

**Kan behandling med neoadjuvant kjemoterapi
øke overlevelse og resektabilitet ved pankreaskreft
sammenlignet med
kirurgi etterfulgt av adjuvant kjemoterapi?**



En Litteraturstudie av: Nadia Jaghori, Kull V12

Veileder: Trond Buanes, Prof.Dr.med.

Institutt for klinisk medisin,

Det medisinske fakultetet, UiO

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	2
1 Abstract.....	3
2 Innledning.....	4
2.1 Bakgrunn.....	4
3 Metode	7
4 Resultater	8
4.1 Borderline resektabel pancreatic adenocarcinoma.....	8
4.2 Neoadjuvans for hvem?	10
4.3 Valg av regime.....	14
5 Diskusjon	16
5.1 Fordeler og ulemper.....	16
5.2 Effekt av neoadjuvans.....	18
5.3 Neoadjuvans for non-resektabel pankreas kreft	20
6 Konklusjon	21
7 Litteraturliste	22

1 Abstract

Background: Pancreatic cancer is one of the most aggressive cancer form and the fourth largest cause of cancer mortality. 5-year survival after diagnosis is 7% in Norway. 10% -15% of tumors are resectable which can lead to full recovery in some while in others it helps to provide prolonged survival and improved quality of life. Most cases of pancreatic cancer is unresectable at diagnosis as the cancer has metastasized and surgery provides no chance of cure . Adenocarcinoma of the head portion of the pancreas is the most common type that emanates from exocrine tissues and comprise 90% of all pancreatic cancers. Risk factors such as smoking, type II diabetes and chronic pancreatitis constitute for more ¼-third of the cases. The reason for the poor prognosis are either that the symptoms are usually detected at a later stage or non-specific symptoms. Curative treatment is surgery+ adjuvant therapy.

Methods: I have reviewed studies concerning the effects of neoadjuvant therapy on resectable, borderline resectable and non-resectable pancreatic cancer to see if there is an increase in resection rates and survival percentages.

Results: Resection rates is reduced after neoadjuvant in patients with resectable pancreatic cancer while survival is longer in those being resected. On the other hand, there is a significant increase in resection rates in patients with borderline/locally advanced pancreatic cancer. Survival is longer for the whole group while other studies indicate no difference with or without neoadjuvant. There is an increase in resection rates in patients with metastasis especially after neoadjuvant FOFIRINOX. However, there are advantages and disadvantages with neoadjuvant therapy such as progression of the disease and the risk of an initial resectable cancer becoming unresectable.

Conclusion: The finding that there is a reduction in resection rates after neoadjuvant in resectable patients and longer survival in those being resected makes the clinical benefit of neoadjuvant therapy for this patient group unsure. On the other hand, the finding that a significant number of patients initially judged borderline resectable/unresectable had an increase in resection rates and to some degree longer survival suggests that these patients should be offered neoadjuvant therapy. Patients with metastasis also experience increase in resection rates after neoadjuvant FOLFIRINOX. Bigger randomized trials are needed to confirm this.

2 Innledning

2.1 Bakgrunn

Pankreas kreft er en av de mest aggressive og dødeligste kreftformene som finnes. 5-års overlevelse etter diagnosen er på 7% i Norge (1). 10%-15 % av svulstene er operable, noe som kan føre til full helbredelse, og selv for dem som får residiv av sykdommen, fører reseksjon til forlenget overlevelse og økt livskvalitet i de fleste tilfelle. Pankreas kreft er oftest inoperabel ved diagnose tidspunktet da kreften er lokalavansert eller har fjern-metastasert, og kirurgi ville ikke gi noen utsikt til helbredelse(2). Når det gjelder svulst typer, er adenokarsinom i hodetdelen av pankreas den vanligste typen som utgår fra eksokrint vev og utgjør 90% av alle svulstene . Adenokarsinom i hale og kroppsdelen av pankreas er mindre vanlig og utgjør 25-30 % av total antallet. Svulster fra endokrint vev utgjør 1,2 % av totale antall. Duktal adenokarsinoma utgjør et helseproblem på verdensbasis med 367 000 nye tilfeller diagnostisert i 2015 med tilsvarende dødstall på 359 000 samme året . Det er fjerde største årsak til dødelighet av kreft og dersom prognosen ikke bedres, er det spådd at det kommer til å bli den ledende årsaken til kreft-relatert mortalitet i de neste tiårene.

Risikofaktorer som røyking, type II diabetes og kronisk pankreatitt utgjør for nærmere ¼ av tilfellene (2). Årsaken til den dårlige prognosen er at det blir oppdaget i senere stadie delvis på grunn av uspesifikke symptomer eller ingen symptomer. Det er heller ingen svært sensitive og spesifikke markører for pankreas adenokarsinomer, Ca 19-9 er i klinisk bruk, men bare ca 7 av 10 pasienter med pancreaskreft har forøyet verdi.

På grunn av den dårlige prognosen kan enten kjemoterapi eller stråling eller en kombinasjon av begge brukes enten før kirurgi (neoadjuvant terapi) eller etter kirurgi (adjuvant terapi) som har vært den tradisjonelle behandlingsmåten (3). Eneste kurative behandling for pankreas kreft pasienter er komplett reseksjon etterfulgt av kjemoterapi. For de fleste pasientene er

palliativ behandling eneste mulighet for behandling. På grunn av økt risiko for tilbakefall, trenger kreft opererte pasienter adjuvant kjemoterapi, noe som øker 5-års overlevelsen til 15%-25%.

