



## *OUS mot resten*

Hva er gjennomsnittlig levetid for en pasient med leverkreft og fjernmetastaser?





# *Onkologisk behandling av HCC*

## Kreftregisteret 2009

- 40 % av pasientene har fjernmetastaser ved diagnose
- 20 % har regional sykdom
- 40 % har lokalisert sykdom

## Forventet overlevelse

- Lokalisert sykdom 24 m
  - Regional sykdom 4.4 -7 m
  - Metastatisk sykdom 1 -2.4 m
- 



## *OUS mot resten*

- Hva er gjennomsnittlig levetid for en pasient som behandles med optimal medikamentell behandling ?



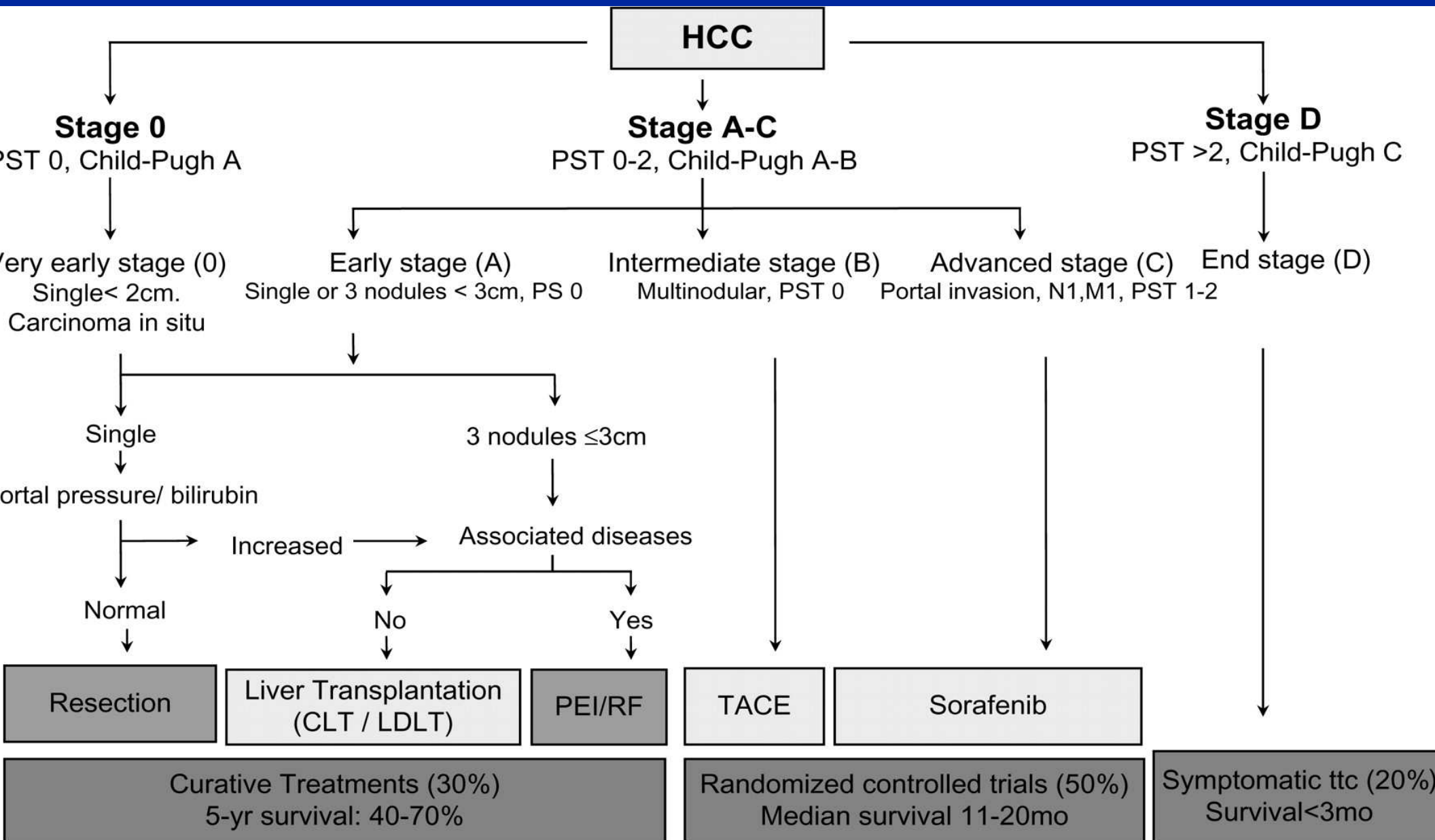
# HCC

- Fjernmetastaser spiller ikke samme rolle som i onkologien.
  - Hovedveksten skjer i lever
  - De fleste pasienter dør av leversvikt eller lokal vekst i lever.
  - Mange pas. har en underliggende leversykdom
- 

# *Onkologisk behandling*

- Kjemo-embolisering (TACE)
- Kjemoterapi
- Strålebehandling





## *OUS mot resten*

- Gir vi adjuvant behandling ved leverkreft?



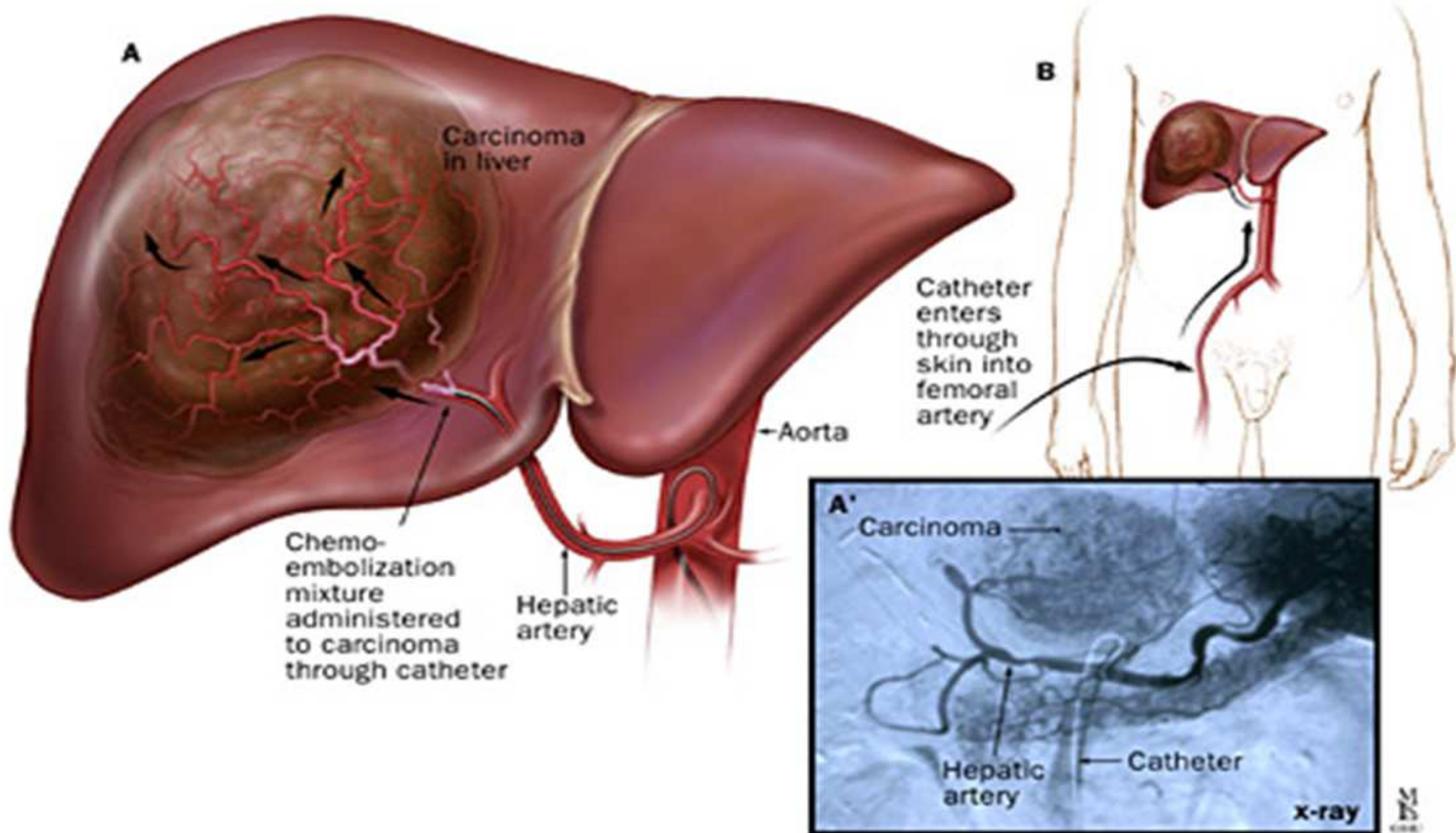
# *Adjuvant behandling*

- Ingen data for adjuvant behandling etter kirurgi
- Pågående studie med sorafenib /Nexavar (STORM)



# *Kjemo-embolisering* (TACE= *Trans Arteriell Chemo Embolization*)

- Tumor riklig vaskularisert, 85% arterielt mens leveren ellers er 25% arterielt forsynt.
  - Kjemoembolisering: Kombinasjon av embolisering og kjemoterapi gitt i leverarterie.
  - Embolisering gjøres i hovedsak for å sinke blodgjennomstrømningen og øke ekstraksjonen av kjemoterapien til leveren, heller enn direkte okklusjon av arterien.
- 



## *TACE: Kjemo-embolisering*

- Doxorubicin beads
- Aktuell for ca 10%
- Sentralisert til RH
- Konkomitant sorafenib uproblematisk, kan settes på i påvente av søknad behandles.
- Child-Pugh A-B, åpen portvene/ingen multifokal tumoraffeksjon/tumor < 10 cm



# Kjemo-embolisering

- To randomiserte studier vist signifikant økt OS.
  - 3 år 26% vs 3% og 2 år 63 % vs 27%.
  - opptil 50 % respons
  - problem seleksjon.
- Tre fase III studier uten signifikant overlevelse.



# *Palliativ kjemoterapi*

- Forsøkt en rekke kjemoterapi palliativt, RR < 20%, usikker effekt på overlevelse og ofte toksisk behandling



## *En-armede fase II studier*

|                      | n  | RR   | PFS   | OS     |
|----------------------|----|------|-------|--------|
| ●GEMOX               | 33 | 20 % | 5.3 m | 9.6 m  |
| ●XELOX               | 50 | 6 %  | 4.1 m | 9.3 m  |
| ●Bevacizumab         | 46 | 13 % | 6.9 m | 12 m   |
| ●GEMOX + cetuximab   | 45 | 20%  | 4.7 m | 9.5 m  |
| ●Epirubicin/cis /5FU | 24 | 22%  | 6.0 m | 11 m   |
| ●Erlotinib + bev     | 40 | 25%  | 9.0 m | 15.7 m |
| ●Gemcitabine + dox   | 41 | 24%  | 5.8 m | 22.5 m |
| ●XELOX + bev         | 40 | 20 % | 6.8 m | 9.8 m  |
| ●Gemcitabine + doc   | 25 | 8%   | 2.8 m | 12.8 m |

# Fase III studier

|                                            | n    | RR         | PFS          | OS                      |
|--------------------------------------------|------|------------|--------------|-------------------------|
| ● Doxurubicin<br>vs Cis/interf/<br>dox/5FU | 188  | 11 vs 21 % | 6.8 vs 8.7m  |                         |
| ● Doxorubicin vs<br>Noltrexed              | 377  | 4 vs 2 %   | 3 vs 2.5 m   | 8 vs 5.5 m (p=0.0068)   |
| ● Doxorubicin vs<br>FOLFOX                 | 371  | 8 vs 3 %   | 2.9 vs 1.8 m | 4.9 vs 6.4 m (p=0.09)   |
| ● Sorafenib vs BSC                         | 602  | 2 vs 1 %   | 5.5 vs 2.8 m | 10.7 vs 7.9 m (p<0.001) |
| ● Sorafenib vs<br>Sunitinib                | 1073 | 6 vs 6 %   | 4.0 vs 4.1 m | 10 vs 8.1 m (p=0.0019)  |

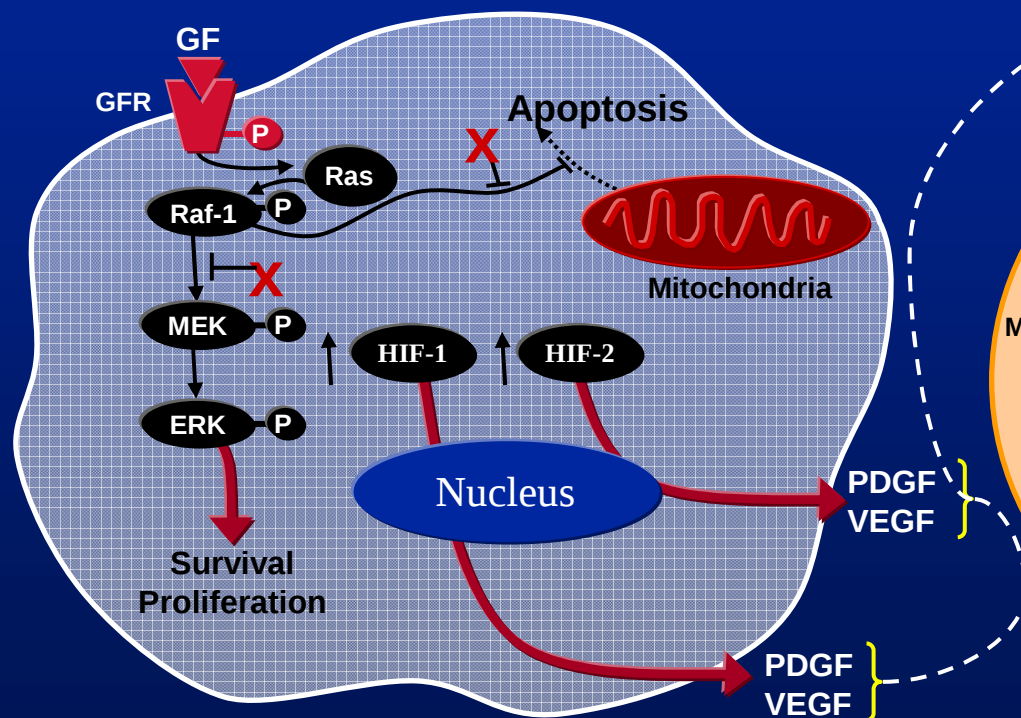


# Nasjonale Shdir retningslinjer

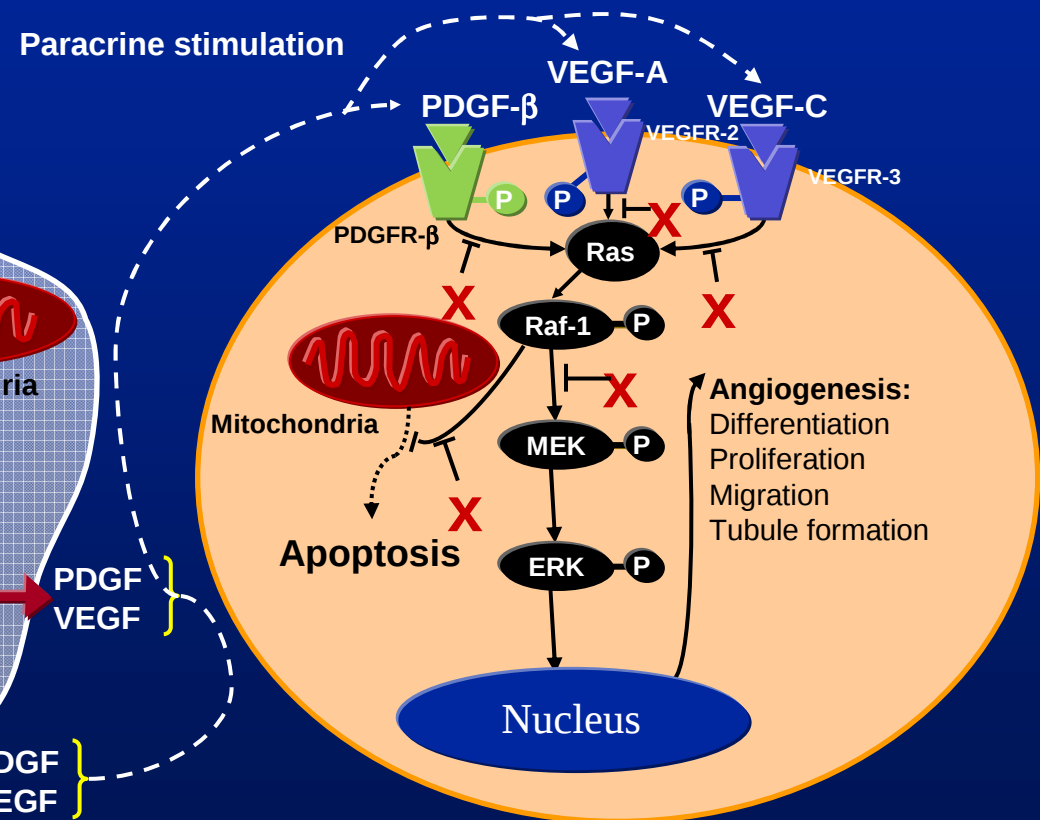
- Avansert HCC i god allmenntilstand med Child-Pugh A vurderes for palliativ behandling med sorafenib (multikinase-hemmer).
  - Dersom dette ikke er aktuelt, kan behandling med adriamycin være aktuell (som ved ca mamma).
- 

