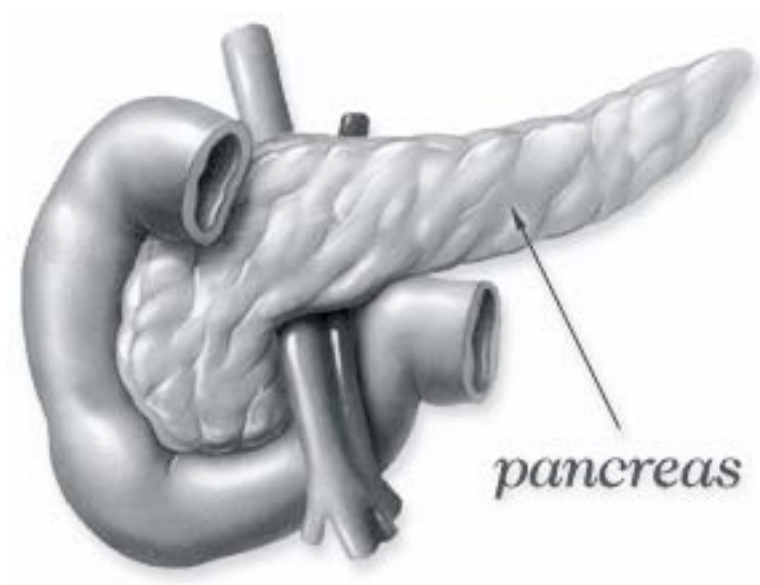


Pancreascancer & QoL

- kirurgi og adjuvant behandling



Prosjektoppgave, Medisinstudiet

Helene Langberg

UiO H05

Veileder: Professor dr. med Trond Buanes,
Oslo universitetssykehus

Innhold:

Abstract	3
Introduksjon	4
- Problemstillinger	5
Metode	5
- Søkestrategi	5
Resultater	6
Diskusjon	12
- Generelt	12
- Problemstillingene	13
Kirurgi	13
Adjuvant behandling	17
Videre forskning	20
Konklusjon	21
Referanser	22

Abstract

In previous literature there is little difference in survival between the classic Whipple procedure and pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. The same goes for survival after regional lymphadenectomy (RLA) and extended lymphadenectomy (ELA). Studies done on adjuvant therapy show a survival benefit for chemotherapy. Before taking a stand to what treatment is the best for the patient, another perspective is required. This paper is focusing on the effect of different treatments for pancreatic cancer, with emphasis on QoL as the outcome. I wanted to find out if there was a difference in QoL between the various procedures, and between adjuvant treatments. The results from articles I have read are pointing in the same direction as to what effect different surgical procedures have, when it comes to QoL in these patients. The results show that there is a reduction in QoL after surgery, irrelevant of what type of procedure has been performed (PPD, PPPD or bypass surgery). This reduction is reversible, and returns to preoperative levels after 3 - 6 months postoperative. Extended lymphadenectomy has a more profound effect on QoL, and shows a greater reduction compared to RLA. When it comes to adjuvant therapy and how it is affecting patients' QoL, it is hard to come to a conclusion other than that nothing is certain. It is obvious that more research is needed in this area of medicine, and that there is still much to discover.

Introduksjon

QoL¹ har hatt betydning som resultat i medisinen i lang tid. I 1948 rapporterte Karnofsky et al, de første forsøkene for systematisk evaluering av effekten av kreftbehandling på pasienters livskvalitet, ikke bare deres livskvantitet (1).

Formålet med denne oppgaven er å lage en oversikt over tilgjengelig kunnskap om et tema innenfor feltet «Pancreascancer og QoL».

Spesielt hos pasienter med kreft i bukspyttkjertelen blir livskvalitetsaspektet viktig. Dette fordi prognosen hos disse pasientene er dårlig, og livskvalitet bør derfor også være en viktig faktor når en skal ta stilling til behandling.

I Norge og den vestlige verden viser litteraturen at den totale 5-årsoverlevelsen er under 1%. Fra diagnosetidspunktet er median overlevelse ca. 6 måneder (2). 5-års overlevelsen er høyere hos de med resektabel tumor, og er minst 20% etter radikal kirurgi. Et økende antall pasienter gjennomgår radikal kirurgi, men de fleste får påvist sin sykdom for sent, slik at svulsten er irresektabel ved diagnosetidspunkt. Omlag 60-70% som ikke kan tilbys radikal kirurgi, bør tilbys målrettet palliasjon (3).

Selv om en ser at overlevelsen øker hos de som kan tilbys radikal operasjon, kunne det vært interessant å vite hva et sånt inngrep gjør med livskvaliteten til pasientene.

Påvirkning av QoL ved videre adjuvant behandling er også et interessant aspekt med tanke på å finne best mulig behandling for pasienter med pancreascancer.

Når det gjelder kurativ behandling er kirurgi den eneste kjente. Pancreatikoduodenektomi, også kalt Whipple's operasjon, er en mye brukt metode for å operere svulst i caput pancreas. Et alternativ til denne metoden er pylorusbevarende pancreatikoduodenektomi, som kom på banen for å forbedre postoperativ ernæring, som også er den foretrukne metoden (3). Når det gjelder adjuvant behandling anbefaler NGICG² at pasienter som er radikaloperert for pancreascancer, der det ikke foreligger tegn til disseminert sykdom, vurderes for dette. De anbefaler ikke adjuvant strålebehandling, enten det er med eller uten konkomitant kjemoterapi (2). Fra 2006 blir alle opererte pasienter i Norge henvist til 6 måneders adjuvant kjemoterapi (3).

¹ Quality of life

² Norsk gastro intestinal cancer gruppe

Det jeg er mest interessert i å finne ut av innenfor området «pancreascancer og QoL», er om det er noen av behandlingsformene som er bedre enn andre med hensyn til å gi pasienten bedre QoL. Er det noen forskjell i overlevelse og livskvalitet ved de forskjellige typer kirurgi, og har adjuvant behandling etter kirurgi effekt på QoL?

Jeg har valgt å se på QoL som en helhet, og hvordan det blir påvirket ved forskjellige behandlingformer og stadium av sykdom, og går derfor ikke særlig detaljert inn på forskjellige aspekter ved dette begrepet.

Problemstillinger:

- Hvordan er QoL etter pancreatikoduodenektomi?
- Finnes det noe forskjell i QoL mellom forskjellig kirurgiske inngrep, enten utført med henblikk på palliasjon eller med kurativ intensjon?
- Har adjuvant terapi noen effekt på QoL?
- Finnes det forskjeller i QoL mellom behandling med radiokjemoterapi og kjemoterapi?