Det er kjent at adjuvant terapi ved operasjon av pankreas kreft har dokumentert effekt(4-7). Den lave reseksjonsraten og høy risiko for tilbakefall etter kirurgi har ført til forskning på preoperative og postoperative behandlinger til å identifisere pasienter som ikke er aktuell for kirurgisk reseksjon og som kan ha nytte av neo- og adjuvant terapi. En av de førte studiene som viste effekt ved bruk av neoadjuvant kjemoterapi hos pasienter med lokal avansert pankreas kreft var publisert av Evans and Rich mfl(8) . Studien var et resultat av følgende kliniske observasjoner.

- Tidligere tilbakefall etter PD kan forebygges med neoadjuvans ved at progresjon oppdages og dermed kan operasjon unngås.
- Neoadjuvant terapi forebygger og samtidig reduserer tilfeller med lokal og regionalt tilbakefall.
- Komplikasjoner etter PD kan hindre at pasienten får adjuvant kjemoterapi når pasienten får neoadjuvant først unngås denne risikoen.

Her ser vi en figur(figur 1)(9) som viser overlevelse etter neoadjuvans. Pasienter som har progression av sin kreft og som oppdages ved restaging etter fullført neoadjuvans går ikke videre til reseksjon (kurve B). Pasienter med stabile tumorer som responderer på neoadjuvans går videre til reseksjon og fullfører det (Kurve A).

Figur 1

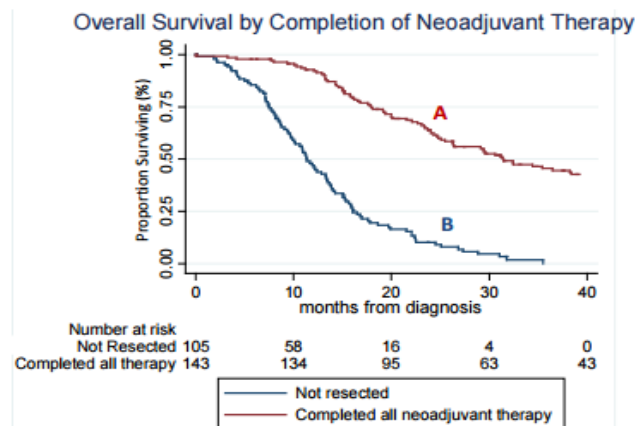


Figure 1. Survival curves for 248 consecutive patients who received neoadjuvant therapy with surgical intent for either resectable or borderline resectable pancreatic cancer from 2009 to 2015. Curve A represents those who did not complete all intended therapy due to disease progression (predominantly in distant sites) or a decline in performance status. Curve B represents those who completed all intended therapy to include potentially curative surgery. Median survival from the time of diagnosis for those who completed all intended therapy to include surgery was 32 months compared to 11 months for those found to have disease progression.

Hensikten med studiet var å unngå kirurgi hos de med aggressiv pankreas kreft. Mange av utfordringene som er forbundet med bruk av neoadjuvans ved pankreas kreft som biopsi før oppstart av behandling, biliær stenting og pasient sentrert multimodal behandling er nå løst. Oppmerksomheten er rettet mot den økte overlevelsen som en ser hos de som fullfører den multimodale behandlingen med neoadjuvans først. Den økte overlevelsen som denne studien viste (Kurve A) har man ikke tidligere sett ved pankreas kreft og derfor er det av stor interesse for forskning. Den skyldes seleksjon av pasienter med gunstig tumorbiologi til reseksjonsbehandling. Kurven i figur 1 illustrerer et vel kjent poeng, nemlig at pasienter som ikke får fjernet sin svulst dør relativt raskt. Spørsmålet som ikke besvares, er hvordan det ville gått med disse pasientene om de var blitt operert mens svulsten lot seg fjerne. Vi skal videre i oppgaven se på både studier som har vist effekt og studier der effekten ikke er klar.

Mål med oppgaven: Hensikten med oppgaven er å se om neoadjuvant terapi sammenlignet med standard behandlingen øker overlevelsen for pasienter med ulike stadier av kreft i bukspyttkjertelen .

3 Metode

Oppgaven er basert på litteraturstudie. Jeg har hovedsakelig brukt pubmed for å finne relevante artikler. I tillegg har jeg brukt nettsider som kreftregisteret.no, oncolex.no, scirp.no (scientific research). Andre kilder jeg har brukt er BMJ best practice og Elsevier surgical oncology. I pubmed har jeg brukt søkerfunksjonen advanced search og clinical queries i for å få mest mulig presise søk. Ved å bruke clinical queries søkerfunksjonen i pubmed brukte jeg søkeordet “ Neoadjuvant versus upfront surgery pancreatic cancer” for å finne systematiske oversikter som sammenligner neoadjuvant terapi mot standard behandling. Andre søkeord som jeg har brukt i pubmed er “Pancreatic cancer AND neoadjuvant therapy”, “ adjuvant AND neoadjuvant in pancreatic cancer“, “ pancreatic adenocarcinoma AND neoadjuvant chemotherapy“, “ Adjuvant chemotherapy AND pancreatic cancer” , “ neoadjuvant therapy AND resectable pancreatic cancer”, “ Borderline resectable pancreatic cancer AND neoadjuvant therapy”. I BMJ best practice har jeg brukt søkeordet “pancreatic cancer ”. Artiklene “ Borderline resectable pancreatic cancer”(10), “ FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer”(11), “pancreatic cancer-improved care achievable”(12), har jeg fått av veilederen min.

Studier som er inkludert i oppgaven er av typen retrospektive og prospektive studier som analyserer neoadjuvant terapi for pancreas kreft pasienter etterfulgt av restaging og kirurgisk resektabilitet mot standard behandling. Jeg har tatt med studier som ser på effekten av neoadjuvans for både resektable, borderline og lokalt avanserte pancreas kreft former. Det er også tatt med noen studier som analyserer de forskjellige kjemoterapi formene og har sett på effekten av neoadjuvans som helhet på overlevelse og operabilitet av panckreas kreft.

