

Kemoterapi til patienter med metastatisk karcinom i øsofagus og den gastroøsofageale overgang

En gennemgang af et Cochrane-review

Afdelingslæge Lene Weber Vestermark, overlæge Peter Sørensen & overlæge Per Pfeiffer

Odense Universitetshospital, Onkologisk Afdeling R

Hvert år får omkring 400 danskere konstateret cancer i øsofagus eller den øsofageale del af cardia. Sygdommen har et stort metastatisk potentiale. Således har 60% af patienterne allerede på diagnosetidspunktet ikke resecerbar sygdom eller fjernmetastaser, hvorfor forsøg på helbredelse ikke er mulig. Sygdommen giver på dette tidspunkt ofte lokale symptomer i form af dysfagi med deraf følgende ernæringsproblemer og eventuelle gener fra fjernmetastaser. Behandlingstilbuddet til disse patienter vil derfor være pallierende kemoterapi og/eller strålebehandling, stentanlæggelse eller argonbeaming. Af de resterende 40% vil halvdelen blive tilbudt kurativ resektion, mens den sidste gruppe vil få tilbudt kurativ intenderet kemostrålebehandling, enten pga. non-resektabel sygdom eller fordi patienten er medicinsk inoperabel. Femårsoverlevelsen for gruppen som helhed er ca. 10%, men for patienter, der er blevet reseceret, er den dog 20-25%.

De maligne tumorer inddeles histologisk i to hovedgrupper: planocellulært karcinom (SCC) eller adenokarcinom (ADC). ADC på overgang mellem øsofagus og ventrikel (AEG) inddeles af *Siewert* i tre grupper (AEG I i distale øsofagus, AEG II i cardia og AEG III lige distalt for cardia). Prævalensen af AEG I er stigende, men prævalensen af SCC er faldende, således at mere end 50% af karcinomer i den distale øsofagus nu er ADC. SCC er associeret med rygning og alkohol, mens AEG I opstår på baggrund af metaplasi og senere dysplasi. Årsagen hertil menes at være kronisk reflux. Prognosen for patienter med SCC er dårligere end prognosen for patienter med ADC [1].

Cochrane-samarbejdet har for nylig publiceret en oversigt over pallierende kemoterapi hos patienter med øsofagus cancer, og formålet med dette indlæg er at præsentere hovedresultaterne af denne oversigt og perspektivere resultaterne til danske forhold.

Cochrane-metaanalysen

Forfatterne foretog en systematisk litteratursøgning i en række elektroniske databaser (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE,

CANCERLIT og PubMed) frem til februar 2004 med opdateringer i februar 2005 og februar 2006. De gennemgik referencelister både fra publicerede studier, oversigtsartikler og abstrakter fra gastroenterologiske konferencer, ligesom medlemmer af Cochrane-samarbejdet og eksperter inden for gastrointestinal cancer blev kontaktet for at bidrage med detaljer fra vigtige kliniske undersøgelser og ikkepubliceret materiale. Forfatterne inkluderede kun randomiserede, kontrollerede studier (RCT) med *best supportive care* (BSC) og/eller kemoterapi (KT) til patienter med SCC eller ADC [2]. Studier, der kun omhandlede patienter med lokalavanceret sygdom (T4-tumorer) blev ekskluderet. Forfatterne fandt 19 publikationer, men de 12 blev ekskluderet, hovedsageligt fordi kun en meget lille del af studiepopulationen havde øsofagus cancer og/eller pga. problemer med randomisering. I syv studier (Tabel 1) med godt 1.300 patienter var der tilstrækkelige oplysninger om behandling, randomisering, effekt og opfølgning til egentlige analyser. I tre af studierne var der kun inkluderet patienter med SCC. De primære effektmål var et-, to og femårsoverlevelse og medianoverlevelse (mOS), mens sekundære effektmål var livskvalitet, tid til progression (TTP) og toksicitet.

Resultater

Spørgsmålet om, hvorvidt KT forlænger overlevelsen kunne ikke besvares, da der kun fandtes to små RCT, hvori man har undersøgt effekten af KT over for BSC, og i disse studier kunne der ikke påvises nogen overlevelsesgevinst. I fem undersøgelser med 1.242 patienter vurderede man effekten af forskellige kemoterapiregimener, men pga. stor variation i både patienter og regimener var det ikke muligt at udføre en regulær metaanalyse.

