabine-gruppen hadde "clinical benefit response" vurdert ut fra smerte, vektøkning og almentilstand mot 5% i gruppen behandlet med 5FU. Etter dette har gemcitabine blitt standard-behandling i USA og størstedelen av Europa. Gemcitabine 1000mg/m² gis som 30 min infusjon en gang pr uke i 7 uker. Deretter en ukes pause med evaluering. Radiologisk respons bør evalueres, men det er også viktig å evaluere effekt på smerter, vekt og generell almentilstand (ECOG). Hvis respons i form av partiell regress eller stabil sykdom, kontinueres behandlingen, men nå gis samme dose i 3 uker så en ukes pause før ytterligere 3 behandlingsuker. Pause og evaluering i den 8.uken. Regimet tolereres generelt godt, gir lite håravfall og lite hematologisk toksisitet.

Etter at gemcitabine monoterapi ble standard behandling i den vestlige verden, har forskningen konsentrert seg om gemcitabine kan kombineres med andre kjente cytostatika eller de nye "targeting agents" og gi ytterligere effekt?

Gemcitabine i kombinasjon med andre cytostatika. En rekke nye cytostatika er prøvd i kombinasjon med gemcitabine mot gemcitabine monoterapi: Gem + 5FU⁵, Gem + cisplatin⁶, Gem + irinotecan⁷, og Gem + oxaliplatin⁸. Fase II-studiene har flere ganger vist lovende responsrater og tid til progresjon, men i fase III-studiene har det ikke vært noen signifikant bedre effekt på overlevelse. En randomisert fase III-studie der gemcitabine kombineres med capecitabine 1660 mg/m²/dag i 3 uker, ble nylig publisert i abstract-form⁹. Median overlevelse

for GEM vs GEM-CAP var hhv 6 mnd og 7,4 mnd og 1-års overlevelse var hhv 19% og 26%. Dette synes som svært lovende resultater, men vi ønsker ikke ta stilling til denne kombinasjonen før studien er publisert i artikkel-form. I en annen studie¹⁰ ble GEM-CAP gitt i lavere dose 650 mg/m²/dag i 2 uker og kombinasjonsbehandlingen i denne studien har ikke samme effekt.

Gemcitabine i kombinasjon med ”targeting agents”. Gemcitabine har i hovedsak vært prøvd ut sammen med tyrosinkinase-hemmeren erlotinib¹¹ (Tarceva™) og antistoffene cetuximab¹² (Erbix™) og bevacizumab¹³ (Avastin™). Fase II studiene har gitt lovende resultater, og i en fase III-studie med kombinasjonen gemcitabine og erlotinib¹¹ ble det påvist signifikant overlevelse (p=0,028), dog bare på 2 uker. Det synes å være mer bivirkninger i kombinasjonsarmen. Studien er ennå ikke publisert i artikkelform. Også kombinasjonen med bevacizumab synes å være lovende i en fase II-studie¹³. Det pågår randomiserte fase III studier med kombinasjonen gemcitabine og bevacizumab mot gemcitabine monoterapi (CALGB 80303) og også en studie der kombinasjonen gemcitabine og bevacizumab prøves mot kombinasjonen gemcitabine og bevacizumab og erlotinib (AVITA). Det virker som forskningsfokuset for tiden er konsentrert om hvilke småmolekylære hemmere og antistoffer som bør kombineres med gemcitabine.

Vaksine-terapi har vært prøvd ut i små fase I og II studier i Norge. For øyeblikket er det ingen pågående studier. Behandlingen er ennå eksperimentell og ikke kommersielt tilgjengelig.

Det er viktig å huske på at lokalisert strålebehandling mot tumorområdet kan gi god smertelindrende effekt. Dette kan gis relativt enkelt med to motgående felt mot antatte tumormasser med 1-2 cm margin uten konkomitant kjemoterapi. Fraksjonering 3Gy x 10. Man kan også lage en rask doseplan ut fra CT for å få bedre skjerming av nyrene som oftest blir liggende delvis i feltet.

NGICG konkluderer med at gemcitabine monoterapi har en sannsynlig overlevelseseffekt sammenlignet med Best Supportive Care, estimert til 10-12 uker. Den viktigste effekten er dog at medikamentet gir bedring i den totale kliniske tilstand hos 25%. Regimet tolereres generelt godt. Gemcitabine bør derfor vurderes gitt til pasienter under 75 år med evaluerbar metastatisk pancreascancer. Almentilstanden bør være ECOG 0-1 og Bilirubin under 50. NGICG følger fortløpende med resultatene av fase III-studier som prøver ut kombinasjonsbehandling som synes å være lovende i fase II-studier.

1. Palmer KR & al. Br J Surg 1994; 81: 882-85
2. Glimelius B & al. Eur J Cancer 1995; 31 A: 118
3. Burris HA & al. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-14
4. Tempero M & al J Clin Oncol 2003; 21: 3402-08
5. Berlin JD & al. J Clin Oncol 2002; 20: 3270-75
6. Colucci G % al. Cancer 2002; 94: 902-10
7. Rocha Lima CM & al. J Clin Oncol 2002; 20: 1182-91
8. Louvet C & al. J Clin Oncol 2004; 22 (suppl): Abstract 4008
9. Cunningham D & al. ECCO 2005, abstract PS11
10. Herrman R & al. ECCO 2005 abstract 717
11. Moore MJ & al J Clin Oncol 2005; 23 (suppl): Abstract 1
12. Xiong HQ & al. J Clin Oncol 2004; 22: 2610-16
13. Kindler & al. J Clin Oncol 2005; 23: 8033-40