4 Resultater

4.1 Borderline resektabel pancreatic adenocarcinoma

Data fra store randomiserte kontrollerte studier mangler for å bekrefte en sikker effekt av neoadjuvant terapi derfor har jeg brukt det jeg har funnet av kilder for å undersøke hva litteraturen sier om anvendelse av neoadjuvant terapi sammenlignet med standard behandling. Pancreas kreft deles i resektabel, borderline resektabel og lokalt avansert med metastaser. De fleste single centre studiene viser en økt overlevelse hos pasienter med resektable tumorer som får neoadjuvans først etterfulgt av kirurgi. Det skyldes at pasienter som metastaserer under behandling selekteres bort. I en av de store metaanalysene av Gillen mfl(13) er det ingen effekt av neoadjuvant på resektable tumorer. Neoadjuvans er vist å ha effekt på 1/3 av borderline resektable tumorer og noe på lokalt avanserte uresektable tumorer(13-15). Gillen mfl (16) beskriver i en systematisk oversikt med 111 studier som involverer 4394 pasienter effekten av neoadjuvant kjemoterapi og stråling på resektabilitet, tumor respons og overlevelse (figur 2). Pasientene deles i to grupper gruppe I med resektabel kreft og gruppe II med borderline og inoperabel kreft. I begge gruppene er det en tilsvarende prosentandel som responderer på neoadjuvant terapi med reduksjon i tumor størrelse. 1/5 del av tumoren i hver gruppe metastaserer og vokser under neoadjuvant behandling. I gruppe I med resektabel kreft er det $\frac{3}{4}$ som har resektabel kreft etter neoadjuvant som viser en reduksjon i resektabilitet. I gruppe II derimot er 1/3 som har resektabel kreft etter neoadjuvant noe som er en økning i resektabilitet. Overlevelsen i gruppe I er på 23 måneder som er den samme hos de som får kirurgi og adjuvant terapi. Overlevelsen i gruppe II etter reseksjon er på 20 måneder. I følge denne studien er det lite forskjell på overlevelse med neoadjuvant for resektabel kreft mens hos de med lokal avansert og inoperable pancreas kreft vil neoadjuvant terapi gi økt resektabilitet. Samtidig oppnår man med neoadjuvant liknende overlevelse for borderline

resectable som for resectable uten neoadjuvant. I den samme studien finner de at kombinasjonsterapi med stråling og kjemoterapi gir tumor respons og høyere resektabilitet sammenlignet med monoterapi.

Figur 2(13)

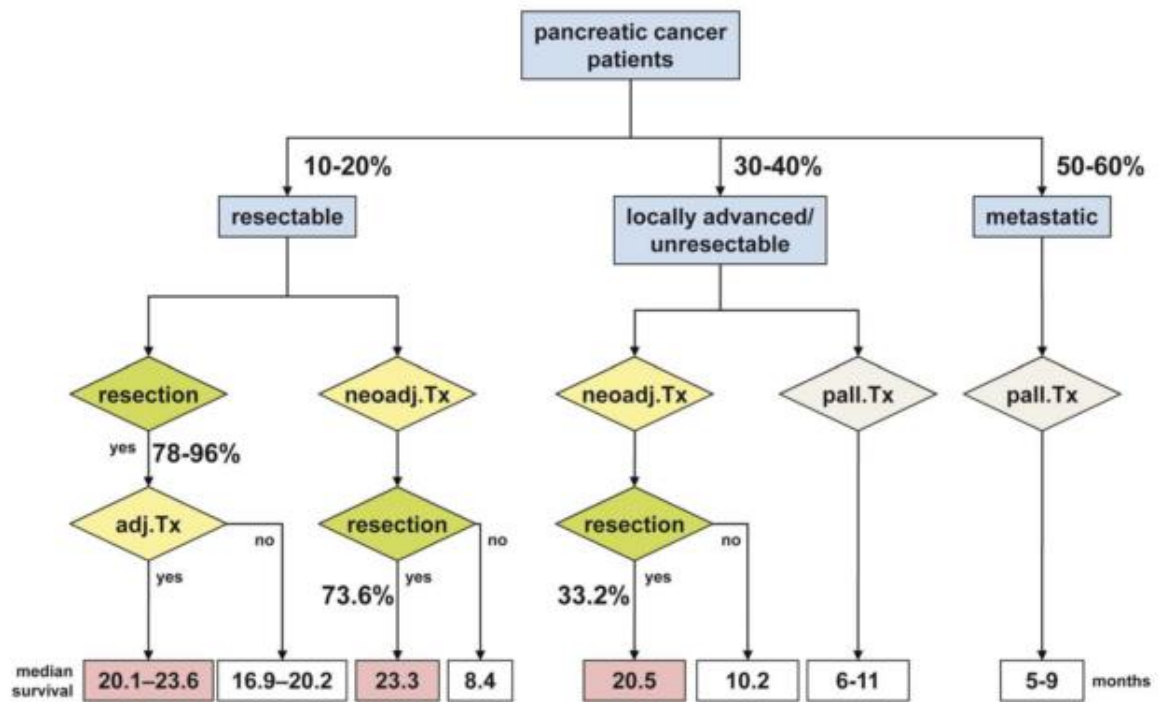


Figure 7. Summary overview of survival and resection percentages of different groups of patients with pancreatic cancer. Note that survival estimates derive from this systematic review and referenced studies.
doi:10.1371/journal.pmed.1000267.g007