Metode

Som en del av det medisinske profesjonsstudium inngår en obligatorisk oppgave. Jeg har valgt i samarbeid med min veileder, Trond Buanes, å gjøre et litteraturstudie innenfor temaet «Pancreascancer og QoL», mer spesifikt, QoL i forhold til kirurgisk og adjuvant behandling av pancreascancer. En litteraturstudie innebærer å lese artikler som omhandler ett spesielt tema, vurdere artiklenes innhold og faglig holdbarhet, for så å oppsummere innholdet i en tekst.

Søkestrategi

Bibliotekar, veileder og jeg satte oss ned for å starte søk etter relevante artikler. Uten på forhånd å vite hva som forelå av studier innenfor valgt tema, bestemte vi oss for å starte bredt. Søkestrategien var å starte søket med søkeordene: «Pancreatic cancer and QoL». Vi gjorde først et søk i Cochrane Collaboration for å se om det fantes noen systematiske oversikter eller reviewartikler på området. Resultatene vi fikk ved å søke i Cochrane

Collaboration var mange. Vi gikk nøye igjennom overskriftene, og endte opp med å plukke ut 3 artikler av interesse.

Bibilotekaren anbefalte deretter at vi brukte Ovid søkeside, som søker i en rekke forskjellige databaser, og har den fordelen at den i tillegg søker på synonymer av søkeord vi bruker. Vi startet med et søk på ordene «QoL and pancreatic neoplasms». Her fikk vi en rekke resultater, slik at vi fant ut at vi skulle begrense søket til artikler utgitt ikke tidligere enn år 2000, og at vi kun ville ha artikler skrevet på engelsk, norsk, svensk eller dansk. Vi endte opp med et resultat på 43 artikler. For å begrense litteraturmengden, gikk veileder og jeg nøye igjennom for å luke ut eventuelle artikler uten særlig verdi for oppgaven. Vi endte i første omgang med 19 artikler av interesse.

Etter å ha lest både abstractet og metodedelen i de 3 artiklene vi plukket ut etter søket i Cochrane Collaboration, fant jeg ut at ingen av disse artiklene omtalte QoL i særlig grad, men to av de kunne likevel tenkes å ha verdi for oppgaven.

Etter søket i Ovid satt jeg igjen med 19 artikler. Ved å lese abstract og skumme raskt igjennom artiklene, kunne jeg luke ut enda flere uten særlig interesse, og endte opp med 6 artikler som jeg ville se nærmere på.

Artikler som ble ekskludert var de som omhandlet serøse, mucinøse eller endokrine tumores, siden dette er en liten pasientgruppe med anderledes klinikk og behandling.

Andre artikler som ikke ble beholdt var de som kun sammenlignet forskjellig typer kjemoterapi, og en som omtalte total pancreatektomi.

Jeg har også valgt å lete etter artikler i referanselistene til andre artikler, og har funnet flere av verdi for oppgaven. Jeg satt igjen med 7 artikler jeg ville gå i dybden på, og en rekke andre artikler jeg også ville bruke.

Resultater

Artikkel 1: Schniewind B et al, Bypass surgery versus palliative pancreaticoduodenectomy in patients with advanced ductal adenocarcinoma of the pancreatic head, with an emphasis on quality of life analyses (4).

Denne artikkelen sammenligner QoL ved dobbel loop bypasskirugi og palliativ pancreaticoduodenektomi hos pasienter med avansert duktal adenocarcinom av caput pancreas. Dette er en prospektiv analyse av 167 pasienter, hvorav 38 gjennomgikk

palliativ reseksjon i form av enten klassisk Whipple prosedyre eller pylorusbevarende pankreatikoduodenektomi, og 129 pasienter gjennomgikk bypasskirurgi.

EORTC³ QLQ-C30 supplementert med en pankreasspesifikk modul, ble benyttet for vurdering av QoL. QoL ble vurdert pre-operativt og opptil 24 måneder etter kirurgi.

Resultatene ble sammenlignet med en frisk referansepopulasjon. Resultatene viste at median overlevelse var 7 måneder ved palliativ reseksjon, og 6 måneder ved bypasskirurgi, men denne forskjellen var ikke signifikant. Mortalitet og morbiditet var også høyere i gruppen som gjennomgikk reseksjon, men forskjellen mellom de to gruppene var ikke signifikant. Det viste seg at QoL ble mer redusert etter palliativ reseksjon enn etter dobbel loop bypasskirurgi. De som gjennomgikk bypasskirurgi kom seg raskere og nådde pre-operative QoL-nivåer etter 3 måneder, og var mindre hemmet ved utskrivelse. Ved utskrivelse fantes bedre verdier hos bypassgruppen når det gjaldt emosjonell- og kognitiv funksjon. I gruppen som gjennomgikk reseksjon fant man når det gjaldt symptomer, at diare var mer plagsomt hos disse pasientene, sammenlignet med bypassgruppen. Denne forskjellen var signifikant fra 3 måneder postoperativt. Gruppen som fikk palliativ bypass ble delt i lokalavansert sykdom og metastatisk sykdom. Det ble ikke funnet noen forskjell i QoL etter bypasskirurgi mellom disse gruppene opp til 3 måneder.

Artikkel 2: Nieveen van Dijkum EJM et al, Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma (5).

I denne studien var målet å analysere QoL etter kirurgi for resektabel pancreas- eller periampullær cancer. Det ble inkludert 114 pasienter med potensielt resektable tumores. Ved eksplorativ laparotomi var det 42 pasienter som viste seg å ha irresektabel tumor. Disse fikk da utført en palliativ dobbel bypass, mens de resterende 72 pasienter med resektabel tumor gjennomgikk pylorusbevarende pankreatikoduodenektomi. For å evaluere QoL ble det benyttet «The generic medical outcomes study (MOS) 24 acute phase questionnaire», sykdomsspesifikk «Gastrointestinal Quality of Life Index» (GIQOLI), et spørsmål om total QoL fra «Rotterdam Symptom Checklist» (RSCL) og «ukebøker». Ukebøkene inneholdt spørsmål fra RSCL og 3 VAS⁴ på smerte, humør og total QoL. QoL ble registrert 1-4 uker før operasjon, ved 2 og 6 uker, og ved 3, 6, 9 og 12 måneder etter operasjon. Resultatene viste median overlevelse fra utgangspunkt på 23,2 måneder for pankreatikoduodenektomi og 9,6 måneder for bypasskirurgi.

