

7. Bernhoft IM, Steentoft A, Johansen SS et al. Drugs in injured drivers in Denmark. *Forensic Sci Int* 2005;150:181-9.
8. Baselt RC. Drug effects on psychomotor performance. California: Biomedical Publications, 2001:1-475.
9. Mørland J. Driving under the influence of non-alcoholic drugs. *Forensic Sci Rev* 2000;12:79-105.
10. www.immortal.or.at /jan. 2007.
11. Assum T. The prevalence of drug driving and relative risk estimations. Immortal report D-R4.2, 2005.
12. www.druid-project.eu /febr. 2007.
13. Kunsman GW. Human performance toxicology. In: Levine B. Principles of forensic toxicology. 2nd edition. Washington: AACCC Press, 2003:22-4.
14. RPS Rapport 1995: 7: Drog-tecken och symptom. Stockholm: Rikspolisstyrelsen, 1995.

Kemoterapi og strålebehandling til patienter med ikkeresektabel pancreascancer

Gennemgang af Cochrane-review

Læge Jon Kroll Bjerregaard & overlæge Per Pfeiffer

Odense Universitetshospital, Onkologisk Afdeling

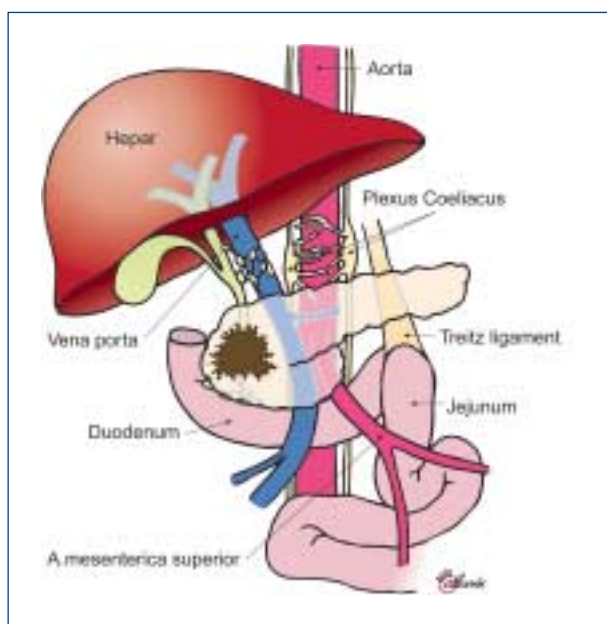
I 2001 fik 775 patienter konstateret pancreascancer, og næsten lige så mange døde, idet kun 2-3% var i live efter fem år. Trods fremskridt i den ikkekirurgiske behandling er den eneste kurative behandlingsmulighed fortsat radikal operation hos de 10-20% af patienterne, der har resektabel sygdom [1, 2]. Ubehandlet progredierer sygdommen hurtigt, og disse patienter har en median restlevetid på kun tre måneder, ofte med svære symptomer i form af smerter, ikterus, træthed, anoreksi og tarmproblemer. Formålet med behandling er derfor ikke kun livsforlængelse, men i høj grad lindring af eksisterende symptomer eller udsættelse af tidspunktet for symptomer.

I nogle opgørelser behandles patienter med ikkeresektabel sygdom som en gruppe, mens man i andre skelner mellem patienter med lokaliseret ikkeresektabel sygdom (LAPC; 30-40% af patienterne) og metastaserende sygdom (mPC; ca. 50% af patienterne). Sidstnævnte inddeling er specielt relevant, hvis man tilråder strålebehandling, enten som præoperativ behandling eller som ren palliation [2-4]. Cochrane-samarbejdet har for nylig publiceret en oversigt over den ikkekirurgiske behandling af patienter med pancreascancer [5], og målet med dette indlæg er at præsentere indholdet af denne Cochrane-oversigt og perspektivere indholdet til danske forhold.

Cochrane-metaanalysen

Forfatterne foretog en systematisk litteratursøgning i en række elektroniske databaser (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT og Pub Med) frem til sommeren 2005, og de gennemgik referencelister både fra publicerede studier, oversigtsartikler og abstrakter fra det seneste årtis relevante

konferencer. Forfatterne inkluderede kun studier med *best supportive care* (BSC) og/eller kemoterapi (KT) og/eller radio-terapi (RT) og/eller radiokemoterapi (RKT). Forfatterne fandt 108 randomiserede studier, men 58 blev ekskluderet, hovedsageligt fordi en eller anden form for biologisk behandling indgik som en del af behandlingsregimenerne. I 50 studier (ni endnu kun som abstrakter) med mere end 7.000 patienter fandtes tilstrækkelige oplysninger om behandling, randomisering, effekt og opfølgning til egentlig analyse. Den samlede analyse kompliceres af mange undergrupper, som det fremgår af **Table 1**. De primære effektmål var etårsoverlevelse og me-



Tumorer i pancreas bliver ofte inoperable på grund af indvækst i nærliggende vitale strukturer. Omkring 30% af pancreascancerpatienterne diagnosticeres med lokal avanceret sygdom (LAPC). Hyppigt metastaserer pancreascancer til lever og peritoneum.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Tabel 1. Resume af data fra Cochrane-analysen.

