

10. 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 FFCO/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592-9.
11. Loehrer PJ, Sr., Powell ME, Cardenas HR et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2008;26:4506.
12. Bjerregaard JK, Mortensen MB, Jensen HA et al. Long-term results of concurrent radiotherapy and UFT in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2009;92:226-30.
13. Riess H, Pelzer U, Deuschinoff G et al. A prospective, randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients with advanced pancreatic cancer. Results of the CONKO 004 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:LBA 4506.
14. 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.
15. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-5.
16. 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* 2009;27:5513-8.
17. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212-7.
18. Heinemann V, Boeck S, Hinke A et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82.
19. Colucci G, Labianca R, Constanzo D et al. A randomized trial of gemcitabine (G) versus G plus cisplatin in chemotherapy-naive advanced pancreatic adenocarcinoma: The GIP-1 (Gruppo italiano Pancreas—GOIM/GISCAD/GOIRC) study. *J Clin Oncol* 2009;4504.
20. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.

Resultaterne efter kurativ og palliativ behandling af duodenale adenokarcinomer

Reservelæge Morten Bendixen, reservelæge Sune Dahl, 1. reservelæge Claus Frstrup & overlæge Michael Bau Mortensen

ORIGINALARTIKEL

Odense Universitets-hospital, Kirurgisk Afdeling A

RESUME

INTRODUKTION: Cancer i duodenum er en sjælden sygdom, og der foreligger kun få data vedrørende resultaterne efter kurativ og palliativ behandling.

MATERIALE OG METODER: Alle patienter, der blev undersøgt og behandlet for duodenal cancer (DC) på Øvre Gastrointestinale (GI) Sektion, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, i perioden fra januar 1995 til februar 2006, blev retrospektivt identificeret og gennemgået. Tumorer fra caput pancreatis, papilla Vateri, distale galdeveje eller tumorinfiltration fra omkringliggende organer (ud over duodenum) blev ekskluderet.

RESULTATER: I alt opfyldte 35 patienter (17 kvinder og 18 mænd, med en medianalder på 62 år, spændvidde 45-88 år) inklusionskriterierne og blev behandlet under diagnosen DC. Elve patienter (31%) opnåede kurativ resektion (RO), mens 24 patienter blev behandlet med kirurgisk eller endoskopisk palliation. Der var en signifikant længere overlevelse i RO-gruppen i forhold til den palliative gruppe ($p = 0,0002$). Den mediane overlevelsestid i RO-gruppen var således 45 måneder (6-) mod 5,3 måneder (2-11) i den palliative gruppe.

KONKLUSION: I et konsekutivt, retrospektivt dansk materiale fandt vi, at kun en tredjedel af patienterne med DC kunne opereres radikalt, og heraf var kun en tredjedel i live efter fem år.

Cancer i duodenum (DC) er en sjælden sygdom[1], og der foreligger kun få data vedrørende resultaterne efter kurativ og palliativ behandling. En af hovedårsagerne til de manglende data skyldes vanskelighe-

den ved at opnå rene DC-materialer. Således skelner man i hovedparten af de foreliggende studier ikke mellem cancer, der er udgået fra caput pancreatis, papilla Vateri, distale galdeveje og duodenum [2, 3], og ofte registreres DC som tyndtarmstumorer. Baggrunden for dette skal formentlig søges i de præoperative billedmodaliteters, den intraoperative vurderings samt den patologiske undersøgelses manglende mulighed for med sikkerhed at fastslå, hvorfra tumor er udgået, med mindre tumor er beliggende i venstre side af pars horisontalis eller i pars ascendens af duodenum. Da der synes at være væsentlige forskelle i overlevelsesresultaterne mellem cancer udgået fra papilla Vateri, duodenum og caput pancreatis eller distale galdeveje [3, 4], har vi fundet det interessant at undersøge behandlingsresultaterne for en dansk population, hvor man med sikkerhed har udpeget duodenum som udgangspunkt.

