

Onkologisk behandling af patienter med pancreas-cancer (PC)

Resektabel PC Den eneste kurative behandling af patienter med PC er radikal resektion, men kun omkring 15 % af patienterne har resektabel sygdom på diagnostetidspunktet. Flere studier har undersøgt om adjuverende behandling øger chancen for helbredelse (Appendix A). Adjuverende kombinationsbehandling med strålebehandling og kemoterapi Adjuverende radiokemoterapi (RKT) tilbydes rutinemæssigt i USA, primært på baggrund af GISTG studiet fra 1985, hvor 43 patienter blev randomiseret til RKT eller ingen efterbehandling¹. Senere studier har dog ikke kunnet bekræfte effekten af RKT, og et enkelt studie har endda antydnet, at der kunne være en overdødelighed hos patienter der modtog RKT². En del studier har sammenlignet forskellige måder at kombinere strålebehandling (RT) med kemoterapi enten sekventielt eller konkomitant. Kun et studie kunne vise forskel mellem behandlingsarmene. I RTOG-9704, hvor man sammenlignede adjuverende systemisk behandling med gemcitabin eller 5FU efterfulgt af RKT (med 5FU i begge arme), fandt man en tendens til bedre effekt af gemcitabin. Dette gjaldt dog kun i undergruppen af patienter med tumor lokaliseret i caput pancreatis³. Adjuverende kemoterapi Hovedparten af randomiserede studier, der har undersøgt effekten af adjuverende kemoterapi overfor ingen efterbehandling viser at chancen for at være i live efter 5 år er fordoblet. To store randomiserede studier (ESPAC-1 og CONKO-1) har vist at adjuverende kemoterapi signifikant forlænger den mediane overlevelse, og øger 5 års overlevelsen^{2,4}. Hvorvidt 5FU eller gemcitabin er det optimale regime blev undersøgt i ESPAC03v2, som dog ikke kunne påvise forskel mellem 5FU og gemcitabin. Gemcitabin armen havde dog en bedre bivirkningsprofil⁵. Samstemmende viser ovenstående undersøgelser (ESPAC-1, CONKO-1, RTOG 9704) og flere metaanalyser, at adjuverende gemcitabin øger den estimerede 5-års overlevelse med omkring 10 procentpoint hos patienter, der er mikro-radikalt opereret (R0 resektion) for PC. Det japanske JASPAC-01 studie blev præsenteret ved ASCO GI 2013, men er endnu ikke publiceret. Patienterne blev randomiseret til adjuverende kemoterapi med gemcitabin (n=191) eller S1 (n=187). S1 gives peroralt og det omdannes i kroppen til 5FU. 2 års overlevelsen blev signifikant øget fra 53 % til 70 % (HR 0,56). På grund af genetiske forskelle omsætter kaukasere S-1 mere effektivt til det aktive 5FU og derfor anvendes en lavere dosis (30 mg/m² x 2 gange daglig) i Vesten end i Japan (40 mg/m² x 2 gange daglig) for at opnå samme serum-koncentration. Det vides ikke om der er forskel i effekten. Det forventes at S-1 bliver godkendt i Japan, men i Europa vil man formentlig afvente et planlagt vestligt studie, der skal bekræfte resultaterne. S-1 er endnu ikke godkendt i Europa til patienter med PC. Flere igangværende studier undersøger effekten af gemcitabin overfor kombinationskemoterapi (GemCap, FOLFIRINOX eller GemAbraxane), mens andre undersøger neoadjuverende behandling (2 måneders kemoterapi før resektion). Adjuverende behandling af patienter med R1 resektion. Den optimale efterbehandling til patienter med R1 resektion er ikke afklaret. Den mediane sygdomsfri overlevelse er kort, og langtidsoverlevelse forekommer sjældent. Flere af de randomiserede undersøgelser tillod inklusion af patienter med R1 resektioner. Subgruppe analyser fra disse studier er dog vanskelig at

tolke pga. det lave antal patienter. En metaanalyse antyder, at patienterne kan have gavn af adjuverende RKT, mens CONKO-1-studiet antyder effekt af adjuverende gemcitabin. Som det er nævnt i kapitel 2 (patoanatomisk diagnostik) og 4 (kirurgi) vil andelen af R0-resektioner blive mindre som følge af mere standardiserede udskræinger og vurderinger af det resecerede præparat. Derfor anbefaler DPCG at patienter med R0 og R1 resektion behandles efter samme retningslinier.