I to RCT sammenlignede man monoterapi med kombinationskemoterapi, men hverken responsrate (RR) eller mOS blev øget. I et enkelt studie sammenlignede man tre forskellige typer monoterapi, men det blev præmaturlukket pga. lav RR. I de resterende to studier sammenlignede man 3-stofkemoterapi. Her var regimener med cisplatin (C) og 5-fluorouracil (F) anden kombinationsbehandling overlegen både vurderet ved RR og mOS. I et studie blev disse to stoffer kombineret med epirubicin (E) eller mitomycin, og i dette studie blev der ikke fundet nogen forskel i RR eller mOS, men de patienter, der blev behandlet med ECF, havde bedre livskvalitet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Diskussion

Tolkningen af det publicerede materiale er vanskeliggjort af svage studier, dårlig afgrænsning og sammenblanding af forskellige sygdomsgrupper. Således er maligne tumorer på overgangen mellem øsofagus og ventrikel i visse publikationer opgjort sammen med ventrikelcancer og i andre publikationer sammen med øsofaguscancer. Ligeledes har der været en sammenblanding af de to histologiske under typer og inklusion af både lokalavanceret og metastaserende sygdom. Da der er stor forskel i karcinogenese, epidemiologi, tumorbiologi og prognose mellem planocellulære karcinomer og adenokarcinomer, bør de måske opfattes som to selvstændige sygdoms enheder [1].

I Cochrane-analysen har man stillet to hovedspørgsmål: 1) Forbedrer og forlænger kemoterapi overlevelsen for patienter med metastaserende øsofaguscancer? og 2) er der et optimalt kemoterapiregimen?

Kemoterapi vs. best supportive care

Der er ikke påvist en overlevelsesgevinst ved behandling med pallierende kemoterapi, men desværre er dette kun undersøgt i to meget små studier (med i alt 42 patienter), hvori man kun inkluderede patienter med planocellulært karcinom i øsofagus, og ydermere blev der inkluderet patienter med lokalavanceret sygdom i det ene af disse studier.

Hvilket kemoterapiregimen?

Hos patienter med SCC er der en tendens til højere responsrate med kombinationskemoterapi, men ingen forskel i TTP eller overlevelse. Hos patienter med ADC er der ved kombinationskemoterapi set højere responsrate, længere TTP og

længere overlevelse, men kun i studier, hvor der både var inkluderet patienter med øsofagus-, cardia- og ventrikelcancer.

Er der forskel i behandlingseffekt hos patienter med øsofagus- og ventrikelcancer?

På ASCO GI 2007 præsenterede Chau [3] en oversigt over data fra fire store randomiserede undersøgelser udgæet fra Royal Marsden, England. Næsten 2.000 patienter med lokalavanceret (26%) eller metastaserende (74%) ADC var inkluderet, og patienterne blev inddelt efter, om det primære udgangspunkt var i øsofagus (27%), cardia (26%) eller ventrikel (47%). Den mediane overlevelse for hele gruppen var 9,1 måned, og der var ingen forskel i medianoverlevelsen (8,7-9,4 måneder), etårsoverlevelsen (36-38%) eller toårsoverlevelsen (12-14%). Der var ingen forskel i bivirkninger for de tre sygdomsgrupper. Chau *et al* konkluderede, at der ikke er data, der retfærdiggør, at patienter med ikke-resektabel ADC i øsofagus, cardia eller ventrikel behandles forskelligt, hverken i kliniske studier eller med rutinebehandling. Indirekte kan man derfor blive vejledt af data fra patienter med cardia- eller ventrikelcancer.

Data fra RCT, oversigtsartikler og metaanalyser viser entydigt, at kombinationskemoterapi rutinemæssigt bør gives til patienter med ADC i cardia-ventrikel [4, 5]. Ved sammenligning med BSC forlængede kemoterapi medianoverlevelsen fra fire måneder til ti måneder (184 patienter i tre studier), og desuden forbedredes patienternes livskvalitet [4, 5]. Kombinationskemoterapi er mere effektivt end enkeltstofbehandling og kombinationen af E, C og kontinuerlig infusion af 5-FU (ECF) er måske det mest effektive og veltålte regimen.

Tabel 1. Oversigt over de syv randomiserede studier, der danner baggrund for Cochrane-analysen.