	Antal studier	Antal patienter	Odds-ratio (95% konfidens-interval)
<i>Kemoterapi vs. best supportive care</i>			
Mortalitet 6 måneder	7	425	0,37 ^a (0,25; 0,57)
Mortalitet 12 måneder	7	425	0,46 ^a (0,25; 0,84)
<i>5-FU alene vs. anden kemoterapi</i>			
Mortalitet 6 måneder	4	312	0,58 ^a (0,37; 0,92)
Mortalitet 12 måneder	4	312	0,67 (0,34; 1,31)
<i>5-FU alene vs. 5-FU-kombinationskemoterapi</i>			
Mortalitet 6 måneder	8	842	0,79 (0,59; 1,05)
Mortalitet 12 måneder	8	842	0,90 (0,62; 1,30)
<i>Gemcitabin vs. anden kemoterapi</i>			
Mortalitet 6 måneder	4	627	1,10 (0,80; 1,51)
Mortalitet 12 måneder	4	627	1,34 (0,88; 2,02)
<i>Gemcitabin vs. gemcitabin-kombinationskemoterapi</i>			
Mortalitet 6 måneder	14	3.298	0,88 (0,77; 1,02)
Mortalitet 12 måneder	15	3.390	0,89 (0,76; 1,05) ^b

FU=fluorouracil.

a) Signifikant forskel.

b) Værdi, der er opgivet i selve Cochrane-reviewet, men som afviger fra abstractet.

dianoverlevelse (mOS), mens sekundære effektmål var seks månedersoverlevelse, tid til progression (TTP), tumorsvind og livskvalitet/klinisk bedring. I de fleste studier blev der både inkluderet patienter med LAPC og patienter med mPC.

Resultater

Resume af resultaterne ses i det engelske abstrakt og i Tabel 1. Kemoterapi øger signifikant chancen for at være i live efter seks måneder og 12 måneder. I et studie fandt man, at KT gav subjektiv lindring i form af færre smerter, mindre træthed og dyspnø samt bedre appetit. Der var tendens til længere overlevelse, hvis der var givet anden behandling end 5-fluorouracil (FU), men der kunne ikke påvises overlevelsesevinst ved behandling med gemcitabin (versus anden behandling) eller gemcitabin i kombination (versus gemcitabin alene).

De otte studier med RT eller RKT hos patienter med LAPC var meget heterogene, og det var derfor kun muligt at foretage en kvalitativ vurdering. Der var en tendens til, at RKT forlængede patienternes overlevelse, men med både flere og alvorlige bivirkninger.

Diskussion

I artiklen analyseres tre hovedspørgsmål: 1) Forbedrer og forlænger KT overlevelsen for patienter med ikke-eresektabel sygdom? 2) Hvilket KT-regimen er det optimale? og 3) Bør strålebehandling tilbydes patienter med LAPC?

Kemoterapi versus best supportive care

Pallierende behandling med KT forlænger overlevelsen (mOS øges fra tre måneder til seks måneder) og trods bivirkninger har patienterne bedre livskvalitet. Studierne er relativt gamle, og ofte skelnes der ikke mellem LAPC og metastaserende sygdom, hvilket leder til stor heterogenitet. Der fore-

ligger ikke undersøgelser, hvori gemcitabin er sammenlignet med BSC.

Hvilket regimen?

FU var tidligere standardbehandling, men efter publikation af *Burris'* studie i 1997 blev gemcitabin snart den nye standardbehandling med en responsrate på 10%, klinisk bedring hos 25%, TTP på 2-3 måneder og mOS på seks måneder [1, 2]. Med håbet om yderligere forbedring er kombinationsbehandling undersøgt i en række fase III-undersøgelser med tusindvis af patienter. I enkelte studier er der påvist en øget responsrate (op til 25%) og/eller forlænget TTP (fra 2-3 måneder til 4-5 måneder), men ikke i nogen studier publiceret før 2005 har man kunnet påvise længere overlevelse med nogen anden behandling end gemcitabin alene, og tilsvarende gælder for metaanalysen. I metaanalysen havde den undergruppe, som fik et platinderivat i kombination med gemcitabin, dog en længere overlevelse. Tilsvarende data blev præsenteret på ASCO 2006 [6]. Ved at kombinere data fra to studier kunne man påvise, at kombinationsbehandling (gemcitabin med cisplatin eller oxaliplatin) forlængede mOS fra 6,7 måneder til 8,3 måneder. Patienter med god performance eller LAPC levede endda med mere end ti måneder.

