

Retrospektiv studie av pasienter med inoperabel lokalavansert
eller metastatisk pancreascancer behandlet ved St. Olavs
Hospital i tidsperioden 2012-2015

Hovedoppgave profesjonsstudiet i medisin
NTNU
Det medisinske fakultet

Guro Bergsli Bogen
Kjersti Egeland Fjellstad

Veileder: Eva Hofslı
Overlege, Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital
Førsteamanuensis II, IKM, NTNU

Januar 2017

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Cancer pancreatis er i stor grad en letal tilstand, og majoriteten av pasientene er i ikke-kurativ setting på diagnosetidspunktet. Det har de senere årene kommet nye kjemoterapiregimer som gir håp om bedre livskvalitet og forlenget overlevelse for disse pasientene. Vi ønsket å kartlegge pasientpopulasjonen og behandling gitt til pasienter som fikk palliativ kjemoterapi ved St. Olavs Hospital fra 2012-2015, og sammenligne med andre materialer. Studien er en delstudie under Regional Pancreascancerstudie.

Materiale og metode: 90 pasienter med nyoppstått sykdom eller residiv av tidligere sykdom som startet opp med kjemoterapi i perioden 2012 til 2015 ble identifisert via Cytodose. Opplysninger fra elektronisk pasientjournal (EPJ) ble registrert i en elektronisk Case Report Form (CRF). CRFen ble utformet med ulike moduler med blant annet pasientkarakteristika, tumorkarakteristika og behandling. Etter å ha ekskludert 13 pasienter med primær operabel sykdom og fem pasienter med annen kjent histologi enn adenokarsinom, ble 72 pasienter inkludert, de hadde lokalavansert inoperabel eller metastatisk sykdom, og enten histologisk verifisert adenokarsinom eller ikke-verifisert histologisk diagnose. Analyser ble utført i Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

Resultater: FOLFIRINOX (5-FU, irinotecan, oxaliplatin og leucovorin) ble gitt til 68% av pasientene som førstelinje palliativ behandling. Disse pasientene hadde bedre Performance Status (PS) og lavere median alder enn pasientene behandlet med gemcitabin monoterapi og Nab-P-Gem (nab-paclitaxel og gemcitabin). Ingen av pasientene som ble behandlet med Nab-P-Gem eller gemcitabin monoterapi ble innlagt med nøytropen feber, mot 22% i FOLFIRINOX-gruppen. I løpet av behandlingen fikk 42% en eller flere tilfeller av tromboemboliske hendelser. Ingen pasienter mottok profylaktisk antikoagulantia. Tid fra diagnose til død var median syv måneder.

Konklusjon: FOLFIRINOX var det mest brukte regimet, og pasientene som ble behandlet med dette var yngre og i bedre allmenntilstand enn pasientene behandlet med Nab-P-Gem og gemcitabin monoterapi. Dette er i tråd med nasjonale retningslinjer. Bruken av Nab-P-Gem var økende etter implementeringen i 2014, og er et godt alternativ til pasienter som ikke kan behandles med FOLFIRINOX. Økt bruk av G-CSF vil kunne redusere andelen febril nøytropeni, en alvorlig og fryktet komplikasjon til kjemoterapi. I løpet av behandlingen hadde 42% fått en eller flere tilfeller av tromboemboliske hendelser. Dette er høyere enn tidligere rapportert i litteraturen, og funnet vil kunne tale for økt bruk av tromboseprofylakse til denne pasientgruppen.

INNHALDSFORTEGNELSE

SAMMENDRAG	2
1. BAKGRUNN	4
1.1 Risikofaktorer	4
1.2 Klinisk presentasjon	4
1.3 Behandling	5
1.3.1 Primært resektabel sykdom	5
1.3.2 Borderline resektabel sykdom	6
1.3.3 Metastatisk og lokalavansert sykdom	6
1.4 Formål og problemstilling	7
2. METODE	8
2.1 Studiedesign	8
2.2 Populasjon	8
2.3 Identifikasjon av pasienter	8
2.4 Dataregistrering	9
2.5 Statistiske analyser	10
3. RESULTATER	11
3.1 Pasientutvalg	11
3.2 Primærstadium	12
3.3 Diagnostikk	13
3.3.1 Ikke-representative prøver	14
3.3.2 Pasienter uten histologisk diagnose	14
3.4 Pasientkarakteristika ved diagnose	15
3.5 Kjemoterapi	18
3.5.1 Neoadjuvant kjemoterapi	18
3.5.2 Palliativ kjemoterapi	19
3.5.3 Førstelinje palliativ kjemoterapi	21
3.5.4 Andrelinje palliativ kjemoterapi	24
3.5.5 Tredjelinje palliativ kjemoterapi	26
3.5.6 Årsaker til avslutning av palliativ kjemoterapi	27
3.6 Oppsummering	29
3.6.1 Tromboembolisme	29
3.6.2 MDT-møter	29
3.6.3 Innleggelse på sykehus	30
3.7 Overlevelse	31
4. DISKUSJON	35
5. KONKLUSJON	39
6. REFERANSER	40

1. BAKGRUNN

Adenokarsinomer i pancreas er den fjerde hyppigste årsaken til cancerdød i USA og Europa, hos både kvinner og menn (1, 2). Mortalitet og insidens er relativt lik. I Norge døde det i 2014 713 personer av sykdommen, og 736 personer ble diagnostisert, hvorav 360 kvinner og 376 menn. Fem års overlevelse ved pancreascancer er 5,5% for hele gruppen og ved metastatisk sykdom kun 2%, noe som illustrerer at dette er en sykdom med dårlig prognose (3).

Pancreascancer kan oppstå i både eksokrint og endokrint vev, men over 95% av svulstene utvikles i eksokrine del av pankreas, og av disse er 95% duktale adenokarsinomer (4).

Bare radikal kirurgi er potensielt kurativt. På diagnosetidspunkt presenteres 80-85% av pasientene med en ikke-resektabel lokalavansert eller metastatisk tilstand (5).

1.1 Risikofaktorer

Årsakene til cancer pancreatis er for det meste ukjent. Tobakksrøyking er en kjent risikofaktor, og røykere har en 75% økt risiko for pancreascancer i løpet av livet sammenlignet med ikke-røykere (6, 7). Et høyt alkoholforbruk (> 60 mL etanol/dag), diabetes mellitus og kronisk pankreatitt er også kjente risikofaktorer (7). Det er påvist en positiv assosiasjon mellom pancreascancer og overvekt, spesielt med høy KMI (kroppsmasseindeks) og sentralisert fettdistribusjon. Dette gjelder særlig for kvinner (8). Kjent pancreascancer i familien vil øke et individs risiko for å utvikle sykdommen, og 10% av pasientene har familieanamnese med cancer pancreatis. Genetikken er ukjent, og de arvelige tilfellene er sjeldne (9).

1.2 Klinisk presentasjon

Tidlige symptomer på pancreascancer skyldes masseeffekt. Rundt 60-70% av svulstene sitter primært i caput pancreatis, 20-25% sitter i corpus og cauda, mens de resterende 10-20% sitter diffust i pancreas. Svulster lokalisert i caput vil ofte kunne oppdages på et tidligere stadium enn i corpus og cauda fordi de kan gi symptomer fra obstruerte galleganger (1).

De fleste med pancreascancer har likevel vage eller ingen symptomer i tidlig stadium, og derfor er de vanskelig å oppdage. Hyppige symptomer er vekttap, abdominale smerter, kvalme og oppkast, ikterus, kløe, rygg smerter, oppblåsthet, dyspepsi, nyoppstått diabetes mellitus, endret avføringsmønster, slapphet og skuldersmerter (10).

1.3 Behandling

Behandlingsmessig kan pancreascancere deles inn i resektable, borderline resektable, lokalavanserte og metastatiske. Dette avgjøres av bildediagnostikk i form av CT abdomen og ultralyd. CT abdomen med kontrast er i dag førstevalg i utredning av pancreascancer fordi det gir mulighet til å avgjøre svulstens utbredelse, affeksjon av kar og metastaseutbredelse, og dermed resektabilitet (11). Ultralyd kan også brukes, men det gir et dårligere bilde av sykdommens utbredelse, i tillegg til at det er avhengig av undersøker (12).

1.3.1 Primært resektabel sykdom

Kirurgisk reseksjon er den eneste potensielle kurative behandling ved adenokarsinomer i pancreas. Mulig resektabilitet vurderes av multidisiplinære team (MDT) og avhenger av tumorlokalisasjon og affeksjon av sentrale kar. Viktige kar er portalvenen, v.mesenterica superior, a.mesenterica superior, truncus coeliacus og a.hepatica (1).

Resektabel svulster skal, avhengig av tumors lokalisasjon, fjernes med pankreatoduodenektomi (Whipples prosedyre), distal pankreatektomi eller total pankreatektomi. Systemisk behandling med adjuvant cytostatika tilbys for å øke overlevelse og muligheten for kurasjon (5, 13).

ESPAC-1-studien viste at pasienter som mottok adjuvant kjemoterapi med fluorouracil (5-FU) og folsyre (Leucovorin) hadde signifikant bedre overlevelse i forhold til de som ikke mottok kjemoterapi (14). CONKO-001-studien viste økt overlevelse med bruk av gemcitabin monoterapi, sammenlignet med de som ikke mottok kjemoterapi (15). Både 5-FU/Leucovorin og gemcitabin kan brukes som adjuvant behandling. I juni 2016 ble resultater fra ESPAC-4 studien presentert, og denne fase 3-studien viste 29% fem års overlevelse med kombinasjonsregimet gemcitabin-kapecitabin. Gemcitabin monoterapi viste til sammenligning kun 16% (16). Dette er foreløpig ikke implementert i nasjonale retningslinjer, hvor gemcitabin monoterapi og 5-FU/leucovorin er anbefalt behandling (17).

1.3.2 Borderline resektabel sykdom

Definisjonen av borderline svulster har vært vanskelig og diskuteres stadig. Det må være lokalisert ikke-metastatisk sykdom, og karaffeksjon vil avgjøre om den vil kunne være mulig resektabel (18). I noen tilfeller vil neoadjuvant behandling med cytostatika eller stråleterapi krympe tumor og redusere risiko for mikrometastaser og tilbakefall (13). Hos pasienter med borderline resektable svulster som har god effekt av neoadjuvant kjemoterapi, vil sannsynligheten for en R0-reseksjon være større (19, 20).

1.3.3 Metastatisk og lokalavansert sykdom

Behandlingen ved avansert lokoregional sykdom og metastatisk sykdom er palliativ, og kjemoterapi er førstevalg (21). Palliativ kjemoterapi kan bidra til bedre smertelindring, økt livskvalitet og forlenget levetid (22).

Gemcitabin monoterapi har siden 1997 vært førstevalg etter en sammenligning av gemcitabin og Fluorouracil (5-FU) som viste median overlevelse i gemcitabin-gruppen på fem måneder, mot fire måneder i 5-FU-gruppen (23).

I 2011 ble det publisert en fase 3-studie som sammenlignet FOLFIRINOX, bestående av 5-FU, irinotecan, oxaliplatin og leucovorin, med gemcitabin monoterapi.