# *Sorafenib targets tumour cell proliferation and angiogenesis, and increases rate of apoptosis*

## Tumour cell

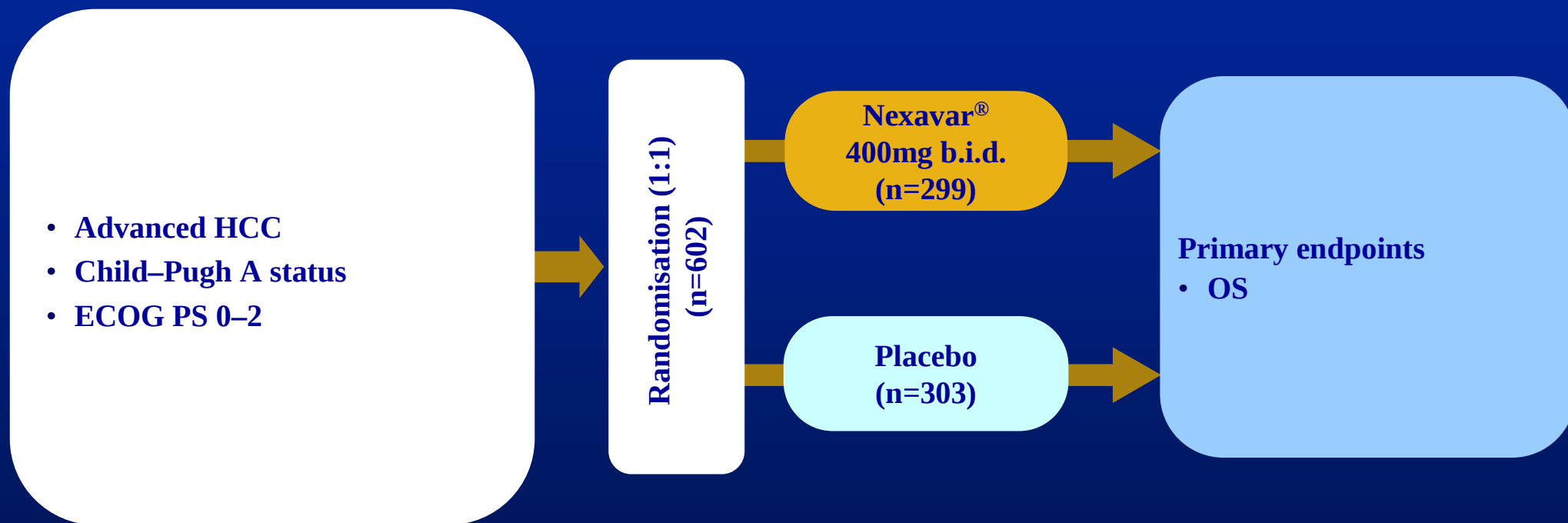


## Endothelial cell or pericyte (vascular)

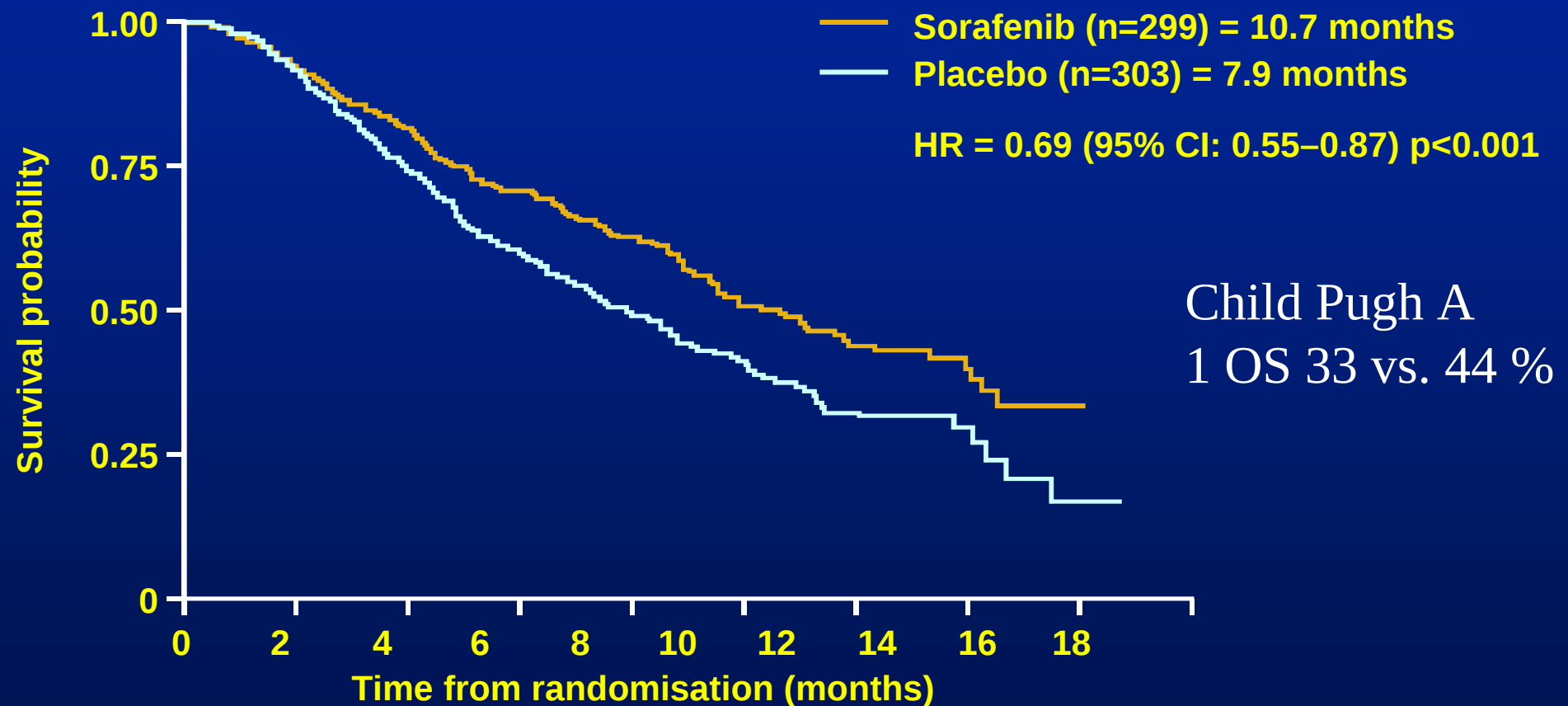


**X Sorafenib**

# *SHARP: study design*



# SHARP: median overall survival



## *OUS mot resten*

- Hva er pris per vunnet leveår med sorfenib behandling?



## *Cost benefit for sorafenib*

- Pris per vunnet leveår ca 6-700 000 NOK
  - Hva er et vunnet leveår verd?
  - Avslått initialt blå reseptordningen pga pris.
  - Anket
  - NICE: No
- 

# *GIDEON studien (ASCO GI 2012)*

- Fase 4 studie
- overlevelses data i klinisk praksis reflekterer SHARP studien.
- OS ChPu    A: 10,5 mo  
                  ChPu    B: 5 mo



## *Sorafenib + Adriamycin*

- Randomisert fase 2 studie
  - Adriamycin (60 mg/m<sup>2</sup>) hver 3.uke  
vs. Adriamycin + Sorafenib
  - PFS 2.7 vs. 6 mnd.
  - OS 6.5 m vs 13.7 m
  - Pågår fase III studie
- 

## *Sorafenib in Child-Pugh B ?*

- Clinical data are mainly for Child-Pugh A
  - Tolerability similar in Child-Pugh A or B.
  - No dose adjustment required in Child-Pugh B.
  - Until more data are available, caution is required
- 

# *Kontroll under behandling*

- Klinisk kontroll av lege/sykepleier ukentlig de første 6 uker, deretter 1-2 ganger per m.
  - Sjekkliste: Huden, særlig hender og føtter, puls/blodtrykk, vekt og gastro-intestinale symptomer.
- 

# OUS mot resten

Hva heter denne  
sorafenib bivirkningen?



 *Vanligste bivirkninger: diaré, hudutslett, alopesi og hånd-fot syndrom (HFSR).*

- diare 39 %
- hånd/fot syndrom 18 %
- hudutslett 11 %
- HT > 10 %



## *HFSR: klinisk utvikling*

- Oppstår vanligvis i løpet av de første 6 ukene
  - Ofte i løpet av de første 1-2 ukene.
- HFSR:
  - avtar i intensitet i løpet av behandlingen.
  - MÅ behandles med en gang.
    - » Stopp i sorafenib, gjenstarte i lavere dose.



# *Strålebehandling*

- Begrenset bruk i Norge pga god tilgang på levertransplantasjon, vanlig i utlandet.
- Ved lokalavansert HCC.
  
- Ekstern strålebehandling
- Stereotaktisk strålebehandling
- Protonbehandling
- Radioaktive mikrosfærer



# *Ekstern strålebehandling*

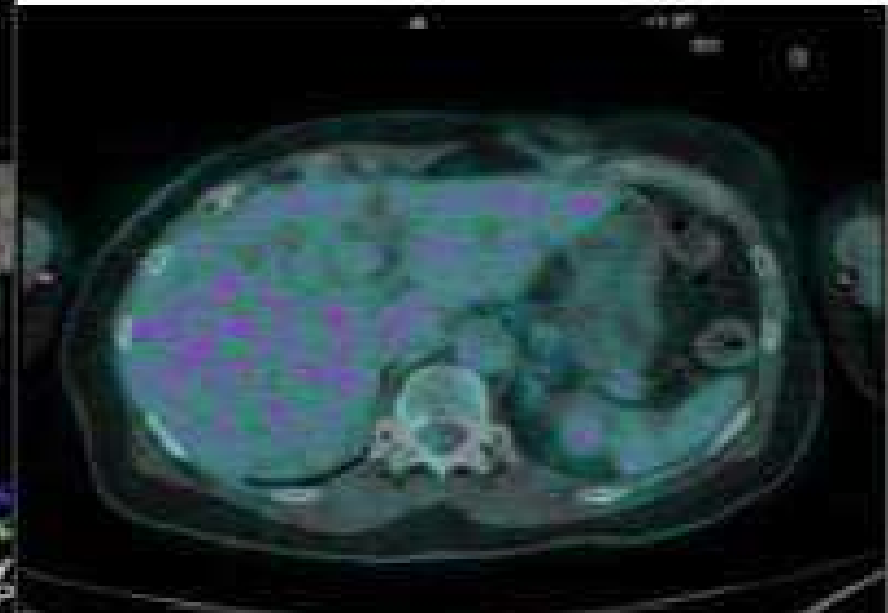
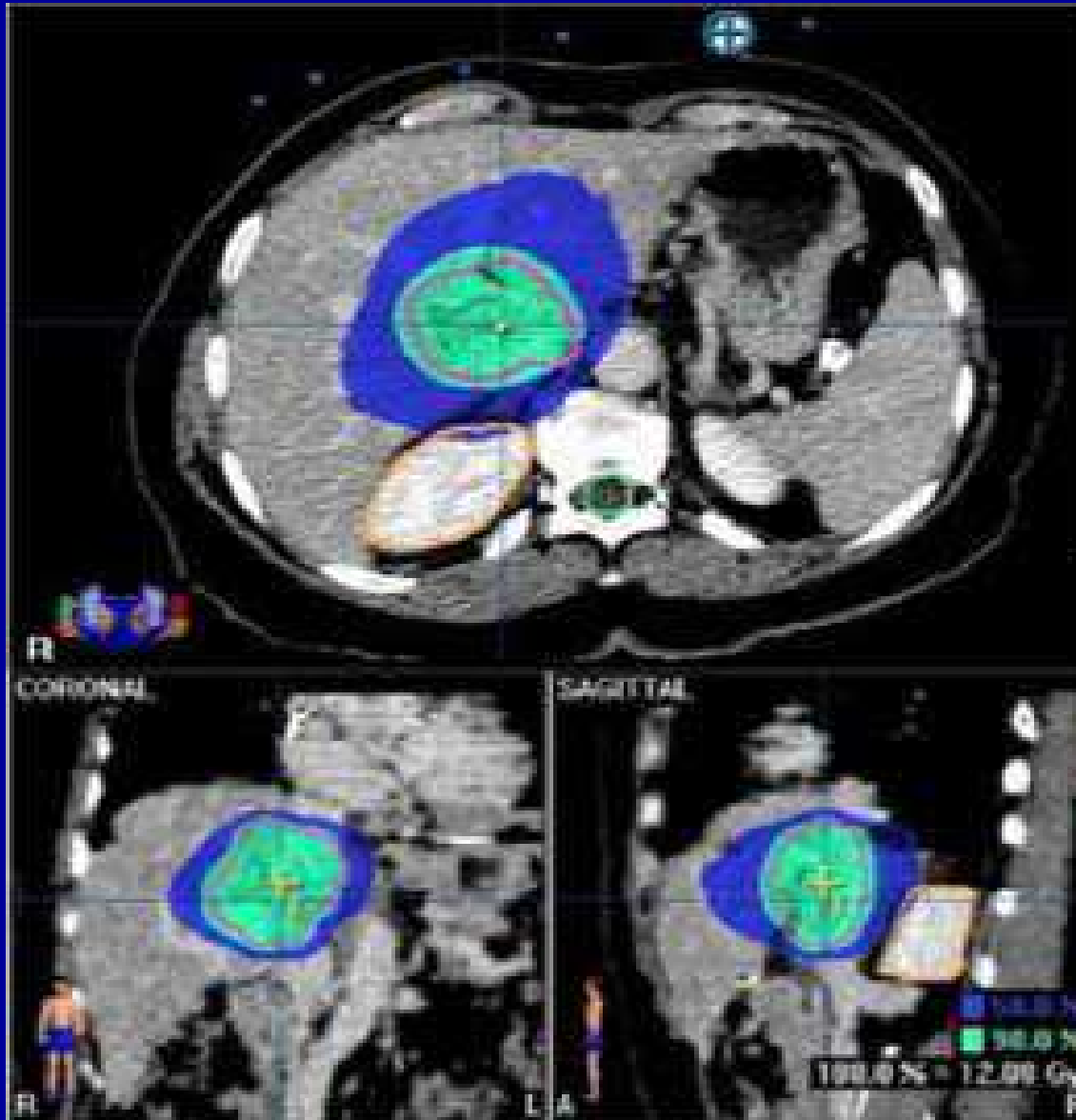
- Kan gi tumor- regress og bedret overlevelse, men krever høy stråledose.
  - Responsraten 57%, 37% i live etter 12 m behandlet med 61 Gy.
  - I annen studie : responsraten 20% ved dose < 58Gy og 55% med dose > 58Gy.
- 

