

Indhold

Duodenalcancer.....	2
Adenokarcinomer i duodenum	2
Symptomer og kirurgisk behandling.....	3
Konklusion	4
Anbefalinger	4
Referencer	4
Onkologisk behandling af duodenalcancer	7
Adjuverende og neoadjuverende onkologisk behandling.....	7
Palliativ kemoterapi, kemoradioterapi og radioterapi	7
Anbefalinger:	8
Referencer	8
Periampullære karcinomer.....	11
Definition, forekomst og ætiologi	11
Symptomer	11
Udredning og kirurgisk behandling	11
Prognose.....	12
Anbefalinger	12
Referencer	12
Onkologisk behandling	14
Adjuverende behandling:	14
Behandling af inoperabel, lokaliseret sygdom eller lokalt-avanceret sygdom:	15
Palliativ onkologisk behandling:	15
Anbefalinger:	15
Referencer	15

Duodenalcancer

Adenokarcinomer i duodenum

Adenokarcinomer i duodenum uden for det periampullære område er meget sjældne. Omkring 45 % af adenokarcinomerne i tyndtarmen sidder i duodenum, der også udgør den hyppigste maligne lidelse i dette tarmafsnit. Der diagnosticeres ca. tredive patienter med duodenale adenokarcinomer i Danmark om året. Vanskeligheden ved at skelne duodenale adenokarcinomer fra de periampullære giver usikkerhed omkring incidensen, men i et nationalt svensk epidemiologisk studium har man fundet en tredobling af incidensen af duodenale adenocarcinomer i løbet af de sidste 50 år, og den samme stigning er ikke set for resten af tyndtarmen (Lu, 2012).

I de fleste opgørelser opstår flertallet af tilfældene efter sjette dekade med en ratio mellem mænd og kvinder på 1,5:1 eller højere. Der er geografiske og etniske forskelle i incidensen, men den er ikke stratificeret i højt og lavt udviklede lande i modsætning til en række andre maligne lidelser. Selv i den vestlige, industrialiserede verden er der store forskelle i incidensen. I USA er incidensen højere hos amerikanere af afrikansk og spansk oprindelse, hvilket kunne tyde på miljømæssig ætiologi (2). En række data er vanskelige at tolke, idet der ikke skelnes mellem duodenalcancer og tyndtarmscancer (3).

Årsagen til udvikling af duodenale adenokarcinomer er ukendt, men ud over de sporadiske former findes en øget hyppighed hos patienter med familiær adenomatøs polyposis (FAP), HNPCC og Peutz-Jeghers syndrom. I modsætning til adenokarcinomer i jejunum og ileum er det uklart, om der er en sammenhæng mellem coeliaci, mb. Crohn samt kolorektal cancer og udviklingen af duodenale adenokarcinomer (4).

Patienter med FAP har en livstidsrisiko for udvikling af duodenale adenomer på næsten 100 %, men risikoen for udvikling af adenokarcinomer i duodenale adenomer er kun 4 – 10 % sammenholdt med en næsten 100 % malign transformation af adenomerne i colon.

Risikoen for udvikling af duodenale adenokarcinomer hos FAP patienter kan vurderes efter Spiegelmanns stadietinddeling, der indbefatter antal og størrelse af polypperne samt histologi og differentieringsgrad (5).

Peutz-Jeghers syndrom er en autosomal dominant tilstand med udvikling af hamartomatøse polypper i gastrointestinalkanalen samt mukokutan melaninpigmentering omkring mund samt pigmentering af hænder, armhuler og fødder. Der findes en række kasuistiske meddelelser om udvikling af malignitet i hamartomatøse duodenale polypper. Selvom der er en generel øget risiko

for udvikling af gastrointestinale maligne tumorer hos patienterne, er risikoen for adenokarcinomer i duodenum lav (6).