³ European Organization for Research and Treatment of Cancer

⁴ Visual analogue scale

Resultatene demonstrerte også en midlertidig reduksjon i fysisk- og gastrointestinal funksjon etter pancreatikoduodenektomi (pylorusbevarende). En lignende reduksjon ble observert etter bypasskirurgi, men her så de i tillegg reduksjon i mental funksjon og total QoL. Nesten alle verdier returnerte til preoperative verdier ca. 3 måneder etter kirurgi, dog kun såvidt i gruppen som gjennomgikk dobbel bypasskirurgi. Det ble også gjort en analyse av QoL før død inntraff, som viser rimelig god QoL opp til 8 uker før død. Pasientene hadde samme QoL-nivåer ved dødstidspunkt, uavhengig av typen behandling de hadde fått. Det konkluderes med at det ikke var noen irreversibel reduksjon av QoL ved begge typer inngrep. Den relativt lange platåfasen etter bedring, støtter opp om kirurgisk behandling, inkludert palliasjon hos enkelte pasienter.

Artikkel 3: Farnell MB et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma (6).

Denne prospektive, randomiserte studien tar for seg forskjeller i morbiditet, mortalitet, overlevelse samt QoL ved sammenligning av klassisk pancreatikoduodenektomi (PD) og pancreatikoduodenektomi med utvidet lymfadenektomi hos 79 pasienter med resektabel adenocarcinom av caput pancreas. QoL-evaluering ble gjort ved bruk av «The uniscale Global quality of life» og sykdomsspesifikk «Functional Assessment of response to Cancer Therapy» (FACT-Pa), preoperativt og 4 måneder postoperativt. Studien ble avsluttet etter 39 dødsfall, da analyser viste det var < 2% sjanse for at PD med utvidet lymfadenektomi ville ende opp med lengre overlevelse enn klassisk PD. Resultatene i studien viser ingen forskjell i morbiditet eller mortalitet. Det var heller ingen forskjell i overlevelse når det ble kontrollert for mulige konfunderende faktorer som adjuvant terapi og lymfeknutenivå. Når det gjelder QoL fant man samme nivåer for de fleste kategorier, med unntak av tarmkontroll ($p = 0,038$), diare ($p = 0,002$) og fremtoning ($p = 0,005$), som var signifikant verre i gruppen med utvidet lymfadenektomi 4 måneder etter operasjon. Forfatterne konkluderer med at de ikke kan vise noen forlengelse av overlevelse ved pancreatikoduodenektomi med utvidet lymfadenektomi, og det faktum at QoL ser ut til å være redusert, derfor ikke gir noen fordeler ved en mer radikal operasjon.

Artikkel 4: Schniewind B et al, Quality of life after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head (7).

Denne studien sammenligner QoL etter klassisk pancreatikoduodenektomi (PPD) og pylorusbevarende pancreatikoduodenektomi (PPPD) hos 91 pasienter med adenocarcinom i caput pancreas. Påvirkningen av utvidet lymfadenektomi (ELA) og regional lymfadenektomi (RLA) ble også evaluert. Evaluering av QoL skjedde før operasjon og opptil 24 måneder etter, ved hjelp av EORTC QLQ-C30 og en pancreascancerspesifikk modul.

Resultater viste at ved utskrivelse hadde alle funksjonsverdier falt til under utgangspunktverdi i begge gruppene. Ved 3 og 6 måneder etter kirurgi var verdiene som preoperative verdier. Etter 12 måneder ble det rapportert om verdier bedre enn utgangspunktverdier. Et unntak var kategorien rollefunksjon, som først viste bedring etter 24 måneder, men aldri nådde preoperative nivåer. Et lignende mønster ble observert når det gjaldt symptomer. Pasienter som hadde R0-reseksjon demonstrerte lik funksjon etter PPD og PPPD. Alle parametre, med unntak av fysisk funksjon, nådde preoperative nivåer innen 12-24 måneder etter kirurgi. Pasienter som undergikk PPPD rapporterte signifikant mer smerte ved 24 måneder etter kirurgi. Pasienter med ELA rapporterte også signifikant verre diare ved 24 måneder enn pasienter som undergikk RLA. Det var ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom PPD og PPPD eller mellom ELA og RLA.

Artikkel 5: Crippa S et al, Quality of life in pancreatic cancer: analyses by stage and treatment (8).

Denne artikkelen så på 92 pasienter med 3 forskjellige stadium av adenocarcinom i pancreas, og forskjellig behandling deretter. Gruppe 1 bestod av 28 pasienter som hadde lokalisert tumor og gjennomgikk kirurgisk reseksjon, hovedsaklig klassisk pancreatikoduodenektomi. Gruppe 2 var 34 pasienter med lokalavansert sykdom, der en ble behandlet med kirurgisk reseksjon etter radiokjemoterapi, og resten behandlet med radiokjemoterapi, kjemoterapi eller ingen behandling. Gruppe 3 var 30 pasienter med metastatisk sykdom, som fikk radiokjemoterapi, kjemoterapi eller ingen behandling. Evaluering av QoL var ved hjelp av sykdomsspesifikke spørreskjema av sorten «Functional assessment of cancer therapy questionnaires» (FACT G, FACT hep, FTOI). Vurdering ble gjort ved diagnosetidspunktet, og etter 3 og 6 måneder ved oppfølging. Resultatene viste at ved diagnosetidspunktet var det ingen forskjell i QoL mellom de 3 gruppene. Ved oppfølging hadde gruppe 1 signifikant høyere QoL sammenlignet med gruppe 2 og 3. Sammenligning innenfor hver gruppe viser en klinisk, men ikke statistisk signifikant, forbedring i QoL-poengsum fra diagnosetidspunkt til oppfølging i gruppe 1 og 2, og en forverring av poengsum hos gruppe 3.

Det har også blitt gjort analyser på enkelte variabler i studien. Ved sammenligning mellom pasienter som fikk kjemoterapi og pasienter som fikk radiokjemoterapi, finnes ingen signifikant forskjell i QoL, verken ved diagnosetidspunkt eller ved oppfølging. Innenfor den gruppen der pasientene fikk radiokjemoterapi vises ingen signifikant forskjell i QoL ved 3 og 6 måneder (i forhold til utgangspunktet). Hos den gruppen som kun fikk kjemoterapi vises en signifikant reduksjon i QoL ved 3 måneder, og en ikke-signifikant bedring ved 6 måneder.

De pasientene som fikk innlagt stent hadde en nedgang i QoL ved 3 måneders oppfølging, og en signifikant bedring i QoL ved 6 måneder.

Pasienter som fikk utført cøliakusblokade hadde en reduksjon i QoL ved 3 måneder og en signifikant forbedring ved 6 måneder. Ingen forandring i QoL ble funnet hos de uten cøliakusblokade fra diagnosetidspunkt til oppfølging.

Artikkel 6: Carter R et al, Longitudinal quality of life data can provide insight on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer - subset analysis of the ESPAC-1 data (9).