# Stereotaktisk strålebehandling

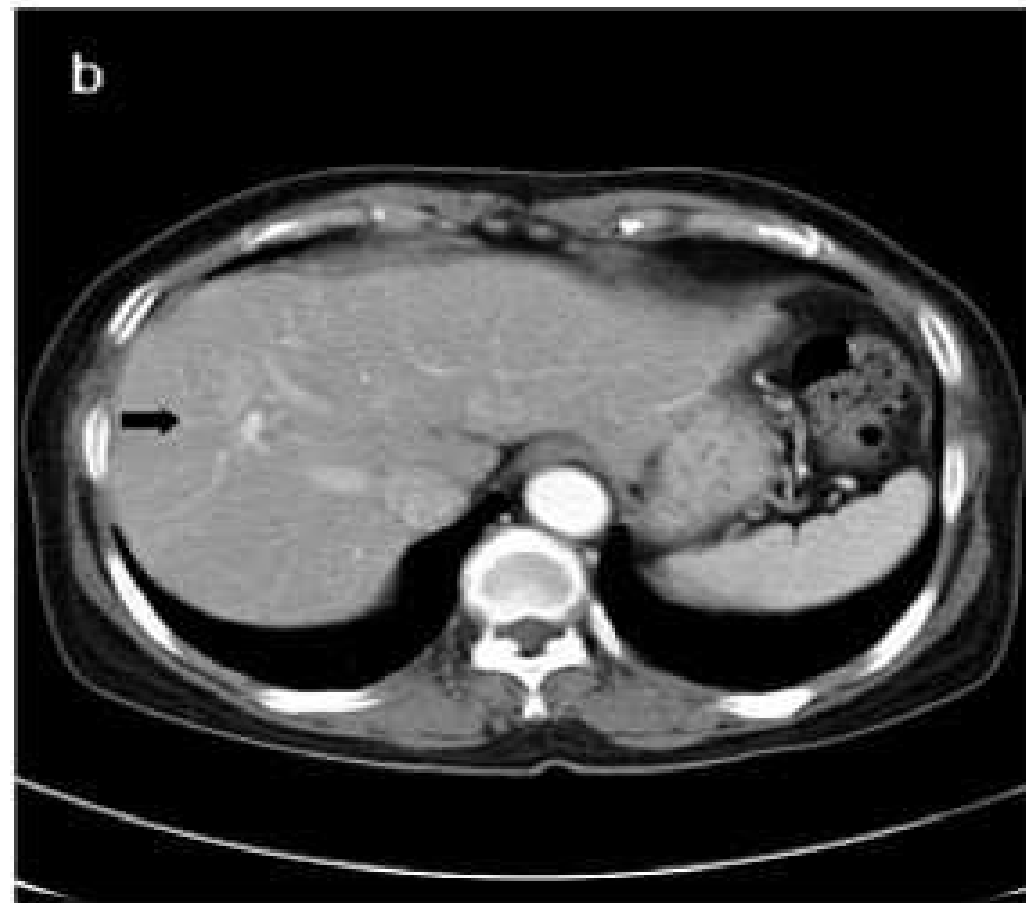
- Høyere biologisk stråledose til tumor, mens dosen til vev utenfor tumor blir lavere.
- Gi lokal kontroll av HCC uten alvorlige bivirkninger.
- Tilgjengelig i Norge, best egnet for mindre tumores ( $< 5\text{cm}$ )



# Stereotaktisk strålebehandling



# Stereotaktisk strålebehandling



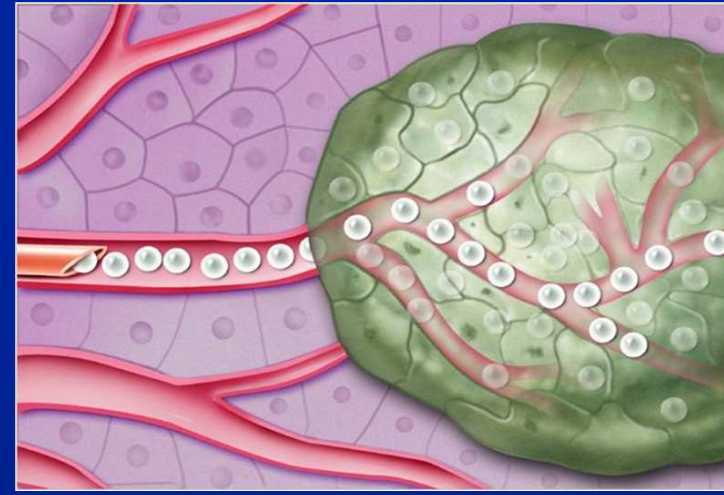
# Protonbehandling

- Svært lovende, kommer protonsenter i Sverige.
- Stråling konsentrert i tumor, stråledosen økes med mindre risiko for bivirkninger.
- Median dose 72 Gy; lokal kontroll rate 87% etter 5 år.
- Median dose 63 Gy; PFS 36 m.  
Hos 18 som senere ble resisert ; 33% komplett respons og 39% kun mikroskopisk sykdom igjen.



# *Embolisering med radioaktive mikrosfærer*

- Selective intra-arteriell radiotherapy =SIR(T).
- Gis i leverarterie, radioaktiv  $^{90}\text{Y}$ ttrium mikropartikler.
- SIR vs TACE
  - høyere responsrate (61 % vs 37%)
  - økt downstaging (58% vs 31%).
  - mindre toksisitet
  - lengre tid til progresjon

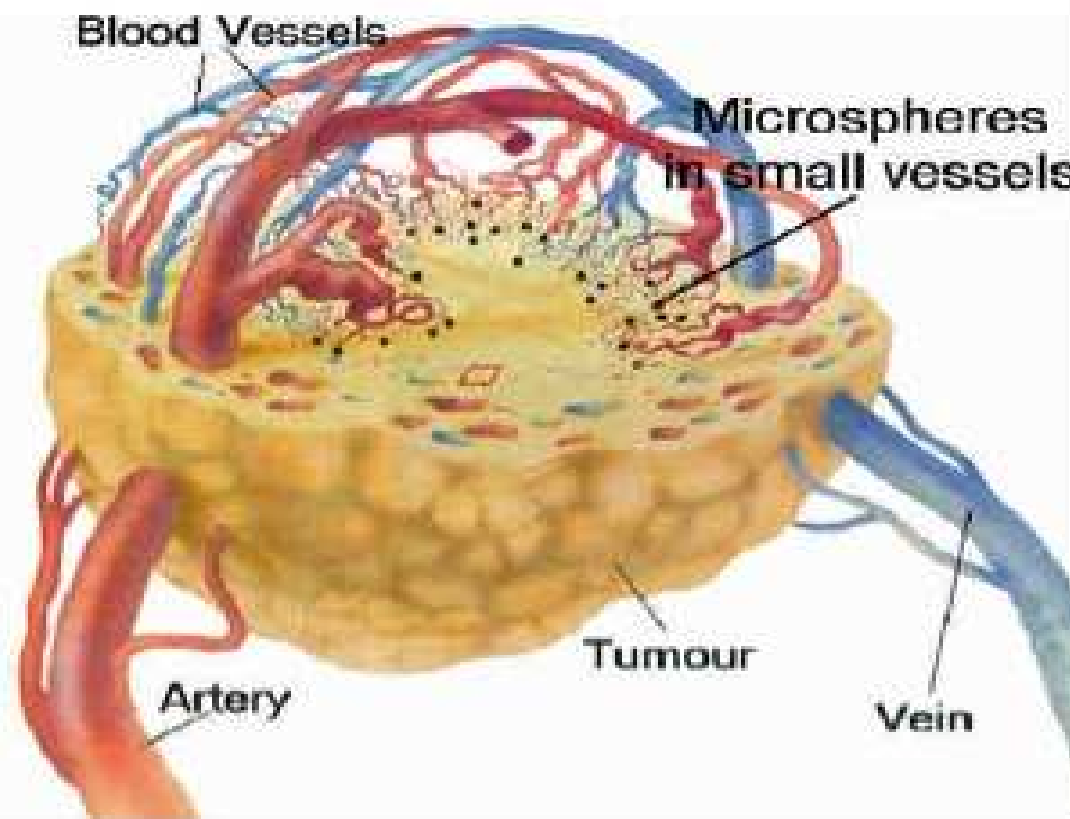
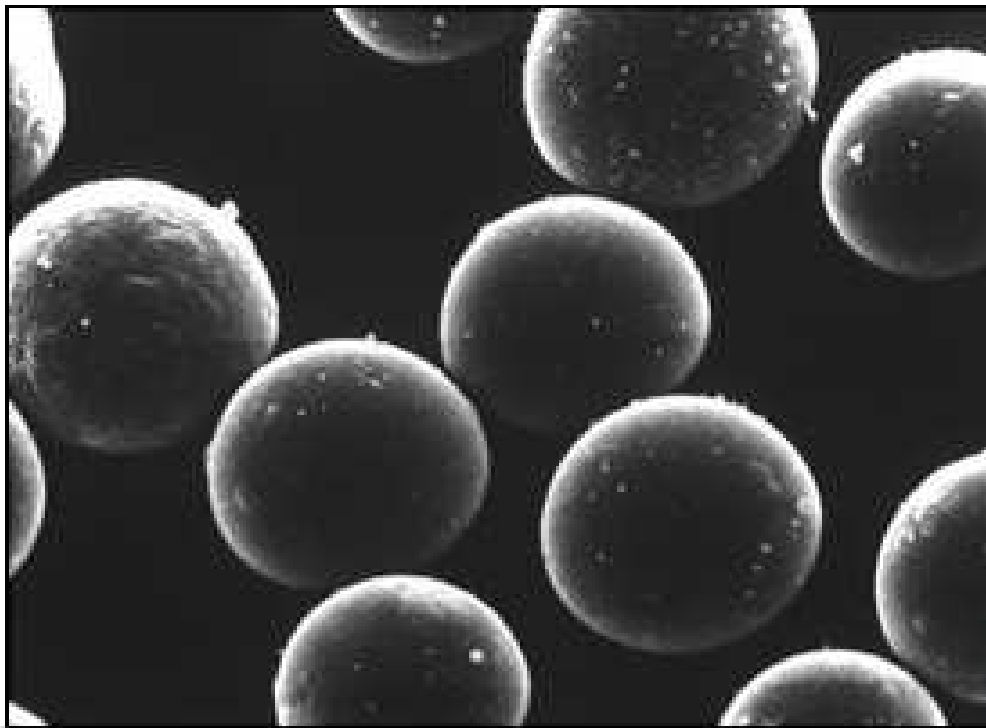


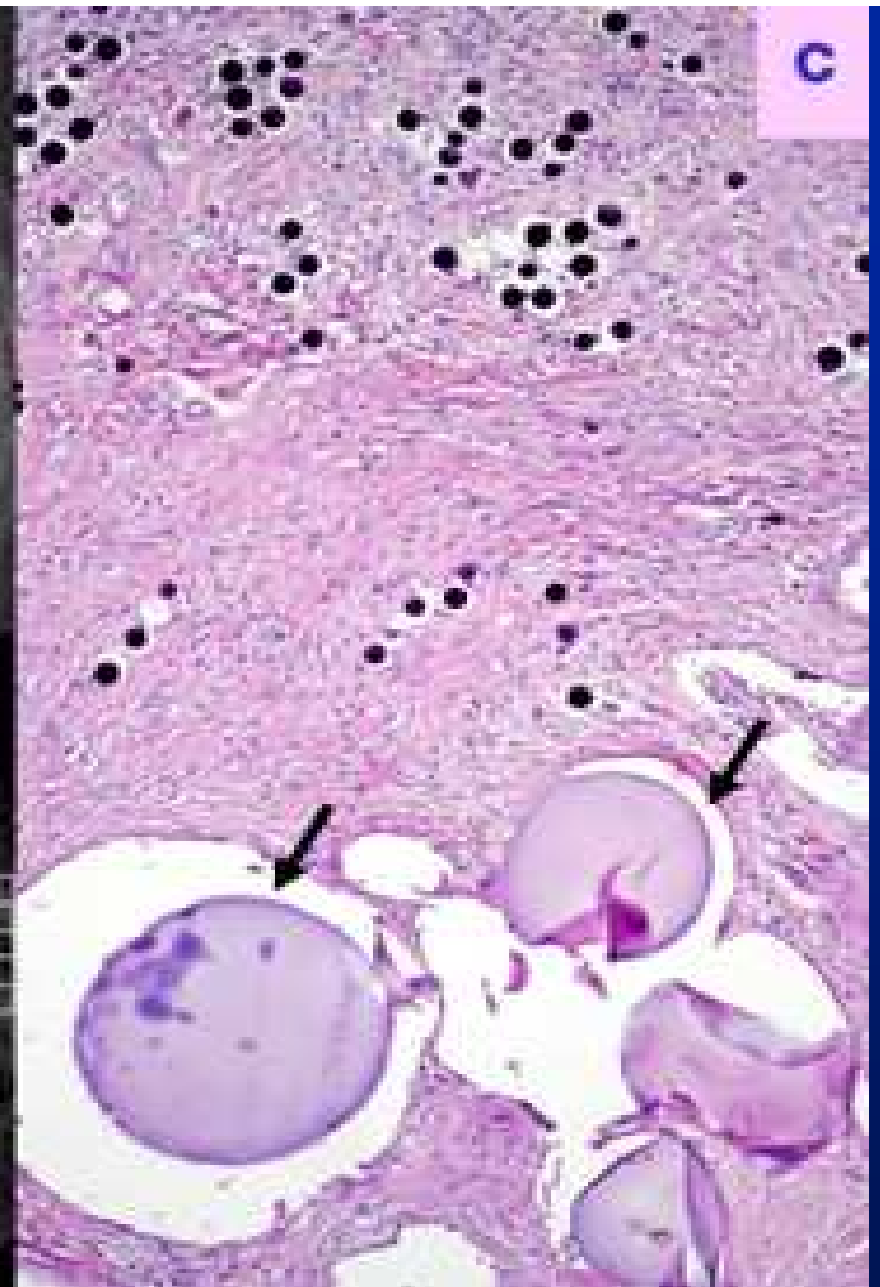
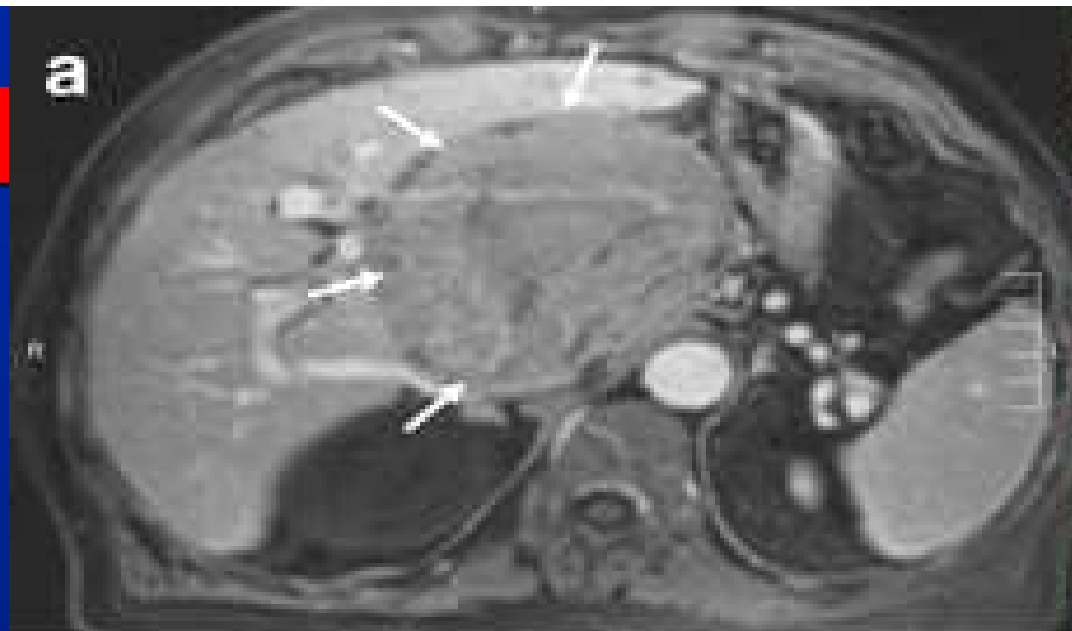
## *OUS mot resten*

- Hvilket to land i Norden har ikke SIR?
- Hva koster en enkelt behandling?