4.2 Neoadjuvans for hvem?

Pasienter som vil være gode kandidater for neoadjuvant terapi, er pasienter som er i god form og som er inneforstått med risiko for tumor progression underveis og dermed risikoen for at kreften kan bli inoperabel. Pasienter med borderline resektable tumorer er en gruppe pasienter med begrenset tumor infiltrering i årene som er potensielt mottagelig for reseksjon og rekonstruksjon. Disse pasientene er potensielt operable, men har høyere risiko for positiv reseksjons margin og høyere risiko for metastaser i tillegg til høyere risiko for tilbakefall sammenlignet med de som er resektable. Neoadjuvant terapi fører til «downstaging» av tumoren og dermed bedre mulighet for komplett reseksjon og økt overlevelse(17). Den største enkelt studien som er gjort på neoadjuvants effekt på borderline resektabel tumor er av MB Anderson som omhandler 160 pasienter(10). Pasientene med borderline resektable tumorer blir delt i ulike grupper basert på trekk som involvering av viscerale arterier og superior mesentric vein(SMV) (A), funn fornellig med men ikke diagnostisk for metastaser(B)eller pasienter med marginal ytelse (C). Pasientene ble initialt behandlet med kjemoterapi, stråling eller begge og de uten tegn til progresjon av svulsten og samtidig med tilstrekkelig ytelse gikk videre til kirurgi. Mellom oktober 1999 til august 2006, 160% av 2454 pasienter med pancreatic adenoarsinoma ble klassifisert som borderline resektable. Av disse var det 125 (78%) som klarte å gjennomføre neoadjuvant terapi og restaging og 66 (41%) av pasientene klarte å gjennomføre pancreatectomy. Det ble gjort vaskulært reseksjon hos 18 (27%) av de 66 resekterte pasienter og 62 (94%) hadde frie reseksjons rander. Median overlevelsen var på 40 måneder for de 66 pasientene som gjennomførte både neoadjuvant terapi og kirurgisk reseksjon til sammenligning var overlevelsen på 13 måneder hos de 94 pasientene som ikke ble resektert ($p < 0,001$).

I en meta-analyse (Tabell 1 og 2) (18) av fase II studier med 536 pasienter som undersøker ulike former for neoadjuvant terapi konkluderes det med at omtrent 1/3 av tumorer som i utgangspunktet var uegnet for reseksjon blir i stand til reseksjon og median overlevelse i denne gruppen er på 22,3 måneder. (range 18- 26 måneder)

Tabell 1

Rate of Resection, including 95% confidence interval from the random effect model and number of studies in each group.

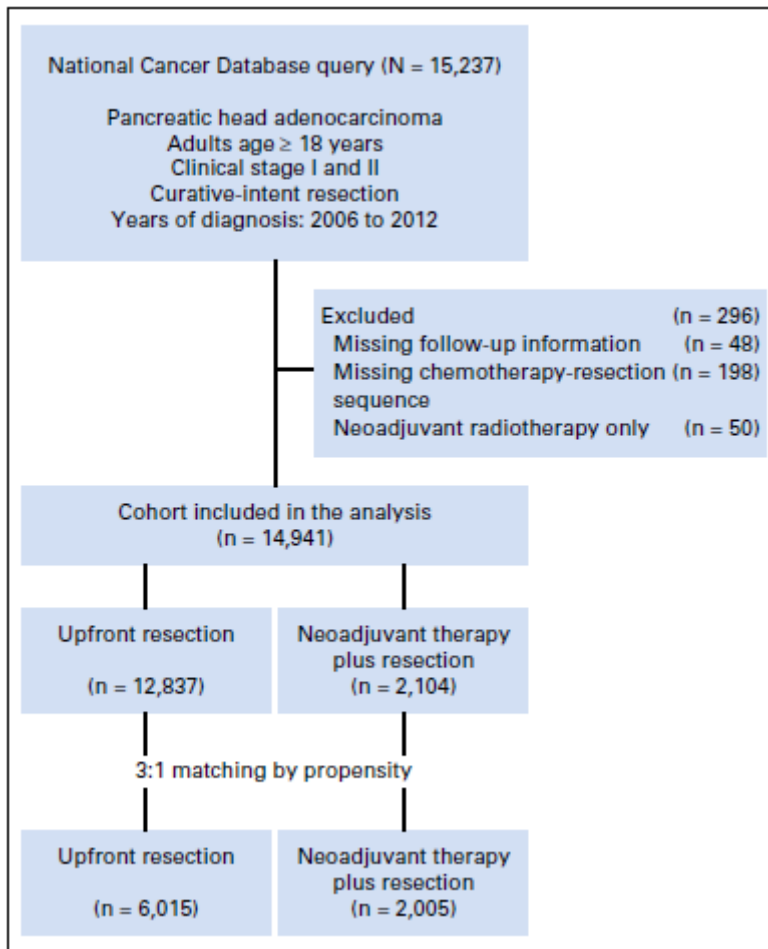
Group	Resected Patients/All	RO/Resected Patients
All patients	54.2% [41.5%, 66.6%] I ² = 88.7% [82.9%, 92.6%] (n=536)	80.6% [71.0%, 88.7%] I ² = 72.4% [52.9%, 83.9%] (n=536)
Group A (resectable before treatment)	65.8% [55.4%, 75.6%] I ² = 78.2% [58.7%, 88.4%] (n=402)	85.1% [76.8%, 91.9%] I ² = 65.6% [30.1%, 83.1%] (n=402)
Group B (borderline/unresectable before treatment)	31.6% [14.0%, 52.5%] I ² = 84.4% [65.1%, 93.0%] (n=134)	62.2% [29.9%, 89.4%] I ² = 78.8% [49.3%, 91.1%] (n=134)

Tabell 2

Overall median survival (mo) and survival in resected patients (mo) for each group.

