

Regional kemoterapi

En gennemgang af litteraturen for Kræftens Bekæmpelse

Karsten Juhl Jørgensen



Læge Karsten Juhl Jørgensen
Det Nordiske Cochrane Center
Rigshospitalet, Afsnit 3343
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Telefon: 35 45 71 12
Email: kj@cochrane.dk

9. april 2010

Baggrund

Denne rapport er produceret efter forespørgsel fra Kræftens Bekæmpelse, på baggrund af et ønske blandt patienter om en uvildig gennemgang af dokumentationen for regional kemoterapi. Der tænkes her særligt på de behandlinger, der foregår ved Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie ved Göthe Universitetet i Frankfurt, under ledelse af Professor Thomas J. Vogl. Det er i dag vanskeligt at rådgive patienter om behandlingerne, da der mangler en oversigt over evidensen på området. Der er også usikkerhed om, hvorvidt der skal udbetales offentlig kompensation for udgifter i forbindelse med behandling udført i Frankfurt. Formålet med denne gennemgang er at vurdere den videnskabelige kvalitet, og dermed pålideligheden, af videnskabelige artikler om regional kemoterapi forfattet af Thomas J. Vogl, samt at gennemgå og kvalitetsvurdere den mest pålidelige evidens om regional kemoterapi fra andre kilder. En kvantificering af en eventuel behandlingseffekt for enkelte patientgrupper eller kemoterapeutika ligger derimod ud over rammerne for denne rapport.

Med regional kemoterapi forstås infusion af kemoterapeutika i et blodkar, der forsyner et enkelt organ, oftest hos kræftpatienter. Formålet er, at man i organet vil kunne opnå en højere koncentration af det kemoterapeutiske stof, end patienten ville kunne tolerere, hvis stoffet blev givet i hele kroppen (systemisk). Et klassisk eksempel inden for kræftbehandling er indgift af kemoterapeutika i leverarterien. I Frankfurt kaldes dette for Transarteriel Chemoperfusion (TACP).

Der foregår imidlertid mange andre typer behandling i Frankfurt, og lokalbehandling af enkelte metastaser med kemoterapeutika sammen med tilstopning (embolisering) af arterien, der forsyner en enkelt metastase, adskilles her fra egentlig regional kemoterapi. Transarteriel kemoembolisering (TACE) er således ikke hovedemnet for denne rapport, men da en større del af Thomas Vogls videnskabelige produktion omhandler dette emne, vil vi bruge det til at belyse kvaliteten af hans videnskab. Ifølge hjemmesiden for Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie tilbydes foruden regional kemoterapi også laserinduceret interstitiel termoterapi (LITT), fotodynamisk laserterapi (PDT), radiofrekvens ablation (RFA), selektiv intern stråleterapi med SIR-sphærer (radioaktive mikrokugler indsprøjet i tumor eller metastase), og transpulmonal kemoembolisering (TCE).

Vurderingen af regional kemoterapi på et overordnet plan kompliceres af de mange forskellige kombinationer af patienter og behandlinger. Regional kemoterapi kan således gives i forskellige organer, til patienter med enten primær tumor i organet eller metastaser fra et andet organ, og endelig med forskellige kemoterapeutika i forskellige kombinationer og doser. Vi har koncentreret os om de interventioner, der er bedst dokumentation for, ud fra det hensyn, at vi alligevel ikke ville kunne nå frem til et resultat ud fra mangelfuld evidens, og at man oftest undersøger de interventioner først, hvor der er størst forventning om en gavnlig effekt. Det vil i denne sammenhæng sige regional kemoterapi i leveren af enten primært hepatocellulært carcinom, eller metastaser fra tyk- og endetarmskræft.