Artikkelforfatterne tar for seg QoL og overlevelse hos 316 pasienter med duktal adenocarcinom av pancreas, og har integrert resultatene for både overlevelse og QoL til et produkt de kaller «Quality Adjusted Life Months». De har tatt utgangspunkt i den randomiserte ESPAC-1⁵ studien, som tar for seg overlevelse ved adjuvant behandling hos 550 pasienter i form av kjemoterapi og radiokjemoterapi (10). ESPAC-1-studien viste ingen overlevelsesfordel (overall survival benefit) for adjuvant radiokjemoterapi, men en signifikant overlevelsesfordel for adjuvant kjemoterapi. I denne studien (9) har de evaluert QoL ved hjelp av EORTC QLQ-C30, og bruker resultatene til å sammenligne QoL-poengsum og overlevelse, hos pasienter som enten får radiokjemoterapi eller kun kjemoterapi som adjuvant terapi, med de som ikke får dette. De integrerer de to variablene til å bli kvalitetsjusterte måneder innenfor en tidsramme på 2 år.

Resultatene i denne studien viser at ved sammenligning av de som får kjemoterapi og de som ikke får kjemoterapi, ser begge ut til å ha en bedring i global QoL fra utgangspunkt til 6 måneder. Deretter ser det ut til at kjemoterapigruppen har lavere QoL, dog ikke signifikant, fra 6 måneder til 12 måneder, for deretter å se at begge gruppene møter hverandre. Kjemoterapi i denne gruppen pasienter gir en gjennomsnittlig livsforlengelse på 2,4 måneder. Resultatene viser for pasienter behandlet med kjemoterapi gjennomsnittlig «Quality adjusted life months» på 9,6 måneder, sammenlignet med 8,6 måneder hos

⁵ European Study Group for Pancreatic Cancer

pasienter som ikke fikk kjemoterapi, som betyr en ekstra kvalitetsjustert måned, innenfor en ramme på 2 år. Sammenligning av de som får radiokjemoterapi og de som ikke får denne behandlingen, viser at begge grupper ser ut til få bedring i QoL fra utgangspunktet til 3 måneder. For radiokjemoterapigruppen var gjennomsnittet for «QALM» 7,1 måneder sammenlignet med 8,1 måneder for de uten behandling, som betyr en reduksjon på en kvalitetsjustert måned, innenfor en ramme på 2 år. Forfatterne konkluderer dermed med at kjemoterapi er fordelaktig som adjuvant terapi.

Artikkel 7: Morak MJM et al, Quality of life after adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer (11).

Denne artikkelen tar for seg en randomisert, kontrollert studie som undersøker forskjell i QoL ved adjuvant terapi i form av radiokjemoterapi etter pancreatoduodenektomi, sammenlignet med kirurgi alene. Det er en studie som har inkludert 120 pasienter som har gjennomgått pancreatikoduodenektomi for resektabel pancreas- og periampullær cancer, i perioden juni 2000 til mars 2007. Pasientene er randomisert til å få radiokjemoterapi etter kirurgi, eller kun observasjon. For å vurdere QoL ble det benyttet EORTC QCQ-C30. QoL ble vurdert hver 3. måned de første 24 måneder. Første evaluering skjedde etter 3 måneder, og ble brukt som utgangspunkt. Resultatene viser at etter radiokjemoterapi hadde pasienter signifikant forlenget tid til progressjon (12 måneder vs 7 måneder, $p < 0,02$). Ingen signifikant overlevelsesfordel ble observert etter radiokjemoterapi sammenlignet med observasjon.

Når det gjelder QoL viste resultatene at adjuvant terapi i form av radiokjemoterapi ikke gir noen signifikant bedring i fysisk-, emosjonell- eller sosial funksjon. Selv om behandlingseffekten ikke viste noen signifikant forskjell mellom gruppene, ble det observert bedre gjennomsnittsverdier for pasienter som fikk behandling.

Behandlingsgruppen viste også forbedrede verdier for alle analyserte kategorier fra utgangspunktverdien, selv om ingen av disse var signifikante. Under og etter behandlingen med radiokjemoterapi hadde pasientene signifikant mindre smerter ($p = 0,02$) og mindre kvalme og oppkast ($p = 0,01$), sammenlignet med pasientgruppen som kun ble observert. Denne fordelaktige effekten av behandlingen var mest uttalt i siste halvdel av oppfølgingen. Den totale QoL tenderer til å være bedre etter kjemoterapi i kombinasjon med strålebehandling ($p = 0,08$), sammenlignet med ingen adjuvant terapi etter pancreatikoduodenektomi.

Diskusjon

Generelt:

Det er vanskelig å sammenligne QoL-resultater mellom forskjellige studier pga. forskjellige måleinstrumenter, metoder og pasientpopulasjoner. I artiklene jeg har sett på er det brukt flere forskjellige typer spørreskjema for evaluering av QoL. Mange studier fokuserer kun på en histologisk type tumor, noen inkluderer alle typer pancreascancer, og andre inkluderer andre cancertyper. Noen ser kun på QoL etter en terapeutisk intervensjon, andre følger pasientgrupper longitudinelt, og ser på QoL både før og etter operasjon. Utgangspunktverdiene varierer fra studie til studie, fra diagnosetidspunkt, til først etter operasjon. På denne måten er det ikke sikkert alle forandringer i QoL kommer frem, og gjør det uansett vanskelig å gjøre sammenligninger mellom studier. De fleste studiene er gjort på en bestemt folkegruppe, slik at det ikke er sikkert at resultatene kan generaliseres og overføres til resten av verdens befolkning.

Ved sammenligninger av behandlinger ser man også at studien ofte ikke blir, eller lar seg randomisere, slik at man sammenligner grupper som kan tenkes å være forskjellige allerede i utgangspunktet. Andre problemer med sammenligninger er at det ikke blir gjort blindet. En pasientgruppe får behandling, mens en annen kun får oppfølging/observasjon. Dette er viktig for en pasients oppfatning av sykdommen, vil jeg tro, og man skal aldri glemme effekten av placebo, håp og støtte.

Et annet problem i enkelte av studiene er bruken av forskjellige patologer og kirurger for vurdering og intervensjon, noe som kan tenkes å føre til forskjellige utfall.

Andre svakheter ved studier på livskvalitet, er manglende data. Det at svært syke pasienter lar være å svare på spørreskjema, eller at pasienter dør under forløpet, bidrar til bias. Slik bias kan føre til overestimering av QoL, og bør tas i betraktning når en vurderer en slik studie. Dessuten er det ofte få pasienter inkludert i studiene, noe som gjør resultatene mindre valide enn studier med mange inkludert. Selv om en starter ut med en relativt stor pasientgruppe, ser man at mange faller fra underveis, noe som også skal reflekteres over ved vurdering av resultater. Flere artikler ser på QoL opptil 12 og 24 måneder etter en operasjon, men da er ofte mange pasienter døde, slik at QoL ikke er mulig å vurdere hos disse pasientene. Så selv om QoL viser bedring etter behandling, vil flesteparten kanskje aldri oppleve å komme tilbake til preoperative nivåer. På den måten kan det også bli en feilestimering av QoL ved f.eks. 24 måneder fordi kun få pasienter har

mulighet til å besvare spørreskjema. Dette må også tas med i betraktning ved valg av behandling.