Studie	n	Histologi, %		Lokalisation, %			Regimen	Medianoverlevelse, måneder
		SCC	ADC	øsofagus	EGJ	ventrikel		
Nicalau, 1982	24	79	21	100	0	0	BSC	3,9
							ACy	6,0
Levard, 1998	14	100	0	100	0	0	BSC	8,0
							CF	8,0
Edzinli, 1980	63	100	0	100	0	0	A	1,9
							Mtx	3,1
							F	3,5
Bleiberg, 1997	88	100	0	100	0	0	C	6,4
							CF	7,6
Webb, 1997	256	0	100	20	23	57	FAMtx	5,7
							ECF	8,9*
Ross, 2002	580	7	93	33	23	44	ECF	9,4
							MCF	8,9
Tebbutt, 2002	254	6	94	23	25	52	F	6,3
							FM	5,3

A = adriamycin; ADC = adenokarcinom; BSC = best supportive care; C = cisplatin; Cy = cyklofosamid; E = epirubicin; EGJ = overgang mellem øsofagus og ventrikel; F = fluorouracil; M = mitomycin; Mtx = methotrexat; SCC = planocellulært karcinom
*) p < 0,05.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

I REAL-2-studiet [6] påviste man, at ECF-regimenet med fordel kan erstattes af en kombination af capecitabin, oxaliplatin og E, og dette regimen er identisk med det danske EXE, som er evalueret i en dansk fase I- og fase II-undersøgelse [7]. En fordel ved det danske regimen er, at det kan gives på kun en time (mod tre timer), og det anvendes rutinemæssigt på flere onkologiske afdelinger. Måske kan resultaterne yderligere forbedres ved at give docetaxel i stedet for E [8]. Dette undersøges p.t. i en dansk fase I/II-undersøgelse, som er påbegyndt i foråret 2007 (TEX-protokollen). Indirekte viser ovenstående data således, at patienter med metastaserende ADC udgående

fra øsofagus, cardia eller ventrikel rutinemæssigt bør tilbydes kombinationskemoterapi.

Derimod kan man på baggrund af Cochrane-analysen ikke besvare spørgsmålet om, hvorvidt pallierende kemoterapi rutinemæssigt bør tilbydes patienter med SCC. Indtil der foreligger solide data, må man opfatte kemoterapi til metastaserende SCC i øsofagus som en eksperimentel behandling, der kun bør gives i protokolleret regi. I flere fase II- og en mindre fase III-undersøgelse [9] har man dog påvist, at platinbaseret kemoterapi giver tumorsvind hos 35-45% af patienterne, og da der er påvist en sikker sammenhæng mellem tumorsvind og

Abstract

Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction

Homs MYV, v.d. Gaast A, Siersema PD, Steyerberg EW, Kuipers EJ

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Status: New).

Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD004063.pub2. This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006.

Date of Most Recent Substantive Amendment: 15 July 2006.

This record should be cited as: Hom MYV, v.d. Gaast A, Siersema PD, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD004063. DOI: 10.1002/14651858.CD004063.pub2.*

Background

More than 50% of patients with esophageal cancer have metastatic disease at presentation. The use of chemotherapy for this patient group is increasing with the intention of local and distant tumor control, improving quality of life and prolongation of survival.

Objectives

To assess the effectiveness of a) chemotherapy versus best supportive care or b) different chemotherapy regimes against each other, in metastatic esophageal carcinoma.

Search strategy

Searches were conducted on the Cochrane Central register of Controlled Trials - CENTRAL (which includes the Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group Trials Register) on The Cochrane Library (Issue 1 2004) MEDLINE (1966 to February 2004), EMBASE (1980 to February 2004)

and Cancerlit. Reference lists from trials selected by electronic searching were handsearched to identify further relevant trials. Published abstracts from conference proceedings from the United European Gastroenterology Week (published in Gut) and Digestive Disease Week (published in Gastroenterology) were handsearched. The search was updated in February 2005 and February 2006. Members of the Cochrane UGPD Group, and experts in the field were contacted and asked to provide details of outstanding clinical trials and any relevant unpublished materials

Selection criteria

Randomized controlled trials comparing chemotherapy versus best supportive care, or different chemotherapy regimes against each other in patients with metastatic carcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction.

Data collection and analysis

Two authors (MYVH/EJK) extracted data and assessed trial quality. Study authors were contacted to obtain subgroup results of patients with metastatic esophageal carcinoma.

Main results

Only two RCTs with a total of 42 participants compared chemotherapy with best supportive care for metastatic esophageal cancer. No survival benefit was shown for chemotherapy treatment in these RCTs. Five RCTs with a total of 1242 participants compared different chemotherapy regimes. Due to variation in patient population and chemotherapy regimes, it was not possible to perform a formal pooled analysis. There was no consistent benefit of any specific chemotherapy regimen.

Authors' conclusions

There is a need for well designed, adequately powered, phase III trials comparing chemotherapy versus best supportive care for patients with metastatic esophageal cancer. Chemotherapy agents with promising response rates and tolerable toxicity are cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU), paclitaxel and anthracyclins. Future trials comparing palliative treatment modalities should assess quality of life with validated quality of life measures.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

livskvalitet [10], bør man sikre protokolleret behandlingstilbud til disse patienter.