# $^{90}\text{Y}$ ttrium Microspheres

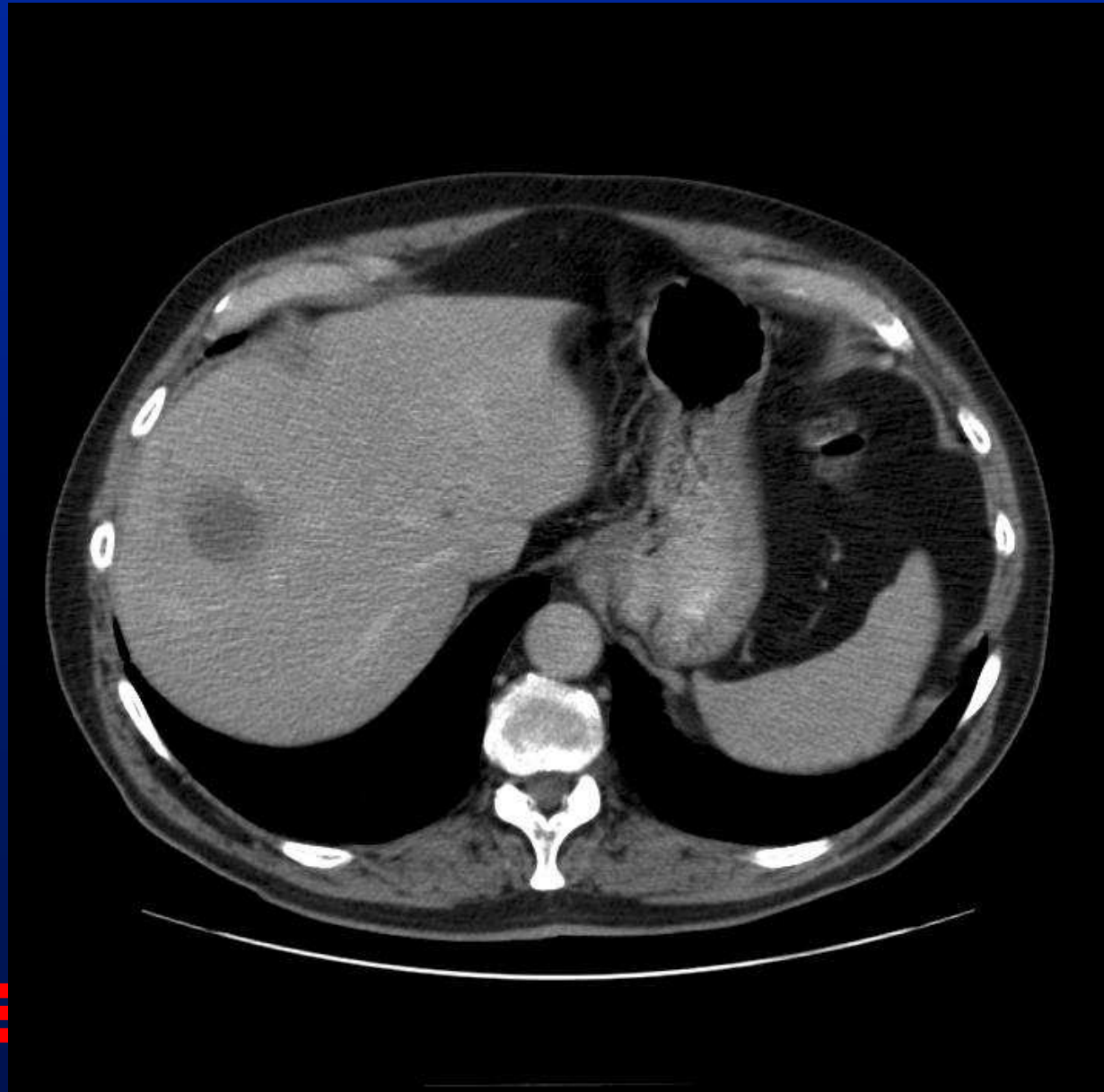




Size and lodgement of Yttrium-90 microspheres relative to the large (150–300  $\mu$ m) spheres used for transarterial embolization (black arrows)

## *OUS mot resten*

- Når skal man bruke fin-nålsbiopsi av levertumor og pancreastumor?





# *CA PANCREAS*

- Adenocarcinomer vanligst
    - 5% nevroendocrin tumor, alltid biopsi.
  - Ved diagnose:
    - 40 % har lokalavansert inoperabel tumor
    - 40 % metastatisk sykdom
- 

## *OUS mot resten*

- OS metastatisk pancreascancer som får kjemoterapi?
- OS metastatisk nevroendocrine pancreascancer som får kjemoterapi?



# Key peculiarities of pancreatic cancer

Tempero et al. Ann Oncol 2011;22:1500-6.

- Early molecular complexity
- Intense desmoplastic reaction
- Hypovascular, hypoxic, but non-necrotic tumour



Biological and clinical aggressiveness



- No early detection
- Low resectability
- Early relapse
- Early metastases
- Short overall survival
- Severe symptoms and poor QOL
- Treatment resistance



## ESPAC 1

### *Adjuvant 5FU/kjemoradioterapi vs observasjon*

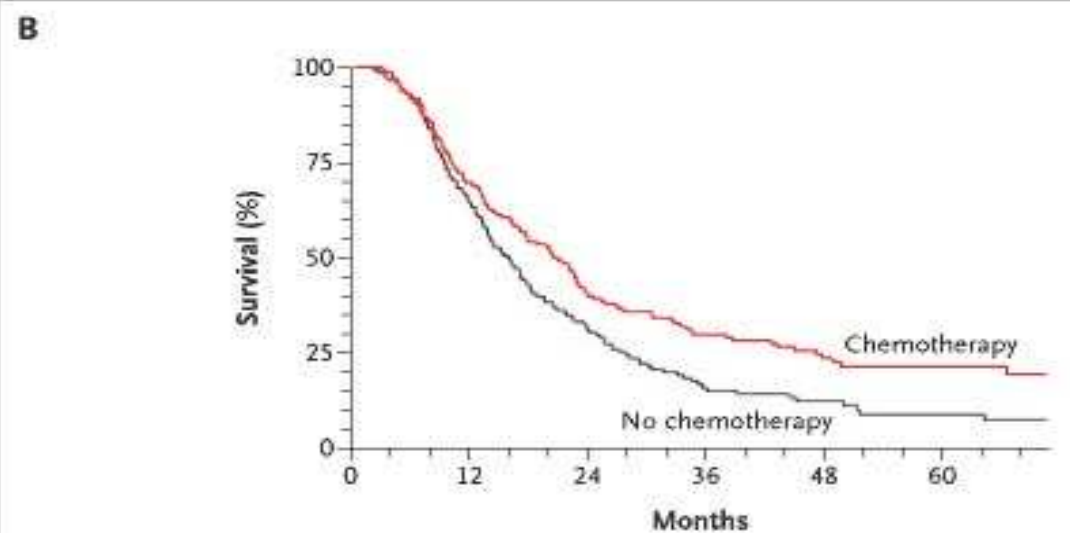
- Komplisert 2 x 2 design.
- Kjemoradioterapi: 40Gy og 5FU
- Kjemoterapi 6 m 5FU.





**No. at Risk**

|                      |     |    |    |    |    |    |
|----------------------|-----|----|----|----|----|----|
| No chemoradiotherapy | 144 | 94 | 57 | 36 | 22 | 13 |
| Chemoradiotherapy    | 145 | 94 | 40 | 20 | 11 | 5  |



**No. at Risk**

|                 |     |    |    |    |    |    |
|-----------------|-----|----|----|----|----|----|
| No chemotherapy | 142 | 89 | 41 | 18 | 11 | 7  |
| Chemotherapy    | 147 | 99 | 56 | 38 | 22 | 11 |

 *Neoptolemos et al*  
(*Lancet* 2001, 358, 1576-85).

OS adjuvant kjemoterapi 19.7 m vs 14 m uten  
kjemoterapi ( $p = 0.0005$ ).

Men ingen signifikante forskjeller i overlevelse,  
for lave tall.



# *NGICG utvalg anbefaler*

- Radikalt operert for ca pancreas; adjuvant behandling i 6 mnd (Uavhengig av om der er lymfeknutemetastaser)
- Nordisk FLv hver 2. uke.



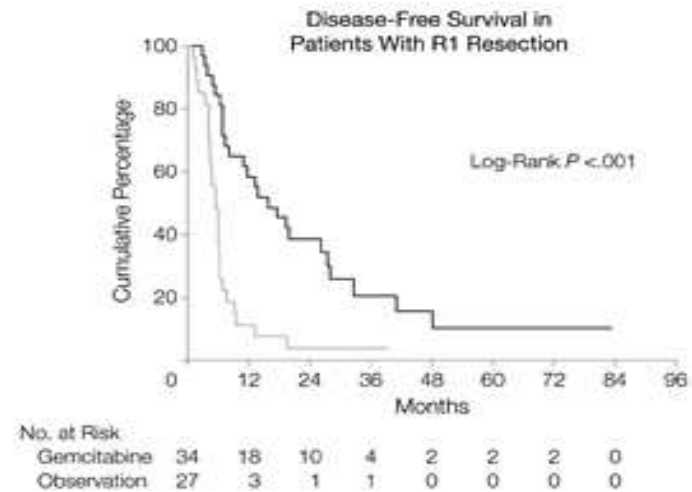
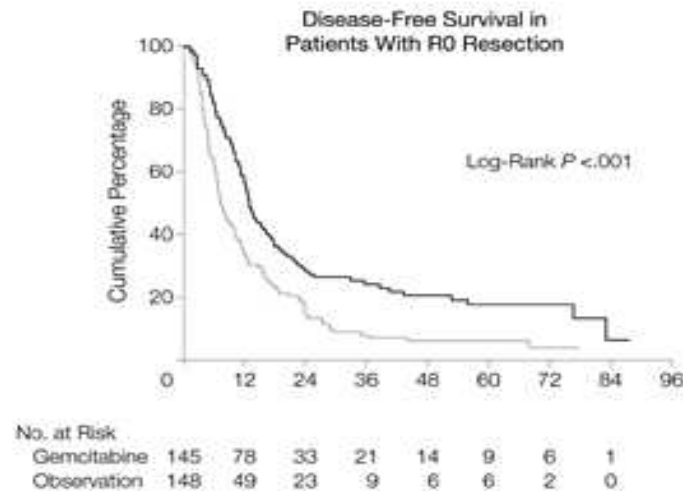
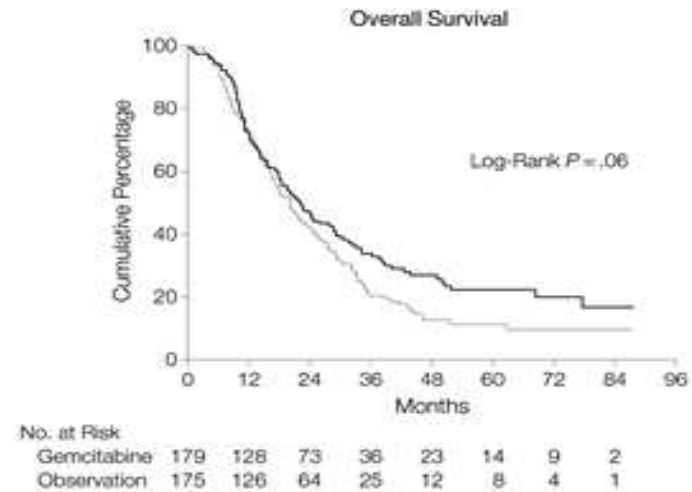
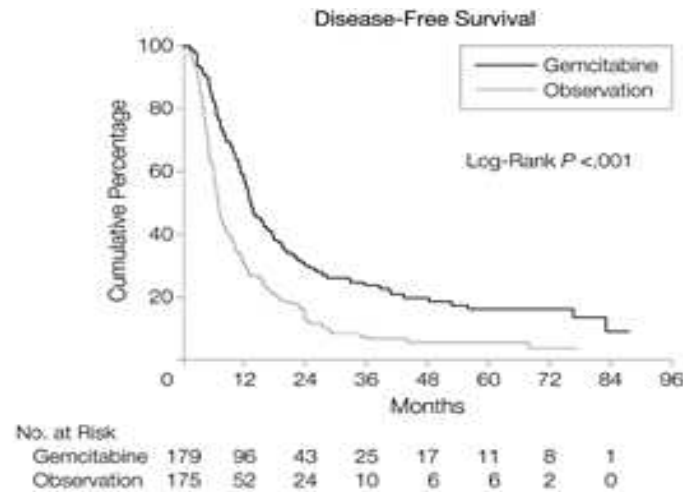
## *OUS mot resten*

- Hvor mange flere pasienter er i live etter 5 år takket være adjuvant 5FU (%).
- I studie: hvor setter pasientene grensen for når de vil ha adjuvant behandling?