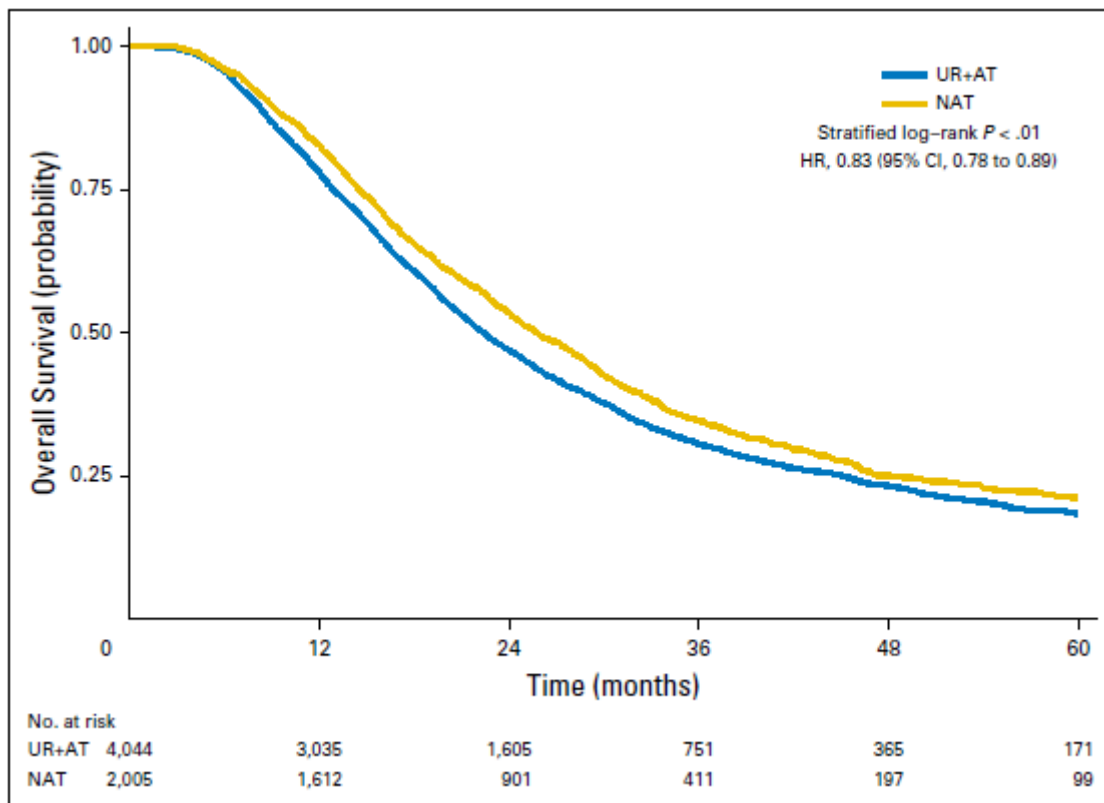
Group	Overall median survival (range)	Median survival in resected patients (range)
All patients	13.8 (9–26.5) (n=490)	22.9 (11.7–34) (n=447)
Group A (resectable before treatment)	15.1 (9.4–26.5) (n=356)	23.0 (11.7–34) (n=357)
Group B (borderline/unresectable before treatment)	11.2 (9–19.4) (n=134)	22.3 (18–26.3) (n=90)

Mokdad mfl (figur 3) (19) sammenligner i en stort retrospektivt studie overlevelsen mellom pasienter som får neoadjuvans etterfulgt av reseksjon (NAT) og upfront surgery (UR) for pankreatisk adenokarsinoma i tidlig stadie. Data om pasienter med pankreatisk adenokarsinom er samlet fra the national cancer database i USA fra 2006-2016. Figur 3



I studien brukes propensity score som metode til effektevaluering der variabler som kan påvirke utfallet blir jevnt fordelt over pasient gruppen for å få mest mulig sammenlikningsgrunnlag. Studien viser en signifikant økning i overlevelse med 21 måneder mot 26 måneder med $p < 0,1$. Pasienter med stadie I og stadie II får samme type behandling. Overlevelsen i stadie I er på 29 mot 23. I stadie II er den på 24 mot 20. Total overlevelse på 1, 3 og 5 år var på 83%, 35% og 21% i NAT gruppen og 71%, 29%, 18% i UR gruppen. Forskjell i total overlevelse er signifikant til fordel for NAT gruppen med en tilpasset hazard ratio på 0,83; 95% CI, 0,78-0,89. Total mortalitet i NAT gruppen er redusert med en estimert hazard ratio på 0,72 (95% CI, 0,68-0,76).

Figur 4



I en annen stort systematisk oversikt av Laurence et al(17) er det gjort tilsvarende funn. I denne oversikten har man sett på kohort studier som ser på effekten av neoadjuvans på overlevelse og kirurgiske resultater hos pasienter med resektable og uresektable tumorer. Pasienter med uresektabel tumor oppnår en lignende overlevelses rate som hos de med resektabel tumor. Videre viste studien at pasienter som får neoadjuvans har mindre risiko for positiv reseksjons margin. Det ble også vist en økning i peri-operativ død ved bruk av neoadjuvans. I den samme studien observeres det ingen økning i komplikasjonsrisiko ved bruk av neoadjuvant terapi.

Neoadjuvant terapi kan føre til stabil metastatisk sykdom og mulighet til radikal operasjon av svulsten. I en studie av Hackert mfl(20) har man sett på effekten av neoadjuvant på lokal avansert og uresektable pancreas kreft. 575 pasienter som mottok neoadjuvant terapi var planlagt til kirurgi etter re-staging. En vellykket reseksjon ble oppnådd i 292 pasienter(

50,8%). Av de ulike neoadjuvant terapiene var reseksjonsraten på 61% med FOLFIRINOX, 46% med gemcitabine+stråling og 52% med andre neoadjuvant terapier. Studien viste en signifikant økning i reseksjonsrate blant pasienter med lokalavansert/uresektabel pancreas kreft hovedsakelig med neoadjuvant FOLFIRINOX.