Trekombinasjonsregimet viste bedre respons, progresjonsfri overlevelse og generell overlevelse hos pasienter med metastatisk sykdom (24). Det var streng seleksjon av pasienter til denne studien, kun pasienter < 75 år, i god allmenntilstand (PS 0-1) og lav bilirubin ble inkludert. FOLFIRINOX viste å være assosiert med økt risiko for alvorlige bivirkninger som febril nøytropeni, sensorisk nevropati og gastrointestinal toksisitet. Derfor er dette regimet kun anbefalt til pasienter under 75 år, i god allmenntilstand og uten signifikant risiko for cholestase eller cholangitt (25).

En annen fase 3-studie fra 2013 viste at gemcitabin kombinert med nanopartikkel albumin-bundet paklitaxel (nab-paclitaxel)/(Nab-P-Gem) er bedre enn gemcitabin monoterapi når man ser på respons, progresjonsfri overlevelse og generell overlevelse hos pasienter med metastatisk sykdom. Ved 1 år var 35% fremdeles i live, sammenlignet med 22% blant pasienter behandlet med gemcitabin monoterapi (26). I denne studien ble pasienter over 75 år og med dårligere allmenntilstand inkludert, og resultatet viser at Nab-P-Gem er egnet til bruk på en større gruppe pasienter enn FOLFIRINOX.

Ved progresjon på førstelinjebehandling, finnes det ingen standard regimer som anbefales som andrelinjebehandling. Likevel kan andrelinjebehandling med kjemoterapi ha effekt hos pasienter i god allmenntilstand, og bør derfor vurderes (27).

1.4 Formål og problemstilling

Pancreascancer er i stor grad en letal tilstand da majoriteten av pasientene er i palliativ setting på diagnosetidspunkt. De senere år har det kommet nye kjemoterapiregimer som gir håp om forlenget overlevelse og bedret livskvalitet for pasienter i palliativ setting. Formålet med denne studien er å kartlegge pasienter som får kjemoterapi som behandling for lokalavansert og metastatisk pancreascancer og undersøke om pasientpopulasjonen samsvarer med litteratur fra kliniske studier, og om behandling er gitt i samsvar med nasjonale retningslinjer. Studien er en del av Regional Pancreascancerstudie.

2. METODE

2.1 Studiedesign

Studien er en delstudie under Regional Pancreascancerstudie, en populasjonsbasert kvalitetsstudie med retrospektiv gjennomgang av pasienter med lokalavansert, ikke-resektabel og metastatisk pancreascancer i Helse Midt-Norge og Helse Vest i perioden 2012-2015 med fokus på behandlingsvalg, behandlingsrespons, overlevelse og toksisitet. I denne delstudien har vi inkludert pasienter med lokalavansert og metastatisk cancer pancreatis behandlet ved St. Olavs Hospital (Trondheim og Orkdal). Studien er vurdert av Regional Etisk Komité (REK) i Midt-Norge.

2.2 Populasjon

Inklusjonskriteriene var pasienter som startet cytostatikabehandling i perioden 01.01.2012 – 31.12.2015 enten for nydiagnostisert lokalavansert eller metastatisk adenokarsinom i pancreas, eller for residiv av tidligere pancreascancer er inkludert. Pasienter med annen histologi enn adenokarsinom samt acinærcelekarsinomer er ekskludert. Pasienter som startet opp behandling ved St. Olavs Hospital, men som ble fulgt opp på andre sykehus er også ekskludert.

2.3 Identifikasjon av pasienter

Pasientene ble identifisert gjennom Cytodose, et dataprogram som brukes til dosering under kjemoterapibehandling, men som også gir oversikt over pasientenes kurhistorikk. Pasienter med ICD-10-diagnose *C25 Ondartet svulst i bukspyttkjertel* er inkludert. Annen relevant informasjon ble funnet i pasientenes elektroniske journaler (EPJ, Doculive) og registrert i en Case Report Form (CRF). Pasienter som var registrert i live per 15.11.2016 i journalen ble sjekket i Folkeregisteret.

2.4 Dataregistrering

Data ble registrert i en elektronisk CRF, som vi utarbeidet i ulike moduler. Utarbeidelsen ble gjort med hjelp fra veileder, biveiledere og Enhet for anvendt klinisk forskning (AKF) ved NTNU. En CRF er et elektronisk spørreskjema. Spørsmålene er utarbeidet med tanke på hvordan resultatene skulle brukes. Spørsmålene ble fordelt i ulike, tematiske moduler. CRFen vi lagde, er laget med tanke på hovedstudien, og inneholder dermed også spørsmål som ikke er relevante for vår studie.

I ID-modulen ble fødselsår og kjønn registrert.

Baseline regnes som diagnosetidspunkt. Diagnose settes primært ved histologisvar, men i de tilfeller det ikke er mulig, settes diagnosen basert på bildediagnostikk. Under baseline registrerte vi PS, høyde, vekt, vekttap, nylig tromboembolisk hendelse, komorbiditet, diagnosemodaliteter og dato for disse, primærtumors lokalisasjon og sykdomsstatus, lokalisasjoner av metastaser ved metastatisk sykdom, eventuell MDT-drøfting og om det var gjort på lokalsykehus eller universitetssykehus. Ved palliativ setting ble det registrert om palliativ kjemoterapi skulle gis og eventuell årsak til at det ikke ble gitt. Av laboratorieprøver ble Hb, leukocytter, trombocytter, CEA, CA19-9, albumin, CRP og LD registrert. Dersom aktuelle diagnose var residiv etter operasjon av pancreascancer, ble operasjonsdato, histologisk diagnose, kjemoterapi og eventuelle tidligere avlastende/palliative kirurgiske inngrep registrert.

Deretter var det én modul per behandlingsmodalitet.

Ved kjemoterapi ble hensikt, linje, regime og dato for første og siste kur registrert. Videre ble antall kurer, PS og laboratorieprøver ved oppstart av aktuell behandling registrert. Ved behandlingspause ble årsak, antall kurer før og etter pause og sykdomsstatus ved pausestart og beste respons etter reintroduksjon av behandling registrert. Sykdomsstatus ble vurdert ut fra Response Evaluation Criteria in Solid Tumours-kriteriene (RECIST). Ved bivirkninger ble kurutsettelse, dosereduksjoner, årsak og innleggelse ved nøytropen feber registrert. De laveste verdiene av trombocytter, granulocytter, CEA og CA19-9 fra behandlingsstart til 3 uker etter behandlingsavslutning ble registrert, i tillegg til bruk av granulocyt kolonistimulerende faktor (G-CSF) og behandling med antikoagulantia. Til sist ble årsak til

behandlingsavslutning og respons registrert. Ved neoadjuvant og palliativ ble beste radiologiske respons jfr RECIST-kriteriene registrert, ved adjuvant behandling registrerte vi hvorvidt residiv var påvist ved endt regime.

Under kirurgimodulen ble dato, hensikt og indikasjon for kirurgi registrert. Indikasjoner var reseksjon av primærtumor eller residiv eller palliative/avlastende inngrep som gallegangsstent, stenting eller avlastende kirurgi ved malign tarmobstruksjon, innleggelse av JJ-stent, ascitestapping eller pleuratapping. Var indikasjonen reseksjon av primærtumor eller residiv ble type kirurgi og reseksjonsvurdering (R0-R2) registrert.

Ved radioterapi ble siktemål registrert, om det var lokal kontroll eller kun symptomlindring. Ved sistnevnte ble også indikasjon registrert. Videre ble bruk av samtidig cytostatika, bestrålt organ, antall planlagte og gjennomførte fraksjoner, total stråledose og dato for første og siste fraksjon registrert.

Til sist hadde vi en oppsummeringsmodul hvor histologisk diagnose, MDT-drøftinger gjort etter diagnosetidspunkt, tromboemboliske hendelser under sykdomsforløp, antall innleggelser og liggedøgn ble registrert. Til slutt ble det registrert om pasienten var død og eventuell dødsårsak, eller aktuell status hvis pasienten var i live.

2.5 Statistiske analyser

Formålet med denne studien var å beskrive sykdomsforløp og behandlingseffekter i henhold til sykdomsstadium og andre kliniske faktorer. Det meste av statistikken var basert på enkle opptellinger eller presentasjon av gjennomsnitt, median og andeler. Kliniske- og biokjemiske variabler ble gruppert i henhold til standard rutine i kliniske studier. Overlevelse ble beregnet som tidsintervallet fra påvist diagnose (i avansert stadium) til død eller sensurering dersom pasienten fortsatt var i live per 15. november 2016. Kaplan-Meier kurver ble brukt for å sammenligne overlevelse i henhold til ulike faktorer. Alle analyser ble gjennomført i Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics versjon 24.

3. RESULTATER

3.1 Pasientutvalg

90 pasienter ble identifisert via Cytodose. Ved diagnosetidspunkt hadde 13 av disse pasientene primært resektabel sykdom, hvorav fem senere fikk behandling med palliativ kjemoterapi. Ettersom dataene fra disse fem pasientene ble innhentet f.o.m deres første cancerdiagnose, altså da de var resektable, hadde vi ikke korrekt data fra deres residivdiagnose. De er derfor ikke med i videre analyser i denne oppgaven, til tross for at de mottok palliativ kjemoterapi i tidsperioden vi observerte.

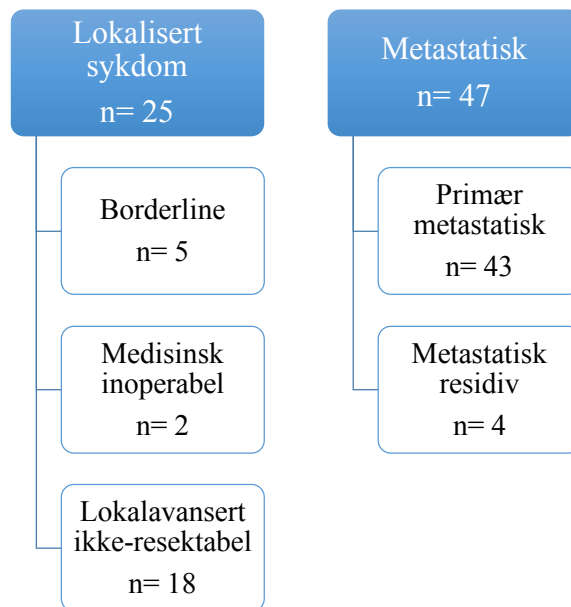
Histologisk diagnose var verifisert hos 56 pasienter, hvorav 51 hadde adenokarsinom. Fem pasienter hadde verifisert annen histologisk diagnose; to hadde acinærcelekkarsinom, to hadde mucinøst karsinom og én hadde udifferensiert karsinom. Dette er sjeldne histologiske diagnoser, hvor prognosen og effekt av behandling skiller seg fra den store sykdomsgruppen med adenokarsinomer. Disse fem pasientene ble derfor ekskludert fra videre analyser i vår studie. 21 pasienter fikk aldri verifisert diagnosen histologisk, men diagnosen ble vurdert som klinisk sikker, og de ble behandlet som adenokarsinomer utgående fra pancreas.

Etter å ha ekskludert de 13 pasientene som hadde resektabel tumor ved inklusjon i studien og de fem pasientene med verifisert annen histologisk diagnose enn adenokarsinom, sto 72 pasienter igjen som basis for våre videre analyser. Disse pasientene hadde enten histologisk verifisert adenokarsinom eller ble klinisk vurdert og behandlet som adenokarsinom. De presenterte seg med avansert sykdom eller var medisinsk inoperable, og alle mottok kjemoterapi.