# Adjuvant behandling: Gemcitabine vs observasjon. Survival

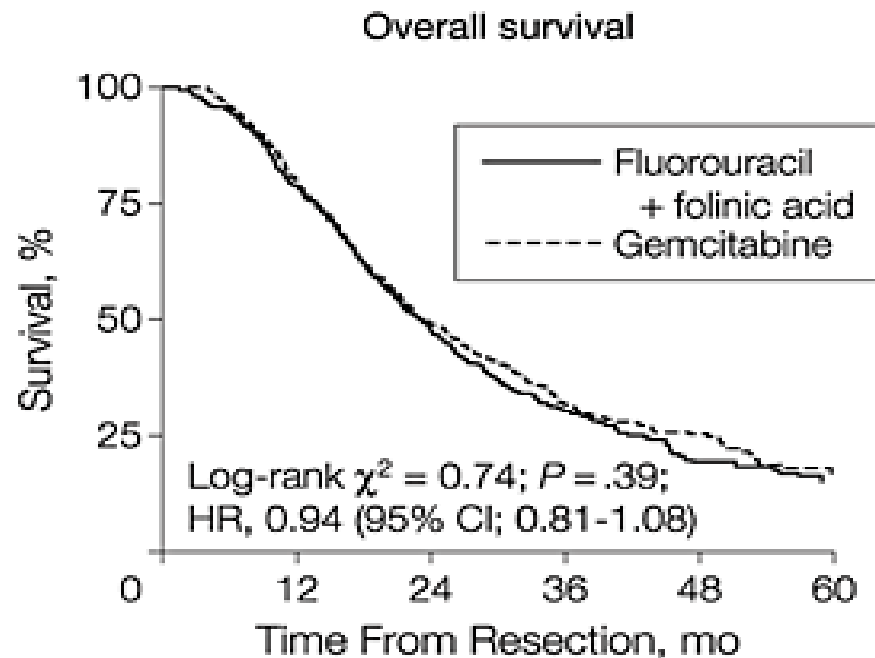
JAMA



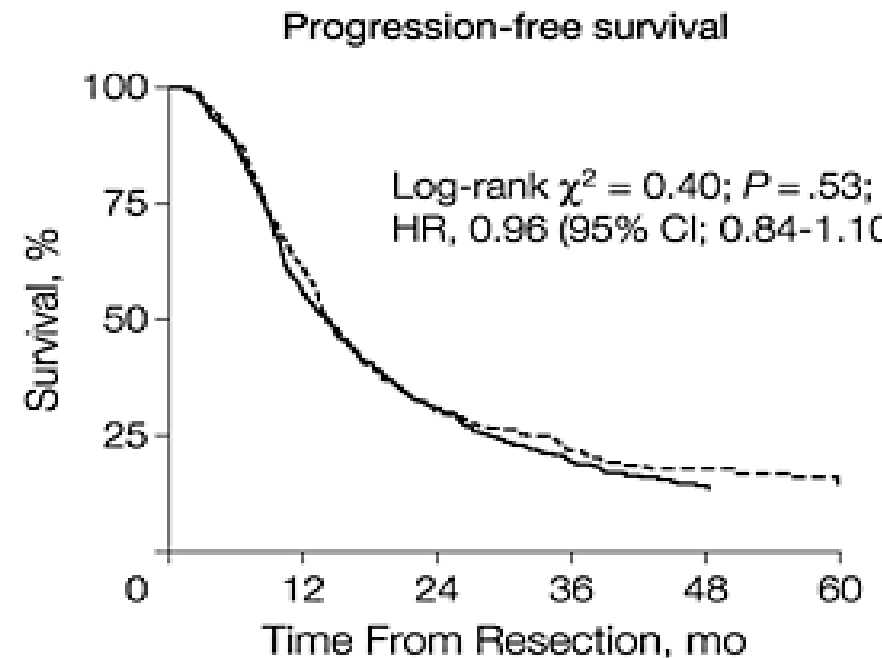
Oettle, H. et al. JAMA 2007;297:267-277

3 års OS 19.5 % vs. 9 %

# Adjuvant handling: Gemcitabine vs 5FU (ESPAC-3) Survival



|                             |     |     |     |     |    |    |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|
| No. at risk                 |     |     |     |     |    |    |
| Fluorouracil + folinic acid | 551 | 413 | 249 | 109 | 36 | 15 |
| Gemcitabine                 | 537 | 415 | 251 | 103 | 42 | 13 |



|                             |     |     |     |    |    |    |
|-----------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|
| No. at risk                 |     |     |     |    |    |    |
| Fluorouracil + folinic acid | 551 | 296 | 160 | 64 | 23 | 11 |
| Gemcitabine                 | 537 | 319 | 152 | 68 | 22 | 11 |

**JAMA**

## *ShDir?*

- Gi 5FU adjuvant, spar gemcitabine til metastatisk situasjon
- Ta ny CT etter operasjon før oppstart av adjuvant behandling.  
Deprimerende mange vil allerede ha utviklet metastaser.



# *NGICG utvalg*

**Anbefaler ikke** adjuvant postoperative strålebehandling.

Dette gjelder også de som histologisk får påvist ufri rand (R1) eller spredning til regionale lymfekjertler (N+).



# *Preoperative kjemoradioterapi ved primært operabel sykdom*

- Rekke fase II studier lovende.
- Inoperable konvertert til operable.
- 63 danske pat: 50 Gy combined with UFT (5FU)  
11 pat (17%); R0 resection , OS 46 m.



# Metastatic pancreatic adenocarcinoma: The scale of the problem

- Biologically and clinically aggressive disease;
  - Debilitating symptoms
  - Short survival OS 3-4 months without active treatment
- Despite over a decade of research, gemcitabine remains the standard of care



## Gemcitabine vs 5FU ved avansert ca pancreas.

(Burris: J Clin Oncol 1997, 15, 2403-13).

- Symptom bedring (vekt, smerter, allmenntilstand)  
23% vs 5%.
  - Median overlevelse 5.6 mnd vs 4.4 mnd.
  - 1 års overlevelse: 18% vs 2 %.
  - Forsiktig ved WHO>1, alder > 70 og bilirubin forhøyet.
- 

## *Palliativ kjemoterapi*

- Gemcitabine (Gemzar ®) 1000 mg/m<sup>2</sup>.  
Ukentlig i 7 uker, evaluering uke 8.  
Deretter 3 uker/4.uke pause
  - Zofran og Decadron (8 mg) mot kvalme
  - Klinisk respons hos ca. 30% av pas.
  - Dosejustering etter skjema (felleskatalogen)
- 

## *OUS mot resten*

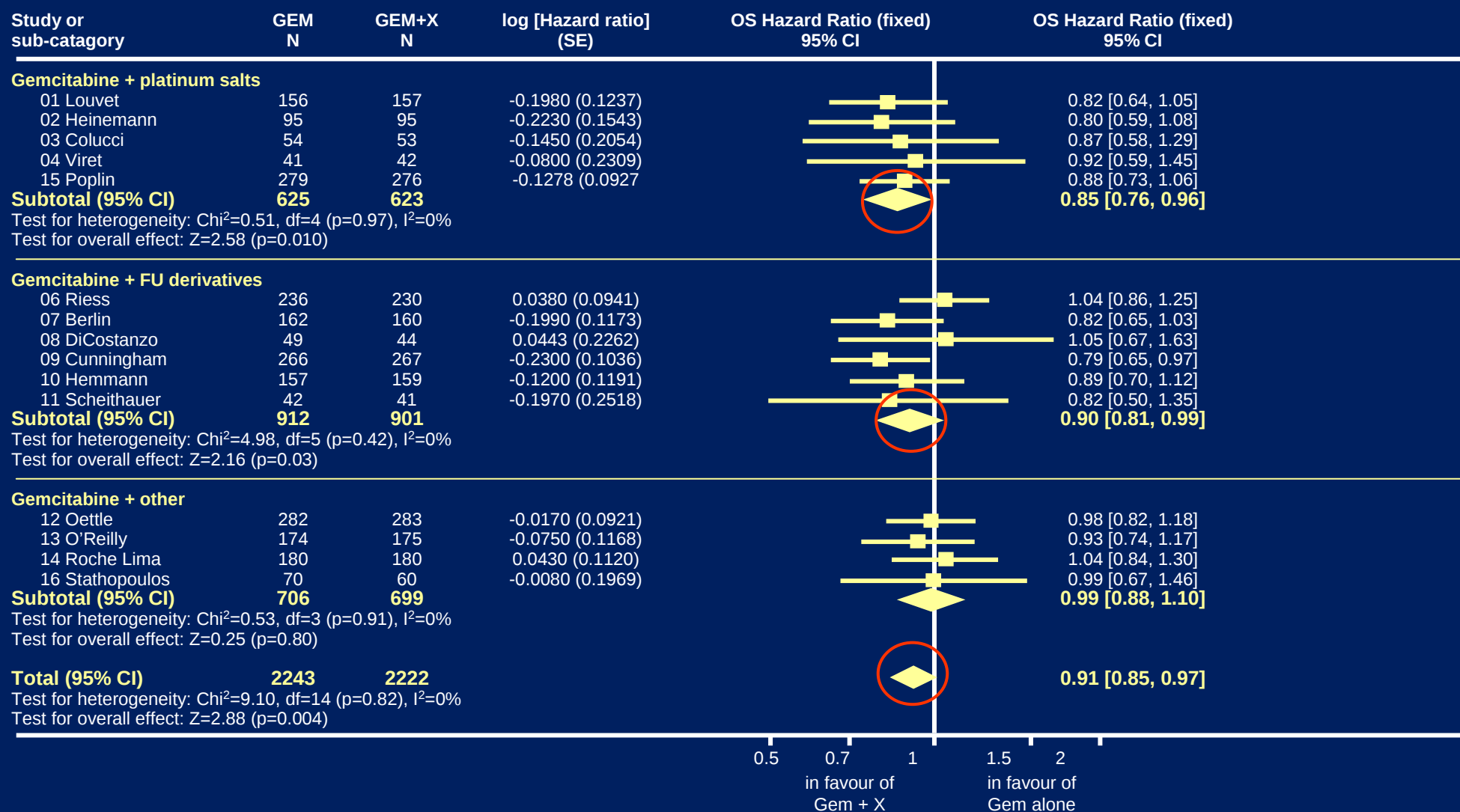
- Amerikansk studie ca pancreas; pas som ble gitt gemcitabine palliativt
  - Hvor mange % fikk info om at sykdommen var uhelbredelig?
  - Hvor mange % fikk vite antatt nytteverdi av behandlingen?
  - Hva er nytteverdien av behandlingen?
- 

## Phase III studies of gemcitabine + cytotoxic chemotherapy have failed to improve outcomes vs gemcitabine monotherapy

\*p<0.05

| Ref | N   | Treatment                               | Stage IV (%)   | RR (%)        | PFS/TTP (months)  | OS (months)       |
|-----|-----|-----------------------------------------|----------------|---------------|-------------------|-------------------|
| 1   | 360 | Gem vs<br>gem + irinotecan              | 82             | 4<br>16       | 3.0<br>3.5        | 6.6<br>6.3        |
| 2   | 349 | Gem vs<br>gem + exatecan                | 78<br>79       | 5<br>7        | 3.8<br>3.7        | 6.2<br>6.7        |
| 3   | 565 | Gem vs<br>gem + pemetrexed              | 90<br>91       | 7.1<br>14.8   | 3.3<br>3.9        | 6.3<br>6.2        |
| 4   | 195 | Gem vs<br>gem + cisplatin               | NR             | 10.2<br>8.2   | 3.1<br>5.3        | 6.0<br>7.5        |
| 5   | 326 | Gem vs<br>gem + oxaliplatin             | 70<br>68       | 17.3<br>26.8* | 3.7<br>5.8*       | 7.1<br>9.0        |
| 6   | 832 | Gem vs<br>gem FDR vs<br>gem oxaliplatin | 90<br>89<br>89 | NR            | 2.6<br>3.5<br>2.7 | 4.9<br>6.2<br>5.7 |

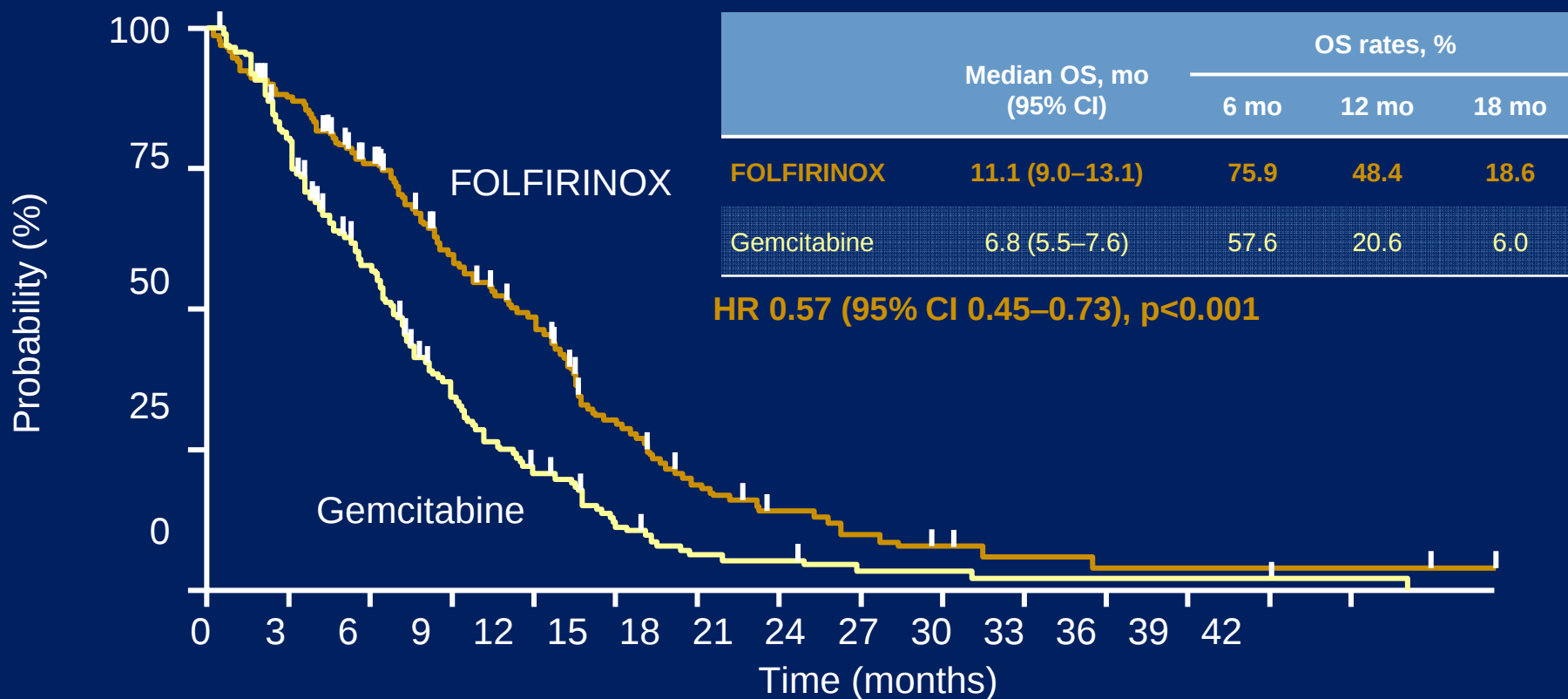
# OS with different first-line combination therapies in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis\*



\*Not done on individual data

Heinemann et al. BMC Cancer.2008;8:82.

# Improvement in OS with FOLFIRINOX as first-line therapy: Phase III study



OUS: Hva er ditt 1.spørsmål til dette?



## *2. linje fase III trial 46 pas. etter gemcitabine*

- BSC vs. OFF (FLOX liknende)
- median OS      10 vs. 21 uker
- OS med 1.linje 34 vs. 40 uker



# *NGICG /Shdir guidelines*

- Under utarbeidelse
- Metastatisk:
  - Gemcitabine
  - FOLFIRINOX om mulighet for sekundær kirurgi ved god respons
  - 2-line oxaliplatin-basert om response på 1-linje og god PS.



# *Palliativ strålebehandling*

- Lokal konsoliderende strålebehandling ved kun lokalavansert sykdom etter kjemoterapi.  
50-54 Gy med capecitabine.
- Strålebehandling 3 Gy x 10 mot tumor som smertelindrende. >60% av pasientene opplever effekt.