Hvad de sporadiske tilfælde angår, findes en række mistænkte risikofaktorer inden for fødeemner såsom rødt kød, saltede og røgede fødevarer samt kornprodukter, hvorimod en kost rig på fisk, grøntsager og frugt skulle mindske risikoen. Galdesyrenes mulige karcinogene virkning har også været fremhævet. Der er ikke fundet nogen sikker sammenhæng med tobak og alkohol.

For de sporadiske former er ætiologien generelt mindre klar end ved udviklingen af adenokarcinomer i pancreas (7).

I sporadiske adenokarcinomer er der fundet mutationer i protoonkogenet *K-ras* og tumor suppressorgenet *p53*. De sporadiske duodenale adenokarcinomer følger således i store træk det samme patogenetiske mønster som adenokarcinomer i ventrikel og colon/rectum.

Symptomer og kirurgisk behandling

De hyppigste symptomer ved duodenale adenokarcinomer omfatter primært smerter og øvre dyspepsi efterfulgt af anæmi, gastrointestinal blødning og ventrikelretention. Ved indvækst i papilområdet indtræder ofte ikterus (4).

Udredningen af duodenalcancer omfatter gastroduodenoskopi med biopsi, EUS og CT-skanning.

Behandlingen af resektable duodenale adenokarcinomer er vanligvis pankreatikoduodenektomi.

Adenokarcinomer i duodenum's tredje og fjerde stykke kan eventuelt resekeres lokalt med anlæggelse af entero-enterostomi mellem jejunum og den resterende duodenum. Selvom AJCC kun anbefaler fjernelse af 6 lymfeknuder, så er der nogen evidens for, at mindst det dobbelte antal lymfeknuder bør fjernes af hensyn til en korrekt stadiumvurdering (Poultsides, 2012; Sarela, 2004)

Adenomer hos patienter med FAP kan profylaktisk behandles med en pancreasbesparende duodenektomi (8). Ved operationen fjernes duodenum med anlæggelse af anastomose mellem jejunum og ventrikel samt papilla Vateri, mens papilla minor overses.

Ved duodenalcancer anses levermetastaser ikke som en kontraindikation mod et radikalt kirurgisk indgreb, hvis R0-resektion kan opnås både for primærtumor og levermetastaser (de Jong, 2010).

Lymfeknudemetastaser, og herunder en ratio af maligne i forhold til alle lymfeknuder over 20 % eller antal metastatiske lymfeknuder ≥ 4 , er en vigtig selvstændig negativ prognostisk faktor (Poultsides, 2012). Det samme gælder perineural tumorinfiltration (Cecchini, 2012).

De fleste opgørelser af overlevelsen bygger på relativt små materialer. Blandt de større ligger den aktuariske 3-års overlevelse hos alle patienter mellem 33 % og 43 % og for kurativt resecerede på henholdsvis 61 %, 54 % og 40 % efter 3, 5 og 10 år. (Poultides, 2012; Sarela, 2004)

Overlevelsen er uafhængig af lokaliseringen af tumor og afhænger primært af stadiet på diagnosetidspunktet (4,9,10,11). Recidiverne efter radikal resektion ses hyppigst som fjerne metastaser (9) (Poultides, 2012)

Konklusion

Udredning og kirurgisk behandling følger i hovedtræk retningslinjerne for pancreascancer.

Anbefalinger

- **Patienter med duodenalcancer (eller mistanke herom) henvises til de kirurgiske centre, som behandler pancreascancer (D)**

Referencer

1. Stang A, Stegmaier C, Eisninger B, Stabenow R, Metz KA, K-H Jöckel. Descriptive epidemiology of small intestinal malignancies: the German Cancer Registry experience. *B J Cancer* 1999;80:1440-1444. (III)
2. Verma D, Stroehlein JR. Adenocarcinoma of the small bowel: a 60-yr perspective derived from MD Anderson Cancer Center Tumor Registry. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1647-1654. (III)
3. Haselkorn T, Whittemore AS, Lilienfeld DE. Incidence of small bowel cancer in the United States and worldwide: geographic, temporal and racial differences. *Cancer Causes Control* 2005;16:781-787. (III)
4. Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small intestinal bowel carcinoma. *Am J Surg* 2010;199:797-803. (III)
5. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RKS. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyps (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002;50:636-641. (III)

6. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453. (III)
 7. Negri E, Bosetti C, La Vecchia C, Fioretti F, Conti E, Franceschi S. Risk factors for adenocarcinoma of the small intestine. *Int J Cancer* 1999; 82:171-174. (III)
 8. Müller MW, Dahmen MD, Königer MD et al. Is there an advantage in performing a pancreas-preserving total duodenectomy in duodenal adenomatosis? *Am J Surg* 2008;195:741-748. (IV)
 9. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg* 2000;135:635-642. (III)
 10. Hurtug MG, Devata S, Brown KM et al. Should all patients with duodenal adenocarcinoma be considered for aggressive surgical resection? *Am J Surg* 2007;193:319-325. (III)
 11. Struck A, Howard T, Chiorean EG, Clarke GM, Riffenburgh R, Cardenas HR. Non-ampullary duodenal adenocarcinoma: Factors important for relapse and survival. *J Surg Oncol* 2009;100:144-148. (III)
- Lu Y, Fröbom R, Lagergren J. Incidence patterns of small bowel cancer in a population-based study in Sweden: increase in duodenal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol.* 2012 Jun;36(3):e158-63.(III)
- Poultides GA, Huang LC, Cameron JL, Tuli R, Lan L, Hruban RH, Pawlik TM, Herman JM, Edil BH, Ahuja N, Choti MA, Wolfgang CL, Schulick RD. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jun;19(6):1928-35.(III)
- Sarela AI, Brennan MF, Karpeh MS, Klimstra D, Conlon KC. Adenocarcinoma of the duodenum: importance of accurate lymph node staging and similarity in outcome to gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004 Apr;11(4):380-6.(III)
- Cecchini S, Correa-Gallego C, Desphande V, Ligorio M, Dursun A, Wargo J, Fernández-del Castillo C, Warshaw AL, Ferrone CR. Superior prognostic importance of perineural invasion vs. lymph node involvement after curative resection of duodenal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012 Jan;16(1):113-20.(III)
- de Jong MC, Tsai S, Cameron JL, Wolfgang CL, Hirose K, van Vledder MG, Eckhauser F, Herman JM, Edil BH, Choti MA, Schulick RD, Pawlik TM. Safety and efficacy of curative intent surgery for peri-ampullary liver metastasis. *J Surg Oncol.* 2010 Sep 1;102(3):256-63 (4).

Onkologisk behandling af duodenalcancer

Pga. sygdommens sjældenhed er onkologisk behandling af duodenal- og tyndtarmscancer i Danmark centraliseret til København og Århus.

Adjuverende og neoadjuverende onkologisk behandling

Der foreligger ingen større prospektive undersøgelser. Patienter med adenocarcinom i duodenum blev inkluderet sammen med patienter med adenocarcinom i nedre galdeveje og ampul i en fase III-undersøgelse, initieret af EORTC og publiceret i 1999. 93 patienter randomiseredes til adjuverende 5-FU-baseret kemostrålebehandling eller observation, men der var ingen forskel på overlevelsen (Klinkenbijl, 1999). Heller ikke retrospektive opgørelser har kunnet vise en overbevisende trend mod bedre overlevelse ved adjuverende kemoterapi, radioterapi eller kemo-radioterapi sammenlignet med observation (Overman, 2009; Koo 2011; Jabbour, 2014). Alligevel anvendes adjuvant behandling ofte – i hvert fald i USA (Bilimoria, 2009; Jabbour, 2014).