På Herlev Hospital er der nu forsøg i gang med regional kemoterapi i leveren. Det ene forsøg omhandler metastaser fra HER2-receptorpositiv brystkræft, mens det andet forsøg omhandler behandling af metastaser fra tyk- og endetarmskræft. I begge tilfælde behandles med oxaliplatin. Vores litteraturgennemgang af systematiske reviews og randomiserede studier (lodtrækningsforsøg) af regional kemoterapi vil omfatte kemoterapeutika, som ikke nødvendigvis tilbydes i Frankfurt eller Herlev.

Projektet har tre hoveddele.

1. En gennemgang og kritisk vurdering af arbejder vedrørende regional kemoterapi med professor Thomas J. Vogl som hoved- eller medforfatter.
2. En oversigt og kritisk gennemgang af systematiske reviews og randomiserede kliniske studier af regional kemoterapi fra andre kilder.
3. En vurdering af forsøgsprotokoller til igangværende forsøg med regional kemoterapi i Frankfurt hos Thomas J Vogl.

Metode

Delprojekt 1

Identifikation af artikler om regional kemoterapi af Thomas J. Vogl

Artikler om regional kemoterapi af Thomas J. Vogl blev identificeret ved en søgning efter artikler, som han er hoved- eller medforfatter til. Vi søgte via PubMed, med søgetermerne 'Thomas J Vogl [au] OR Vogl TJ [au]'. Denne søgning blev suppleret med en gennemgang af en publikationsliste offentliggjort på hjemmesiden for Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, http://radiologie-uni-frankfurt.de/content/e43/e299/index_eng.html. Denne publikationsliste er opdelt i original- og co-publicationer, men det ikke er klart ud fra forfatterlisterne, hvad der forstås hermed. Seneste søgning blev udført den 2. marts 2010. Såfremt de gennemgåede artiklers litteraturlister omtalte yderligere relevante publikationer af Thomas J. Vogl, blev disse også indhentet.

In- og eksklusionskriterier

Vi inkluderede artikler med originale data, der opgjorde behandlingseffekter af regional kemoterapi, på såvel tysk som engelsk. For yderligere at belyse kvaliteten af arbejder af Thomas Vogl, medtog vi også artikler der beskrev effekten af kemoembolisering (TACE). Der behøvede ikke at være tale om lodtrækningsforsøg. Vi ekskluderede 1) oversigtsartikler, der ikke var systematiske eller offentliggjorde nye data, 2) tekniske beskrivelser af behandlingen, 3) artikler om anden behandling end regional kemoterapi og kemoembolisering, 4) samt dyreforsøg.

Udvælgelsesprocedure

Først blev samtlige titler identificeret ved søgningerne gennemlæst. Titler, der kunne være relevante, blev valgt. Abstracts til disse artikler blev gennemlæst, såfremt et sådant fandtes, og artikler, der kunne omhandle regional kemoterapi eller kemoembolisering hos kræftpatienter, blev rekvireret i fuld længde. Vi indhentede også de artikler, hvor der ikke fandtes et dækkende abstract. Gennemlæsning af artiklerne i fuld længde førte til yderligere udelukkelse af artikler, der viste sig ikke at være relevante (oversigtsartikler, tekniske beskrivelser mv.).

Delprojekt 2

Identifikation af artikler om regional kemoterapi fra andre kilder

Vi søgte i Cochrane Library og PubMed. I Cochrane databasen anvendtes en MeSH-søgning 'Infusions, Intra-Arterial', kombineret med tekst-ordet 'Cancer'. Der søgtes både efter systematiske

Cochrane reviews, reviews publiceret andre steder, samt randomiserede studier. I PubMed anvendtes MeSH-terminen 'Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion', samt 'HAI OR IHP AND cancer' (HAI: Hepatic Artery Infusion; IHP: Intra-arterial Hepatic Perfusion), som blev begrænset til at inkludere 'Reviews', 'Meta-Analyses', og 'Randomized Trials', samt 'Humans'. Seneste søgning blev udført 16. marts 2010.