# *OUS mot resten: Hvem er dette?*



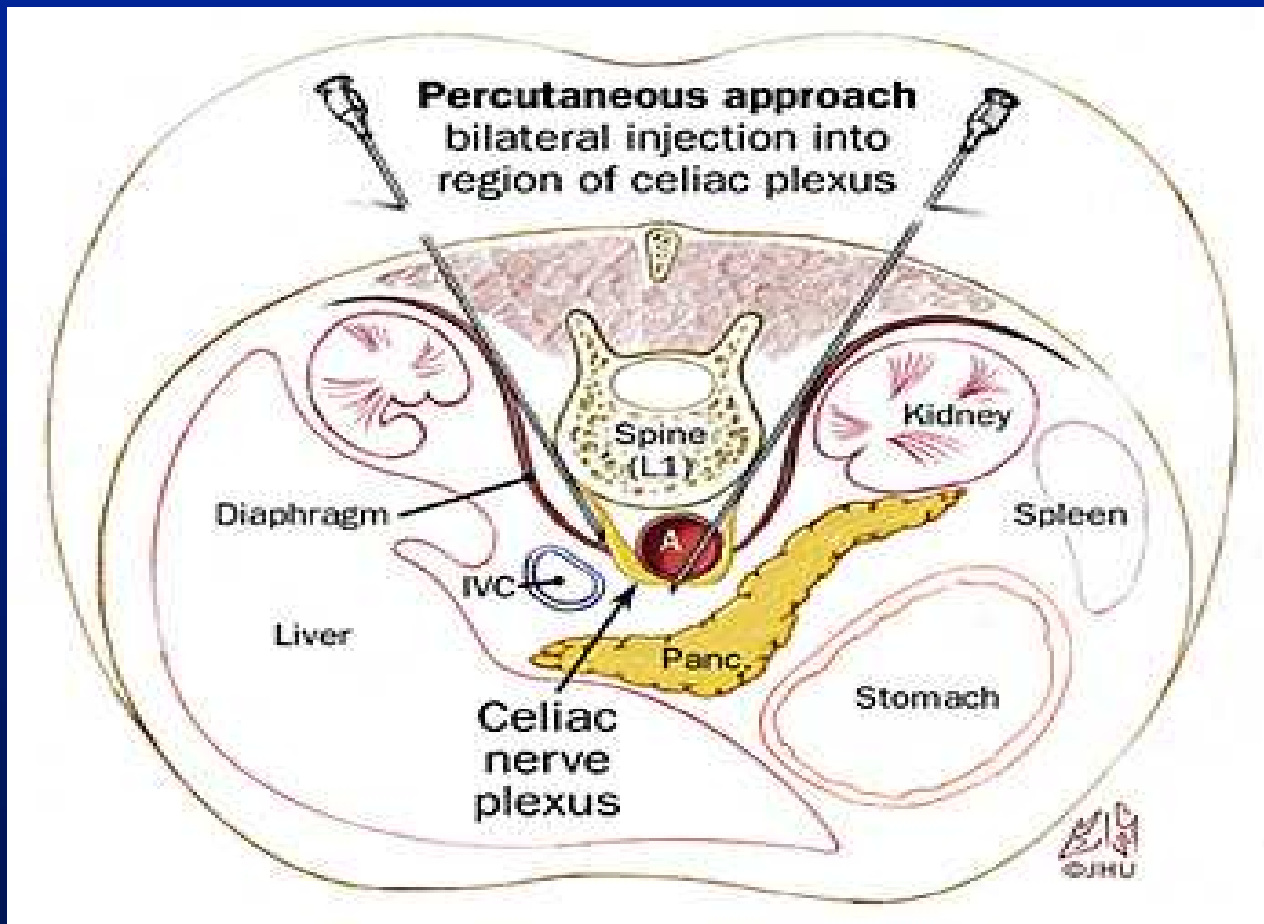
# *Plaget pasient*

- >80% av pasienter
- Smerter: nærhet til nerveplexus; vanskelig å smertelindre.
- Anoreksi: betydelig vekttap, redusert appetitt og slapphet



# ***Celiac plexus neurolysis.***

## ***Alkohol inj. som settes i plexus cøliakus***

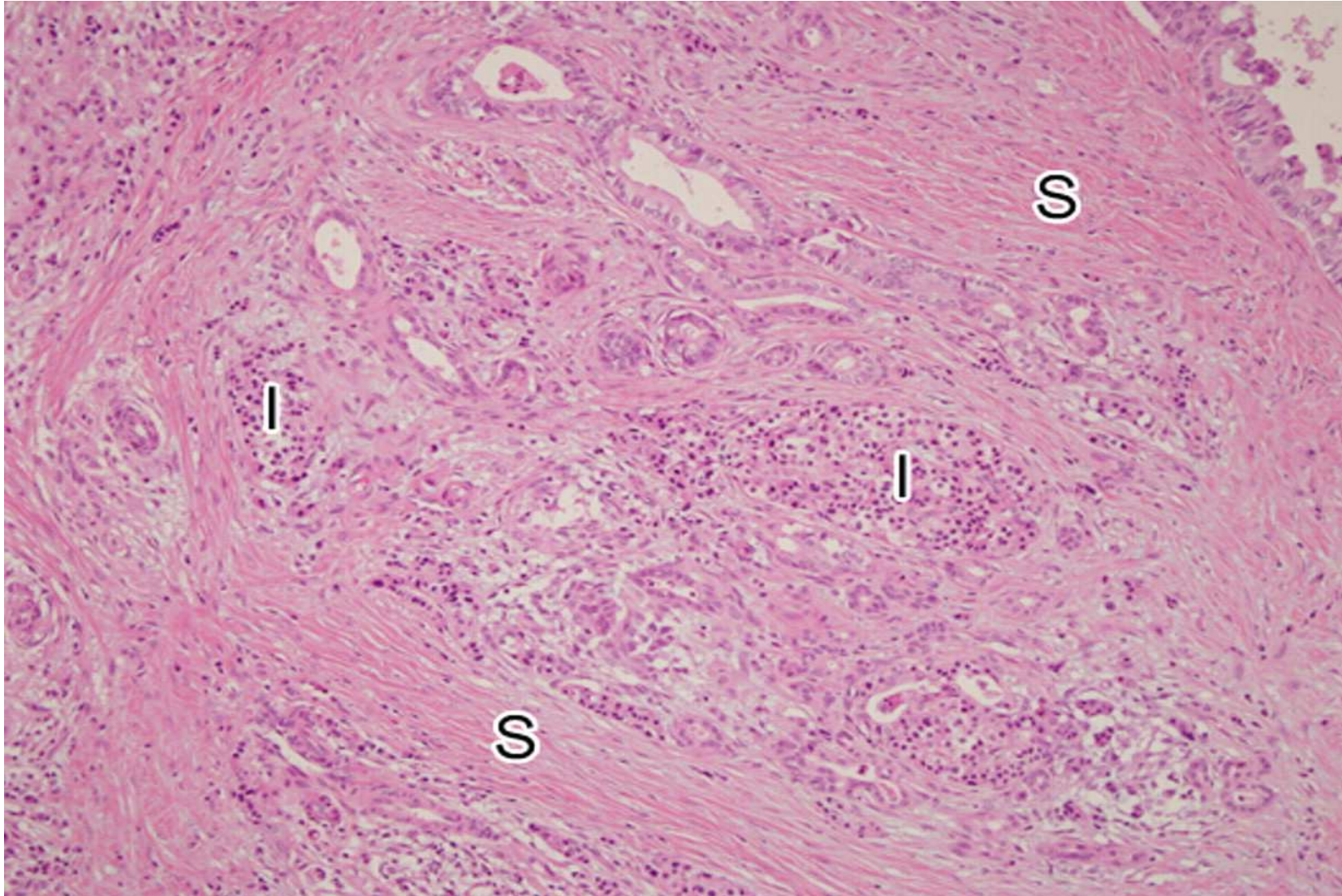


Responsvarighet  
på ca. 2-3 mnd

# Biological therapies in advanced pancreatic cancer: recent data from Phase II/III trials

| Reference | Regimens                                                               | N   | RR (%) | PFS (mo) | OS (mo)  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|-----|--------|----------|----------|
| 1         | Gem vs Gem/bevacizumab <sup>1</sup>                                    | 602 | 10/13  | 2.9/3.8  | 5.9/5.8  |
| 2         | Gem vs Gem/cetuximab <sup>2</sup>                                      | 745 | 14/12  | 3.0/3.4  | 5.9/ 6.3 |
| 3         | Irinotecan/docetaxel vs Irinotecan/docetaxel<br>cetuximab <sup>3</sup> | 92  | NR     | NR       | 6.5/7.4  |
| 4         | Gem/erlotinib vs Gem/erlotini/bevacizumab <sup>4</sup>                 | 607 | 9/14   | 3.6/4.6  | 6.0/7.1  |
| 5         | Gem vs Gem/axitinib <sup>5</sup>                                       | 630 | 4/12   | 4.4/4.4  | 8.3/8.5  |
| 6         | Gem vs Gem/aflibercept <sup>6</sup>                                    | 546 | NR     | 3.7/3.7  | 7.8/6.5  |

**Pancreatic ductal adenocarcinoma characterized by low tumor cellularity and prominent loose intratumoral stroma (S). Coexisting scattered islet cell nests (I) are noted.**

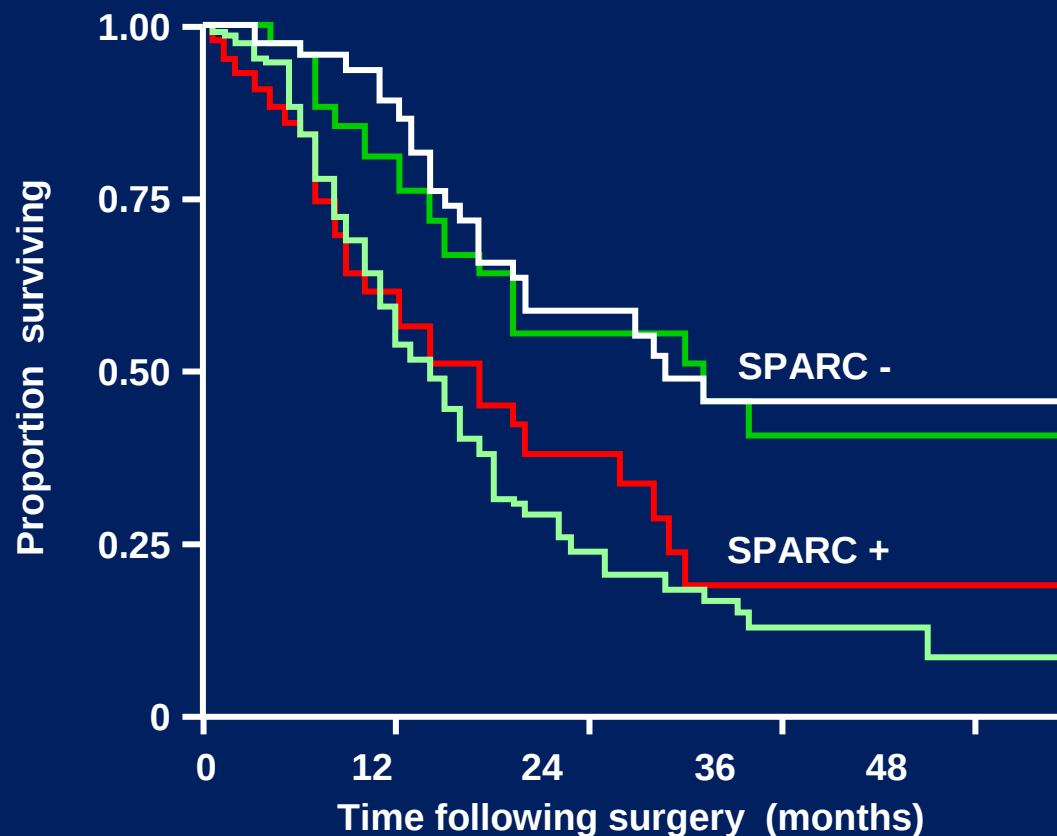


Kim J H et al. Radiology 2010;257:87-96

Radiology

# Increased stroma in pancreatic cancer is associated with poorer clinical outcomes (SPARC= Secreted protein, acidic and rich in cysteine (matricellular glycoprotein)).

- The prognostic significance of SPARC expression in stroma evaluated in resectable pancreatic adenocarcinoma
- Stromal SPARC expression associated with a significantly worse prognosis vs no stromal SPARC expression ( $p < 0.001$ )
- Median survival:
  - Stromal SPARC +ve pts: 15 mo
  - Stromal SPARC -ve pts: 30 mo

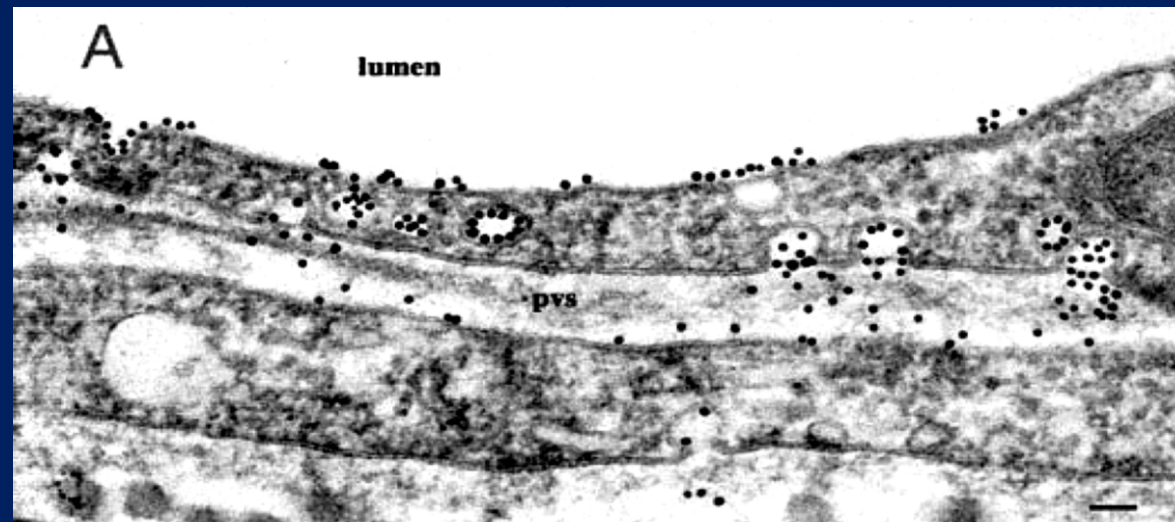
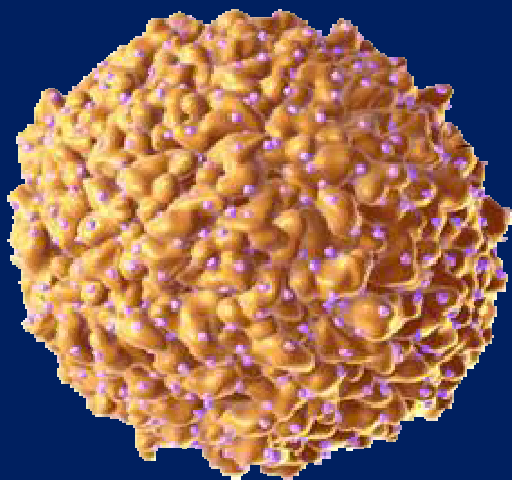