I fravær af solid evidens anbefaler DPCG, at fordele og ulemper ved adjuverende behandling afvejes hos patienter med høj risiko for recidiv, herunder især ved N+-sygdom. Såfremt der gives adjuverende behandling, anbefaler DPCG som konsensus behandling med capecitabin-oxaliplatin i 6 mdr.

Neoadjuverende behandling kan i visse tilfælde ”downstage” lokalt-avancerede tumorer til resektabelt niveau. I en opgørelse fra Mayo-klinikken af 10 patienter med duodenalt adenocarcinom, hvoraf 6 var lokalt ikke-resektable og 4 havde lokalt recidiv, blev 9 efterfølgende resektable og 5 af disse var sygdomsfrie 18-83 måneder postoperativt. Den neoadjuverende behandling bestod af enten kemoterapi, kemoradioterapi eller kombinationer heraf (Onkendi, 2012).

Palliativ kemoterapi, kemoradioterapi og radioterapi

Der er ikke udført randomiserede undersøgelser, hvorfor der ikke er egentlig evidens for effekt af disse behandlingsmodaliteter på patienternes restlevetid. Rapporterede RR ved kemoterapi er generelt forholdsvis høje (30-50 %) i de få publicerede fase II-undersøgelser med oxaliplatin-flourouqininer, men data er svære at tolke, idet man ofte også har inkluderet patienter med adenocarcinom i tyndtarm eller ampul (Ono, 2008; Guo 2014; Overman, 2009; Jabbour, 2014). I en fase II-undersøgelse på M.D. Anderson Cancer Center omfattende 30 patienter med både metastatisk og lokalt avanceret sygdom, blev patienterne behandlet med capecitabin-oxaliplatin, og

resultaterne var lovende med RR på 50 % (CR hos 10 %), median tid til progression 9,8 mdr. og mOS 20,3 mdr. (Overman, 2009).

Effekten af 2.-linje behandling af platin-resistente eller -intolerante patienter er meget dårligt belyst. I en retrospektiv opgørelse af 28 patienter, som blev behandlet med FOLFIRI (5-FU, leukoverin og irinotecan), var RR 20 %, den progressionsfri overlevelse 3,2 mdr., mens mOS var 10,5 mdr. (Zaanan, 2011). Cytoreduktiv kirurgi og hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) anvendes enkelte steder ved peritoneal carcinomatose og progression under kemoterapi, men data er meget sparsomme (Sun, 2013). I den største opgørelse fra et center (17 patienter) var den mediane overlevelse 18,4 mdr., men 45 % havde postoperative komplikationer (Sun, 2013).

Der er ingen publicerede prospektive undersøgelser af palliativ kemo-radioterapi eller radioterapi.

Anbefalinger:

- **Onkologisk behandling af adenocarcinom i duodenum bør varetages centraliseret og om muligt i protokolleret regi (D)**
- **Patienter i god almentilstand kan tilbydes palliativ kemoterapi efter individuelle overvejelser (B)**
- **Adjuverende onkologisk behandling bør overvejes efter radikal resektion hos patienter med høj risiko for recidiv (D)**

Referencer

Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thiot-Bidault A, Tougeron D, Taïeb J, Bonnetain F, Aparicio T; Association des Gastro Entérologues Oncologues. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer*. 2011 Apr 1;117(7):1422-8. (2b)

Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennisman A, Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. 1999 Dec;230(6):776-82. (1b)

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):63-71. (3a)

Ono M, Shirao K, Takashima A, Morizane C, Okita N, Takahari D, Hirashima Y, Eguchi-Nakajima T, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y. Combination chemotherapy with cisplatin and irinotecan in patients with adenocarcinoma of the small intestine. *Gastric Cancer*. 2008;11(4):201-5. (2b)

Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, Eng C, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2598-603. (2b)

Overman MJ. Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. *Gastrointest Cancer Res*. 2009 May;3(3):90-6. (3a)

Sun Y, Shen P, Stewart JH, Russell GB, Levine EA. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from small bowel adenocarcinoma. *Am Surg* 2013, 79:644-8. (4)