In- og eksklusionskriterier

Vi inkluderede systematiske reviews og randomiserede kliniske forsøg, der opgjorde behandlingseffekter af regional kemoterapi af primære tumorer eller metastaser, sammenlignet med systemisk kemoterapi eller ingen behandling. Vi ekskluderede reviews, der ikke var systematiske, kliniske forsøg der ikke var kontrollerede, og artikler på andre sprog end engelsk.

Udvælgelsesprocedure

Først blev titlerne identificeret ved søgningerne gennemlæst. Titler, der kunne være relevante, blev valgt. Abstracts til disse artikler blev gennemlæst, såfremt et sådant fandtes, og artikler, der kunne omhandle regional kemoterapi hos kræftpatienter, blev rekvireret i fuld længde. Vi indhentede også de artikler, hvor der ikke fandtes et dækkende abstract, men hvor titlen kunne falde inden for emnet. Gennemlæsning af artiklerne i fuld længde førte til yderligere udelukkelse af artikler, der viste sig ikke at være relevante.

Resultater

Delprojekt 1. Artikler af professor Thomas J. Vogl

Søgningen på PubMed resulterede i 145 artikler. Gennemgangen af titler identificerede 32 potentielt relevante artikler. Efter gennemgang af abstracts indhentedes 20 af disse artikler til gennemlæsning i fuld længde.

Publikationslisten på hjemmesiden for Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie oplyste 139 originalartikler og 84 co-publicationer. Ved gennemgang af titlerne, identificeredes 34 artikler som potentielt relevante, hvoraf mange var identiske med dem, der blev identificeret via PubMed. Efter gennemgang af abstracts indhentedes 8 artikler til gennemlæsning i fuld længde, som ikke allerede var identificeret via PubMed.

Efter gennemlæsning af de 28 artikler kunne yderligere 11 artikler ekskluderes. Fem af disse var oversigtsartikler, der ikke fremstillede nye data, 3 omhandlede laserablation uden kemoterapi, 1 omhandlede embolisering uden kemoterapi, 1 var en teknisk beskrivelse af en intervention, og 1 var en publikation af et studie, som senere var beskrevet i en artikel med længere opfølgning.

Af de resterende 17 arbejder var der et enkelt lodtrækningsforsøg, mens de øvrige var case serier. Case serier er beskrivelser af en række patienter, der har modtaget en given behandling, uden en kontrolgruppe.

Tre af de inkluderede artikler beskrev regional kemoterapi i form af perfusion af et helt organ, mens de øvrige 14 artikler beskrev kemoperfusion af enkelte primære tumorer, eller metastaser i et enkelt organ, med eller uden samtidige metastaser i andre organer, ofte i kombination med embolisering med mikrosfærer og/eller efterfulgt af anden behandling, så som laserablation.

Ingen artikler af Thomas J. Vogl omhandler regional kemoterapi med oxaliplatin, som er det stof, der anvendes i forsøgene på Herlev Hospital. Artiklerne af Thomas J. Vogl beskriver derfor ikke den samme behandling, som der nu udføres forsøg med i Danmark.

Regional kemoterapi

En artikel (21) beskrev effekten af perfusion af hele leveren med mitomycin B og gemcitabine hos patienter med enten hepatocellulært carcinom eller levermetastaser fra 11 forskellige primærtumorer, plus seks patienter med ukendt primærtumor. Der er tale om en case serie med 55 patienter. Effekten vurderedes i form af tumorstørrelse ved MR-scanning før og efter interventionen, samt overlevelsetid. Det er ikke beskrevet, om vurderingen af tumorstørrelse var blindet. Sigtet angives ikke at være helbredende, men lindrende (pallierende) behandling.

Symptomerne hos patienterne før og efter interventionen er dog ikke beskrevet.

Overlevelsesgevinsten blev bestemt ved at sammenligne patienter, der responderede på behandlingen, med dem der ikke gjorde. Dette er ikke en valid metode, fordi man derved risikerer at sammenligne aggressive med mindre aggressive sygdomstilfælde (se nedenfor), og at mistolke denne forskel som en behandlingseffekt.