~80% of pancreatic tumours are SPARC+

**Docetaxel + gemcitabine has failed to significantly improve outcomes vs gemcitabine monotherapy**

**Paclitaxel albumin: albumin-bound nanomedicine (Abraxane®)**

- Paclitaxel albumin exploits the natural transport properties of albumin, resulting in:
  - Preferential drug uptake in tumour vs healthy tissue
  - Higher intratumoural paclitaxel concentrations

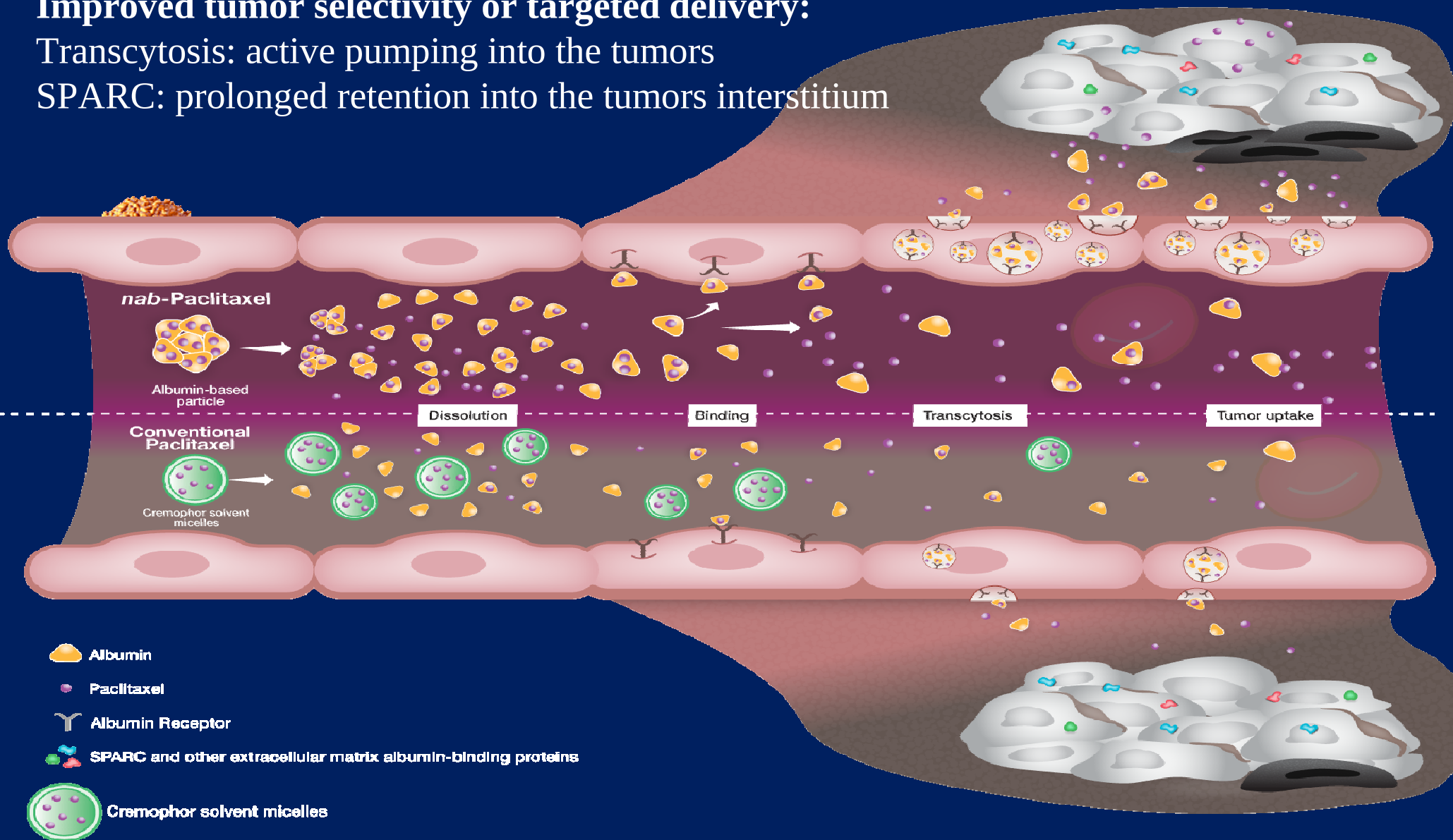


# *nab*-paclitaxel: Improved efficacy and reduced toxicity

Improved tumor selectivity or targeted delivery:

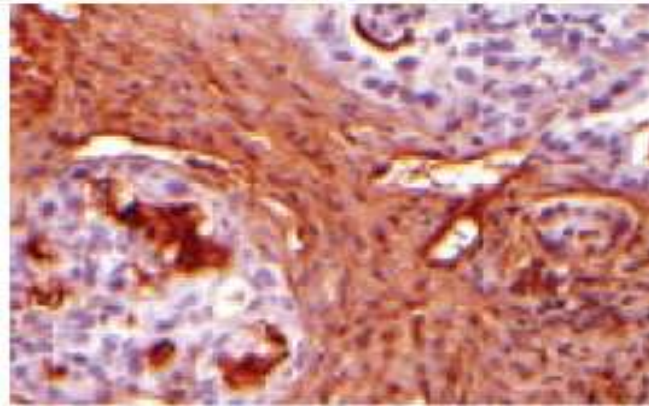
Transcytosis: active pumping into the tumors

SPARC: prolonged retention into the tumors interstitium

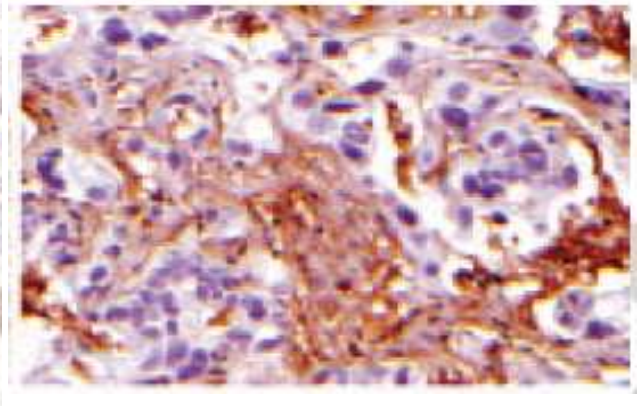


## Paclitaxel albumin causes stromal depletion and tumour vascularization in pancreatic cancer patient-derived xenografts

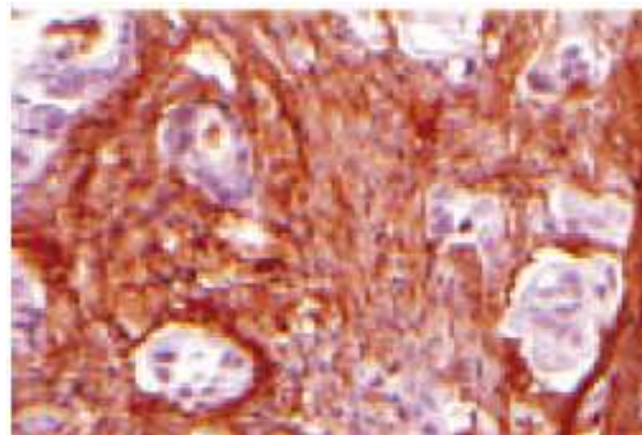
- Treatment of gemcitabine-resistant tumours with vehicle or gemcitabine exhibited a profuse desmoplastic stroma
- In contrast, treatment with paclitaxel albumin resulted in depleted desmoplastic stroma



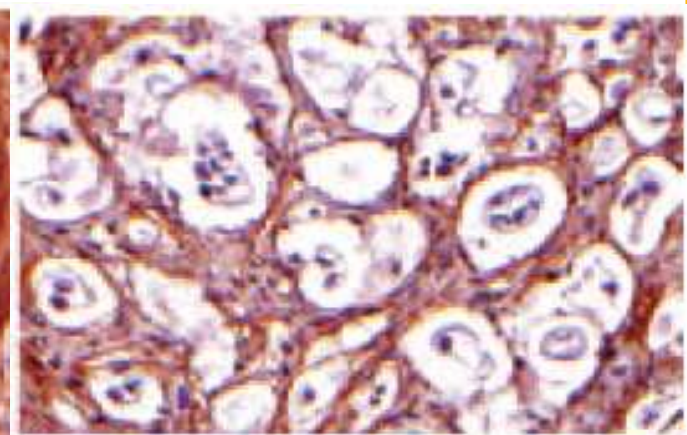
Control



Paclitaxel albumin



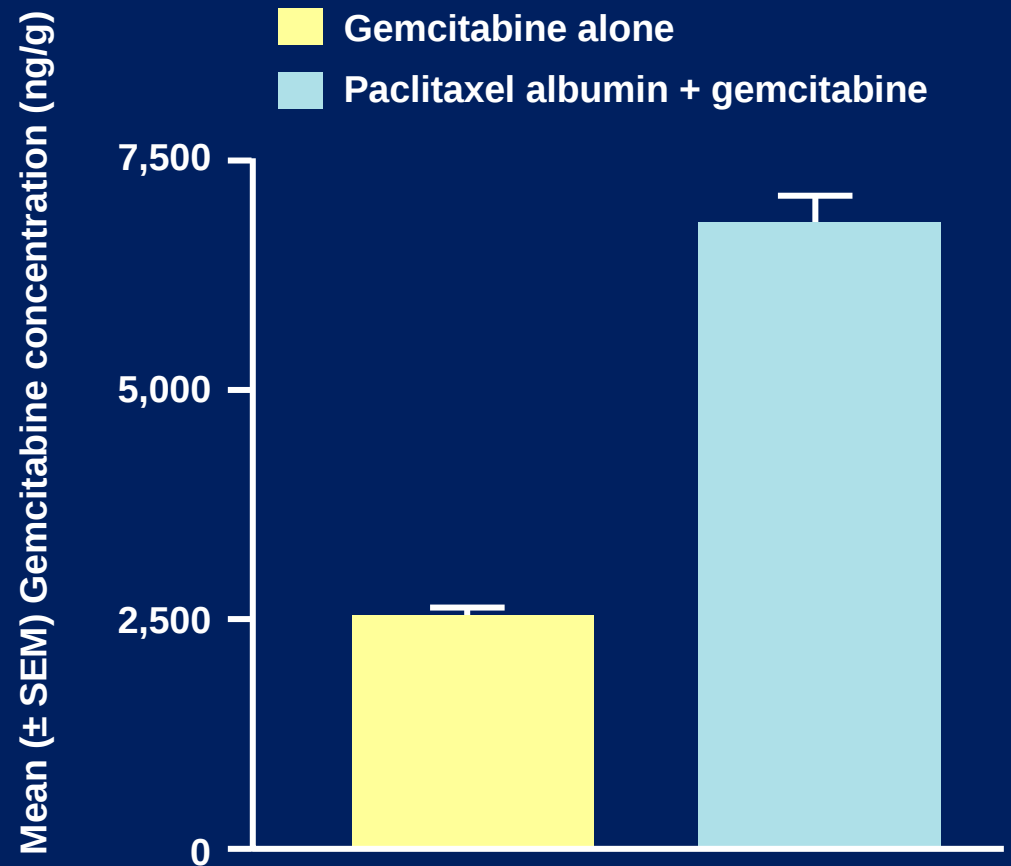
Gemcitabine



Paclitaxel albumin  
+ gemcitabine

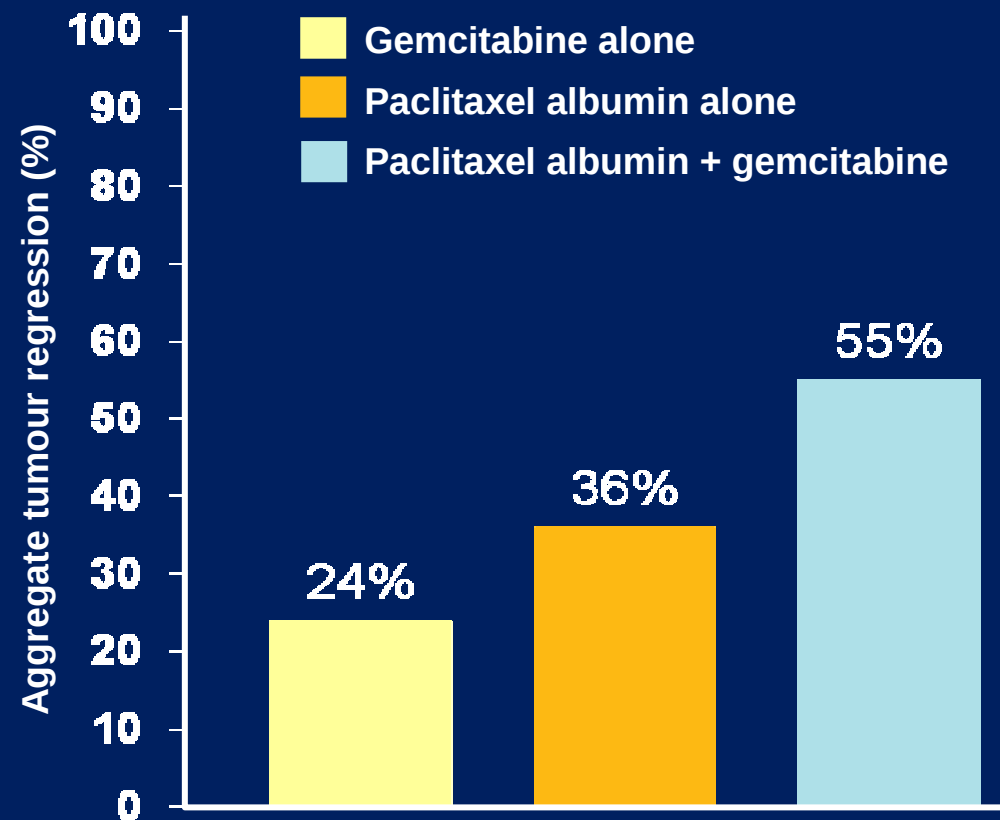
## Paclitaxel albumin co-treatment increases gemcitabine tumour concentration in pancreatic cancer patient-derived xenografts

- Reduction in tumour stroma, increase in vascularization; facilitate delivery of gemcitabine to tumour
- Intratumoural gemcitabine concentration increased by 2.8-fold



## Co-treatment with paclitaxel albumin + gemcitabine increases antitumour activity in pancreatic cancer patient-derived xenografts

- Tumour regression responses in 11 patient-derived xenografts:
  - Paclitaxel albumin: 34/95 (36%)
  - Gemcitabine: 22/90 (24%)
  - Paclitaxel albumin + gemcitabine: 53/96 (55%)