I dette retrospektive studium undersøgte resultaterne efter kurativ og palliativ kirurgisk behandling af patienter med påvist DC, og derefter blev data sammenlignet med den foreliggende litteratur.

MATERIALE OG METODER

Alle patienter, der var undersøgt og behandlet for DC på Øvre Gastrointestinal (GI) Sektion, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, i perioden fra januar 1995 til februar 2006, blev retrospektivt

identificeret via hospitalets database, regionens patientadministrative system (F-PAS) og sektionens egen prospektive cancerdatabase.

Diagnosen DC blev stillet ud fra en gennemgang af alle tilgængelige billedmaterialer, beskrivelser af samme, tumors makroskopiske lokalisation, samt en detaljeret gennemgang af biopsier og/eller reseceret væv. Tumorer fra caput pancreatis, papilla Vateri, distale galdeveje eller tumorinfiltration fra de omkringliggende organer (ud over duodenum) blev ekskluderet, og alle patienter, hvor der var usikkerhed om tumors udgangspunkt, blev ligeledes ekskluderet.

Således blev kun de patienter inkluderet, hvor man såvel på grundlag af den topografiske som den mikroskopiske præsentation konkluderede, at duodenum var udgangspunktet. Journalerne for de inkluderede patienter blev gennemgået, og oplysninger vedrørende sygehistorie, komorbiditet, udredning, stadiinddeling, resektabilitet, behandling, komplikationer, tredivedagesmortalitet og langtidsoverlevelse blev registreret. Tumorerne blev stadiuminddelt i henhold til *International Union Against Cancer* [5]. I de tilfælde, hvor der ikke blev foretaget kirurgisk resektion, bedømtes stadiet og resektabiliteten ud fra den samlede præoperative evaluering eller i forbindelse med eventuel aflastende bypasskirurgi. På baggrund af de indsamlede data blev patienterne opdelt i to grupper: Patienter, som fik foretaget en radikal resektion (mikro- og makroskopisk radikal R0-resektion), og patienter som fik palliativ behandling (inklusive eventuel palliativ kirurgi). Efterfølgende blev demografien, tredivedagesmortaliteten og -mortaliteten samt langtidsoverlevelsen sammenlignet.

Statistik

Den estimerede overlevelse blev beregnet ved hjælp af Kaplan-Meier, og overlevelsedata blev sammenlignet med log rank test. På baggrund af de relativt få patienter blev nonparametriske test benyttet til analyse af numeriske data. De statistiske analyser blev lavet i SPSS (Windows, version 11.5.1).

RESULTATER

I alt opfyldte 35 patienter (17 kvinder og 18 mænd med en medianalder på 62 år, spændvidde 45-88 år) inklusionskriterierne og blev behandlet under diagnosen DC. Patienternes *American Society of Anesthesiologists* (ASA)-score var 61,5% ASA 1, 5,1% ASA 2, 25,6% ASA 3, 2,6% ASA 4 og 5,1% ASA 5. I alt 35 patienter fik foretaget 36 operationer i perioden. I samme periode blev to patienter opereret for neuroendokrin tumor udgået fra duodenum. Begge patienter blev ekskluderet på grund af den formodede bedre prognose for denne patientgruppe. Tres pro-

TABEL 1

Tumor-nodus-metastase (TNM)-stadier.	TNM-stadium	Antal (%)
	1	1 (2,9)
	2	8 (22,9)
	3	8 (22,9)
	4	18 (51,4)
	I alt	35 (100)

cent af patienterne havde anæmi på diagnosetidspunktet. Øvrige symptomer var kvalme (72,5%), abdominalsmerter (47,5%), anoreksi (25%) og træthed (17,5%). Diagnosen blev mistænkt hos trefjerdedele af patienterne på baggrund af en duodenoskopi alene. Øvrig diagnostik og efterfølgende stadium- og resektabilitetsevaluering foregik primært ved hjælp af abdominal ultralyd (UL) (37,5%), computertomografi (CT) (65%), endoskopisk ultralydsskanning (EUS) (57,5%) og laparoskopi med laparoskopisk ultralydsskanning (LAP/LUS) (37,5%).