Metaanalysen inkluderede ikke studier med »targeteret behandling«, som erlotinib, bevacizumab eller cetuximab. Erlotinib i kombination med gemcitabin er godkendt i USA, idet man i en stor fase III-undersøgelse har påvist en beskedent, men signifikant overlevelsesevinst [7]. På ECCO 2005 præsenterede *Cunningham* data fra GemCap-studiet, hvor 533 patienter blev randomiseret til behandling med gemcitabin alene eller gemcitabin + capecitabin [8]. Her fandt man ligeledes, at kombinationsbehandling forlængede mOS (fra seks måneder til 7,4 måneder) og etårsoverlevelsen

Abstract

Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer

Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4. Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration.**Published by John Wiley & Sons, Ltd.**DOI: 10.1002/14651858.CD002093.pub2 This version first published online: 19 July 2006 in Issue 3, 2006.**Date of Most Recent Substantive Amendment: 25 March 2006.**This record should be cited as: Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD002093. DOI: 10.1002/14651858.CD002093.pub2.***Background**

Pancreatic cancer has a poor prognosis. The benefit of chemotherapy, radiotherapy or both as a palliative treatment of advanced or relapsed disease is uncertain.

Objectives

To assess the effects of chemotherapy and/or radiotherapy in the management of pancreatic adenocarcinoma in people with inoperable advanced disease.

Search strategy

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), which includes the Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases (UGPD) Group Trials Register (The Cochrane Library 2005, Issue 1); CANCERLIT (1975-2002); MEDLINE (1966 to January 2005); and EMBASE (1980 to January 2005). We handsearched reference lists from trials revealed by electronic searches to identify further relevant trials. We searched published abstracts from relevant conference proceedings. We contacted colleagues and experts in the field, and asked them to provide details of outstanding clinical trials and any relevant unpublished materials.

Selection criteria

Randomised controlled trials (single- or double-blind) in pa-

tients with advanced inoperable pancreatic cancer, in which one of the intervention types (chemotherapy or radiotherapy) was contrasted with either placebo or another type of intervention. Studies comparing non-chemotherapy agents such as biological agents, hormones, immunostimulants, vaccines and cytokines were excluded.

Data collection and analysis

Studies were assessed for eligibility and quality. Data were extracted by groups of two independent reviewers, with conflicts resolved by a third reviewer. Study authors were contacted for more information.

Main results

Fifty trials (7043 participants) were included. Chemotherapy significantly reduced the one-year mortality (odds ratio (OR) 0.37, 95% confidence interval (CI) 0.25 to 0.57, $P < 0.00001$) when compared to best supportive care. Also, chemoradiation improved one year survival (0% versus 58%, $P = 0.001$) when compared to best supportive care. There was no significant difference in one-year mortality for 5FU alone versus 5FU combinations (OR 0.90, 95% CI 0.62 to 1.30); single-agent chemotherapy versus gemcitabine (OR 1.34, 95% CI 0.88 to 2.02, $P = 0.17$); or gemcitabine alone versus gemcitabine combinations (OR 0.88, 95% CI 0.74 to 1.05). However, subgroup analysis showed that platinum-gemcitabine combinations reduced six-month mortality compared to gemcitabine alone (OR 0.59, 95% CI 0.43 to 0.81, $P = 0.001$). A qualitative overview suggested that chemoradiation produced better survivals than either best supportive care or radiotherapy. Chemoradiation treatment was associated with more toxicity.

Authors' conclusions

Chemotherapy appears to prolong survival in people with advanced pancreatic cancer and can confer clinical benefits and improve quality of life. Combination chemotherapy did not improve overall survival compared to single-agent chemotherapy. Gemcitabine is an acceptable control arm for future trials investigating scheduling and combinations with novel agents. There is insufficient evidence to recommend chemoradiation in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer as a superior alternative to chemotherapy alone.

(fra 19% til 26%), og mange vil kalde denne gevinst klinisk relevant.

Man diskuterede heller ikke evt. andenlinjebehandling til patienter, der forsat er i god form efter progression på gemcitabin. Der er ingen etableret behandling i denne situation, men i den tyske CONKO 003 fik 46 patienter tilbudt FU og oxaliplatin eller BSC. Ved en interimanalyse var mOS signifi-

kant forlænget (fra 2,3 måneder til 4,6 måneder), og studiet blev derfor afbrudt [1]. I Danmark er der desuden mulighed for eksperimentel behandling med erlotinib og bevacizumab til patienter, hvis sygdom progredierer på KT.