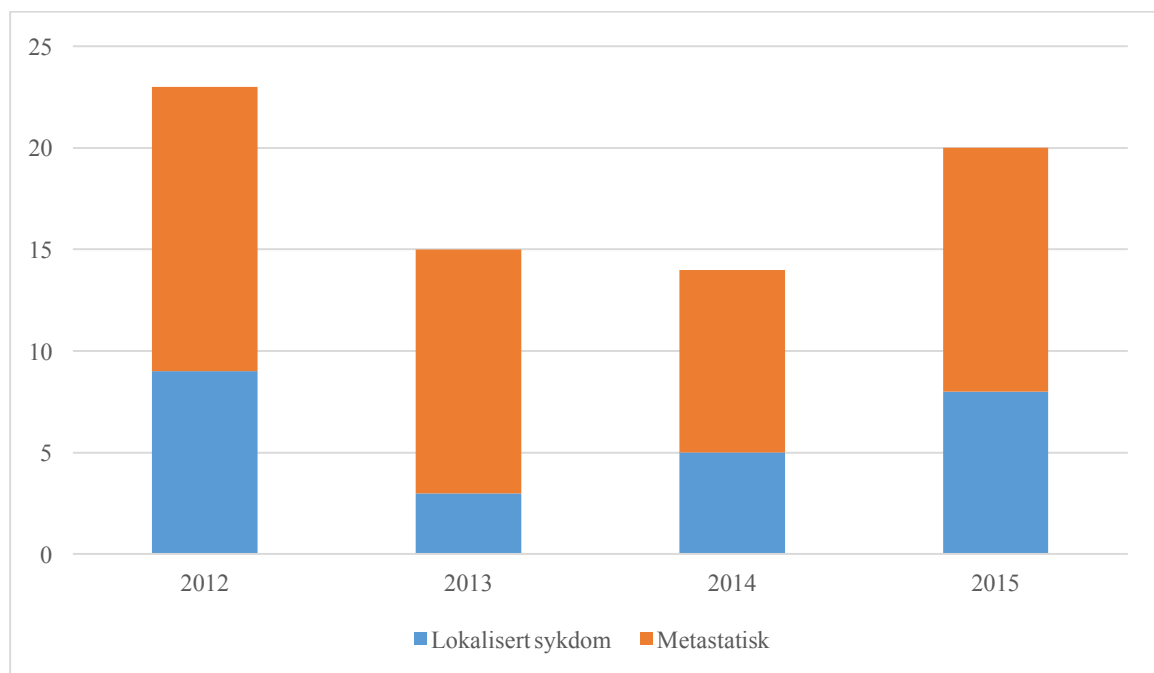
3.2 Primærstadium

Ved diagnositidspunktet hadde 25 pasienter (35%) lokalisert sykdom og 47 pasienter (65%) metastatisk sykdom (Figur 1).

Figur 1: Antall pasienter i gruppene ”lokalisert sykdom” og ”metastatisk sykdom”



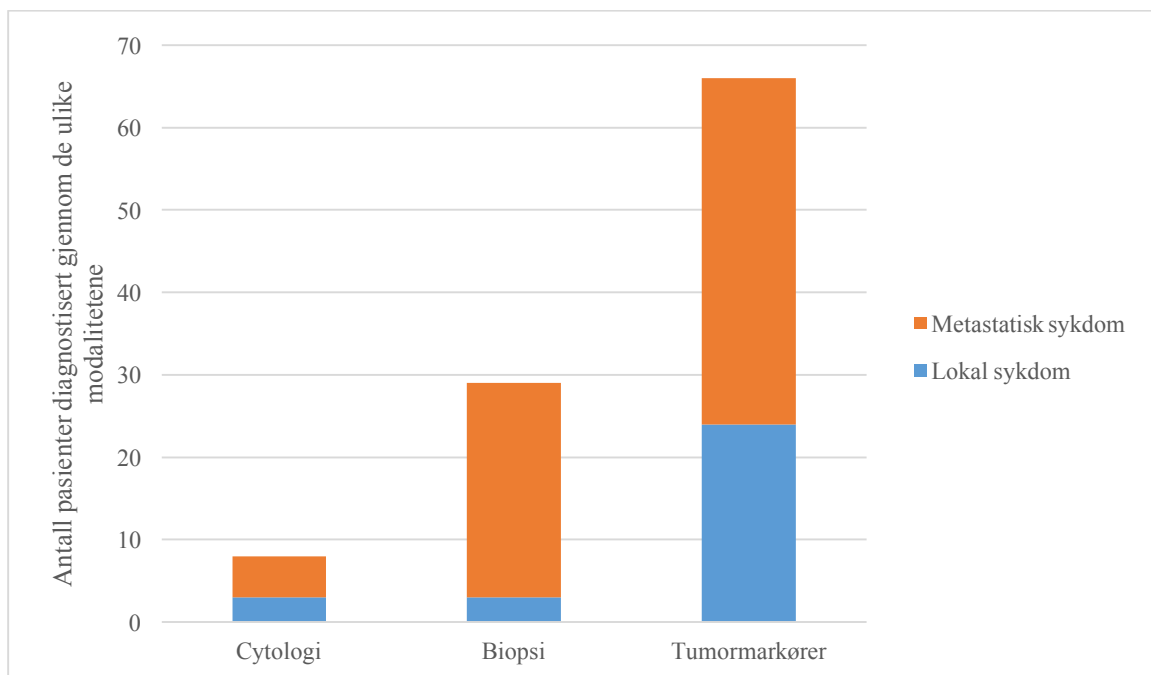
Figur 2: Antall pasienter diagnostisert med lokalisert sykdom og metastatisk sykdom fordelt på år fra 2012-2015



3.3 Diagnostikk

Hos alle pasientene ble diagnosen understøttet av bildediagnostikk, men kun 36 (50%) fikk diagnosen histologisk/cytologisk verifisert før oppstart behandling (7 ved hjelp av cytologisk prøve, 28 gjennom biopsi, 1 med begge). Median tid fra første bildediagnostikk som viste tumor til histologisk/cytologisk prøvetaking var 10 (1-72) dager. Blant pasienter med lokalisert sykdom hadde kun 6 av 25 (24%) histologisk/cytologisk verifisert diagnose ved baseline, mens andelen blant metastatiske var 30 av 47 (64%). Dette gjenspeiler nok det faktum at svulster i pancreas ofte kan være vanskelig tilgjengelig for perkutan biopsi, mens f.eks. en levermetastase oftere vil være teknisk lettere tilgjengelig for biopsi. Ytterligere 15 pasienter fikk diagnosen histologisk bekreftet på et senere tidspunkt, hvorav 8 som ble senere resesert. Dermed fikk totalt 51 av 72 pasienter (71%) histologisk eller cytologisk bekreftet adenokarsinom.

Figur 3: Diagnosemodaliteter fordelt på lokalisert sykdom og metastatisk sykdom



3.3.1 Ikke-representative prøver

Hos 10 pasienter ble det forsøkt å ta biopsi (7) eller cytologi (3) ved diagnosetidspunktet, men der prøven viste seg å ikke være representativ. Av de syv førstnevnte, fikk tre pasienter bekreftet adenokarsinom i gjentatt biopsi. En pasient fikk histologisk verifisert diagnose på et senere tidspunkt. Altså fikk tre av disse syv pasientene aldri diagnosen histologisk bekreftet. Ingen av de tre som hadde ikke-representativ cytologisk prøve ved diagnosetidspunktet fikk verifisert diagnose histologisk på et senere tidspunkt.

3.3.2 Pasienter uten histologisk diagnose

Før oppstart av kjemoterapi var det 36 pasienter som ikke hadde fått verifisert diagnosen histologisk eller cytologisk. Det var forsøkt biopsi hos fire pasienter og cytologisk prøve hos tre pasienter, men prøvene var ikke-representative. To av de 36 pasientene uten histologisk diagnose manglet positive tumormarkører for å understøtte diagnosen, en fordi dette ikke ble tatt ved diagnosetidspunktet og en fordi markørene var innenfor normalområdet ($CEA \leq 5,0 \mu\text{g/L}$, $CA19-9 \leq 27 \text{ U/mL}$). Selv om disse to pasientene kun hadde billeddiagnostikk for å understøtte diagnosen, ble begge behandlet som pancreascancer da billedmessige kriterier var entydige.

3.4 Pasientkarakteristika ved diagnose

Av de 72 pasientene inkludert i videre analyser, var 40 (56%) menn, og 32 (44%) kvinner. Median alder ved diagnosetidspunktet for hele populasjonen var 68 (52-86) år.

Tabell 1: Demografiske data ved diagnosetidspunktet, alle pasienter (n= 72)

	Lokalisert sykdom		Metastatisk sykdom	
	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)
Alder (median (range))	66	(55-82)	68	(52-86)
Kvinner	11	(44%)	21	(45%)
Menn	14	(56%)	26	(55%)
Performance Status				
0	8	(32%)	15	(32%)
1	14	(56%)	28	(60%)
2	3	(12%)	4	(8%)
Tromboembolisme før diagnose	2	(8%)	9	(19%)
Komorbiditet				
Hypertensjon**	5	(20%)	20	(43%)
Kardiovaskulær sykdom	1	(4%)	4	(8%)
Cerebrovaskulær sykdom	1	(4%)	2	(4%)
Diabetes mellitus**	6	(24%)	12	(26%)
Tumorlokalisasjon***				
Caput	19	(76%)	20	(43%)
Corpus	7	(28%)	14	(30%)
Cauda	1	(4%)	20	(43%)

** Medikamentelt behandlet

*** Hos 9 av pasientene ble det rapportert at primærtumor var utbredt over flere segmenter av pancreas

Vekttap frem til diagnosetidspunktet var ganske likt for de to gruppene: 7% (0-21%) for pasienter med lokalisert sykdom, og 8% (0-27%) for de med metastatisk sykdom.

