

Kombineret strålebehandling og kemoterapi til patienter med ikke-resektabel lokalavanceret pancreascancer

Overlæge Helle Anita Jensen,
overlæge Henning Overgaard Nielsen,
kursusreservelæge Jeanette Dupont Jensen,
kursusreservelæge Claus Wilki Fristrup, fysiker Morten Nielsen &
overlæge Per Pfeiffer

Odense Universitetshospital, Onkologisk Afdeling R,
Kirurgisk Afdeling A og Radiofysisk Laboratorium

Resume

Introduktion: Kun 10-20% af patienterne med pancreascancer kan tilbydes en kurativt intenderet operation. Er dette ikke muligt, kan præoperativ strålebehandling kombineret med kemoterapi give mulighed for tumorsvind hos patienter med lokal avanceret sygdom og dermed mulighed for efterfølgende radikal resektion. Denne behandling har i de seneste tre år kunnet tilbydes på Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, og vi præsenterer her resultaterne.

Materiale og metoder: Seksgotvte patienter med lokal avanceret ikke-resektabel pancreascancer fik tilbudt kombineret strålebehandling og kemoterapi. 4-6 uger efter afsluttet behandling blev patienterne vurderet med henblik på muligheden for radikal resektion.

Resultater: Fireogtve af de 26 patienter gennemførte den planlagte strålebehandling, og kun tre patienter fik reduceret dosis af kemoterapi. Efterfølgende blev otte patienters sygdom vurderet som værende resektabel. En patient afslog operation, mens de resterende syv blev radikalt opereret. Medianoverlevelsen for hele gruppen var 12 måneder. Seks af de opererede patienter var uden tegn på recidiv efter median 16 måneder, og en patient døde med recidiv efter 37 måneder.

Konklusion: Resultaterne er fuldt på højde med udenlandske resultater. Patienter med lokal avanceret ikke-resektabel pancreascancer bør tilbydes præoperativ strålebehandling kombineret med kemoterapi med vurdering af resektabilitet 4-6 uger senere. Strategien giver mulighed for efterfølgende radikal operation og dermed helbredelse. En dansk fase II-undersøgelse, hvori man vurderer dette princip, er netop aktiveret.

kun 12-20 måneder [2-4]. Hovedparten af patienterne har allerede på diagnostetidspunktet lokal avanceret eller metastaserende sygdom. Disse patienter har en restlevetid på få måneder, og i Danmark har behandlingstilbuddet hidtil været pallierende kemoterapi og ellers udelukkende symptomatisk behandling.

Præoperativt udredes patienterne med endoskopisk ultralydundersøgelse (EUS) og/eller laparaskopi samt laparoskopisk ultralyd (LUS) og computertomografi (CT) for at sikre, at sygdommen er resektabel. Omkring en tredjedel af patienterne har lokal avanceret sygdom (LAPC) uden tegn på fjernmetastaser. Resultaterne af flere mindre undersøgelser tyder på, at kombineret strålebehandling og kemoterapi (radio/kemoterapi (RKT)) til patienter med LAPC er mere effektiv end pallierende kemoterapi alene [3]. Desuden giver RKT mulighed for tumorsvind og dermed efterfølgende radikal resektion [4, 5]. I et tæt samarbejde mellem Kirurgisk Afdeling og Onkologisk Afdeling på Odense Universitetshospital (OUH) påbegyndte vi i april 2001 præoperativ RKT til patienter med LAPC, og her præsenteres erfaringerne med dette behandlingstilbud til de første 26 patienter.

Materiale og metoder

Alle patienter havde histologisk eller cytologisk verificeret adenokarcinom i pancreas og LAPC. Patienterne blev vurderet på Kirurgisk Afdeling A, OUH, med henblik på resektabilitet. Tumoren blev defineret som LAPC, hvis der ved udredning med EUS og/eller laparaskopi samt LUS blev fundet indvækst i omgivende organer; samt ved okklusion af eller indvækst i v. porta, v. cava, aorta, a. eller v. mesenterica superior, truncus coeliacus eller a. hepatica. Forstørrede lymfeknuder tæt på primærtumoren udelukkede ikke præoperativ strålebehandling (RT), hvis lymfeknuden kunne inkluderes i strålefeltet.