En anden artikel (10) beskrev effekten af perfusion af pancreas med mitomycin B og gemcitabine hos patienter med recidiverende eller fremskreden primær pancreascancer, som ikke responderede på systemisk kemoterapi. Overlevelsetid var det primære effektmål, der igen vurderedes ved at sammenligne overlevelsetid hos patienter der responderede på behandlingen, med dem der ikke gjorde. Sekundært vurderedes effekten på patienternes smerte ved hjælp af en VAS-skala (Visual Analogue Scale), før og efter behandlingen. Denne målemetode har velkendte problemer, navnlig når der som her ikke er en kontrolgruppe. Resultatet er blandt andet påvirkelig af patienternes ønske om at 'behage lægen', ved at give de svar, som de tror behandleren gerne vil have. Problemet forstærkes formentlig, hvis patienterne selv har betalt for behandlingen.

Det sidste studie (6) havde til formål at bestemme den maksimalt tolerable dosis af intraarteriel gemcitabine ved perfusion af leveren, med eller uden efterfølgende embolisering med mikrosphærer. Der var tale om patienter med inoperable cholangiocarcinomer og levermetastaser fra pancreascancer i en case serie på 24 patienter. Selvom formålet med artiklen var bestemmelse af maksimal dosis, konkluderedes det, at der var længere tid til progression og bedre overlevelse i gruppen der fik mikrosphærebehandling (embolisering) sammen med den intraarterielle kemoterapi. Det er uklart, hvordan det er bestemt, hvem der skulle have hvilken behandling, idet der kun står "The patients were divided into two groups", men intet om hvilke kriterier inddelingen er sket efter. Det ser imidlertid ud til, at der er væsentlige baseline-forskelle. F.eks. var 42% af patienterne med cholangiocarcinom tidligere behandlet kirurgisk i den gruppe, der kun fik regional kemoterapi, mod 17% i gruppen, der også behandlede med mikrosphærer. En patient fik allergisk eller toksisk lungeødem i forbindelse med behandlingen og måtte overføres til intensivafdeling. Der blev også udført vurdering af patientrespons med 'standardized questionnaire', selvom dette ikke er nævnt i metodeafsnittet eller i abstract. Her rapporterede hhv. 75% og 83% (mikrosphæregruppen) af patienterne forbedring af symptomerne. Udformningen eller typen af spørgeskema er ikke anført, ej heller om patienterne var blindede. Det anføres i artiklen, at "The regimen used by us does not significantly extend the survival, but in comparison to systemic chemotherapy patients do not suffer from loss in quality of life". Patienten med lungeødem har muligvis haft en anden opfattelse. Desuden konkluderedes det, at "Intraarterial chemotherapy seems preferable only in order to control or, ideally, reduce isolated liver metastases or a primary liver tumor without distant metastases". Det er problematisk at artiklen konkluderer, at intraarteriel kemoterapi "seems preferable", fordi

artiklen ikke sammenligner med den intervention, over for hvilken regional kemoterapi “seems preferable”.

Kemoembolisering af enkelte primærtumorer eller metastaser

Vi identificerede 14 artikler om forskellige typer behandling af enkelte tumorer eller metastaser med lokal kemoterapi, oftest med embolisering. En enkelt artikel beskrev et randomiseret forsøg, mens de øvrige 13 artikler var case serier.

Tolv artikler omhandlede kemoembolisering, oftest med mitomycin C og gemcitabine, alene eller i kombination. Dette blev altid efterfulgt af embolisering med lipiodol og mikrosphærer (TACE). I fem af disse studier blev behandlingen hos nogle af deltagerne efterfulgt af laserablation, hvilket vanskeliggør en bedømmelse af effekten af kemoterapien for sig. Ti artikler beskrev behandling af enten primært hepatocellulært carcinom, eller levermetastaser fra i enkelte tilfælde mere end 11 forskellige primærtumorer. To artikler beskrev behandling af enten primære lungetumorer, eller lungemetastaser fra over 6 forskellige primærtumorer.