4.3 Valg av regime

Gemcitabine monoterapi eller en kombinasjon av gemcitabine og nabpaclitaxel er det som har vært brukt til vanlig. Nyere forskning viser en mer effektiv systemisk kjemoterapi i form av FOLFIRINOX(kombinasjon av fluorouracil (FU) plus leucovorin, irinotecan, og oxaliplatin) (11, 21). FOLFIRINOX foretrekkes hos de med god ytelse, total bilirubin nivå under 1,5 ganger øvre grensen for normal nivå, lite komorbiditet da det er en mer aggressive kjemoterapi med mange bivirkninger. Det har vist effekt både for borderline tumorer, lokal avanserte tumorer og ved metastaser. Tumor responsen er tilsvarende både for lokal avanserte tumorer og ved metastaser(22). Det er en økende bruk av denne regimen da det er en mer aktive regime enn gemcitabine og fører til tumor reduksjon som gjør en R0 reseksjon mulig. I studien av Conroy mfl(11) sammenlignes gemcitabine med FOLFIRINOX hvor man ser en økt overlevelse på 11,1 måneder mot 6,8 måneder i gruppen som får gemcitabine. Samtidig ser man at det er økt toksisitet ved bruk av FOLFIRINOX. Studien konkluderer med at FOLFIRINOX kan brukes som ett alternativ til gemcitabine ved metastatisk pancreas cancer og hos pasienter med god ytelse. Bedret effekt av kombinasjonsterapi ser man i studien med Von Hoff mfl (21) også der nab-paclitaxel+gemcitabine undersøkes mot gemcitabine monoterapi og man ser en økt overlevelse i gruppen med kombinasjonsterapien. I en annen retrospektiv studie gjort av nitsche et al(14) ser man effekten av FOLFIRINOX som neoadjuvant hos pasienter med inoperabel lokal avansert krefttype. 29% av 14 pasienter med utgangspunkt i en inoperabel tumor blir resekert etter forutgående FOLFIRINOX. Når

pasientene følges opp etter 10 måneder er det 5 av pasientene med stabilisert kreft sykdom og gjennomgår systemisk kjemoterapi. Dette viser at FOLFIRINOX fører til økt resektabilitet hos en god andel av pasienter med inoperable tumorer. Dette blir støttet av studien til Hackert mfl(20)

5 Diskusjon

5.1 Fordeler og ulemper

Kjemoterapi i tillegg til kirurgi er en viktig del av behandlingen av pankreaskreft gitt som adjuvans fører det til forsinkelse av tilbakefall og forbedret total overlevelse. Bruk av adjuvant terapi kan begrenses av postoperative komplikasjoner og tidlig tilbakefall av den grunn er neoadjuvant terapi viktig for å oppnå ett bedre resultat av kirurgi. Neoadjuvant terapi er også med på å fremme pasient seleksjon ved å ekskludere pasienter med ukjent fjern metastasering, raskt progredierende tumorer som ikke vil ha nytte av reseksjon og som unngår morbiditet assosiert med reseksjon. Per dags dato er beviset for bruk av neoadjuvans begrenset til retrospektive og enkle prospektive studier. Borderline resektable tumorer kan behandles med neoadjuvant kjemoterapi og har vist å gi høyere rate av R0 reseksjoner og 5-års overlevelse tilsvarende hos de med resektable tumorer (10). Ulempen er at en stor del av de med potensielt resektable tumorer som ble inkludert progredierte gjennom neoadjuvant behandling og kunne ikke opereres. Overlevelsen blant disse pasientene var på 8 måneder (13)

En annen fordel er at multimodal behandling blir bedre tolerert før reseksjon enn etter reseksjon med neoadjuvans da det tar tid å komme seg igjen etter operasjonen. Dette er viktig da pasienten kan motta og tåler større dose med kjemo- og strålings terapi. Med neoadjuvans unngår pasienter forsinkelse i lokal og systemisk behandling som er tilfellet hos pasienter som ikke kan starte med adjuvant terapi rett etter kirurgi grunnet postoperative komplikasjoner (tabell 3)(9). Dersom pasientene responderer på behandlingen øker neoadjuvans den potensielle kurative reseksjons raten ved å redusere tumor størrelsen. Økning i reseksjons rate er nødvendig da nåværende reseksjons rate er på 20-30%. Reduksjon i tumor størrelsen gir

mulighet for komplett reseksjon og høyere negative reseksjons marginer. Videre kan neoadjuvans redusere lymfeknute metastaser og redusert infiltrering av årene som gir bedret prognose og redusert risiko for tilbakefall. Pasienter med tumor som progredierer under neoadjuvant behandling, blir valgt ut og går ikke videre med kirurgi og dermed unngår unødvendig kirurgi og potensielle komplikasjoner forbundet med det(9).

Ulempen med neoadjuvans er at det kan kun anvendes når diagnosen er bekreftet histologisk. Det innebærer at det blir tatt biopsi av svulsten enten gastroskopisk eller laparoskopisk. Adjuvant terapi derimot er basert på kirurgisk og patologisk staging. Ikke minst innebærer bruk av neoadjuvans at mange pasienter utvikler metastaser eller at tumor som ikke responderer på kjemoterapi vokser. Dette fører til at tumoren som i utgangspunktet var resektabel blir inoperable. Neoadjuvans kan også bidra til overbehandling hos pasienter som kan kureres med kirurgi alene og som ikke responderer på kjemoterapi. I tillegg er det mange bivirkninger forbundet med kjemoterapi.