Metastatisk sygdom blev udelukket ved CT af thorax og abdomen. Grundet risiko for væsentlig medbestråling af en eller begge nyrer fik alle patienter foretaget renografi før planlægning af strålebehandling.

Strålebehandling

RT blev givet på en lineær accelerator som regel med tre eller fire strålefelter. Strålebehandlingen blev planlagt med CT-baseret teknik med anvendelse af følgende definitioner: *gross tumour volume* (GTV): makroskopisk identificerbart tumorvæv påvist ved CT og/eller EUS; *clinical target volume* (CTV): GTV

I Danmark diagnosticeres der ca. 700 nye tilfælde af pancreascancer årligt [1]. Det eneste kurative behandlingstilbud er fortsat kirurgi. Mindre end 20% af patienterne har på diagnostetidspunktet så begrænset sygdom, at kurativt intenderet resektion er mulig, men selv efter mikroskopisk radikal fjernelse af tumoren (R0-resektion) er det kun 10-20%, som helbredes, og medianoverlevelsen for de resecerede patienter er

Forkortelser

CT: computertomografi
CTV: <i>clinical target volume</i>
EUS: endoskopisk ultralydsundersøgelse
GTV: <i>gross tumour volume</i>
LAPC: lokal avanceret sygdom
LUS: laparoskopisk ultralyd
OUH: Odense Universitetshospital
RKT: radio/kemoterapi
RO-resektion: radikal fjernelse af tumor
RT: strålebehandling

+ væv, som indeholder potentiel subklinisk sygdom: CTV = GTV + 1 cm. Desuden blev der taget hensyn til usikkerhed i form af organbevægelse og opstilling. I hovedtræk blev der givet RT mod tumor/nærliggende lymfeknuder med en margen på ca. 2 cm. RT blev givet dagligt, fem dage ugentligt, mens patienten lå på ryggen.

RT blev givet med 50,00 Gy/27 fraktioner. Hvis muligt blev den ene nyre udelukket fra bestråling. Hvis dette ikke var muligt, skulle dosis til den ene nyre under alle omstændigheder være mindre end 16,5 Gy for at sikre en velfungerende nyre.

Kemoterapi

5-fluorouracil øger kræftcellers følsomhed for strålebehandling [6, 7]. Hos patienter med rectumcancer vides det, at kontinuerlig infusion er mere effektivt end bolusindgift [6]. Med peroral behandling med tegafur, uracil (Uftoral (UFT)) kan der opnås samme serum- og tumorkoncentrationer af 5-fluorouracil, som der opnås med kontinuerlig infusion af 5-fluorouracil, men behandling med UFT kræver ikke anvendelse af centrale infusionskatetre og kan uden problemer gives ambulant sammen med RT [6, 8, 9]. UFT i kombination med leuco-vorin er lige så effektiv som intravenøs 5-fluorouracil, både som adjuverende og som pallierende behandling [8, 10, 11]. Hvis UFT kun gives på alle stråledage (dvs. fem gange ugentligt), kan der anvendes samme dosis, som når UFT gives alene [6, 12]. Der blev derfor givet kapsler UFT (300 mg/m² dagligt delt i tre doser) og tablet levofolininsyre (7,5 mg tre gange daglig) på alle strålebehandlingsdage med pause i weekenden.

Vurdering af resektabilitet

Maksimalt tumorsvind opnås først flere uger efter afsluttet RKT [6], og resektabilitet blev derfor vurderet 4-6 uger efter afslutning af RT med ny EUS og CT af øvre abdomen.

Statistik

Der blev anvendt nonparametrisk statistik. Mediane værdier

efterfølges af spændvidde. Overlevelsen blev vurderet med Kaplan-Meier-metoden.