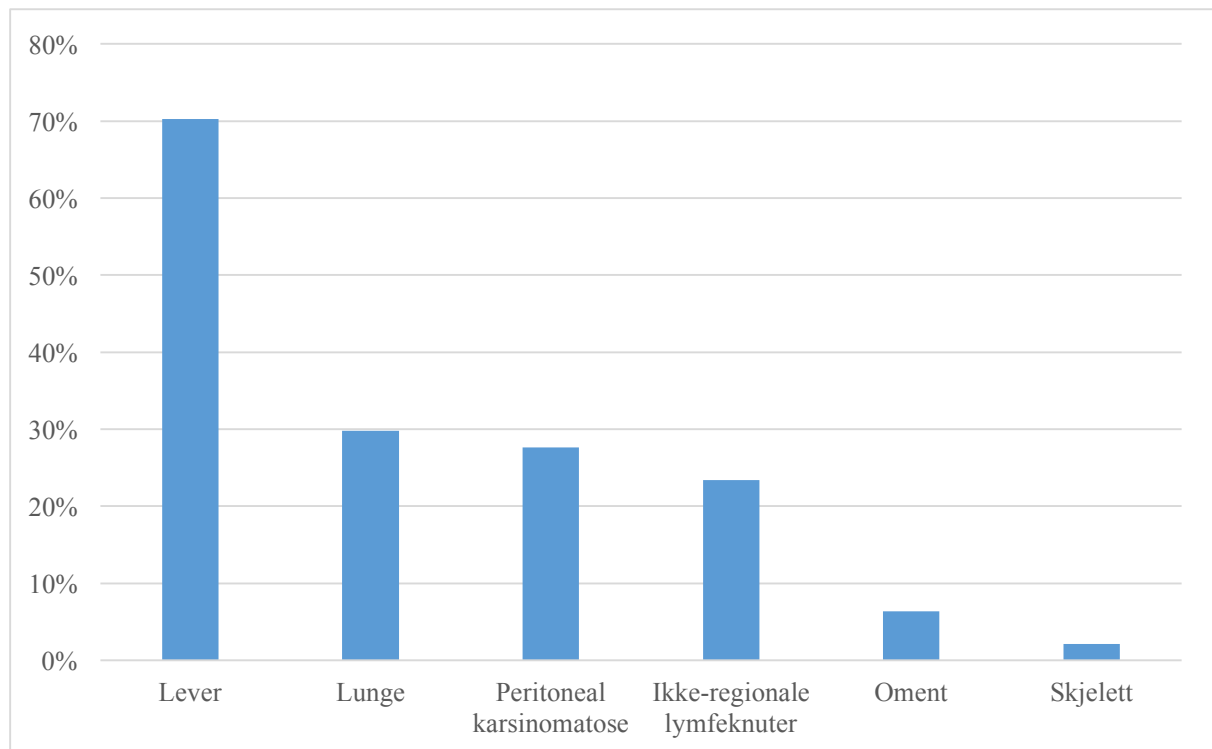
Det ble observert en forskjell i verdiene for tumormarkørene CEA og CA19-9 ved diagnose hos de to gruppene. Median verdi for CEA var 7 (1,5-33,6) µg/L ved lokalisert sykdom og 23,5 (1,7-1 393,0) µg/L ved metastatisk sykdom, mens median verdi for CA19-9 var 336 (1-4 494) U/mL ved lokalisert sykdom og 1602 (2-638 360) U/mL ved metastatisk sykdom.

Av de 11 pasientene som fikk påvist tromboembolisme rundt diagnosetidspunktet, hadde 18% lokalisert sykdom og 82% metastatisk sykdom. Hos disse 11 pasientene lå median verdi for CEA og for CA19-9 på henholdsvis 122,6 µg/L og 20 877 U/mL ved diagnose, mot 11,0 µg/L og 1 141 U/mL hos de som ikke hadde påvist tromboembolisme rundt diagnosetidspunktet.

Tabell 2: Verdi for tumormarkører blant pasienter med og uten påvist tromboembolismer ved diagnose, etter sykdomsstadium

		CEA (median (min-max))	CA19-9 (median-min-max))
Påvist tromboembolisme ved diagnose	Lokalisert sykdom n= 2	2,6 (1,5-3,6)	436 (56-815)
	Metastatisk sykdom n= 9	177,9 (2,8-1 393,0)	38542 (993-638 360)
Ikke påvist tromboembolisme ved diagnose	Lokalisert sykdom n= 23	10,8 (4,0-33,6)	336 (1-4 494)
	Metastatisk sykdom n= 38	10,7 (1,7-844,9)	1292 (2-526 440)

Figur 4: Prosentvis utbredelse av metastaser hos pasientene med metastatisk sykdom (n= 47)



Vi ser at lever er det organ som pancreascancer desidert hyppigst metastaserer til, mens skjelettmetastaser er nokså sjeldent ved denne diagnosen.

3.5 Kjemoterapi

Av de 72 pasientene som fikk kjemoterapi, fikk 7 pasienter (10%) neoadjuvant (kjemoterapi før eventuell kirurgi) og 65 pasienter (90%) palliativ kjemoterapi.

3.5.1 Neoadjuvant kjemoterapi

Syv av pasientene fikk neoadjuvant kjemoterapi. Fem hadde primært en borderline resektabel diagnose, to hadde lokalavansert sykdom. Alle disse ble vurdert på multidisiplinære team (MDT)-møter ved diagnosetidspunktet.

Median alder var 71 år, varierende fra 58-74 år. Alle pasientene hadde PS 0-1. Seks pasienter fikk granulocytstimulerende faktor (G-CSF) under kjemoterapi.

Fem av pasientene ble primært behandlet med FOLFIRINOX neoadjuvant. En av disse progredierte på dette og fikk en ny neoadjuvant linje med gemcitabin monoterapi. To av pasientene ble primært behandlet med gemcitabin monoterapi neoadjuvant.

Kun én pasient ble ikke kurativt resesert. Vedkommende progredierte på neoadjuvant gemcitabin monoterapi og døde syv måneder etter at diagnosen var stilt.

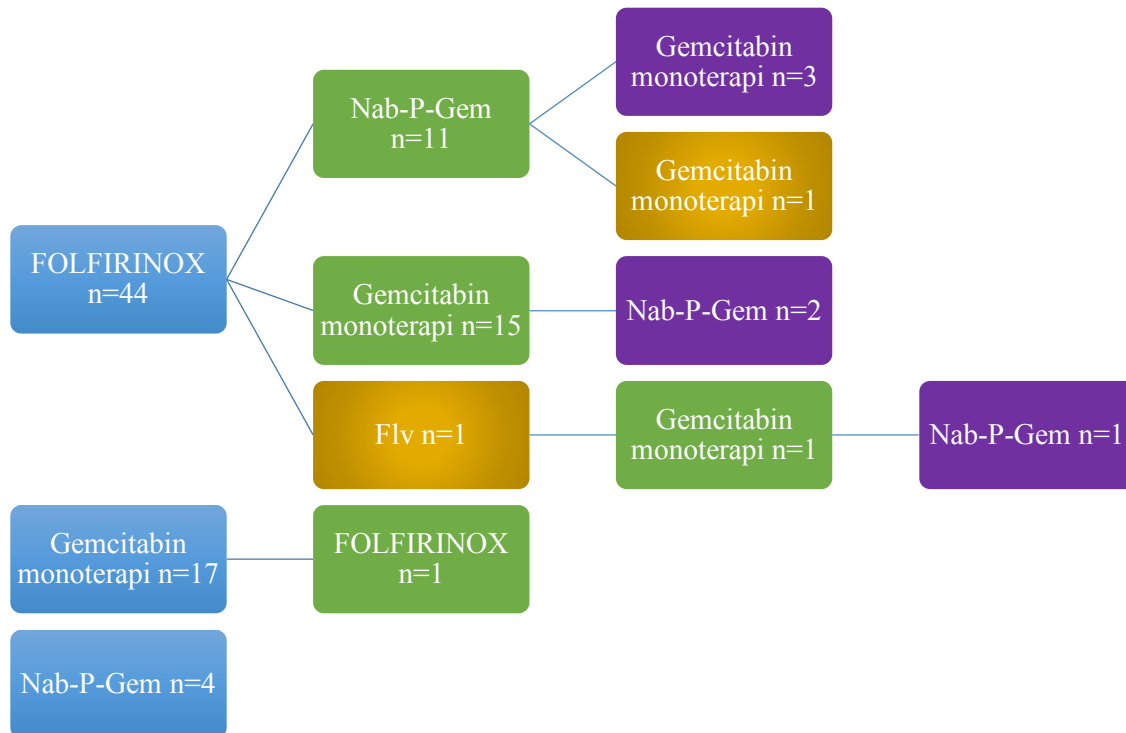
Av de seks pasientene som ble kurativt resesert etter neoadjuvant behandling, var det kun én pasient som ikke fikk adjuvant kjemoterapi etter kirurgi, og denne pasienten døde knapt to måneder postoperativt. Dette var den eldste pasienten i gruppen (74 år).

Blant de fem pasientene som mottok adjuvant behandling fikk fire tilbakefall, én allerede under den adjuvante behandlingen. Denne pasienten fikk ikke palliativ kjemoterapi og døde syv måneder postoperativt. De resterende tre pasientene som fikk residiv på et senere tidspunkt, fikk alle palliativ kjemoterapi; én var fortsatt under palliativ behandling ti måneder postoperativt, og to var døde, henholdsvis 15 og 27 måneder postoperativt. Alle disse tre fikk Nab-P-Gem som palliativ behandling. To var behandlet med FOLFIRINOX neoadjuvant og én pasient var behandlet med både FOLFIRINOX og gemcitabin monoterapi i neoadjuvant setting.

Den siste pasienten var i live og fremdeles residivfri, ni måneder postoperativt.

3.5.2 Palliativ kjemoterapi

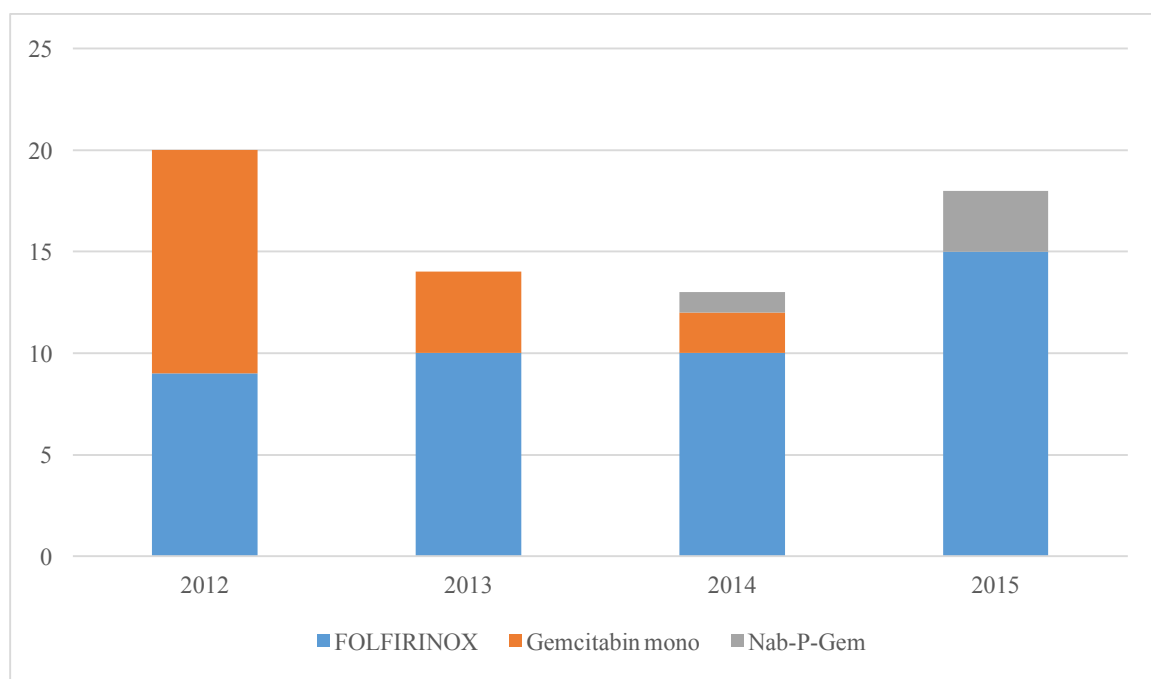
Figur 5: Palliativ kjemoterapi gitt i 1. (blå), 2. (grønn) og 3. (lilla) linje



Figur 5 viser de ulike forløpene for palliativ kjemoterapi som pasientene fulgte. De som er merket i gul, er adjuvante kurer, og vil ikke bli regnet med i videre analyser av palliativ kjemoterapi. Av de 65 pasientene som startet opp med førstelinje palliativ kjemoterapi i perioden 2012-2015 fikk 28 pasienter to linjer palliativ kjemoterapi. Videre fikk seks pasienter tre linjer palliativ kjemoterapi. Ingen fikk fire linjer. En pasient startet opp med FOLFIRINOX i palliativ hensikt, men fikk så god respons at han ble kurativt resesert. Deretter fikk han FLv i adjuvant hensikt (markert i gult). Ved residiv ble det startet palliativ behandling på nytt, først med gemcitabin monoterapi og deretter Nab-P-Gem. Denne pasienten fikk således tre linjer palliativ kjemoterapi og ikke fire som figuren kan indikere.