Tretten patienter gennemgik resektion (otte Whipple's procedurer, fem segmentale duodenalresektioner), mens 24 patienter alene fik foretaget kirurgisk (n = 21) eller endoskopisk (n = 3) palliation. Hos elleve (85%) af de resecerede patienter var det muligt at opnå mikro- og makroskopisk radikal resektion (R0-resektion). Den mediane tumordiameter hos de resecerede patienter var fem centimeter (spændvidde 1,6-7 cm).

Endeligt histologisvar viste adenokarcinom (n = 30), mucinøst adenokarcinom (n = 4) og signetringscellekarcinom (n = 1). Fem af de radikalt opererede patienter (45%) havde N1-sygdom.

Patienternes fordeling på tumor-nodus-metastase (TNM)-stadium fremgår af **Tabel 1**.

Den gennemsnitlige postoperative indlæggelsestid var otte dage (spændvidde 1-41 dage), og der var ingen signifikant forskel i indlæggelsestiden mellem de palliativt og de kurativt opererede patienter (R0-



Resektionspræparat. Midt i duodenums andet stykke ses ulcereret duodenalcancer.

TABEL 2

Morbiditet og type af komplikationer.

	Palliativ gruppe, n (%)	R0-gruppe, n (%)
Morbiditet	3 (13)	5 (45)
Absces	–	1
Arytmi (overflyttet til Kardiologisk Afdeling)	–	1
Blødning	–	1
Fascieruptur	–	1
Galdelækage	–	1
Respirationsinsufficiens	1	–
Sepsis	2	–

R0 = radikalt reseceret.

resektion: median ni dage (spændvidde 1-41), palliativ operation: median otte dage (spændvidde 2-35), $p = 0,085$).

Den postoperative morbiditet var 45% (fem patienter) i R0-gruppen og 13% (tre patienter) i den palliative gruppe (Tabel 2). I R0-gruppen døde en patient (9%) inden for 30 dage, mens tre patienter (13%) døde i den palliative gruppe ($p = 0,6$).

Fire patienter modtog eksperimentel eller palliativ kemoterapi efter operationen. Alle via *second opinion*-udvalget. En patient havde gennemgået neoadjuverende kemoterapi. Der var en signifikant længere overlevelse i R0-gruppen end i den palliative gruppe ($p = 0,0002$). Den mediane overlevelse i R0-gruppen

var 45 måneder (6-) mod 5,3 måneder (2-11) i den palliative gruppe. Den mediane observationstid for de overlevende patienter var 42 måneder (spændvidde 35-73 måneder), og den estimerede et-, tre- og femårsoverlevelse var henholdsvis 73% (konfidensinterval (KI) 37-90), 73% (KI 37-90) og 31% (KI 5-63%) i R0-gruppen (Figur 1).

DISKUSSION

DC er en sjælden sygdom med ukendt incidens. Samlet set udgør tyndtarmscancer 5% (incidens: 0,7/100.000 pr. år [1]) af alle gastrointestinale cancers, og blandt tyndtarmscancer er DC den hyppigst forekommende [6, 7]. Der findes kun relativt få internationale og ingen danske data vedrørende resultaterne efter kurativ og palliativ behandling af rene DC-populationer.

Symptomerne på DC var ikke overraskende domineret af symptomer på tarmobstruktion og af generelle cancersymptomer (eksempelvis anæmi), og diagnosen bliver oftest stillet i forbindelse med endoskopi. Mere end to tredjedele af patienterne præsenterede sig med avanceret sygdom (TNM-stadium tre eller fire) på diagnosetidspunktet, og dette afspejledes i behandlingsmønsteret, hvor kun 31% (11/35) af patienterne gennemgik en mikroskopisk radikal resektion (R0-resektion).