Tabell 3(9)

Table 3. Potential advantages and disadvantages of neoadjuvant chemoradiotherapy.	
Benefits of Neoadjuvant Therapy	
The ability to deliver systemic therapy to all patients; critically important as systemic therapies become more effective and tumor/patient profiling allow for individualized, personalized medicine	
Following neoadjuvant therapy, post-treatment preoperative staging allows for the identification of patients with aggressive tumor biology, who manifest with disease progression and are unresponsive to available therapies. These patients are spared the toxicity of surgery	
Increased efficacy of radiation therapy if it is incorporated into the treatment program; free radical production in a well oxygenated environment	
Decreased radiation induced toxicity to adjacent normal tissue as the radiated field is resected at the time of pancreatectomy	
Decreased rate of positive resection margins; SMA margin in particular	
Decreased rate of pancreatic fistula formation	
Potential for the downstaging of borderline resectable tumors to facilitate surgical resection	
Disadvantages of Neoadjuvant Therapy	
Potential for complications from pre-treatment endoscopic procedures; endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and endoscopic stent placement	
Biliary stent occlusion which may occur during neoadjuvant therapy	
Disease progression obviating resectability; loss of a "window" of resectability which rarely occurs in the borderline resectable patient Physicians have to work together during the preoperative phase; discrete handoff from surgeon to medical oncologist to radiation oncologist, as occurs with adjuvant therapy, is not possible in the neoadjuvant setting	
As employees of health systems, surgeons may be incentivized to operate frequently in an effort to meet defined productivity (work RVU) requirements which impact compensation	

5.2 Effekt av neoadjuvans

Studier viser motstridende resultater når det gjelder effekt av neoadjuvans på initialt resektable tumorer (10, 13). I en meta-analyse som omhandlet initialt resektable tumorer var det ingen effekt på reseksjonsraten når det gjaldt bruk av neoadjuvant fremfor standard behandling(13). 88,1% av pasientene gjennomgår kirurgisk eksplorasjon etter neoadjuvant terapi og av disse er det 85% som resekteres. Totalt er det 73,6% av 4394 pasienter som i utgangspunktet var operable resekteres etter neoadjuvant terapi. Dette er tilsvarende det som har vært publisert tidligere av prosent andel reseksjonsrater 78%-96% hos pasienter som resekteres uten neoadjuvans. Toksisiteten var høyere hos pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi sammenlignet med palliativ kjemoterapi. Median overlevelsen var på 23 måneder hos resektable pasienter som fikk neoadjuvans dette er innenfor samme området 20.1-23.6 hos resektable pasienter som ikke fikk neoadjuvans (4, 23, 24) og lengre median overlevelse enn pasienter som ikke fikk adjuvant terapi 16,9 -20,2(4, 24) måneder (tabell 4). Tilsvarende resultater fant man i en annen meta-analyse som undersøkte effekten av gemcitabine-basert neoadjuvant var det en marginal effekt på overlevelsen hos pasienter med resektabel pankreas kreft(25). For denne kreft formen ser man en viss økning i overlevelse med bruk av neoadjuvans da pasienter med metastaser selekteres bort.

Den største nytten ved bruk av neoadjuvans er hos pasienter med borderline resektable med downstaging. Den mest signifikante prognostiske faktoren for overlevelse hos pasienter med borderline resektabel kreft er R0 reseksjon og det har også blitt demonstrert at positive reseksjons margin er assosiert med en prognose som ligner på uresektable tumorer(12). Sammenlignet med uresektable tumorer er borderline resektable forbundet med økt risiko for positive marginer flere studier hevder at neoadjuvant terapi øker den negative reseksjonsraten og bidrar til lokalt kontroll (13, 17, 18, 26). I mange av studiene er det konfunderende faktorer

tilstedet i studiene med inklusjon av pasienter med lokal avanserte kreft og mangel på en konkret definisjon av borderline resektabel kreft.

Kirurgisk reseksjon er eneste behandling som påvirker prognosen ved pankreaskreft. Mangel på en standard definisjon av kirurgisk resektabilitet har ført til konfundering når det gjelder data om kirurgiske resultater. En standard definisjon er viktig i forhold til en mer presis staging av pasienter for å kunne gi en mer spesifikk stage rettet behandling som optimaliserer utkommet og livskvaliteten hos alle som behandles.

Tabell 4(13)

Table 6. Estimates of median survival times (m_p) in months and survival probabilities.

Group	Estimated Median Survival (m_p)		Estimated Survival Probability (Resected)	
	Resected (Range)	Not Resected (Range)	1 Year (Range)	2 Year (Range)
All patients	22.4 (9-62) (n = 70)	9.5 (6-21) (n = 51)	78.9% (0%-100%) $I^2 = 48.1%$ [28.7%-62.3%] (n = 54)	49.2% (0%-82%) $I^2 = 85.2%$ [80.5%-88.7%] (n = 37)
Tumor resectable before treatment (group 1)	23.3 (12-54) (n = 27)	8.4 (6-14) (n = 19)	77.9% (48%-100%) $I^2 = 70.7%$ [52.6%-81.8%] (n = 18)	47.4% (25%-70%) $I^2 = 69.1%$ [42.2%-83.4%] (n = 11)
Tumor non-resectable before treatment (group 2)	20.5 (9-62) (n = 29)	10.2 (6-21) (n = 25)	79.8% (0%-100%) $I^2 = 92.1%$ [89.8%-93.9%] (n = 29)	50.1% (0%-82%) $I^2 = 88.6%$ [84%-91.9%] (n = 21)

n, number of assessable studies for each group.
doi:10.1371/journal.pmed.1000267.t006

5.3 Neoadjuvans for non-resektable pankreas kreft

I den systematiske oversikten av Gillen mfl (13) er det 46,9% av 4394 pasienter som har inoperabel kreft som gjennomgår kirurgisk eksplorasjon. Av disse er det 69,9% som får komplett reseksjon som fører til en økning i resektabilitet på 33,2% med R0 reseksjons rater som kan sammenlignes med gruppen som initialt hadde resektable tumorer. Samtidig observeres det en økning i mortalitet og morbiditet i denne gruppen som kan forklares utifra en mer langvarig og aggressiv operasjon enn effekten av neoadjuvant terapi. I gruppen med lokalavansert/inoperable tumorer er den mediane overlevelsen på 6-11 måneder (9).