I 2012 var gemcitabin monoterapi fortsatt mest brukt som førstelinjes behandling (Figur 6). Andelen som fikk FOLFIRINOX var imidlertid økende frem til 2015, og totalt i perioden mottok 44 pasienter (61%) dette som førstelinjes behandling. Stadig færre pasienter mottok gemcitabin monoterapi, mens kombinasjonen Nab-Paclitaxel og gemcitabin (Nab-P-Gem) ble tatt i bruk etter implementeringen i 2014.

Figur 6: Regimer gitt som førstelinje palliativ kjemoterapi fordelt på årstall for oppstart (2012-2015)



3.5.3 Førstelinje palliativ kjemoterapi

Tabell 3: Pasientkarakteristika ved behandlingsstart av førstelinje palliativ kjemoterapi etter regime

	FOLFIRINOX		Gemcitabin monoterapi		Nab-P-Gem	
	n= 44		n= 17		n= 4	
	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)
Alder (median (range))	67	(54-76)	71	(52-86)	71	(60-77)
Andel >75 år	2	(5%)	5	(29%)	2	(50%)
Kvinner	20	(45%)	7	(41%)	2	(50%)
Menn	24	(55%)	10	(59%)	2	(50%)
Performance Status						
0	13	(30%)	1	(6%)	0	
1	28	(63%)	9	(53%)	3	(75%)
2	2	(5%)	6	(35%)	1	(25%)
3	1	(2%)	0		0	
Ukjent	0		1	(6%)	0	
Komorbiditet:						
Hypertensjon*	15	(34%)	6	(35%)	3	(75%)
Kardiovaskulær sykdom	2	(5%)	2	(12%)	1	(25%)
Cerebrovaskulær sykdom	2	(5%)	0		1	(25%)
Diabetes mellitus*	12	(27%)	2	(12%)	2	(50%)
Sykdomsutbredelse						
Lokalisert sykdom	11	(25%)	4	(24%)	3	(75%)
Metastatisk sykdom	33	(75%)	13	(76%)	1	(25%)

* Medikamentelt behandlet

Av pasientene som fikk FOLFIRINOX, var 93% i PS 0-1. Av pasienter som fikk gemcitabin monoterapi, var kun 59% av pasientene i PS 0-1.

Pasientene behandlet med FOLFIRINOX hadde et mediant vekttap på 6% (0-22%), blant de som fikk gemcitabin monoterapi var det på 8% (0-27%) og også hos de som fikk Nab-P-Gem var det på 8% (4-17%).

Av de 11 pasientene som fikk påvist tromboembolisme før oppstart av førstelinje palliativ kjemoterapi, fikk 6 (55%) pasienter FOLFIRINOX og 5 (45%) pasienter gemcitabin monoterapi som førstelinjebehandling. Det kan se ut som en relativt større andel av pasientene med tromboembolisme fikk gemcitabin monoterapi som førstelinje.

Populasjonen som mottok gemcitabin monoterapi hadde noe høyere verdier av tumormarkørene CEA og CA19-9 ved diagnose enn de som fikk de to andre regimene. Gruppen som mottok gemcitabin monoterapi hadde en median på henholdsvis 33,1 µg/L og 3 582 U/mL, mot 10,7 µg/L og 1 018 U/mL hos FOLFIRINOX-gruppen og 5,6 µg/L og 398 U/mL hos de som fikk Nab-P-Gem. Dette kan indikere at populasjonen som fikk gemcitabin monoterapi i førstelinje hadde noe mer avansert sykdom enn de to andre gruppene.

Tabell 4: Bivirkninger blant pasientene etter regime gitt som førstelinje palliativ kjemoterapi

	FOLFIRINOX		Gemcitabin monoterapi		Nab-P-Gem	
	n= 44		n= 17		n= 4	
	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)
Antall kurer (median (range))	4	(1-17)	5	(1-34)	4	(1-7)
Behandlingspause pga toksisitet	3	(7%)	1	(6%)	0	
Kurutsettelse pga toksisitet	22	(50%)	9	(53%)	2	(50%)
Dosereduksjon	24	(55%)	8	(47%)	2	(50%)
Nøytropen feber	4	(9%)	0		0	
Hematologisk toksisitet grad 3-4*:						
Trombocytter ≤ 50	3	(7%)	4	(24%)	1	(25%)
Granulocytter ≤ 1,00	29	(66%)	6	(35%)	1	(25%)
G-CSF**	12	(27%)	0		0	

* Observert fra oppstart av behandling t.o.m 3 uker etter behandlingsavslutning

** Pasienter som under behandling mottok granulocytst kolonistimulerende faktor (Neulasta)

Tabell 5: Respons hos pasientene etter regime gitt som førstelinje palliativ kjemoterapi

	FOLFIRINOX		Gemcitabin monoterapi		Nab-P-Gem	
	n= 44		n= 17		n= 4	
	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)
RECIST*						
CR	1	(2%)	0		0	
PR	10	(23%)	4	(24%)	0	
SD	14	(32%)	6	(35%)	1	(25%)
PD	11	(25%)	2	(12%)	1	(25%)
Ukjent	8	(18%)	5	(29%)	2	(50%)
Behandlingsavslutning pga sykdomsprogresjon	26	(59%)	8	(47%)	2	(50%)
Varighet til progresjon i uker (median (range))	7	(1-53)	5	(1-59)	11	(10-11)
Median reduksjon i CEA i prosent	6%		32%		33%	
Median reduksjon i CA19-9 i prosent	38%		72%		41%	

* Beste observerte radiologiske respons jfr. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors-kriteriene (RECIST). CR = Complete Response, PR = Partial Response, SD = Stable Disease, PD = Progressive Disease

Blant pasientene som fikk FOLFIRINOX i førstelinje, var det åtte som fikk pause under behandlingen. Etter at disse startet opp med behandlingen igjen, var den beste responsen stabil sykdom hos to og sykdomsprogresjon hos fem. En pasient ble ikke vurdert radiologisk etter reintroduksjon av behandlingen.

Tre av pasientene som fikk gemcitabin monoterapi i førstelinje hadde pause under behandlingen. Etter reintroduksjon av behandlingen, var beste målte radiologiske effekt, etter RECIST-kriteriene, partiell respons hos én, stabil sykdom hos én og progresjon hos én.

Ingen av pasientene som mottok Nab-P-Gem i førstelinje hadde behandlingspause.

3.5.4 Andrelinje palliativ kjemoterapi

Tabell 6: Alder og Performance Status ved oppstart av andrelinje palliativ kjemoterapi, etter regime

	FOLFIRINOX		Gemcitabin monoterapi		Nab-P-Gem	
	n= 1		n= 16		n= 11	
	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)
Alder (median (range))	60		66	(55-77)	69	(54-74)
Performance Status						
0			1	(6%)	2	(18%)
1	1	(100%)	9	(56%)	8	(73%)
2			3	(19%)	1	(9%)
3			3	(19%)		

Tabell 7: Bivirkninger blant pasientene etter regime gitt som andrelinje palliativ kjemoterapi

	FOLFIRINOX		Gemcitabin monoterapi		Nab-P-Gem	
	n= 1		n= 16		n= 11	
	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)
Antall kurer (median (range))	1		7	(1-13)	5	(1-19)
Behandlingspause pga toksisitet	0		0		0	
Kurutsettelse pga toksisitet	0		10	(63%)	7	(64%)
Dosereduksjon	0		8	(50%)	6	(55%)
Nøytropen feber	1	(100%)	0		0	
Hematologisk toksisitet grad 3-4*:						
Trombocytter \leq 50	0		0		3	(27%)
Granulocytter \leq 1,00	1	(100%)	5	(31%)	4	(36%)
G-CSF**	0		3	(19%)	0	

* Observert fra oppstart av behandling t.o.m 3 uker etter behandlingsavslutning

** Pasienter som under behandling mottok granulocytt kolonistimulerende faktor (Neulasta)

Tabell 8: Respons hos pasientene etter regime gitt som andrelinje palliativ kjemoterapi

	FOLFIRINOX		Gemcitabin monoterapi		Nab-P-Gem	
	n= 1		n= 16		n= 11	
	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)	Antall	(prosent)
RECIST*						
PR	0		1	(6%)	1	(9%)
SD	1	(100%)	7	(44%)	6	(55%)
PD	0		6	(38%)	2	(18%)
Ukjent	0		2	(13%)	2	(18%)
Behandlingsavslutning pga sykdomsprogresjon	0		12	(75%)	6	(55%)
Varighet til progresjon i uker (median (range))			12	(1-18)	4	(2-47)
Median reduksjon i CEA i prosent	0%		-7%		0%	
Median reduksjon i CA19-9 i prosent	0%		10%		85%	

* Beste observerte radiologiske respons jfr. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors-kriteriene (RECIST). CR = Complete Response, PR = Partial Response, SD = Stable Disease, PD = Progressive Disease

3.5.5 Tredjelinje palliativ kjemoterapi

Kun seks pasienter mottok tredjelinje palliativ behandling, tre fikk gemcitabin monoterapi, tre fikk Nab-P-Gem. Blant de som fikk gemcitabin monoterapi var median alder 74 (61-74) år, to hadde PS 1 og én hadde PS 2. Median alder i Nab-P-Gem-gruppen var 69 (67-77) år, alle hadde PS 1 ved oppstart av behandlingen.

Median antall kurer var 3 (1-12) hos pasientene i gemcitabin monoterapi-gruppen, og 8 (1-8) hos pasientene i Nab-P-Gem-gruppen.

I begge gruppene var det to pasienter som måtte utsette kurer pga bivirkninger og én pasient som måtte redusere dosen av behandlingen. Ingen av pasientene tok behandlingspause pga bivirkninger av kjemoterapien.

Ingen av pasientene som mottok gemcitabin monoterapi fikk 3-4 grads hematologisk toksisitet i form av trombocytopeni (≤ 50), mot én pasient i Nab-P-Gem-gruppen.

I begge gruppene hadde én pasient i 3-4 grads nøytropeni ($\leq 1,00$).

Ingen mottok G-CSF og ingen ble lagt inn på sykehus med nøytropen feber.