Korrespondance: *Lene Weber Vestermark*, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.

E-mail: lene.vestermark@ouh.regionsyddanmark.dk

Antaget: 4. juni 2007

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Sem Radiat Oncol* 2007;17:38-44.
2. Homs MY, von der Gaast A, Siersema PD et al. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct; (4): CD004063. Review.
3. Chau I, Norman AR, Cunningham D et al. Is there a differential chemotherapy effect in patients with locally advanced or metastatic oesophageal (O), oesophago-gastric junction (OGJ), and gastric (G) adenocarcinoma? A pooled analysis of four randomised controlled trials (RCTs). *ASCO GI* 2007: abstract 75.
4. Wagner AD, Grothe W, Haerting J et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-9.
5. Wagner AD, Grothe W, Behl S et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
6. Cunningham D, Rao S, Starling T et al. Randomized multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced esophagogastric cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(18S): abstr LBA4017.
7. Dupont J, Jensen HA, Jensen BV et al. Phase I study of short-time oxaliplatin, capecitabine and epirubicin (EXE) as first line therapy in patients with non-resectable gastric cancer. *Acta Oncol* 2007;46:330-5.
8. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III Study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-7.
9. Van Meerten E, van der Gaast A. Systemic treatment for oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:664-72.
10. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and the patient-reported outcomes. *Cancer* 2006; 106:494-504.

Smerte og smertemestring ved juvenil idiopatisk arthritis

Professor Troels Herlin & lektor Mikael Thastum

Århus Universitetshospital, Skejby, Børneafdelingen, og Aarhus Universitet, Psykologisk Institut

Smerte er det mest almindelige symptom hos børn ved reumatologiske sygdomme, som er karakteriserede ved lokaliseret og systemisk inflammation oftest af autoimmun karakter. Smerte er også et af hovedsymptomerne ved juvenil idiopatisk arthritis (JIA). I nyere studier er det påvist, at smerte forekommer hyppigere ved JIA end tidligere antaget [1], og faktisk oplever børnene lige så mange smerter som voksne med arthritis. Inflammation og smerte synes således at være tæt forbundne, idet smerte er en af hovedkomponenterne ved de fire klassiske inflammationstegn: calor, dolor, rubor og tumor. Det er derfor ikke overraskende, at børn med ubehandlet arthritis har smerter. Derimod tyder resultaterne af flere studier på, at mange børn med arthritis fortsætter med at have smerter, selv om relevant antiinflammatorisk behandling er iværksat.

Efter udbredelsen af den nye biologiske behandling, som er effektiv både til børn og voksne, som har arthritis, har forventningen været, at såvel arthritisaktivitet som smerter blev væsentlig reduceret. Smerter kan dog fortsat volde problemer for en del patienter, trods klinisk og biokemisk bedring under behandlingen.

Smerter ved juvenil arthritis

I et studie, hvor 66% af børn med JIA var i effektiv behandling med methotrexat og/eller tumornekrosefaktor (TNF) α -hæmmere, udfyldte børnene en smertedagbog over to måneder med angivelse af smerteoplevelse på en visuel analog skala [1]. Børnene angav at have smerte 73% af dagene i perioden, og 38% havde daglige smerter. Smerter kan i høj grad influere på børns psykosociale funktioner, dvs. reducere deltagelsen i skole- og fritidsaktiviteter [1, 2], og selv en beskedne smertereduktion er associeret med bedret livskvalitet [3]. Ved eksperimentelt induceret smerte udviser børn med JIA nedsat smertetolerance og nedsat smertetærskel sammenlignet med raske, og smertetolerancen findes at være omvendt korreleret til børnenes kliniske smerteregistrering [4, 5]. Man kunne således formode, at oplevelse af en tilbagevendende smerte ved JIA afficerer den normale smerteprocessering. Et af de vigtigste mål i behandlingen af JIA må derfor være at reducere den kroniske smerte.

Måling af sygdomsaktivitet (antal aktive led, sænkingsreaktionen etc.) kunne kun i beskedne grad forklare variansen af smertescore over en treugersperiode for børn med JIA [6], hvilket tyder på, at biologiske variable ikke er de eneste prædiktorer for smerte. Omfanget af smerte kan influeres af både psykologiske og miljømæssige faktorer uafhængigt af sygdomsaktiviteten. Børns brug af smertemestringsstrategier har vist sig at være en af de psykologiske faktorer, der influerer på smerteopfattelsen.