# Paclitaxel albumin + gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer:

Phase I/II study in chemotherapy-naive patients

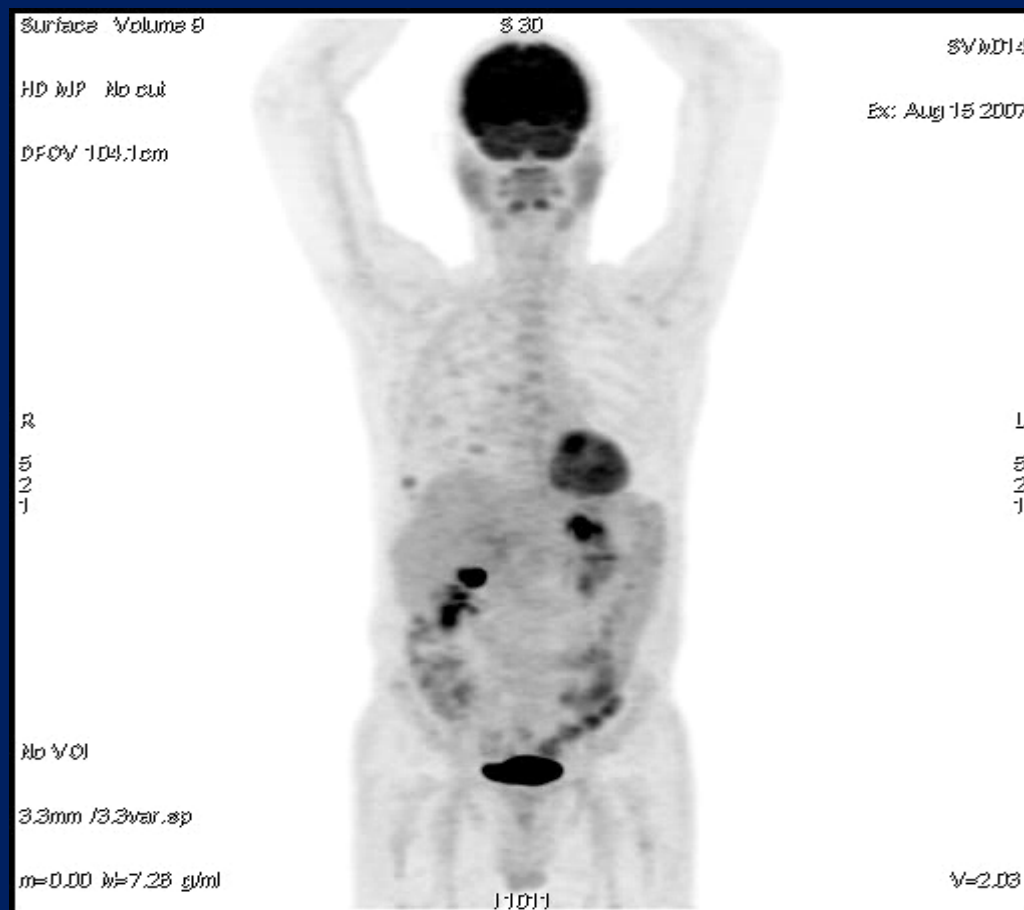
Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>  
Followed by paclitaxel albumin  
100, 125 or 150 mg/m<sup>2</sup> QW 3/4

- **Study objective:** To evaluate the safety and efficacy of paclitaxel albumin + gemcitabine and the correlation of clinical response with tumoural SPARC

# Paclitaxel albumin + gemcitabine in metastatic pancreatic cancer: rapid response on PET scans

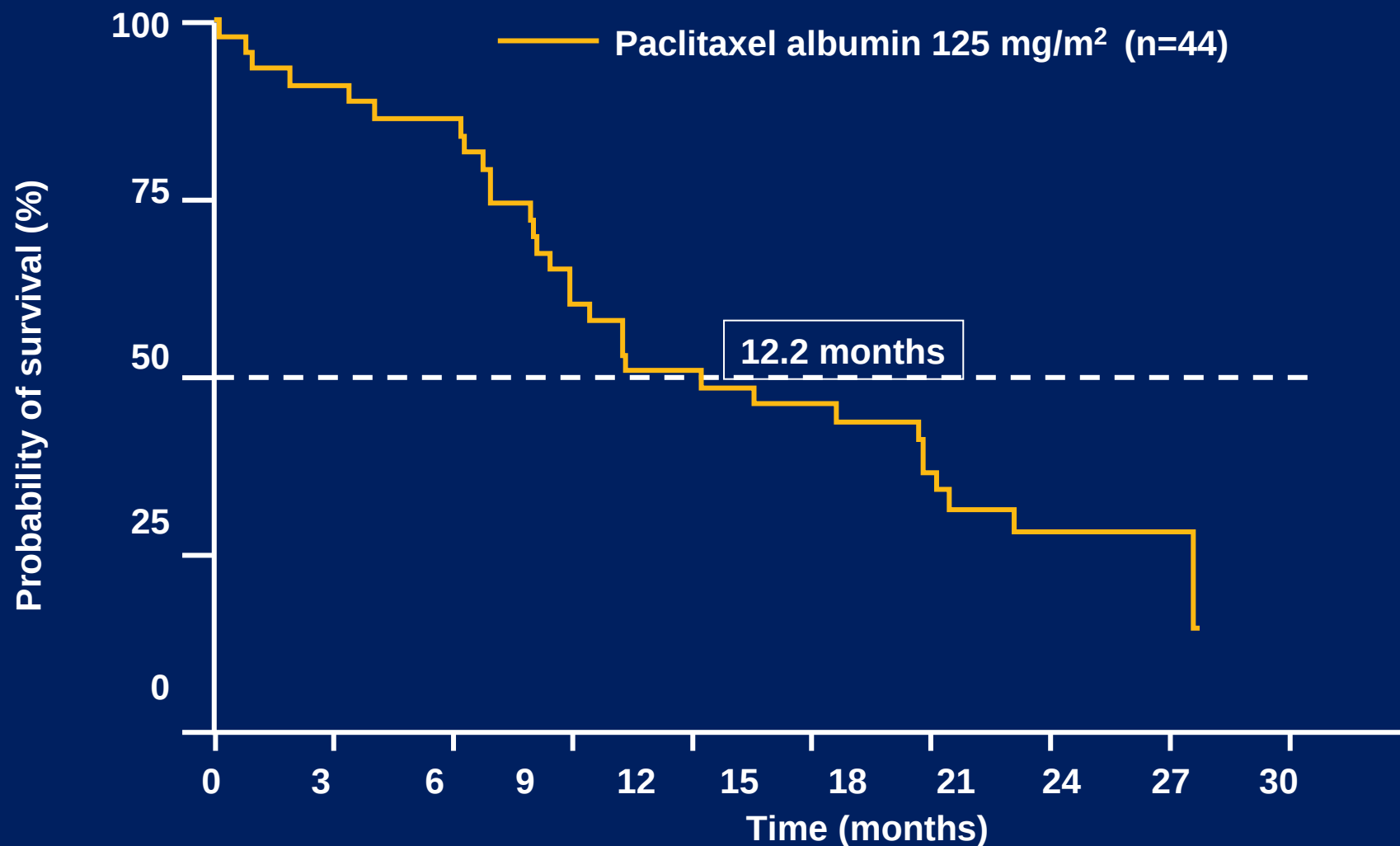


**Baseline**



**6 weeks**

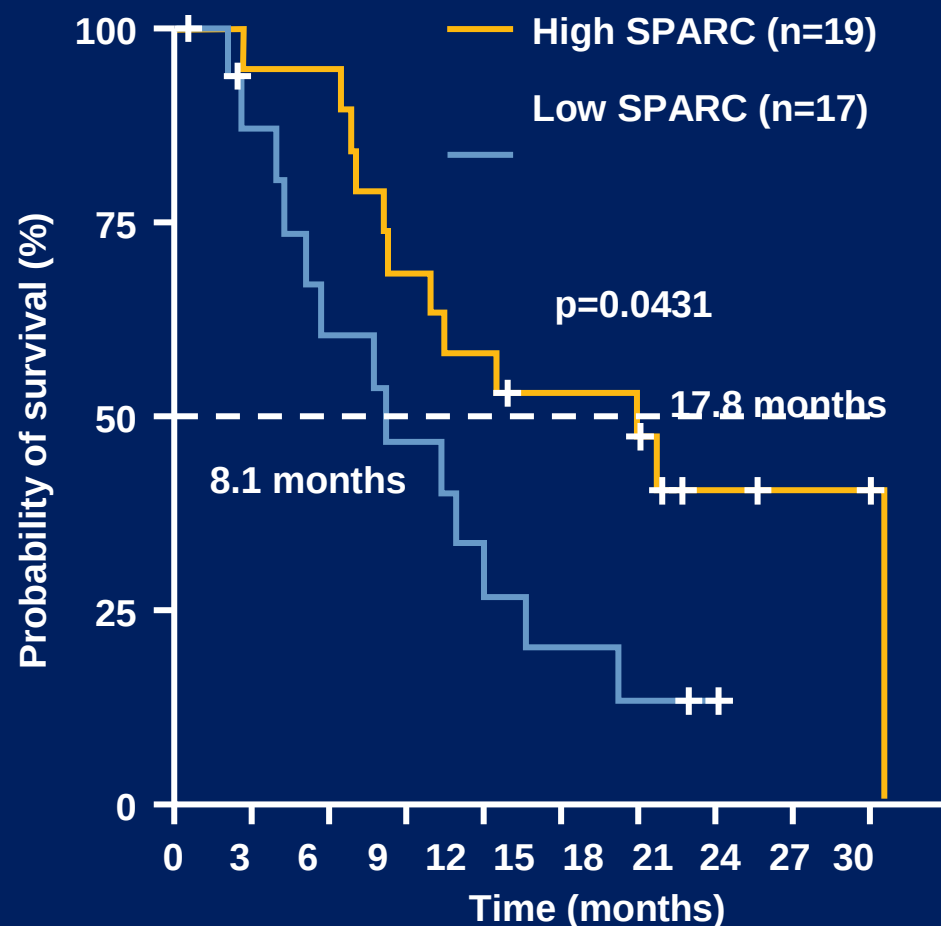
# Paclitaxel albumin + gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer: survival



# Paclitaxel albumin + gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer: SPARC

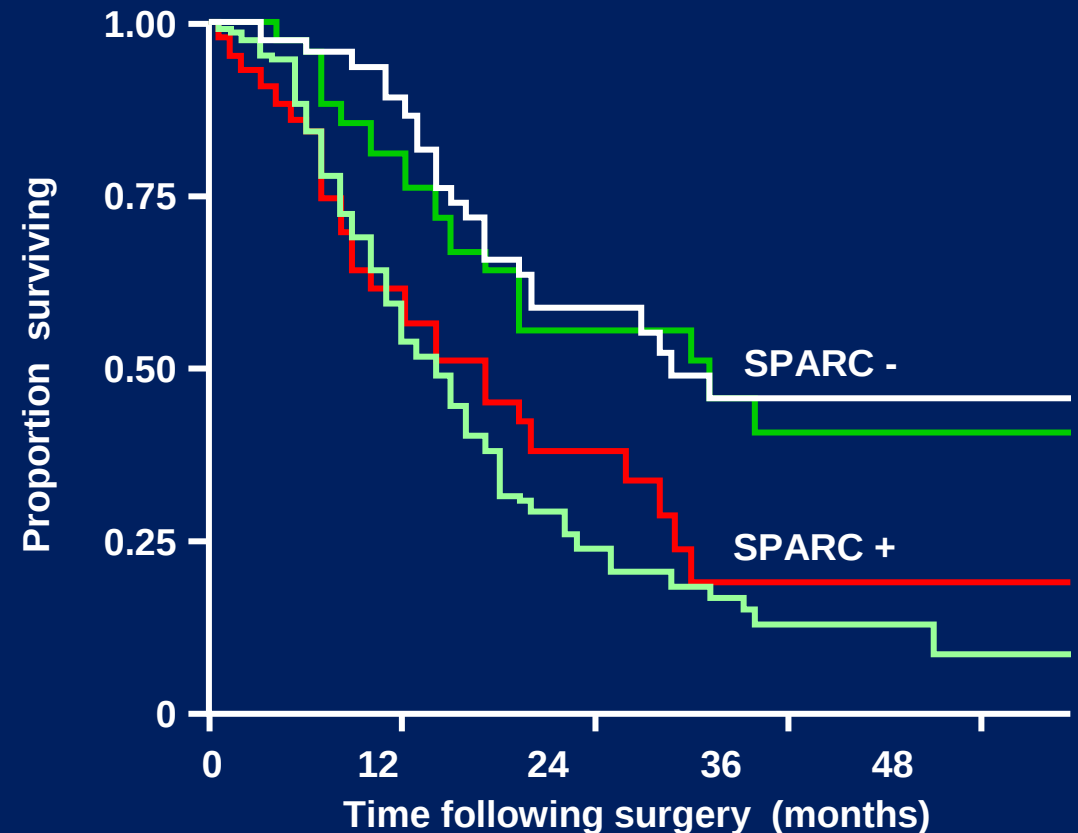
A significantly longer OS was reported in the high SPARC vs low SPARC group

- Median OS: 17.8 vs 8.1 mo,  $p=0.043$

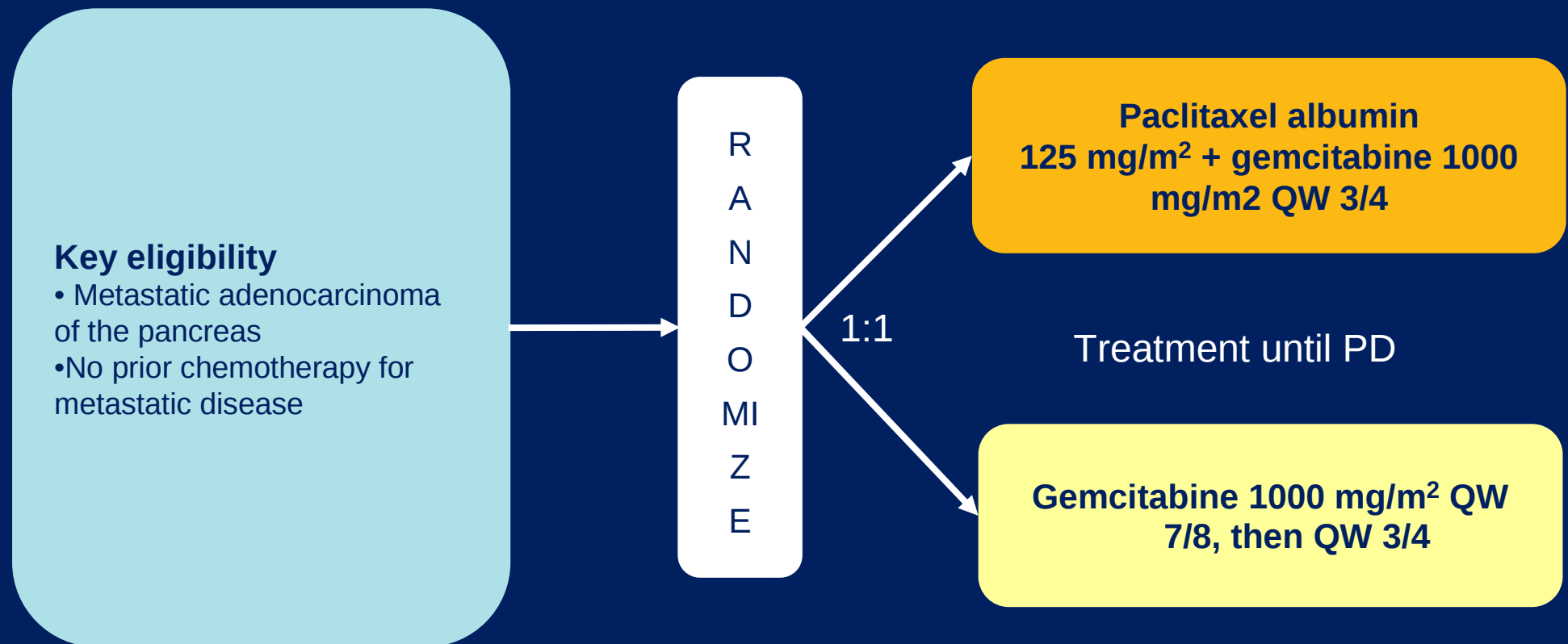


# Increased stromal SPARC in pancreatic cancer is associated with poorer clinical outcomes

- Median survival:
  - Stromal SPARC +ve pts: 15 mo
  - Stromal SPARC –ve pts: 30 mo



# Phase III study: design



## Study endpoints:

- Primary: OS