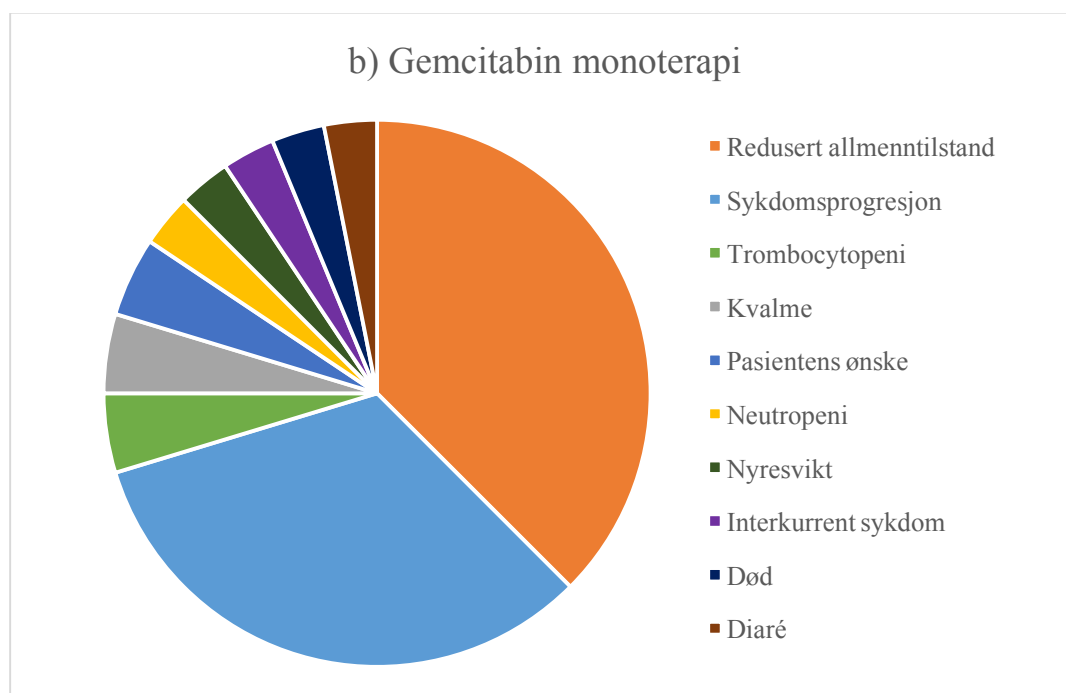
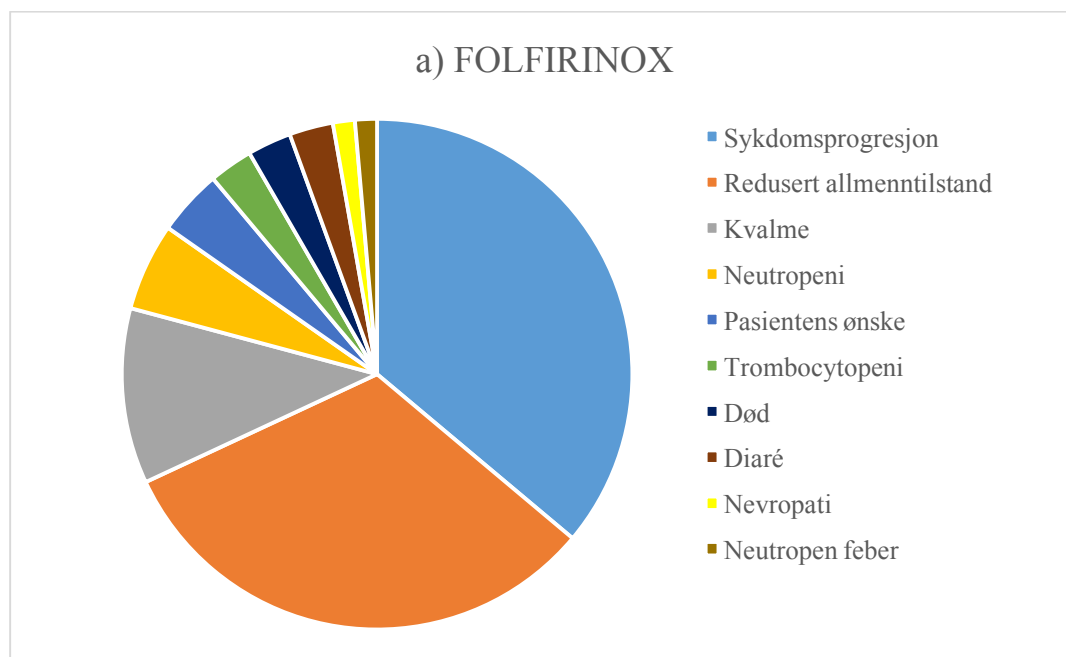
Beste observerte radiologiske respons (jfr RECIST) var progresjon hos to pasienter og ukjent hos én i gemcitabin monoterapi-gruppen. Hos pasientene som mottok Nab-P-Gem hadde én partiell respons og én progresjon som beste observerte radiologiske respons, hos én var den ukjent. Alle pasientene som mottok Nab-P-Gem avsluttet behandling pga sykdomsprogresjon, mot én av pasientene som fikk gemcitabin monoterapi.

Beste målte differanse i verdien av CA19-9 (fra oppstart av behandling t.o.m tre uker etter behandling) ble målt hos kun én pasient i gemcitabin monoterapi-gruppen; verdien gikk opp 364%. CEA ble ikke målt. Også i Nab-P-Gem-gruppen ble disse verdiene målt hos kun én pasient; beste reduksjon i CEA var 22%, og CA19-9 gikk opp 139%.

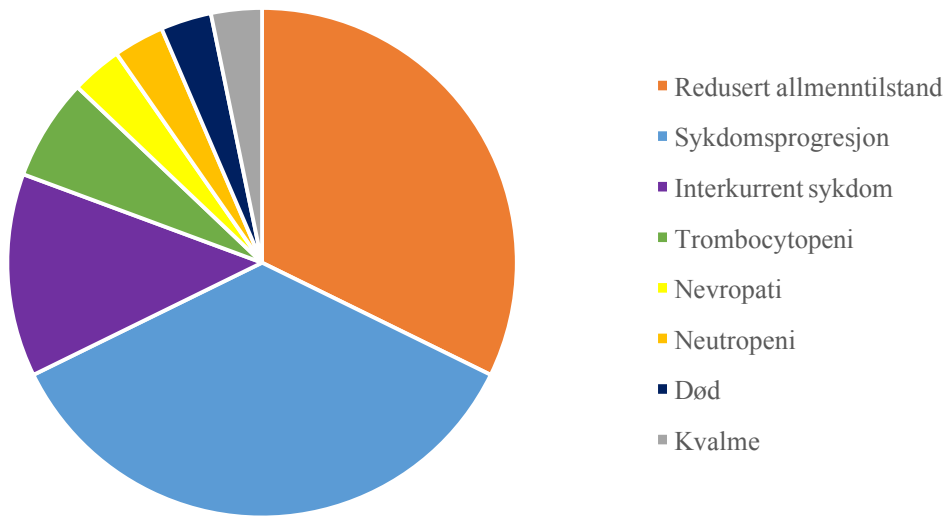
3.5.6 Årsaker til avslutning av palliativ kjemoterapi

Sykdomsprogresjon og redusert allmenntilstand var de klart hyppigste registrerte medvirkende årsakene til avslutning av behandling med palliativ kjemoterapi.

Figur 7a-c: Medvirkende årsaker til avslutning av behandling med palliativ kjemoterapi etter regime



c) Nab-P-Gem



3.6 Oppsummering

3.6.1 Tromboembolisme

42% (n=27) av pasientene fikk påvist tromboembolisme etter oppstart av palliativ kjemoterapi. Det ble ikke registrert når i sykdomsforløpet dette oppsto utover at det var etter oppstart palliativ kjemoterapi. Da mange pasienter fikk flere linjer kjemoterapi, blir det vanskelig å knytte dette opp mot et bestemt kjemoterapiregime. Dog ble det observert en høyere andel tromboemboliske hendelser blant pasientene som mottok FOLFIRINOX i sitt forløp. Blant denne gruppen fikk 44% påvist tromboembolisme etter oppstart palliativ kjemoterapi.

Ingen pasienter ble tilbudt tromboseprofylakse i form av antikoagulantia.

3.6.2 MDT-møter

Åtte av de 65 palliativt behandlede pasientene ble vurdert i MDT-møte ved diagnosetidspunkt for vurdering av resektabilitet. Av disse ble to vurdert i MDT-møte pånytt ved et senere tidspunkt. I tillegg ble ni pasienter som ikke ble vurdert ved diagnose tatt opp i MDT-møte på et senere tidspunkt.

Seks av de åtte som ble vurdert i MDT-møte ved diagnosetidspunkt mottok FOLFIRINOX som førstelinje kjemoterapi, én fikk gemcitabin monoterapi og én fikk Nab-P-Gem. Av alle de 11 pasientene som ble vurdert på et senere tidspunkt, hadde ti fått FOLFIRINOX som førstelinjes behandling, og én hadde fått gemcitabin monoterapi.

Av alle de totalt 17 pasientene som ble tatt opp under MDT-møte, ble to kurativt resesert, til tross for at de initialt ble vurdert som palliative. En ble vurdert i MDT-møte både ved diagnose og på et senere tidspunkt, mens den andre ble vurdert kun etter behandlingsoppstart. Én levde fortsatt ved siste dato for datainnsamling, den andre døde 23 måneder postoperativt.

3.6.3 Innleggelser på sykehus

De to pasientene som ble kurativt resesert hadde fire innleggelser på sykehus hver, på til sammen henholdsvis 35 og 38 dager.

Hos pasientene som ikke ble operert med kurativ hensikt, var median for antall innleggelser på sykehus 4 (1-10), og de var innlagt til sammen median 23 (5-73) dager.

Tabell 9: Antall og varighet på innleggelser på sykehus etter regime gitt som førstelinje palliativ kjemoterapi