Resultater

Fra maj 2001 til oktober 2004 behandlede vi 26 patienter (14 mænd og 12 kvinder) med LAPC. Medianalderen var 62 år (45-75 år), performancestatus var median 0 (0-2).

Alle patienter på nær to gennemførte den planlagte RT med 50,00 Gy/27 behandlinger på median 40 dage (37-46 dage). Den ene af disse to patienter fravalgte selv at gennemføre behandlingen grundet smerter og lang transport, den anden fik indlæggelseskrævende pneumoni og kunne ikke fuldføre strålebehandling.

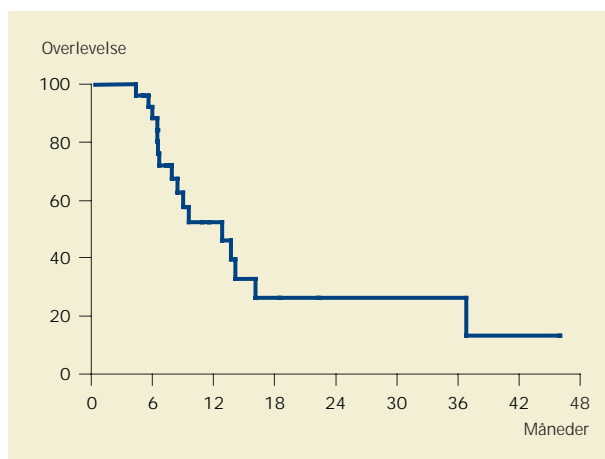
Det behandlede strålevolumen (volumen som fik mindst 95% af dosis) var median 705 cm³ (249-1.724 cm³). Nyrevolumen, som blev bestrålet med doser højere end 16,5 Gy var 6% (0-65%) for venstre nyre og 34% (0-83%) for højre nyre.

Akutte bivirkninger af behandlingen var beskedne, og kun tre patienter fik foretaget dosisreduktion af UFT. Fem patienter fik konstateret hæmatologisk toksicitet i form af trombocytopeni grad I, men derudover blev der ikke konstateret hæmatologisk toksicitet.

Ikkehæmatologisk toksicitet grad I, II og III i form af diare, kvalme og/eller opkastning blev observeret hos henholdsvis 11 (35%), seks (19%) og tre (10%) patienter.

Efter afsluttet RKT blev otte patienter vurderet som havende resektabel sygdom. Syv patienter blev opereret efter median 53 dage (16-140 dage), alle fik foretaget Whipples operation. Disse syv patienter fik foretaget mikroskopisk RO-resektion. Den ottende og sidste patient afslog operation.

Den mediane opfølgningstid var 20 måneder (7-48 måneder). Medianoverlevelsen (**Figur 1**) for hele patientgruppen var 12,8 måneder (6-48 måneder); ni patienter var fortsat i live efter median 13 måneder (7-48 måneder). Seks af de syv RO-resecerede patienter havde ingen tegn på recidiv efter medi-



Figur 1. Overlevelseskurve for 26 patienter behandlet med præoperativ radiokemoterapi for lokalavanceret pancreascancer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

ant 16 måneder (6-43 måneder), og en patient døde efter 37 måneder.

Diskussion

På diagnosetidspunktet havde omkring 30% af patienter med adenokarcinom i pancreas lokal avanceret ikke-resektabel sygdom uden tegn på fjernmetastaser. Disse patienter kunne ikke umiddelbart resekeres, da tumoren var fikseret til eller vokset ind i de omkringliggende organer eller de centrale kar. Tilstanden er præget af mange symptomer, og prognosen for denne patientgruppe er dårlig med en medianoverlevelse på mindre end seks måneder [3]. Lokalkontrol er vigtig for at bevare eller forbedre patienternes livskvalitet. Indtil for få år siden fik danske patienter (i lighed med patienter med metastaserende sygdom) ikke et aktivt behandlingstilbud, selv om det er påvist, at pallierende kemoterapi giver subjektiv lindring og forlænget overlevelse [2, 13].