Der var ingen signifikant forskel i den postoperative indlæggelsestid eller morbiditet mellem R0-gruppen og den palliative gruppe. Dette kan forekomme overraskende set i lyset af forskellen i omfanget af de udførte indgreb, men generelt set var patienterne i

TABEL 3

Data fra udvalgte artikler vedrørende duodenale adenokarcinomer.

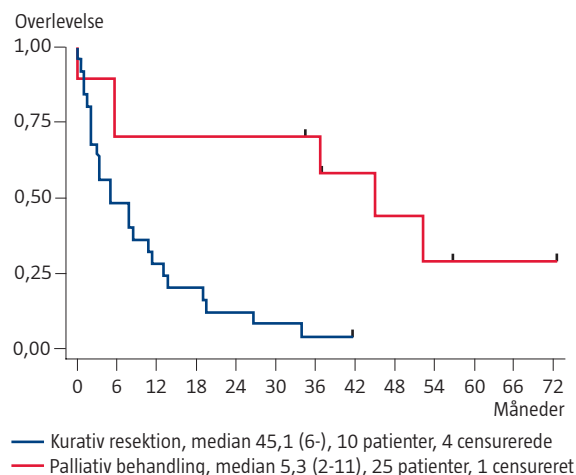
Reference	N (n pr. år)	%	Radikalt reseceret		Spredning til regionale lymfeknuder, %
			mortalitet/morbiditet, %	femårsoverlevelse, %	
Aktuelle studie, 1995-2006	35 (3)	85	9/45	31	45
Berberat et al, 1993-2005 [20]	19 (1)	100	0/18	25	47
Bakaen et al, 1976-1996 [13]	101 (5)	74	1/64	54	32
Sexe et al, 1987-1991 [11]	85 ^a	–	6/–	23 ^b	–
Santoro et al, 1980-1994 [14]	89 ^c	73	10/–	25	23
Rose et al, 1983-1994 [10]	79 (7)	63	–	60	38
Sohn et al, 1984-1996 [9]	55 (5)	92	3/44	53	56
Kaklamanos et al, 1979-1998 [17]	63 (3)	71	3/24	37	49
Gold et al, 1983-2005 [15]	106 (5)	–	–	68 ^d	46
Sarela et al, 1983-2000 [16]	137 (8)	100	3/–	71	43
Ryder et al, 1957-1998 [18]	49 (1)	88	6/45	43	44
Hurtuk et al, 1984-2005 [19]	52 (2)	87	11/–	42	48
Tocchi et al, 1980-2000 [8]	47 ^e	53	16/24	51	40

a) Data fra 159 hospitaler. b) Dødsdato manglede hos 32% af patienterne. c) Data fra 36 afdelinger. d) > 20% var T1/T2. e) Data fra tre hospitaler. Kun tumorer i 3. og 4. stykke af duodenum.



FIGUR 1

Estimeret overlevelse for kurativt og palliativt behandlede patienter. Kaplan-Meier-plot.



den palliative gruppe i dårligere almentilstand på operationstidspunktet. Morbiditetsraten og typen af komplikationer var sammenlignelig med data fra andre studier [3, 8, 9].

Med hensyn til R0-resektionsraten, N-stadiet, den postoperative morbiditet og mortalitet var data sammenlignelige med den foreliggende litteratur. Den estimerede femårsoverlevelse varierede mellem 23 og 71% (Tabel 3) med en gennemsnitlig overlevelse på omkring 50% i nyere materialer [3, 8-20]. Umiddelbart synes vores resultater at ligge i den nedre ende af dette spektrum, men igen må det understreges, at patientselektionen i de fleste materialer var meget dårligt belyst, og dette sammenholdt med de relativt små materialer vanskeliggør sammenligninger. Sygdommens sjældenhed understreges af, at man selv i større materialer kun identificerede otte eller færre patienter om året (Tabel 3).