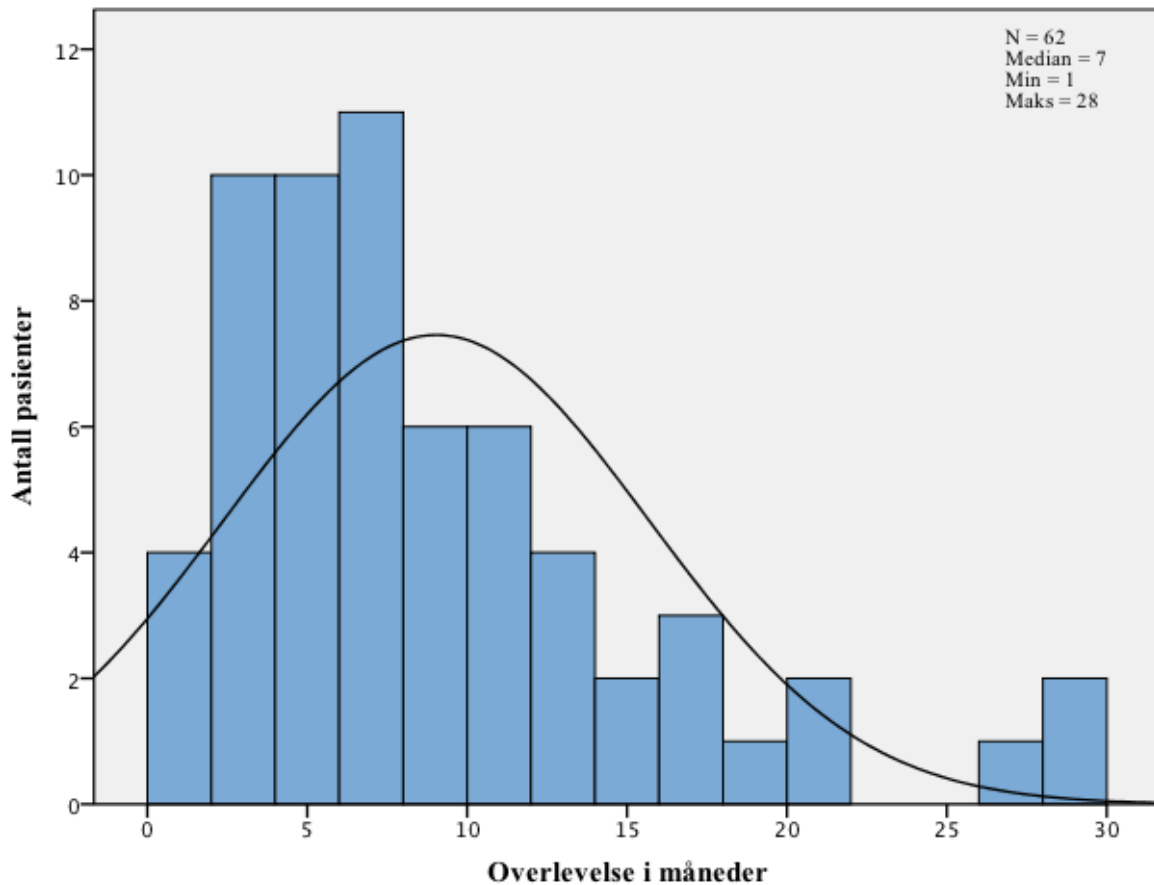
	FOLFIRINOX		Gemcitabin monoterapi		Nab-P-Gem	
	n= 42		n= 17		n= 4	
	Median	(min-maks)	Median	(min-maks)	Median	(min-maks)
Overlevelse i måneder	8	(1-28)	5	(1-20)	7	(3-10)
Innleggelser på sykehus, antall	4	(1-9)	3	(1-10)	3	(3-4)
Totalt antall dager innlagt	28	(8-73)	20	(5-71)	18	(10-25)
Relativ tid innlagt på sykehus*	12 %	(2-63%)	20 %	(3-49%)	6 %	(5-28%)

*I funksjon av overlevelse

3.7 Overlevelse

Av de 65 pasientene i studien som startet behandling med palliativ kjemoterapi i perioden 2012-2015, var 62 allerede døde ved siste dato for datainnsamling 15.11.2016.

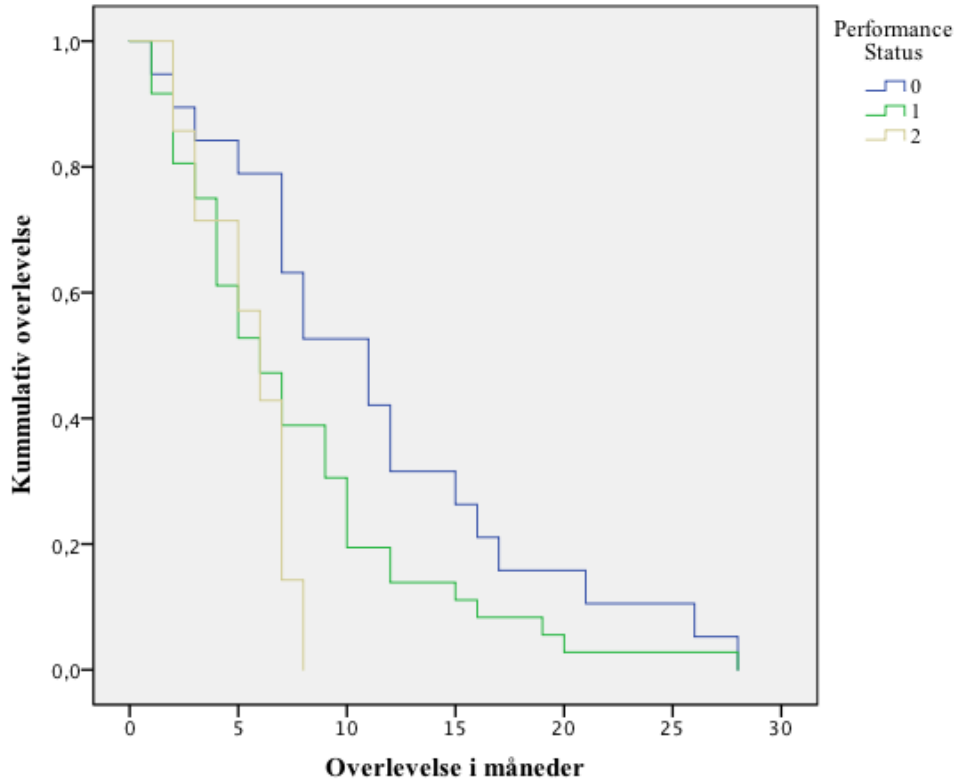
Figur 8: Overlevelse blant palliativt behandlede pasienter



Kun to av de 62 pasientene som var døde, døde av andre årsaker enn kreftsykdommen. Begge fikk et cerebralt insult.

Pasienter i alderen 52-59 ved diagnose hadde median overlevelse på ti måneder, mot syv måneder blant de som var 60-69 år, fem måneder blant de som var 70-79 år, og to måneder hos de tre pasientene som var 80-86 år.

Figur 9: Overlevelse blant palliativt behandlede pasienter i funksjon av Performance Status ved diagnosetidspunkt

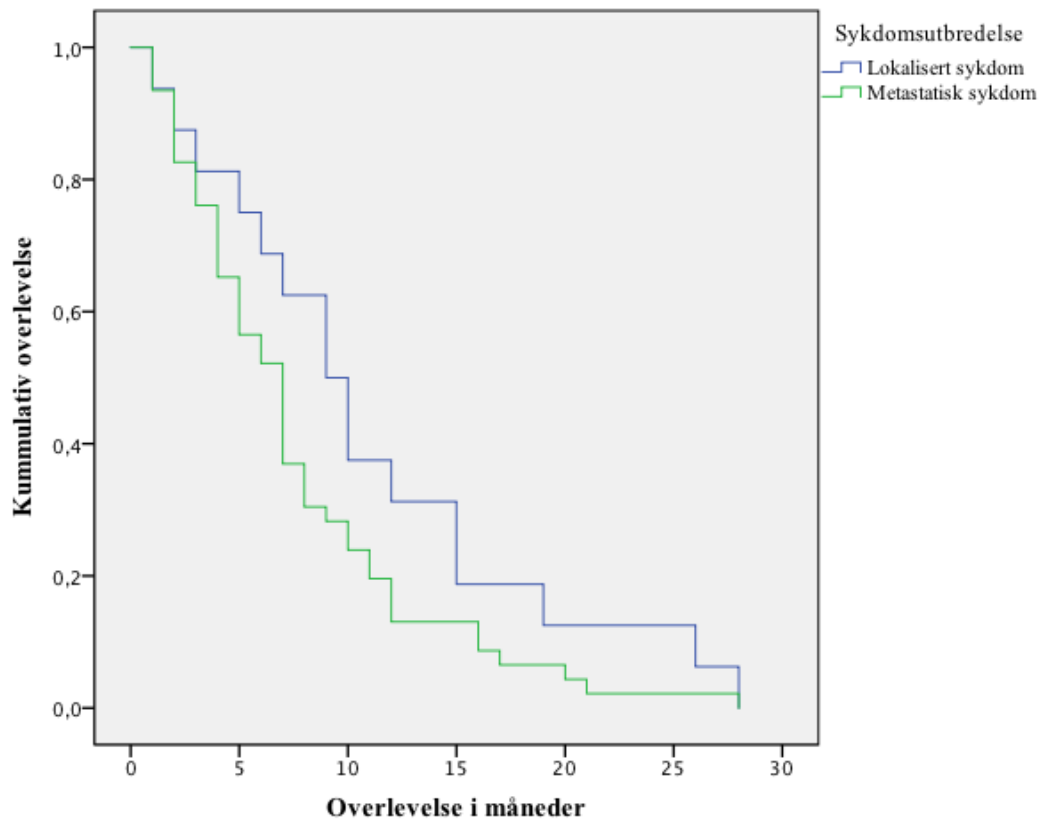


Median overlevelse var 11 måneder hos pasientene med PS 0 og seks måneder hos pasientene med PS 1 og PS 2.

Pasientene som mottok FOLFIRINOX som førstelinje palliativ kjemoterapi hadde en median overlevelse på 8 (1-28) måneder, mot 7 (3-10) måneder i Nab-P-Gem-gruppen og 5 (1-20) måneder i gemcitabin monoterapi-gruppen.

Median overlevelse blant pasientene i gruppen ”lokalisert sykdom” var ni måneder, mot syv måneder i gruppen ”metastatisk sykdom”.

Figur 10: Overlevelse blant palliativt behandlede pasienter i funksjon av sykdomsutbredelse ved diagnosetidspunkt



De tre pasientene som var i live ved siste dato for datainnsamling ble diagnostisert f.o.m september 2015 – november 2015, altså hadde de til da overlevd 11-14 måneder. Deres alder ved diagnose varierte fra 67-73 år og de hadde PS 0-1 ved diagnose.

En ble diagnostisert med metastatisk sykdom (peritoneal karsinomatose), to hadde lokalavansert ikke-resektabel sykdom ved diagnosetidspunkt. Alle mottok FOLFIRINOX som førstelinje behandling.

Pasienten med metastatisk sykdom mottok ti kurer med FOLFIRINOX og hadde komplett respons etter RECIST-kriteriene. Ved siste dato for datainnsamling var denne pasienten i behandlingspause.

Av de to lokalavanserte ble én kurativt operert juli 2016 etter to palliative kjemoterapiregimer (FOLFIRINOX, deretter Nab-P-Gem), deretter fikk pasienten adjuvant behandling med gemcitabin monoterapi og hadde ved studieslutt ikke fått påvist residiv. Den andre lokalavanserte pasienten var under behandling med nyoppstartet tredjelinje med gemcitabin monoterapi i palliativ hensikt, etter tidligere å ha mottatt både FOLFIRINOX og Nab-P-Gem.

4. DISKUSJON

Målet med denne retrospektive observasjonsstudien har vært å kartlegge pasienter som har fått kjemoterapi som behandling for lokalavansert og metastatisk pancreascancer ved St. Olavs Hospital fra 2012-2015. Journalgjennomgang er en egnet metode for dette da alle pasienter behandles og følges opp ved St. Olavs Hospital. Vårt viktigste mål var å vurdere hvordan behandlingen gitt ved St. Olavs Hospital er sammenlignet med andre studier, og spesielt Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med pancreascancer (17). Vi ønsket å undersøke om retningslinjer for behandling følges, og om pasientpopulasjonen er sammenlignbar med litteraturen.

Vi valgte å dele inn pasientene i grupper på bakgrunn av indikasjon for kjemoterapi og hvilket regime de har fått. Pasientpopulasjonen som får neoadjuvant kjemoterapi skiller seg fra den populasjonen som får kjemoterapi i palliativ hensikt. Neoadjuvant kjemoterapi har som mål å gjøre primært ikke-resektable svulster resektable ved å minske størrelsen og anleggsflaten mot sentrale karstrukturer. FOLFIRINOX er anbefalt regime da dette har den høyeste responsraten blant aktuelle regimer ved pancreascancer (28). I vår pasientpopulasjon ble både FOLFIRINOX og gemcitabin monoterapi gitt som neoadjuvant behandling. En større andel av pasientene som fikk FOLFIRINOX ble resesert. Våre data sier ingenting om hvorfor to pasienter fikk gemcitabin monoterapi fremfor FOLFIRINOX da begge pasientene var under 75 år og hadde PS 0-1, og dermed oppfylte kriteriene for behandling med FOLFIRINOX i henhold til Nasjonale retningslinjer.