Strålebehandling

Omkring en tredjedel af alle patienter har lokaliseret sygdom,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

men pga. indvækst i de store kar er radikal resektion ikke mulig, og ubehandlet er den mediane overlevelse kun seks måneder [3]. De fleste studier er dog gennemført med forældede stråleregimener, men flere af disse studier er dog baggrunden for, at RT altid bør kombineres med KT. Resultaterne af mange små fase II- samt en fase III-undersøgelse [3] tyder på, at RKT forlænger overlevelsen fra seks måneder til 9-14 måneder, men mere vigtigt er det, at 10-20% opnår så markant tumorsvind, at efterfølgende radikal resektion og dermed helbredelse er mulig. Desværre mangler der i studierne ofte oplysning om antallet af patienter, der bliver opereret, og hvor mange der bliver radikalt opereret.

På verdenskongressen ASCO 2006 blev der præsenteret et fransk studie, hvori 119 (af 176 planlagte) patienter med LAPC blev randomiseret til præoperativ RKT (60 Gy/30 fraktioner og konkombinant FU og cisplatin) eller KT med gemcitabin alene (som i *Burris* regimen). Den mediane mOS for patienter, der fik gemcitabin, var overraskende lang (14,3 måneder), men kun 8,4 måneder for gruppen, der fik RKT. I randomiserede studier med KT er mOS for patienter med LAPC typisk 8-10 måneder. Under den efterfølgende diskussion kunne man ikke gøre rede for strålefelte og teknikker, og der var desuden meget høj toksicitet af RKT. Endelig blev kun få patienter opereret, og man kunne ikke oplyse det nøjagtige antal. I Cochrane-analysen anføres det, at man med spænding afventer data fra ECOG 4201, hvor patienter med LAPC bliver randomiseret til seks serier gemcitabin eller RKT (med gemcitabin) fulgt af fem serier gemcitabin. Studiet blev dog afbrudt før tid i december 2005 pga. meget langsom rekruttering (74 af 332 planlagte patienter), men data fra disse få patienter forventes i foråret 2007.

De danske erfaringer med RKT viser at syv af de første 28 patienter blev radikalt opereret (med RO-resektion og dermed mulighed for helbredelse) 4-6 uger efter afsluttet RKT [9]. Derfor fortsætter dette behandlingstilbud uændret til patienter, som har potentiel resektabel sygdom efter *downsizing*, men denne udvælgelse af patienter kræver tæt samarbejde mellem kirurg og onkolog. Der planlægges desuden en nordisk randomiseret undersøgelse, hvori man vil undersøge virkningen af supplerende biologisk behandling (cetuximab).

Konklusion

For mindre end ti år siden var der er meget nihilistisk holdning til patienter med pancreascancer, og mange mente, at disse patienter ikke burde tilbydes onkologisk behandling [10]. Det vides nu, at KT forlænger og forbedrer restlevetiden hos patienter med ikke-resektabel pancreascancer, og denne behandling tilbydes rutinemæssigt på de onkologiske afdelinger. Visse undergrupper har formentlig gavn af kombinationsbehandling, som bør overvejes til patienter i meget god almentilstand (dvs. patienter stort set uden symptomer). Patienter med LAPC bør tilbydes RKT, hvis der er mulighed for

resektion efter tumorsvind, men dette bør så foretages i protokollert regi og i tæt tværfagligt samarbejde.

Pancreascancer er forsat en meget behandlingsresistent kræftsygdom med en ringe overlevelse. Der er dog ingen tvivl om, at KT er en gevinst for mange patienter. Det er håbet, at kombinationsbehandling med targeterede behandlinger vil øge overlevelsen yderligere, og at dette kan vises i den næste Cochrane-metaanalyse.

Korrespondance: *Jon Kroll Bjerregaard*, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: jon.bjerregaard@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 12. februar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Chua YJ, Cunningham D. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:327-48.
2. Cardenes HR, Chiorean EG, Dewitt J et al. Locally advanced pancreatic cancer: current therapeutic approach. *Oncologist* 2006;11:612-23.
3. 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.
4. Li CP, Chao Y, Chi KH et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:98-104.
5. Yip D, Karapetis C, Strickland A et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;3:1-75.
6. Saif MW. Pancreatic cancer: highlights from the 42nd annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2006. *JOP* 2006;7:337-48.
7. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group [NCIC-CTG]. *J Clin Oncol* 2005;23(16S):abstr 1.
8. Cunningham D, Chau I, Stocken D et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2005;4 abstr:PS11.
9. Jensen HA, Nielsen HO, Jensen JD et al. Kombineret strålebehandling og kemoterapi til patienter med ikke-resektabel lokal avanceret pancreascancer. *Ugeskr Læger* (i trykken).
10. Lionetto R, Pugliese V, Bruzzi P et al. No standard treatment is available for advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 1995;31:882-7.