Problemstillingene

- ***Hvordan er QoL etter pancreatikoduodenektomi ?***
- ***Finnes det noe forskjell i QoL mellom forskjellige kirurgiske inngrep, enten utført med henblikk på palliasjon eller med kurativ intensjon ?***

For å ta stilling til hva slags behandling som er best for en pasient med diagnostisert pancreascancer må man selvsagt vurdere overlevelse ved de forskjellige alternativer. I tillegg til denne faktoren kommer QoL inn i bildet, spesielt i de tilfeller der man ikke finner noen forskjell i overlevelse blant forskjellige behandlingstyper.

Når det gjelder overlevelse ved forskjellige kirurgiske inngrep har Diener et al. i en reviewartikkel gjort for The Cochrane Collaboration, tatt utgangspunkt i syv randomiserte, kontrollerte forsøk, der klassisk pancreatikoduodenektomi (klassisk Whipple) sammenlignes med pylorusbevarende pancreatikoduodenektomi, hos pasienter med pancreas-og periampullær cancer. De finner ingen signifikant forskjell i morbiditet, mortalitet eller overlevelse mellom disse (12). I artikkel 4 vises det heller ingen signifikant forskjell i langtidsoverlevelse mellom PPD og PPPD, noe som stemmer overens med resultater fra andre randomiserte studier (13, 14). Heller ingen forskjell i overlevelse er demonstrert hos pasienter operert med ELA og RLA. Dette stemmer overens med resultatene i andre artikler (15, 13). I en artikkel demonstreres det at palliativ pancreaticoduodenektomi gir lengre overlevelse sammenlignet med bypasskirurgi (16), som stemmer med resultatene i artikkel 1, der det sees en median overlevelse på 7 måneder ved palliativ reseksjon, sammenlignet med 6 måneder ved bypasskirurgi. Denne forskjellen var dog ikke statistisk signifikant.

Siden det kan se ut som det ikke er store forskjeller i overlevelse blant de forskjellige kirurgiske inngrep, blir det interessant å ta med QoL i en vurdering av hvilke inngrep som er best for pasienten.

Resultatene fra artikkel 4 (7) viste at QoL var redusert i 3 - 6 måneder etter kirurgi, enten det var klassisk pancreatikoduodenektomi (PPD) eller pylorusbevarende pancreatikoduodenektomi (PPPD), og deretter bedring til preoperative nivåer. Pasienter

som gjennomgikk PPPD rapporterte signifikant mer smerte 24 måneder etter kirurgi. Men det var flere i PPPD-gruppen som hadde fått utført utvidet lymfadenektomi (ELA), noe som kan være årsak til økt smerte i denne gruppen. ELA i forbindelse med operasjon viste seg å være assosiert med redusert QoL i form av mer diare, smerte og fatigue i forhold til regional lymfadenektomi (RLA) (7). I en annen studie fantes det ingen effekt på QoL etter ELA, selv om morbiditeten var høyere (17).

Svakheter med denne studien (7), er at den ikke er randomisert, og at det derfor er mulige forskjeller mellom gruppene som blir sammenlignet, som kan gi en effektorforveksling, eller konfundering. Det var også forskjell i gruppene som fikk ELA og RLA. RLA ble hovedsaklig gjort hos de eldste pasientene, og hos de med mye komorbiditet fra før av (7). Økt komorbiditet fra før kan medføre at livskvaliteten ikke blir påvirket i like stor grad, slik at man ikke ser en like stor forskjell hos disse pasientene. Økt komorbiditet kan også bidra til at livskvaliteten lettere blir påvirket ved inngrep, noe som taler for at ELA virkelig gir mer redusert livskvalitet enn RLA. Seiler et al. sammenligner QoL etter PPPD og PPD hos pancreas- og periampullær cancerpasienter i et randomisert kontrollert forsøk, og finner identisk QoL ved oppfølging (18).

Forfatterne i artikkel 3 (6) sammenligner klassisk pancreatikoduodenektomi og PD med utvidet lymfadenektomi. De konkluderer med at de ikke kan vise noen forlengelse av overlevelse ved pancreatikoduodenektomi med utvidet lymfadenektomi, og det faktum at QoL ser ut til å være redusert, derfor ikke gir noen fordeler ved en mer radikal operasjon. Etter operasjonen får flere pasienter adjuvant terapi i form av radiokjemoterapi. Dette kan ha en effekt på pasientenes oppfatning av livskvalitet. Antall som mottok dette i hver gruppe er ca. likt fordelt (henholdsvis 79% og 76%), slik at det ikke bør ha noen innvirkning på sammenligningen av overlevelsesresultatene.

I artikkel 1 (4) konkluderes det med at QoL ble mer redusert ved palliativ reseksjon i form av pancreatikoduodenektomi, enn ved dobbel loop bypasskirurgi. Problemet med denne studien er at den ikke er randomisert, slik at gruppene som sammenlignes er forskjellige. Alle pasientene som gjennomgikk bypasskirurgi var klassifisert som ikke-resektable. Disse ble sammenlignet med en pasientgruppe som i utgangspunktet var klassifisert som resektable, og ble operert med kurativ intensjon. Under operasjonen ble det nødvendig å etterlate residualtumor pga. lokalavansert vekst (4). Det kan bety at gruppen som ble operert med kurativ intensjon representerte et tidligere stadium av tumor, og muligens en bedre prognose. Det kan tenkes at denne gruppen derfor hadde et bedre utgangspunkt,

og derfor merker en tydeligere forverring ved operasjon. Det var spesielt emosjonell og kognitiv funksjon som var redusert i denne gruppen (4), noe som kan komme av pasientens tidligere oppfattelse av å ha en kurativ sykdom, og så få vite at det var spredning, etter operasjon. I begge gruppene var det også flere som fikk adjuvant palliativ kjemoterapi, og dette kan ha innvirkning på pasientens vurdering av QoL. En kan ikke kun basere seg på dette resultatet for bestemmelse av hva som er best for pasienten, i forhold til QoL, fordi gruppene som sammenlignes er såpass forskjellige at det kan tenkes at flere andre konfunderende faktorer bidrar til dette resultatet.