FOLFIRINOX er regimet som er gitt mest i vår populasjon. I 2011 publiserte Conroy et al. en stor studie som sammenlignet FOLFIRINOX mot gemcitabin monoterapi i førstelinjes behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk sykdom (24). Studien viste økt overlevelse i favør av FOLFIRINOX, men også økt toksisitet. Studien viste også at FOLFIRINOX på tross av mer toksisitet, viste en signifikant forlenget levetid frem til forringelse av livskvalitet sammenlignet med gemcitabin monoterapi (29). FOLFIRINOX ble anbefalt førstelinjeregime, men studien fra 2011 hadde strenge seleksjonskriterier, og FOLFIRINOX ble i Nasjonalt handlingsprogram kun anbefalt til pasienter under 75 år med PS 0-1 (17). Våre funn stemmer godt med disse anbefalinger, da vi fant at 95% av pasientene behandlet med FOLFIRINOX i førstelinje var under 75 år og 93% hadde PS 0-1.

Nab-P-Gem ble implementert i 2014, og bruken har siden da vært økende. Von Hoff et al. publiserte i 2013 en studie som sammenlignet Nab-P-Gem med gemcitabin monoterapi ved avansert sykdom, og også her fant man at overlevelse og livskvalitet var bedre med kombinasjonsbehandling (26). Denne studien hadde ingen strenge inklusjonskriterier, og regimet ble også, i motsetning til studien til Conroy et al. fra 2011, gitt til pasienter over 75 år og med PS over 1. Våre funn viser at median alder hos våre pasienter som har mottatt Nab-P-Gem er høyere enn de som mottok FOLFIRINOX, og at forekomsten av komorbiditet som hypertensjon, kardiovaskulær sykdom, cerebrovaskulær sykdom og diabetes mellitus var høyere. Det er verdt å merke seg at kun fire pasienter mottok Nab-P-Gem i førstelinje, og at funnene dermed må regnes som usikre.

Bruken av Nab-P-Gem i førstelinje er altså økende, men likevel liten. Dette kan tyde på at regimet gis i førstelinje til pasienter som ikke er aktuelle for FOLFIRINOX, og det stemmer godt med funnene som ble gjort i en artikkel fra 2016 som sammenlignet Conroy et al. og von Hoff et al.s studier. Der ble det undersøkt hvilket av regimene FOLFIRINOX og Nab-P-Gem som er å foretrekke med fokus på overlevelse, livskvalitet og kostnader (30). Artikkelen konkluderte med at begge regimer gir bedre overlevelse og livskvalitet sammenlignet med gemcitabin monoterapi, men at FOLFIRINOX er å foretrekke fremfor Nab-P-Gem med tanke på toksisitet og kostnader. I andrelinjebehandling er bruken mer utbredt og 42% av pasientene som har progrediert på FOLFIRINOX og får andrelinjebehandling har fått Nab-P-Gem siden implementering i 2014.

Våre funn viser også at det samtidig med implementering av nye regimer er redusert bruk av gemcitabin monoterapi i førstelinje. I 2015 var det ingen som mottok dette, mot 55% i 2012.

Andrelinje palliativ behandling er utfordrende da behandlingsmulighetene er få og man allerede ved førstelinje har valgt det mest effektfulle regimet. I Nasjonalt handlingsprogram står det at andrelinjebehandling kan vurderes hos yngre og motiverte pasienter med god allmenntilstand (PS 0-2), og som har hatt respons eller langvarig stabil sykdom på førstelinjebehandling. Våre funn viser at 41,5% av pasientene har fått andrelinjebehandling. Alle disse hadde PS 0-2, men mange av pasientene hadde ikke stått lenge på førstelinjebehandling, noen byttet regime allerede etter få kurer grunnet progresjon. Dette viser at behandling etter progresjon på førstelinjebehandling er mer liberal og kan skyldes at

retningslinjene er for vage eller, mest sannsynlig, at diagnosen og tumorbiologien er vanskelig og responsen er liten.

Med implementeringen av nye regimer følger også risikoen for alvorlig toksisitet. En fryktet komplikasjon til palliativ kjemoterapi er febril nøytropeni. Av pasientene som fikk FOLFIRINOX ble seks pasienter (13%) innlagt med dette, og dette er høyere enn rapportert i studien fra 2011 (24). Ingen i gemcitabin monoterapi- og Nab-P-Gem-gruppene ble innlagt med febril nøytropeni. Nasjonalt handlingsprogram anbefaler G-CSF-støtte ved behandling med FOLFIRINOX, men kun 27% av disse pasientene mottok dette (17). Økt bruk av G-CSF-støtte vil forhåpentligvis kunne redusere andelen febril nøytropeni.

En kohortstudie fra 2012 viste at nærmere 20% av pasienter med pancreascancer hadde en eller flere tilfeller av tromboembolisk hendelse (31). Risikoen var størst hos pasienter som også mottok granulocytstimulerende medikamenter som G-CSF. Dette er lavere enn våre funn som viser at 42% av pasientene som fikk palliativ kjemoterapi fikk én eller flere tromboemboliske hendelser. Andelen var høyest hos gruppen som mottok FOLFIRINOX. I dag gis det ikke profylaktisk antitrombotisk behandling ved St. Olavs Hospital. Våre funn kan tale for økt bruk av tromboseprofylakse til denne pasientgruppen.

Våre funn viser at pasienter behandlet med FOLFIRINOX og gemcitabin monoterapi i førstelinje har flere innleggelses og flere liggedøgn enn pasienter behandlet med Nab-P-Gem. Innleggelses er den største økonomiske byrden ved pancreascancer (32). FOLFIRINOX er et regime med høyere toksisitet, og pasienter som mottar gemcitabin monoterapi er eldre og har høyere PS, og vil dermed kunne tåle behandlingen dårligere.

Tid fra diagnose til død varierte fra 1 til 28 måneder med en median på 7 måneder. Dette er høyere enn overlevelse vist i en litteraturstudie fra 2015 som viste median overlevelse på 4,6 måneder (32). Conroy et al.s studie viser median overlevelse på 11 måneder hos FOLFIRINOX-gruppen, sammenlignet med syv måneder i gemcitabin monoterapi-gruppen (24). Von Hoff et al.s studie som sammenlignet Nab-P-Gem med gemcitabin monoterapi viste at Nab-P-Gem hadde en median overlevelse på ni måneder mot syv i gemcitabin monoterapi-gruppen. Vi fant en median overlevelse hos pasienter behandlet med FOLFIRINOX i førstelinje på 8 måneder mot 7 måneder og 5 måneder hos de som mottok henholdsvis Nab-P-Gem og gemcitabin monoterapi i førstelinje. Våre funn viser også at overlevelsen er lengst

hos yngre pasienter (52-59 år), som hadde median overlevelse på ti måneder, og kortest hos de eldste pasientene (80-86 år) med en median på to måneder fra diagnose til død. Som forventet klarte vi ikke å demonstrere en like god overlevelse i en «real-life» populasjon av pasienter som mottar palliativ kjemoterapi som ses innenfor rammen av en kontrollert studie.

Flere svakheter ved studien er verdt å nevne. Det er kun 72 pasienter inkludert og dette antallet gir ikke tilstrekkelig styrke til å påvise forskjeller mellom pasientgruppene. Vi har heller ikke inkludert pasienter med pancreascancer i palliativ setting som ikke er aktuelle for kjemoterapi da disse faller utenfor rammene av vår studie. Studien er retrospektiv og dermed utsatt for registreringsbias.

5. KONKLUSJON

FOLFIRINOX er det mest brukte regimet ved pancreascancer i palliativ setting, og 68% av pasientene har fått dette som førstelinje behandling. Disse pasientene har lavere median alder og bedre PS enn pasientene behandlet med Nab-P-Gem og gemcitabin monoterapi. Dette stemmer overens med Nasjonale retningslinjer. Bruken av Nab-P-Gem er økende, og er et godt alternativ til pasienter som ikke kan behandles med FOLFIRINOX. En større andel enn anbefalt i Nasjonale retningslinjer starter på andrelinjebehandling etter sykdomsprogresjon på førstelinjebehandling. Økt bruk av G-CSF vil kunne redusere andelen febril nøytropeni, en alvorlig og fryktet komplikasjon til kjemoterapi. Tid fra diagnose til død er median syv måneder, og 42% får i løpet av behandlingen en eller flere tilfeller av tromboemboliske hendelser. Dette er høyere enn tidligere rapportert i litteraturen, og funnet vil kunne tale for økt bruk av tromboseprofylakse til denne pasientgruppen.

6. REFERANSER

1. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v56-68.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
3. Larsen IK. Cancer in Norway 2014. 2015. p. 27.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
5. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(17):1605-17.
6. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(4):535-45.
7. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, Abbruzzese JL, Vauthey JN, Pisters PW, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2696-707.
8. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu XO, Steplowski E, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med*. 2010;170(9):791-802.
9. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg*. 2010;44:293-311.
10. Keane MG, Horsfall L, Rait G, Pereira SP. A case-control study comparing the incidence of early symptoms in pancreatic and biliary tract cancer. *BMJ Open*. 2014;4(11):e005720.
11. Zhang Y, Huang J, Chen M, Jiao LR. Preoperative vascular evaluation with computed tomography and magnetic resonance imaging for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2012;12(3):227-33.
12. Michl P, Pauls S, Gress TM. Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(2):227-51.

13. Cid-Arregui A, Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9297-316.
14. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1200-10.
15. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *Jama*. 2013;310(14):1473-81.
16. Pancreatic Cancer Survival Increases with Chemo Combo. *Cancer Discov*. 2016;6(8):Of3.
17. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med pancreaskreft. 2015.
18. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;155(6):977-88.
19. He J, Page AJ, Weiss M, Wolfgang CL, Herman JM, Pawlik TM. Management of borderline and locally advanced pancreatic cancer: where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2255-66.
20. Van Laethem JL, Verslype C, Iovanna JL, Michl P, Conroy T, Louvet C, et al. New strategies and designs in pancreatic cancer research: consensus guidelines report from a European expert panel. *Ann Oncol*. 2012;23(3):570-6.
21. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Tait D, Neoptolemos JP, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer*. 2007;96(8):1183-90.
22. Kristensen A, Vagnildhaug OM, Gronberg BH, Kaasa S, Laird B, Solheim TS. Does chemotherapy improve health-related quality of life in advanced pancreatic cancer? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:286-98.
23. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(6):2403-13.

24. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(19):1817-25.
25. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016;388(10039):73-85.
26. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703.
27. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B, 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*. 2011;47(11):1676-81.
28. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. 2015;44(4):515-21.
29. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(1):23-9.
30. Ghosn M, Ibrahim T, Assi T, El Rassy E, Kourie HR, Kattan J. Dilemma of first line regimens in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016;22(46):10124-30.
31. Lin J, Dalal MR, Connolly GC, Khorana AA. Evaluation of venous thromboembolism (VTE) risk among ambulatory patients with pancreatic cancer in a real-world setting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(4_suppl):273.
32. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46(3):201-11.