Jabbour SK, Mulvihill D. Defining the role of adjuvant therapy: Ampullary and duodenal adenocarcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2014, 24:85-93. (3a)

Koo DH, Yun SC, Hong YS, Ryu MH, Lee JL, Chang HM, Kang YK, Kim SC, Han DJ, Lee YJ, Kim TW. Adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma after curative surgery. *Oncology*. 2011;80(3-4):208-13. (3a)

Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, Farnell MB, Nagorney DM, Donohue JH, Kendrick ML, Reid-Lombardo KM, Harmsen WS, Que FG. 15-year experience with surgical treatment of duodenal carcinoma: a comparison of periampullary and extra-ampullary duodenal carcinomas. *J Gastrointest Surg*. 2012 Apr;16(4):682-91. (3a)

Guo XC, Mao ZY, Su D, Wang LJ, Zhang TT, Bai L. Retrospective analysis of 119 small bowel adenocarcinoma in chinese patients. *Cancer Invest*. 2014 Jun;32(5):178-83. (4)

Periampullære karcinomer

Definition, forekomst og ætiologi

Det periampullære område defineres makroskopisk anatomisk. Periampullære tumorer omfatter neoplasmer udgået inden for en radius af 1 cm fra papilla Vateri, og tumorer udgået fra den sidste cm af ductus choledocus, hvor den løber gennem duodenalvæggen og ampulla Vateri. De kan histopatologisk opdeles i adenocarcinomer af pancreatiobiliær eller intestinal type og kan udgå fra ductus choledocus, pancreas og duodenum. Den histopatologiske subklassifikation kan muligvis erstattes eller suppleres af molekylærbiologisk diagnostik (Overman et al, JCO 31, 2013, abstract 4133). Periampullære karcinomer udgør 5 % af samtlige gastrointestinale karcinomer.

Ampullære karcinomer opdeles ligeledes i intestinale og pankreatikobiliære former. Det er sjældne neoplasmer med en incidens på 5-6/1.000.000, svarende til <0,5 % af gastrointestinale karcinomer (1,2).

Det er muligt at skelne mellem de ampullære og periampullære karcinomer efter typen af mucus, der secerner af cellerne. De ampullære karcinomer secernerer sialomucin, mens de periampullære secernerer sulfaterede muciner.

Ætiologien til udvikling af periampullære karcinomer skal formentlig søges blandt årsagerne til karcinomer i ductus choledocus, den exocrine pancreas og duodenum.

Symptomer

Bortset fra uspecifikke symptomer som træthed, kvalme og madlede er det hyppigste symptom ved periampullære karcinomer monosymptomatisk ikterus. Smerter opstår som regel først senere i forløbet (3).

Udredning og kirurgisk behandling

Periampullære karcinomer udredes som cancer pancreatis.

For praktiske formål har opdelingen af periampullære karcinomer ikke betydning for den kirurgiske behandling, der sædvanligvis omfatter en pankreatikoduodenektomi ved resektabel sygdom.

Endoskopisk eller åben lokal resektion af små periampullære karcinomer kan forsøges hos patienter, der ikke er egnet til større kirurgiske indgreb, men indgrebet er sjældent radikalt. Ved ikke-resektabel tumor eller dissemineret sygdom foretages symptomatisk behandling ved behov (aflastning af galdeveje og duodenum).

Hvad resektabilitet angår, svarer kravene til, hvad der gælder for pancreascancer og duodenalcancer. Kasuistisk rapporteres om opnået langtidsoverlevelse ved radikal ablation af fjerne metastaser, især ved intestinal subtype (de Jong, 2010; Giakoustidis, 2011).

Prognose

Prognosen for periampullære karcinomer afhænger af, hvorfra karcinomet udgår, men den histologiske differentieringsgrad har formentlig mindst lige så stor betydning (1,4).