Pga. begrenset langtidsoverlevelse og dermed få besvarte spørreskjema for vurdering av QoL ved langtidsoverlevelse, ble kun resultater opp til 6 måneder etter kirurgi benyttet ved sammenligningen. Dessuten var det kun 68% av pasientene som besvarte første spørreskjema, og så få som 36% som besvarte 6 måneder postoperativt (4). Hva grunnen til et så stort frafall er, kommer ikke klart frem i artikkelen. En kan tenke seg grunner som død og forverring av sykdom som hinder for å besvare spørreskjema. Dette bidrar også til bias, slik at resultatet fra studien må tolkes med tanke på dette.

I en annen artikkel sammenligner Gouma et al. palliativ reseksjon, kurativ reseksjon og bypasskirurgi. I forhold til mortalitet og morbiditet finnes ingen forskjell mellom disse gruppene tidlig i oppfølgingsfasen. Det konkluderes med at QoL etter palliativ reseksjon er akseptabel og ikke verre enn etter bypasskirurgi (19).

Van Dijkum et al. finner i sin studie av QoL, at det var en midlertidig reduksjon i fysisk- og gastrointestinal funksjon etter pylorusbevarende pancreatikoduodenektomi, med kurativ intensjon. En lignende reduksjon ble observert etter dobbel bypass kirurgi, men her så de i tillegg også reduksjon i mental funksjon og total QoL. Nesten alle verdier returnerte til preoperative verdier ca. 3 måneder etter kirurgi, dog kun såvidt i gruppen som gjennomgikk dobbel bypasskirurgi (5). Det at man finner noe lavere QoL-nivåer hos de operert med dobbel bypass, er kanskje ikke så overraskende siden det gjøres med palliativ intensjon. Reduksjon i mental funksjon og total QoL kan skyldes at pasientene var klar over sin egen sykdomsstadium og prognose. Pga. forskjellig tumorstadium og behandlingsintensjon i de to gruppene, kan man ikke legge for stor vekt på denne forskjellen i QoL. I artikkelen konkluderes det kun med at det ikke var noen irreversibel reduksjon av QoL ved kirurgi. Det nevnes også at den relativt lange platåfasen etter bedring støtter opp om kirurgisk behandling, inkludert palliasjon hos enkelte pasienter.

Ohtsuka et al. evaluerte postoperative forandringer i livskvalitet etter pylorusbevarende pancreatikoduodenektomi opptil 1 år etter kirurgi i en reviewartikkel, og finner at total og fysiologisk QoL returnerer til preoperative nivåer 6 måneder etter operasjon. Når det gjelder de fleste undergrupper av kategorien psykososial QoL, var denne vedvarende lav gjennom hele første året etter inngrepet. De finner også at denne trenden er parallell til forandringer i eksokrin funksjon i pancreas og ernæringstilstand (20).

Resultatene fra artikkel 5 (8) viste at ved diagnosetidspunktet var det ingen forskjell i QoL mellom de 3 gruppene med forskjellig stadium av sykdom. Ved oppfølging hadde pasientgruppen som fikk utført kirurgisk reseksjon, i form av hovedsaklig pancreatikoduodenektomi, signifikant høyere QoL sammenlignet med de to gruppene som fikk radiokjemoterapi, kjemoterapi eller ingen behandling, noe som kanskje ikke var så overraskende med tanke på at pasientgruppen som gjennomgikk kirurgisk reseksjon hadde lokalisert sykdom, mens de andre pasientgruppene hadde lokalavansert eller metastatisk sykdom. Sammenligning innenfor hver av de 3 gruppene viser en klinisk, men ikke statistisk signifikant, forbedring i QoL-poengsum fra diagnosetidspunkt til oppfølging i gruppene med lokalisert- og lokalavansert sykdom, og en forverring av QoL hos de med metastatisk sykdom. Altså sees en bedring i QoL etter reseksjon, og ingen midlertidig reduksjon som vist i andre artikler (7, 20).

Sammenligningene som gjøres i denne artikkelen er det vanskelig å vurdere siden de 3 gruppene som sammenlignes er så forskjellige både når det gjelder sykdomsstadium og behandling. Også innenfor hver gruppe er det forskjell i behandling, slik at det blir vanskelig å trekke slutninger. Det eneste man kan konkludere med er at pasienter med lokalisert sykdom behandlet med kirurgisk reseksjon har bedre livskvalitet sammenlignet med pasienter med lokalavansert- eller metastatisk sykdom som får radiokjemoterapi, kjemoterapi eller ingen behandling. Pasienter med lokalisert sykdom, som behandles med reseksjon får muligens (klinisk, men ikke signifikant) forbedret livskvaliteten sin.

Når det gjelder QoL etter pancreatikoduodenektomi ser det ut til at de fleste studier viser en viss reduksjon etter operasjonen, men at denne er reversibel i stor grad. Ved vurderingen av QoL så man at symptomer av betydning var spesielt diare ved palliativ reseksjon (4). Noen resultater viste også en reduksjon i fysisk og gastrointestinal funksjon (5). Alle disse kategoriene returnerte til preoperative verdier fra 3-6 måneder etter kirurgi (4, 5). Andre områder man ikke kunne se returnere til utgangspunktverdier var rollefunksjon og mental helse, som først viste bedring etter 24 måneder (7, 20). Utvidet

lymfadenektomi ser ut til å være assosiert med redusert QoL i form av plager som diare, smerte, fatigue og fremtoning (6, 7).

- Har adjuvant terapi noen effekt på QoL?

- Finnes det forskjeller i QoL mellom behandling med radiokjemoterapi og kjemoterapi?

Det jeg har diskutert ovenfor har stort sett omhandlet kirurgiske inngrep og QoL i forbindelse med dette. Det er flere av studiene jeg har sett på som også inneholder pasientgrupper som får adjuvant kjemo- eller radiokjemoterapi i oppfølgingsfasen, uten at dette i seg selv har blitt analysert og evaluert i forhold til påvirkning av livskvalitet.

Når det gjelder overlevelse har Neoptolemos et al sammenlignet, i sin randomiserte studie (ESPAC 1-studien), forskjellige typer adjuvant terapi hos 289 pasienter etter kirurgisk reseksjon. Det konkluderes her med at adjuvant kjemoterapi har signifikant overlevelsesfordel, mens adjuvant radiokjemoterapi har en reduserende effekt på overlevelse (10). Her ble det også sett på QoL, som viste ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig livskvalitet i 12 måneder, mellom pasienter som fikk radiokjemoterapi og de som ikke fikk. Det var heller ingen forskjell i QoL mellom pasienter som fikk kjemoterapi sammenlignet med de som ikke fikk (10). Konklusjonen om at adjuvant kjemoterapi har en overlevelsesfordel, støttes også i reviewartikkelen og meta-analysen som ser på adjuvant terapi for pancreascancerpasienter. Det finnes ikke nok studier for å støtte opp om adjuvant radiokjemoterapi (21, 22). Kjemoterapi ser også ut til å forlenge overlevelse hos pasienter med avansert, inoperabel pancreascancer (23).