Generelt set var prognosen for DC dårlig, idet kun en tredjedel af de henviste patienter fik foretaget radikal resektion (R0), og med en estimeret femårsoverlevelse for R0-patienterne på 31% understreges den generelle enighed om, at overlevelsen blandt patienter med periampullære tumorer er dårlig. Men opfattelsen af, at overlevelsen blandt patienter med rene duodenale adenokarcinomer skulle være bedre end hos de patienter, hvor tumor er udgået fra caput pancreatis eller ductus choledocus [4], afspejles ikke umiddelbart i vores data.

Betydningen af adjuverende eller neoadjuverende onkologisk behandling ved DC er dårlig belyst, og der foreligger p.t. ikke nogen nationale anbefalinger.

KONKLUSION

I et konsekutivt, men retrospektivt dansk materiale fandt vi, at kun en tredjedel af patienterne med DC kunne opereres radikalt og heraf var kun en tredjedel i live efter fem år.

KORRESPONDANCE: Morten Bendixen, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C. E-mail: pinseferie@gmail.com

ANTAGET: 11. oktober 2009

FØRST PÅ NETTET: 22. februar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp> (1. juli 2009).
2. Bouvet M, Gamagami RA, Gilpin EA et al. Factors influencing survival after resection for periampullary neoplasms. *Am J Surg* 2000;180:13-7.
3. Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL et al. Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1998;227:821-31.
4. Sarmiento JM, Nagomey DM, Sarr MG et al. Periampullary cancers: are there differences? *Surg Clin North Am* 2001;81:543-55.
5. <http://cancerstaging.blogspot.com/> (1. juli 2009).
6. Weiss NS, Yang CP. Incidence of histologic types of cancer of the small intestine. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:653-6.
7. Glazer G. Small bowel disease and intestinal obstruction. I: Henry M.M, Thompson J.N. *Clinical Surgery*. London: W.B. Saunders, 2001:339-340.
8. Tocchi A, Mazzoni G, Puma F et al. Adenocarcinoma of the third and fourth portions of the duodenum: results of surgical treatment. *Arch Surg* 2003;138:80-5.
9. Sohn TA, Lillemoie KD, Cameron JL et al. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:79-87.
10. Rose DM, Hochwald SN, Klimstra DS et al. Primary duodenal adenocarcinoma: a ten-year experience with 79 patients. *J Am Coll Surg* 1996;183:89-96.
11. Sexe RB, Wade TP, Virgo KS et al. Incidence and treatment of periampullary duodenal cancer in the U.S. veteran patient population. *Cancer* 1996;77:251-4.
12. Ohigashi H, Ishikawa O, Tamura S et al. Pancreatic invasion as the prognostic indicator of duodenal adenocarcinoma treated by pancreatoduodenectomy plus extended lymphadenectomy. *Surgery* 1998;124:510-5.
13. Bakaeeen FG, Murr MM, Sarr MG et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg* 2000;135:635-41.
14. Santoro E, Sacchi M, Scutari F et al. Primary adenocarcinoma of the duodenum: treatment and survival in 89 patients. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1157-63.
15. Gold JS, Tang LH, Gonen M et al. Utility of a prognostic nomogram designed for gastric cancer in predicting outcome of patients with R0 resected duodenal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3159-67.
16. Sarella AI, Brennan MF, Karpeh MS et al. Adenocarcinoma of the duodenum: importance of accurate lymph node staging and similarity in outcome to gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:380-6.
17. Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D et al. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg* 2000;179:37-41.
18. Ryder NM, Ko CY, Hines OJ et al. Primary duodenal adenocarcinoma: a 40-year experience. *Arch Surg* 2000;135:1070-4.
19. Hurtuk MG, Devata S, Brown km et al. Should all patients with duodenal adenocarcinoma be considered for aggressive surgical resection? *Am J Surg* 2007;193:319-24.
20. Berberat PO, Kunzli BM, Gulbinas A et al. An audit of outcomes of a series of periampullary carcinomas. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:187-91.