Den dårligste prognose har de pankreatikobiliære former efterfulgt af prædilektionssted i ductus choledocus og duodenum. Den mediane 5-års overlevelse for periampullære karcinomer som helhed er 25 – 30 %, og repræsenterer primært pancreasderiverede karcinomer, der er de hyppigste (2,3,5). Femårs overlevelsen har en stor spændvidde på mellem 30 og 70 %.

Anbefalinger

- **Udredning, resektabilitetsvurdering og kirurgisk behandling følger retningslinjerne for pancreascancer og duodenalcancer (D).**
- **Periampullære cancere bør subclassificeres i hhv. intestinal og pankreatikobiliær subtype (D).**

Referencer

Heinrich S, Clavien P-A. Ampullary cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:280-285. (III)

O'Connell JB, Maggard MA, Manunga J et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: A national population-based study. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1820-1827. (III)

Hatzaras I, George N, Muscarella P, Melvin PS, Ellison EC, Bloomston M. Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:991-997. (III)

Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent diagnostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMCCancer* 2008;8:170-181. (IIb)

Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery* 2006;140:764-772. (III)

de Jong MC, Tsai S, Cameron JL, Wolfgang CL, Hirose K, van Vledder MG, Eckhauser F, Herman JM, Edil BH, Choti MA, Schulick RD, Pawlik TM. Safety and efficacy of curative intent surgery for peri-ampullary liver metastasis. *J Surg Oncol*. 2010;102:256-63 (IV).

Giakoustidis A, Cherian PT, Zen Y, Jassem W, Prachalias A, Srinivasan P, Heaton ND, Rela M. Metastatic pulmonary adenocarcinoma 6 years after curative resection for ampullary adenocarcinoma. Metastatic disease from initial primary or metachronous tumour? *JOP*. 2011, 12:32-6 (IV).

Onkologisk behandling

Kun få undersøgelser har fokuseret på onkologisk behandling specifikt af periampullære cancere. Patienter med ampullære eller periampullære cancere er dog ofte inkluderet som en minoritet i studier af pankreatiko-biliære tumorer.

Den histopatologiske subklassifikation har mulig prædiktiv betydning for effekt af kemoterapeutika.

Adjuverende behandling:

Data for effekt af adjuverende ekstern eller intraoperativ strålebehandling af periampullære cancere er sparsomme, idet der ikke er udført randomiserede studier.

Adjuverende kemo-radioterapi var i to fase III-studier ikke forbundet med øget overlevelse i en blandet population af patienter med pankreas- og periampullære cancere (Romiti, 2012; Klinkenbijn 1999).

Effekt af adjuverende kemoterapi er heller ikke entydigt påvist. I den største undersøgelse specifikt af periampullær cancer, ESPAC-3 studiet (Neoptolemos, 2012), blev 304 patienter, hvoraf 297 havde periampullær cancer, randomiseret til adjuverende behandling med 5FU (N=101), gemcitabin (N=98) eller observation (N=105). Der var ingen signifikant overlevelseshorskel ved univariat analyse (HR=0,86 (95 %-konfidensinterval 0,66-1,11), P=0,25), men i en multivariat analyse justeret for uafhængige prognostiske variabler (alder, galdevejscancer, lav differentieringsgrad og positiv lymfeknudestatus) var der signifikant bedre prognose i gruppen behandlet med kemoterapi (HR=0,75 (95 %-konfidensinterval 0,57-0,98), P=0,03). Gemcitabin var forbundet med færre tilfælde af diaré og alvorlig toksicitet end 5FU. I en anden fase III-undersøgelse af 508 patienter blev 56 patienter med periampullære cancere inkluderet, sammen med patienter med cancer i pankreas og galdeveje. Patienterne blev randomiseret til behandling med mitamycin C og 5FU versus observation. Subgruppen af patienter med periampullær cancer havde ikke signifikant gevinst af kemoterapi (Takada, 2002).