Når det kommer til adjuvant behandling viser artikkel 7 (11) at radiokjemoterapi ikke påvirker fysisk-, emosjonell -eller sosial funksjon. Selv om behandlingseffekten ikke viste noen signifikant forskjell mellom gruppene som ble sammenlignet, ble det observert bedre gjennomsnittsverdier for de pasientene som fikk behandling med radiokjemoterapi, sammenlignet med pasientgruppen som kun ble observert etter reseksjon. Under og etter behandlingen med radiokjemoterapi hadde pasientene signifikant mindre smerter, kvalme og oppkast. Den totale QoL tenderer også til å være bedre etter radiokjemoterapi. Analyser av QoL i behandlingsgruppen viste også forbedrede verdier for alle analyserte kategorier fra utgangspunktverdien, selv om ingen av disse var signifikante.

Denne studien viser fordeler i form av QoL ved adjuvant behandling opp til 24 måneder etter reseksjon.

I CONKO-001-studien finnes forbedring i QoL etter reseksjon både hos pasienter som får kjemoterapi (gemcitabine), og de som kun blir observert. De finner ingen signifikant forskjell mellom gruppene. «Spitzer Quality of life index» brukes for å evaluere QoL. Her fokuseres det på uspesifikke QoL-parametre, som daglig aktivitet, sosial støtte og mental funksjon, uten sykdomsspesifikke symptomparametre, noe som trolig har betydning for QoL (24). I ESPAC-1-studien evaluerte de kun QoL opp til 12 måneder etter reseksjon (10). I denne studien (11) finnes de største forskjellene etter 12 måneder. Med andre ord er det mulig at ESPAC-1-studien hadde fått lignende resultater dersom de hadde fortsatt å evaluere pasientenes livskvalitet. Men dette er uvisst.

I artikkel 7 (11) ser vi også at det ikke ble påvist noen signifikant forlenget levetid hos de som fikk behandling med radiokjemoterapi. Men de hadde forlenget tid til progresjon av sykdommen, som kan ha vært en årsak til bedre QoL hos denne pasientgruppen, og større forskjeller i QoL mellom gruppene i siste halvdel av oppfølgingen.

Problemer med studien (11) er at den ikke er blindet. En pasientgruppe får stråling i kombinasjon med kjemoterapi, mens den andre gruppen kun blir observert. Dette kan ha innvirkning på QoL-resultatene. Behandlingen i form av radiokjemoterapi kan tenkes å både kunne ha negativ innvirkning eller en positiv innvirkning på pasientens QoL. Man kan tenke seg at belastningen med innleggelser, infusjoner og sykehusopphold kan virke inn negativt. QoL kan også forbedres ved slik behandling, som et resultat av placeboeffekten, håp om bedring og økt oppmerksomhet rundt sykdommen og pasienten.

Et annet mulig problem er at de har brukt verdier registrert fra 3. måned som utgangspunktverdier, og ikke verdier ved diagnosetidspunktet. På denne måten får man ikke evaluert forandringer skjedd fra diagnosetidspunktet, som kan ha innvirkning på resultatene. Pga. randomisering forventer man likevel at utgangspunktet var sammenlignbart mellom gruppene.

At adjuvant terapi i form av radiokjemoterapi gir bedret QoL er omdiskutert. I artikkel 6 ser de også på adjuvant terapi, og finner bl.a. at ved sammeligning av «Quality adjusted life months» ved radiokjemoterapi, gjennomsnittlig redusert «QALM» på 1 måned, sammenlignet med ingen behandling (9). I stedet for kun å evaluere QoL og overlevelse hver for seg, har Carter et al. tenkt seg en annen måte å vurdere påvirkningen av adjuvant

behandling. De ser på det de kaller «Quality adjusted life months» med utgangspunkt i ESPAC-1-studiepopulasjonen. Her ser de på forskjell i «QALM» hos pasienter som får adjuvant behandling etter kirurgisk reseksjon. De sammenligner pasienter som får kjemoterapi med de som ikke får kjemoterapi, og de sammenligner de som får radiokjemoterapi med de som ikke får dette. Det konkluderes med at kjemoterapi er fordelaktig som adjuvant terapi med gjennomsnittlig en ekstra kvalitetsjustert måned (9). Dette resultatet støtter opp om den samme konklusjonen som de fikk i ESPAC-1-studien (10), nemlig at kjemoterapi er fordelaktig som adjuvant terapi etter reseksjon.

I denne studien (9) blir det ikke nevnt om forskjellene er signifikante eller ei. De oppgitte gjennomsnittlige kvalitetsjusterte månedene blir etterfulgt av et 95% konfidensintervall. Konfidensintervallet er forholdsvis snevert, men de to gruppene som sammenlignes har overlappende verdier.

Et mulig problem med denne studien er at randomiseringen av pasienter til de forskjellige gruppene skjedde innen 12 uker etter operasjonen, da en kan tenke seg at QoL ikke nødvendigvis hadde kommet tilbake til preoperative verdier, men at en videre forbedring fortsatte (9). På denne måten vil en slik bedring kunne spille inn på verdier målt for QoL senere, også etter start av adjuvant behandling. Men siden dette påvirker alle gruppene i like stor grad, har det muligens ikke særlig betydning for sammenligningen som har blitt gjort, eller konklusjonen i studien.

I artikkel 5 (8) gjøres en sammenligning mellom kjemoterapi og radiokjemoterapi som primærbehandling, hos pasienter med enten lokalavansert eller metastatisk sykdom. Resultatene forteller at det ikke finnes noen signifikant forskjell i QoL mellom de to behandlingsoppleggene, verken ved diagnosetidspunktet eller ved oppfølging. Innenfor gruppen der pasientene fikk radiokjemoterapi vises ingen signifikant forskjell i QoL ved 3 og 6 måneder, i forhold til utgangspunktet. Hos den gruppen som kun fikk kjemoterapi vises en signifikant reduksjon i QoL ved 3 måneder, og en ikke-signifikant bedring ved 6 måneder. Det viser seg senere i artikkelen at kjemoterapi hovedsaklig ble gitt til pasienter med metastatisk sykdom, som dermed kan være årsaken til denne reduksjonen i QoL ved 3 måneder. Det konkluderes med at verken radiokjemoterapi eller kjemoterapi påvirker livskvalitet i negativ retning hos pasienter med lokalavansert sykdom, men at kjemoterapi hos pasienter med metastatisk sykdom er assosiert med en signifikant reduksjon i QoL i oppfølgingsfasen, enten grunnet kjemoterapien, progressjon av sykdommen eller begge deler.

Jeg finner ingen artikler som sammenligner kjemoterapi med radiokjemoterapi som adjuvant behandling etter kirurgisk reseksjon.