Tilsvarende i analysen av Gillen mfl er pasienter som i utgangspunktet var diagnostisert uresektable som ikke ble resekert hadde en median overlevelse på rundt 10 måneder. De 33% av uresektable pasientene som ble resekert derimot hadde en estimert median overlevelse på 20,5 måneder noe som tilsvarer overlevelsen hos pasienter med reseksjon og adjuvant terapi. Pasienter som responderer på kjemoterapi har en bedre prognose enn de som ikke responderer. Av den grunn kan overlevelse diskuteres kun hos pasienter som responderer men som ikke er blitt resekert. På den annen side viser studien at denne undergruppen av pasienter som responderer på kjemoterapi med en overlevelse som er tilsvarende hos pasienter som gjennomgår reseksjon + adjuvans at økningen i overlevelse hos denne undergruppen kan tilskrives en bedre behandling(reseksjon) som ikke påvirkes av pasient seleksjon.

Oppsummert er det ca. en tredjedel av pasienter med en initialt inoperabel tumor klassifisert som lokalavansert/uresektabel får en vellykket reseksjon etter neoadjuvantterapi med en overlevelse som tilsvarer hos pasienter med initialt resektable tumorer (tabell 4).

6 Konklusjon

De viktigste funnene i resultatene som er referert, er at hos pasienter med resektable svulster er reseksjonsraten etter neoadjuvant terapi lavere, mens overlevelsen for dem som blir operert, er noe lenger. De mulige ulempene for pasienter som får neoadjuvant kjemoterapi uten respons, er ukjent. Hvordan det ville gått med dem om de ble operert «upfront», bør kartlegges prospektivt randomisert. Blant annet av denne grunn peker gjeldende forskning hverken til fordel for neoadjuvant terapi hos denne pasientgruppen, eller det motsatte.

Hos pasienter med borderline/lokalavansert pancreas kreft ser man en signifikant økning i reseksjonsrater etter neoadjuvant kjemoterapi. Overlevelsen for hele gruppen angis økt i noen rapporter, mens andre studier angir lignende levetider med og uten neoadjuvant behandling. Kombinasjonsterapi (FOLFIRINOX eller Gemcitabine+nab-paclitaxel) gir høyere responsrater enn gemcitabine monoterapi. Neoadjuvant kjemoterapi som fører til stabil metastatisk sykdom, kan med fordel følges opp med tilbud om eksplorasjon med tanke på radikal kirurgisk fjernelse av svulsten. Det er hovedsakelig FOLFIRINOX som har kunnet føre til radikal operabilitet ved lokalavansert/metastatisk sykdom. Også denne pasientgruppen bør studeres i prospektive, randomiserte studier.

Biomarkører som kan avklare om kjemoterapi virker eller ikke, ville brakt fagutviklingen et langt skritt videre i retning individ-tilpasset behandling (personalized medicine). Ved hjelp av økt kunnskap om tumor biologien kan man bli i stand til å forutsi resultatene av kirurgi.

Biomarkører som kan brukes i klinisk arbeid mangler foreløpig. Eksperimentell utprøving pågår.

7 Litteraturliste

1. Krefregisteret. Cancer in Norway 2015. 2015.
2. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. Nature reviews Disease primers. 2016;2:16022.
3. Herreros-Villanueva M, Hijona E, Cosme A, Bujanda L. Adjuvant and neoadjuvant treatment in pancreatic cancer. World journal of gastroenterology. 2012;18(14):1565-72.
4. 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.
5. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. Jama. 2012;308(2):147-56.
6. John.P:Neoptolemos. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. New England journal of medicine. 2004.
7. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2001;358(9293):1576-85.
8. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Archives of Surgery. 1992;127(11):1335-9.
9. Tsai S, Christians KK, George B, Ritch P, Oshima K, Tolat P, et al. Neoadjuvant Therapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer. Journal of Cancer Therapy. 2016;07(01):24-40.
10. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. Journal of the American College of Surgeons. 2008;206(5):833-46; discussion 46-8.
11. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. The New England journal of medicine. 2011;364(19):1817-25.
12. Buanes TA. Pancreatic cancer-improved care achievable. World journal of gastroenterology. 2014;20(30):10405-18.
13. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS medicine. 2010;7(4):e1000267.
14. Nitsche U, Wenzel P, Siveke JT, Braren R, Holzapfel K, Schlitter AM, et al. Resectability After First-Line FOLFIRINOX in Initially Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single-Center Experience. Annals of surgical oncology. 2015;22 Suppl 3:S1212-20.
15. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and Surgical Implications of Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX for Locally Advanced and Borderline Resectable Pancreatic Cancer. Annals of surgery. 2015;261(1):12-7.
16. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages. PLoS medicine. 2010;7(4).
17. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, Eslick GD, Lam VW, Sandroussi C. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant

- chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2011;15(11):2059-69.
18. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery*. 2011;150(3):466-73.
 19. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, Augustine MM, Porembka MR, Wang SC, et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016.
 20. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Results in Resectability in 60% of the Patients. *Annals of surgery*. 2016;264(3):457-63.
 21. 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. *The New England journal of medicine*. 2013;369(18):1691-703.
 22. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):801-10.
 23. Neoptolemos J, Buchler M, Stocken DD, Ghaneh P, Smith D, Bassi C, et al. ESPAC-3(v2): A multicenter, international, open-label, randomized controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(15_suppl):Lba4505.
 24. 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. *The New England journal of medicine*. 2004;350(12):1200-10.
 25. Andriulli A, Festa V, Botteri E, Valvano MR, Koch M, Bassi C, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(5):1644-62.
 26. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, Cooper HS, Meropol NJ, Freedman G, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2001;5(2):121-30.