Anbefalinger: Efter R0 resektion bør patienter, som er egnede til kemoterapi, tilbydes adjuverende gemcitabin i 6 måneder

(A).

Adjuverende RKT efter R0 resektion kan ikke anbefales udenfor protokol (A).

Efter R1 resektion bør egnede patienter tilbydes adjuverende gemcitabin i 6 måneder (B).

Lokalt avanceret pancreascancer (LAPC)

Definition Lokal avanceret pancreascancer (LAPC) defineres som tumorindvækst i arterielle strukturer, primært arteria mesenterica superior eller truncus coeliacus og verificeret med cytologi eller histologi. Langt hovedparten af de studier, der omhandler kemoterapi eller strålebehandling inkluderer imidlertid også patienter med indvækst alene i venøse strukturer, oftest vena portae eller vena mesenterica superior, og ofte skelnes ikke mellem grupper med arteriel eller venøs involvering. Derfor vil dette afsnit omfatte patienter med både stadium II og III, såfremt der ikke specifikt er nævnt andet. Behandling Udredning og behandling af patienter med LAPC varetages af det multi-disciplinære team. Behandlingsmålet er livstidsforlængelse samt lindring. Dog vil nogle patienter kunne "downstages" til et resektabelt stadie og kunne få foretaget en operation med kurativt potentiale. Der foreligger primært god evidens for to strategier; kemoterapi alene og kemoterapi efterfulgt af kombinations kemo-strålebehandling. (Appendix A) Kemoterapi Kun få randomiserede studier har undersøgt effekten af kemoterapi alene til patienter med LAPC. I hovedparten af de randomiserede studier indgår patienter med LAPC sammen med patienter med metastatisk sygdom. Analyseret som undergruppe, kan evidensen fra disse studier overføres til LAPC, hvorfor der henvises til afsnit vedr. metastatisk sygdom. De 2 nye studier (Hoff et al og Conroy et al), der har vist signifikant øget overlevelse af kombinationskemoterapi i forhold til gemcitabin, er dog alene udført hos patienter med metastatisk sygdom og resultaterne af disse to studier kan derfor umiddelbart ikke overføres til patienter med LAPC^{6,7}. "Down-staging" som endepunkt er ikke undersøgt i sammenlignende studier med kemoterapi, men er mulig i udvalgte tilfælde. Stråleterapi RT eller RKT har været anvendt i årtier. Ældre data er vanskelige at overføre til nutiden, da mange studier er gennemført med stråleregimer og -metoder, der i dag betragtes som forældede. Radiokemoterapi vs. bedste lindrende behandling.