Kemoterapi øger kræftcellernes følsomhed for strålebehandling, og resultaterne af flere små og ældre randomiserede undersøgelser har vist, at RKT er mere effektivt end RT eller KT alene [4, 14-16], idet den mediane overlevelse forlænges fra under seks måneder til omkring ti måneder. I mange nye fase I- og II-studier (ofte kemoterapi i form af 5-fluorouracil eller gemcitabin) har man påvist, at RKT til patienter med LAPC forlænger overlevelsen og forbedrer livskvaliteten [3, 5], og i en ny randomiseret undersøgelse er dette blevet bekræftet, idet medianoverlevelsen blev forlænget fra seks måneder til 13 måneder [4]. Endelig har man i disse undersøgelser også påvist, at RKT kan give tumorsvind, således at der er mulighed for supplerende operation og dermed en chance for helbredelse [3, 5, 17].

Mange steder i verden er RKT derfor standardbehandling til patienter med LAPC. Kemoterapi gives oftest i form af bolus-5-fluorouracil, men kontinuerlig infusion er mere effektiv end bolusbehandling, i hvert fald hos patienter med rectumcancer [6, 9]. Hvis der i stedet gives peroral behandling med UFT, kan man uden anvendelse af centrale katetre opnå de samme serum- og tumorkoncentrationer af 5-fluorouracil, som der opnås med kontinuerlig infusion [6, 12]. Denne relativt nemme behandlingsstrategi kombineret med moderne strålebehandling og efterfølgende vurdering af resektabilitet giver lindring og længere medianoverlevelse, men også mulighed for efterfølgende radikal operation og dermed håb om helbredelse.

Disse lovende resultater har gjort, at vi nu rutinemæssigt tilbyder denne behandling til patienter med LAPC. For at bekræfte effekten og for at udbrede kendskabet til denne behandlingsmulighed er en dansk fase II-undersøgelse, hvori man skal undersøge effekten af kombineret strålebehandling med 50,00 GY/27 behandlinger og kemoterapi i form af UFT og leukovorin, netop aktiveret.

Antaget: 12. marts 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Cancer incidens i Danmark 1999. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.
2. 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 pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
3. Li D, Xie K, Wolff R et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-57.
4. 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* 2002;53:146-50.
5. Snady H, Bruckner H, Cooperman A et al. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000;89:314-27.
6. Pfeiffer P. High-dose radiotherapy (60 Gy in 30 fractions) and concurrent UFT plus l-leucovorin in locally advanced rectal cancer: a phase I trial. *Acta Oncol* 2005;44:224-9.
7. Childs HA, Spencer SA, Raben D et al. A phase I study of combined UFT plus leucovorin and radiotherapy for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:939-44.
8. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3605-16.
9. Minsky BD. UFT plus oral leucovorin calcium (Orzel and radiation in combined modality therapy: a comprehensive review. *Int J Cancer* 2001;96:1-10.
10. Carmichael J, Popiela T, Radstone D et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3617-27.
11. Crane CH, Sargent DJ. Substitution of oral fluoropyrimidines for infusional fluorouracil with radiotherapy: how much data do we need? *J Clin Oncol* 2004;22:2978-81.
12. Sadahiro S, Suzuki T, Kameya T et al. A pharmacological study of the week-day-on/weekend-off oral UFT schedule in colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;47:447-50.
13. Permert J, Hafström LO, Nygren P et al. A systematic overview of chemotherapy effects in pancreatic cancer. *Acta Oncol* 2001;40:361-70.
14. Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ et al. Combined 5-fluorouracil and supravoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-7.
15. Gastrointestinal Tumor Study Group. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. *Cancer* 1981;48:1705-10.
16. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751-5.
17. Aristu J, Canon R, Pardo F et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:30-6.