I fravær af level A evidens anbefaler DPCG efter konsensus, at resecerede patienter med periampullære adenocarcinomer tilbydes 6 mdr.'s adjuverende gemcitabin, fraset ved adenocarcinom af intestinal fænotype. Anbefalingerne vedr. adjuverende behandling af patienter med periampullært adenocarcinom af intestinal fænotype følger anbefalingerne for duodenalt adenocarcinom.

Behandling af inoperabel, lokaliseret sygdom eller lokalt-avanceret sygdom:

Data er meget sparsomme. Ved lokalt-avanceret eller inoperabel, lokaliseret periampullær cancer er værdien af strålebehandling ikke tilstrækkelig belyst. Ekstern bestråling er blevet kombineret med intraluminal brachyterapi og/eller kemoterapi (Romiti, 2012). Proton-bestråling bliver anvendt eksperimentelt (Nichols, 2013).

Palliativ onkologisk behandling:

Der er ingen standard palliativ kemoterapi og kun få prospektive studier har fokuseret specifikt på periampullære cancere. I fase II-studier er rapporterede RR ved kemoterapi ca. 20-40 %, men data er svært evaluerbare pga. små patientserier, sammenblanding af forskellige diagnoser og manglende redegørelse for histologiske subtyper (Romiti, 2012; Overman 2009). I mangel på fase III-data, ekstrapoleres data for kemoterapi, undersøgt ved galdevejscancer eller pancreascancer, ofte til periampullære cancere. I den engelske fase III-undersøgelse af patienter med avancerede galdevejscancer, som viste signifikant gevinst af gemcitabin-cisplatin versus gemcitabin, udgjorde patienter med ampullacancer f.eks. 20 ud af de totalt 410 inkluderede (Valle et al, 2009).

Anbefalinger:

- **Adjuverende behandling med 6 mdr. gemcitabin anbefales efter resektion for periampullært adenocarcinom, fraset ved adenocarcinom af intestinal fænotype (B)**
- **Anbefalinger for adjuverende behandling efter resektion for periampullært adenocarcinom af intestinal fænotype følger anbefalingerne for behandling af duodenalcancer (D)**
- **Avanceret periampullær cancer af intestinal type kan behandles onkologisk som duodenalcancer (D)**
- **Avanceret periampullær cancer af pancreatiko-biliær type kan behandles onkologisk som pancreas- eller galdevejscancer (D)**

Referencer

Romiti A, Barucca V, Zullo A, Sarcina I, Di Rocco R, D'Antonio C, Latorre M, Marchetti P. Tumors of ampulla of Vater: A case series and review of chemotherapy options. World J Gastrointest Oncol, 2012; 460-67 (IIa).

Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999;230(6):776-82 (Ib).

Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, Eng C, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol.* 2009 27:2598-603 (Iib).

Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, Carter R, Tebbutt NC, Dervenis C, Smith D, Glimelius B, Charnley RM, Lacaine F, Scarfe AG, Middleton MR, Anthony A, Ghaneh P, Halloran CM, Lerch MM, Oláh A, Rawcliffe CL, Verbeke CS, Campbell F, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. 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;308:147-56 (Ib).

Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, Nagakawa T, Nakayama T; Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer.* 2002;95:1685-95 (Ib).

Nichols RC Jr, George TJ, Zaiden RA Jr, Awad ZT, Asbun HJ, Huh S, Ho MW, Mendenhall NP, Morris CG, Hoppe BS. Proton therapy with concomitant capecitabine for pancreatic and ampullary cancers is associated with a low incidence of gastrointestinal toxicity. *Acta Oncol.* 2013;52:498-505 (IV).

Valle JW, Wasan H, Johnson P, Jones E, Dixon L, Swindell R, Baka S, Maraveyas A, Corrie P, Falk S, Gollins S, Lofts F, Evans L, Meyer T, Anthony A, Iveson T, Highley M, Osborne R, Bridgewater J. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer.* 2009;101:621-7 (Ib).