I en fase III undersøgelse blev 31 patienter randomiseret til best-supportive-care (BSC) eller RKT; RKT forlængede den mediane overlevelse (mOS) fra 6 måneder til 13 måneder, men mere vigtigt var det, at 1020 %, efterfølgende kunne få foretaget en radikal resektion⁸. Radiokemoterapi vs. kemoterapi I et fransk fase III studie blev 119 patienter (af 176 planlagte) med LAPC randomiseret til præoperativ RKT (60 Gy/30 fraktioner og konkomitant 5FU og cisplatin) eller kemoterapi med gemcitabin alene (215). mOS for patienter, der fik behandling med gemcitabin, var 13,0 måneder mod 8,6 måneder for gruppen, der fik RKT⁹. Et tilsvarende amerikansk fase III studie inkluderede 71 patienter (af 316 planlagte). I modsætning til overstående fandt de, at RKT (50 Gy/28 fraktioner og konkomitant gemcitabin) forlængede mOS (11,0 mod 9,2 måneder)¹⁰. Kemoterapi efterfulgt af radiokemoterapi. Den franske GERCOR-gruppe analyserede retrospektivt 181 patienter med LAPC, som var blevet inkluderet i fase II- og III-studier med forskellige kemo-regimer¹¹. Efter 3 måneders behandling havde 128 patienter fortsat LAPC, mens de resterende progredierede. De 56 LAPC patienter, der fortsatte behandling med kemoterapi, levede mediant 11,7 måneder, mens de 76 patienter, der efterfølgende fik RKT, levede mediant 15,0 måneder. De danske erfaringer med RKT baserer sig på 178 patienter behandlet i perioden 2001-2010. Disse studier viste en resektionsrate på 11 %, og for de resecerede patienter var den mediane overlevelse 43 måneder. De patienter, der modtog kemoterapi forud for RKT, syntes at have en bedre prognose¹². Et nyligt præsenteret studie (LAP-07), randomiserede 442 patienter mellem 2 måneders initial gemcitabin +/- erlotinib efterfulgt af forsat kemoterapi eller RKT. Dette studie viste sammenlignelig overlevelse i de 2 grupper. Der var ingen effekt af tillæg af erlotinib til kemoterapi. Planlægning og levering af strålebehandling Strålebehandling bør gives under kvalitetskontrol iht. standardiserede retningslinjer¹³. Såfremt der ønskes tumorskrumpning, bør RT kombineres med kemoterapi. RT alene i lavere dosis (<30 Gy), som palliation, er ikke undersøgt tilstrækkeligt til at danne grundlag for anbefalinger. Dette kan dog have en rolle i forbindelse med smertelindring ¹⁴.

Evaluering af behandlingsrespons Det er vanskeligt at evaluere patientens resektionsstatus efter forsøg på "downstaging". Hverken CT eller EUS har god sensitivitet eller specificitet ¹⁵⁻¹⁸. Resektabilitetsvurderingen foreslås derfor foretaget som en samlet vurdering af patientens almentilstand, billeddiagnostik, CA19-9 respons, klinisk respons samt fund ved en evt. supplerende laparoskopi.

Anbefalinger

Kemoterapi er førstevalgsbehandling til patienter med LAPC i PS 0-2 (A) Gemcitabin kan tilbydes alle patienter, som vurderes egnede til kemoterapi (A) Kombinationskemoterapi kan tilbydes patienter i god almentilstand. FOLFIRINOX eller kombinationsbehandling med gemcitabin kan anvendes (B)

Stråle-kemoterapi kan tilbydes egnede patienter efter minimum 2 måneders kemoterapi, såfremt det skønnes, at der er mulighed for efterfølgende resektion (B) Stråle-kemoterapi kan tilbydes egnede patienter efter minimum 2 måneders gemcitabin-behandling som alternativ til fortsat kemoterapi (A). Strålebehandling, der anvendes mhp. senere resektion, skal altid kombineres med kemoterapi (A)

Resektabilitetsvurdering efter forbehandling kan ikke udelukkende baseres på billeddiagnostik (C)

Metastaserende PC

Definition Metastaserende PC defineres som sygdom med udbredning uden for det lokoregionale område og verificeret med cytologi eller histologi fra primærtumor eller metastase. Behandling Kemoterapi