Videre forskning

Det er tydelig at mer forskning bør gjøres omkring temaet «pancreascancer og QoL». Jeg har nevnt i diskusjonen at det er vanskelig å sammenligne studier pga. forskjeller i metoder, måleinstrumenter og pasientpopulasjoner. Dersom det kunne anvendes samme type spørreskjema for vurdering av QoL, og definere utgangspunkt (baseline) og endepunkt i sterkere grad, kunne det trolig blitt enklere å sammenligne resultater fra forskjellige studier.

Både når det gjelder kirurgi og adjuvant behandling er det av interesse å gjennomføre flere randomiserte, kontrollerte forsøk (RCT). Helst burde slike RCT også være blindet, for å unngå konfunderende faktorer, selv om dette vanskelig lar seg gjennomføre. Her finnes både økonomiske og etiske sider å ta hensyn til.

Det er spesielt interessant å finne ut mer om forskjeller i QoL ved adjuvant behandling, med tanke på at det er gjort lite forskning på dette området, og at resultatene spriker i den litteraturen som finnes. Også forsøk med radiokjemoterapi i fokus er viktig. Dette gjelder QoL, men også overlevelse, et område hvor det fremdeles mangler kunnskap. Kanskje har ikke radiokjemoterapi noen plass i behandlingen i det hele tatt. Det gjenstår å se.

Det ideelle hadde vært å inkludere flest mulig pasienter med samme histologiske diagnose og stadium av sykdom, til randomiserte, kontrollerte forsøk. Et eksempel er et forsøk med pasienter med potensiell kurativ cancer, randomisert til enten å motta adjuvant radiokjemoterapi eller kun kjemoterapi. For så å kunne gjøre en sammenligning på QoL mellom gruppene. Slike studier kunne muligens gi oss flere svar. Flere store studier på både overlevelse og QoL i fremtiden, vil forhåpentligvis være med på å gi oss mer kunnskap og klarere retningslinjer når det gjelder behandling av pancreascancer.

Konklusjon:

Når det gjelder QoL ved behandling av pancreascancer finner jeg flere interessante resultater. I store trekk kan det konkluderes med at resultatene etter kirurgi peker i retning av at det finnes en reduksjon i QoL, uavhengig av type inngrep. Denne reduksjonen er reversibel, og de fleste verdier returnerer til preoperative nivåer etter 3 - 6 måneder postoperativt, både ved PPPD, PPD og bypasskirurgi. Utvidet lymfadenektomi (ELA) gir en reduksjon i QoL, i form av blant annet mer diare og smerte. Med andre ord ser det ikke ut til at det finnes noen fordeler ved utvidet lymfadenektomi, verken med tanke på QoL eller overlevelse.

Pga. få studier og forskjellige resultater hva angår adjuvant terapi og livskvalitet i artiklene jeg har sett på, blir det vanskelig å konkludere. Det er tydelig at det må gjøres mer forskning på feltet før en kan komme med en klar konklusjon. Forskning bør ta for seg både QoL og overlevelse hos disse pasientene. Foreløpig må en kanskje belage seg på studier som fokuserer på overlevelse ved valg av adjuvant terapi, som her peker i retning av at kjemoterapi er den type behandling som bør gis.

Referanser

- 1) Hera P, Kritikos K, Hatzopoulos A et al. Effect of combined treatment methods on quality of life in patients with pancreatic cancer. American journal of therapeutics 2009;16:316-318
- 2) http://ngicg.no/wp/wp-content/uploads/pancreas_generell.pdf. Utarbeidet 2007. 02.08.10
- 3) Buanes T: Svulster i bukspyttkjertel, lever og galleveier. In: Kåresen R, Wist E (red) : Kreftsykdommer- en basisbok for helsepersonell. ISBN 978-82-05-38485-9, Gyldendal Akademisk AS, Oslo 2009, pp185-194
- 4) Schniewind B, Bestmann B, Kurdow R et al. Bypass surgery versus palliative pancreaticoduodenectomy in patients with advanced ductal adenocarcinoma of the pancreatic head, with an emphasis on quality of life analyses. Annals of surgical oncology 2006, 13(11):1403-1411
- 5) Nieveen van Dijkum EJM, Kuhlmann KFD, Terwee CB et al. Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma. British journal of surgery 2005; 92:471-477
- 6) Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreaticoduodenectomy with pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. Surgery 2005; 138:618-30
- 7) Schniewind B, Bestmann B, Henne-Bruns D et al. Quality of life after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. British journal of surgery 2006; 93:1099-1107
- 8) Crippa S, Dominguez I, Rodriguez JR et al. Quality of life in pancreatic cancer: analyses by stage and treatment. Journal of gastrointestinal surgery 2008; 12:738-794
- 9) Carter R, Stocken DD, Ghaneh P et al. Longitudinal quality of life data can provide insight on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer - subset analysis of the ESPAC-1 data. International journal of cancer 2009; 124:2960-2965
- 10) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. The new England journal of medicine 2004; 350:1200-10
- 11) Morak MJM, Pek CJ, Kompanje EJO et al. Quality of life after adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer. Cancer 2010; 116(4): 830-6
- 12) Diener M, Heukaeufer C, Schwarzer G et al. Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma (review). The cochrane library 2008, issue 3

- 13) Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Annals of surgery* 1998; 228: 508-517
- 14) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas - 166 patients: results, outcomes and prognostic indicators. *Journal of gastrointestinal surgery* 2000; 4: 567-579
- 15) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *Annals of surgery* 2002; 236: 355-366
- 16) Bramhall SR, Allum WH, Jones AG et al. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer. and incidence of the disease in the West Midlands: an epidemiological study. *British journal of surgery* 1995; 82: 111-115
- 17) Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL et al. Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. *Journal of gastrointestinal surgery* 2003; 7: 1-9
- 18) Seiler CA, Wagner M, Bachmann T et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection - long term results. *British journal of surgery* 2005; 92: 547-556
- 19) Gouma DJ, Nieveen van Dijkum EJ, van Geenen RC et al. Are there indications for palliative resection in pancreatic cancer? *World journal of surgery* 1999; 23(9): 954-9
- 20) Ohtsuka T, Tanaka M, Miyazaki K. Gastrointestinal function and quality of life after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Journal of hepatobiliary pancreatic surgery* 2006; 13: 218-224
- 21) Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials of pancreatic cancer. *British journal of cancer* 2005; 92:1372-1381
- 22) Neoptolemos JP, Cunningham D, Friess H et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. *Annals of Oncology* 2003; 14: 675-692
- 23) Yip D, Karapetis C, Strickland A et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer (review). *The cochrane library* 2009, issue 3
- 24) Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. *The Journal of the American Medical Association* 2007; 297:267-277