Kemoterapi er hovedbehandling for patienter med metastatisk sygdom. Formålet med behandlingen er både at forlænge livet, men i ligeså stor grad at lindre symptomer. Enkeltstof kemoterapi Gemcitabin blev standardbehandling i 1997, efter at et randomiseret studie, hos patienter med LAPC og metastatisk PC, viste forlænget mOS til 6 måneder og nok så vigtigt symptomlindring hos 25 %, selv om responsraten var under 10 %¹⁹. Kombinationskemoterapi Kombinationsbehandlinger indeholdende flere forskellige kemoterapeutika eller kemoterapeutika kombineret med biologiske behandlingsmodaliteter er undersøgt i talrige fase III undersøgelser med sammenlagt tusindvis af patienter (appendix A). Indtil 2010 havde intet større enkelt studie vist klinisk betydende og signifikant overlevelsesforbedring ved kombinationsbehandling, omend meta-analyser vise en signifikant overlevelsesgevinst af kombinationen gemcitabin-capecitabin hos patienter i god almentilstand²⁰. I 2010 blev der præsenteret et fase III-studie, der udelukkende inkluderede 342 patienter med metastatisk sygdom i god almentilstand. Patienter, der fik behandling med en kombination af folininsyre, 5FU, irinotecan og oxaliplatin (FOLFIRINOX), havde en signifikant forlænget mOS på 11,1 måned sammenlignet med patienter behandlet med gemcitabin alene (mOS 6,8 måneder)⁷. Responsraterne var hhv. 32 % og 9 %. Kombinationen gav anledning til øget toksicitet, især diarre og febril neutropeni. Det nyligt publicerede MPACT studie inkluderede ligeledes udelukkende 861 patienter med metastatisk sygdom i god almentilstand. Randomiseringen var mellem gemcitabin eller gemcitabin i kombination med nab-paclitaxel. Tillæg af nab-paclitaxel øgede mOS fra 6,7 måneder til 8,5 måneder. Responsraten blev øget fra 7 % til 23 %. Kombinationen gav anledning til øget toksicitet, specielt nervepåvirkning og febril neutropeni⁶.

Behandling af patienter, der ikke kan modtage kemoterapi En stor gruppe patienter er i for dårlig almentilstand til at tåle eller profitere af anti-neoplastisk behandling. Det er vigtigt at disse patienter hjælpes med en specialiseret palliativ indsats som beskrevet i DMCG's retningslinjer for palliativ behandling. Et randomiseret studie af serbiske patienter behandlet med subcutane injektioner af misteltenekstrakt har vist en overlevelsesgevinst på median 3 måneder hos patienter, der ikke var kandidater til at modtage kemoterapi²¹. Behandlingen var uden væsentlige bivirkninger. Studiet er ikke placebokontrolleret, en del af patienterne havde ikke histologisk verificeret sygdom og onkologisk og understøttende behandling er ikke nærmere beskrevet. Det er således usikkert, om resultaterne umiddelbart kan overføres til danske forhold, hvorfor denne enkeltstående undersøgelse ikke umiddelbart danner grundlag for en anbefaling. Undersøgelsen er dog interessant, da der er få behandlingsmuligheder til denne gruppe patienter. Behandling af patienter med progression efter førstelinje kemoterapi.

Der er ingen behandling efter progression under/efter behandling med gemcitabin eller kombinationsbehandling med høj evidens for effekt, idet der alene er udført små randomiserede og ikke-randomiserede undersøgelser. Desuden findes enkelte studier, hvor førstelinje behandling og andenlinie behandling var besluttet initielt (overkrydsningsstudier). Resultaterne af disse overkrydsningsstudier er ikke sammenlignet med patienter, der ikke modtog behandling. Aktuelt baseres anbefalingen på en lille undersøgelse, hvor 46 patienter blev randomiseret til behandling med 5FU og oxaliplatin eller BSC. Denne viste signifikant forlænget mOS (fra 2,3 til 4,6 måneder) til fordel for kemoterapi²². Der foreligger ingen randomiserede studier af behandling efter progression ved på 1. linie behandling med FOLFIRINOX eller gem/nab-paclitaxel. Evaluering af behandling Patienter med metastatisk CP i pallierende behandling vurderes for respons iht. RECIST kriterierne. Det er derudover essentielt at evaluere patientens kliniske fremtræden (performance status) og effekten af behandlingen på de tilstedeværende symptomer. Hos patienter, der udtrykker tumor markøren CA 19-9, kan et signifikant markørfald være en supplerende prædikator for behandlingseffekt.

Anbefalinger

Patienter med metastaserende pancreascancer, PS 0-2, bør tilbydes kemoterapi (A) Patienter i god almentilstand, PS 0-1, og uden væsentlig komorbiditet, bør tilbydes kombinationskemoterapi (A) Under hensyn tagen til effekt på livstidslængde, bivirkningsprofil og patientønske kan der tilbydes FOLFIRINOX (A) eller Gemcitabin & nab-paclitaxel (A) Kombinationsbehandling med gemcitabin (A) Patienter, der skønnes ikke at kunne tåle behandling med kombinationsbehandling, men skønnes at tåle enkeltstofbehandling, skal tilbydes gemcitabin (A)

Andenlinie kemoterapi bør overvejes hos patienter i god almentilstand, PS 0-1 (B) - Andenlinie-regimer kan indeholde oxaliplatin i kombination, såfremt patienten ikke tidligere er behandlet med dette (B)

Anvendelse af blodfortyndende behandling til patienter med avanceret sygdom Patienter med PC har høj risiko for udvikling af venøse embolier. Anvendelsen af blodfortyndende behandling er undersøgt i flere randomiserede studier 23-25. Studierne viser ingen overlevelsesgevinst, men en reduktion af kliniske og subkliniske embolier.

Anbefalinger

Patienter med lokalt-avanceret eller metastatisk pancreascancer i behandling med kemoterapi, uden øget blødningsrisiko, kan profylaktisk behandles med lav-molekylært heparin i minimum 2 måneder. (B)

1. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch.Surg.* 8/1985 1985;120(8):899-903.
2. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 11/10/2001 2001;358(9293):1576-1585.
3. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA.* 3/5/2008 2008;299(9):1019-1026.
4. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1/17/2007 2007;297(3):267-277.
5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 9/8/2010 2010;304(10):1073-1081.
6. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nabpaclitaxel plus gemcitabine. *The New England journal of medicine.* Oct 31 2013;369(18):1691-1703.
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N.Engl.J.Med.* 5/12/2011 2011;364(19):1817-1825.
8. Shinchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* May 1 2002;53(1):146-150.
9. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol.* 9/2008 2008;19(9):1592-1599.
10. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenas H, et al. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 10/3/2011 2011.
11. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J.Clin.Oncol.* 1/20/2007 2007;25(3):326-331.
12. Bjerregaard JK, Mortensen MB, Jensen HA, Nielsen M, Pfeiffer P. Prognostic factors for survival and resection in patients with initial nonresectable locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 7/1/2012 2012;83(3):909-915.
13. Huguet F, Goodman KA, Azria D, Racadot S, Abrams RA. Radiotherapy technical considerations in the management of locally advanced pancreatic cancer: American-French consensus recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Aug 1 2012;83(5):1355-1364.
14. Morganti AG, Trodella L, Valentini V, et al. Pain relief with short-term irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. *J Palliat.Care.* 2003 2003;19(4):258-262.
15. Kim YE, Park MS, Hong HS, et al. Effects of neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy on the CT evaluation of resectability and staging in patients with pancreatic head cancer. *Radiology.* Mar 2009;250(3):758-765.
16. Donahue TR, Isacoff WH, Hines OJ, et al. Downstaging chemotherapy and alteration in the classic computed tomography/magnetic resonance imaging signs of vascular involvement in patients with pancreaticobiliary malignant tumors: influence on patient selection for surgery. *Arch.Surg.* 7/2011 2011;146(7):836-843.

17. Bettini N, Moutardier V, Turrini O, et al. Preoperative locoregional re-evaluation by endoscopic ultrasound in pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation. *Gastroenterol Clin Biol.* 6/2005 2005;29(6-7):659-663.
18. Cassinotto C, Cortade J, Belleannee G, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *European journal of radiology.* Apr 2013;82(4):589-593.
19. Burris HA, III, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology.* 6/1997 1997;15(6):2403-2413.
20. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J.Clin.Oncol.* 11/20/2009 2009;27(33):5513-5518.
21. Troger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M. *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer.* Dec 2013;49(18):3788-3797.
22. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer.* Jul 2011;47(11):1676-1681.
23. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* Oct 2009;10(10):943-949.
24. van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten HM, Richel DJ, Prins M, Buller HR. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol.* May 20 2011;29(15):2071-2076.
25. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* Jun 2012;48(9):1283-1292.