De sidste to artikler beskrev hhv. lysaktiveret kemoterapi med talaporfin og fotodynamisk terapi med lysaktiveret 5, 10, 15, 20-tetrakis (m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin, begge mhp. levermetastaser fra kolorektalcancer (3, 13). Disse vil ikke blive behandlet yderligere, da denne behandling er for forskellig fra regional kemoterapi.

Det randomiserede forsøg sammenlignede to typer kemoembolisering og vurderer således ikke effekten af kemoembolisering i forhold til systemisk behandling eller ingen behandling (28). Artiklen sammenligner doxyrubicin-udskillende kugler (beads) overfor doxyrubicininfusion, begge efterfulgt af embolisering med mikrosphærer. I alt 212 patienter blev randomiseret, men kun 201 blev inkluderet i analyserne, som benævnes ’modified intention to treat’ gruppen. Eksklusionerne medførte en skævhed i gruppestørrelserne (93 vs. 108 patienter), trods 1:1 randomiseringen. Der var også forskel i baseline-værdier, idet patienterne i forsøgsgruppen (beads) var i bedst fysisk tilstand. En del af forskellen i gruppestørrelse skyldtes, at flere patienter i gruppen med forsøgsbehandlingen blev fundet ikke at opfylde inklusionskriterierne, men det skete først *efter* de var randomiseret. Patienterne er altså tildelt en behandling, inden de blev endeligt inkluderet, hvilket udelukker at der har været tale om en fyldestgørende randomiseringsproces, eller skjult allokering. De væsentligste statistiske tests er kun ensidige, hvilket er yderst kritisabelt, når man sammenligner to aktive behandlinger, men alligevel var der ikke statistisk signifikante forskelle på grupperne, bortset fra i en subgruppe af patienter. Det er uklart, om denne subgruppe var defineret på forhånd, eller om der var tale om en post hoc analyse. Det primære effektmål er tumorrespons, vurderet blindet med MR-scanning før og efter interventionen, mens patienternes symptomer eller overlevelse ikke vurderes. Der er tale om et internationalt, fase II multicenterforsøg, der blev sponsoreret af firmaet bag forsøgsbehandlingen (Biocompatibles, UK Ltd.). Der er ingen beskrivelse af eventuelle interessekonflikter hos forfatterne, eller sponsors rolle i forsøgsdesign, dataanalyse eller manuskriptskrivning.

De tolv case serier, der omhandler kemoembolisering, har en del fællestræk. Der er tale om behandlinger med mitomycin C, ofte i kombination med gemcitabine. Tre case serier er relativt store (hhv. 289, 463 og 208 patienter (2, 23, 26)), mens de resterende 9 er små, og inkluderer 4-58 patienter. To af studierne er opbygget med historiske kontroller, hvor forskellige behandlingsregimer, anvendt successivt over en årrække (f.eks. 12 år (27)), sammenlignes. Dette giver sig udslag i betydelige baseline forskelle (27), og der kan ske væsentlige ændringer i den

øvrige kræftbehandling over så lang en årrække, hvilket kan påvirke resultaterne betydeligt. Alle behandlinger er forestaget på samme center og af samme enkeltperson (Thomas J. Vogl), og en udvikling i kvalifikationer over den 12-årige periode kan ikke udelukkes.

Det primære mål i de fleste af de 12 studier er at opnå tumorreduktion, hvor effekten måles ved CT- eller MR-scanninger før og efter interventionen. Vurderingerne er ikke beskrevet som blindede. I case serierne er der sjældent beskrevet 'complete responses', hvor tumor eller metastaser helt forsvinder, og det er heller ikke helbredelse der er målet, men palliation, lokal tumorkontrol og ofte levetidsforlængelse.

I flere studier angives median levetid efter behandlingen, men selvsagt ikke i forhold til andre behandlinger. Oftest sammenlignes overlevelsen blandt patienter der responderer på behandlingen, med overlevelsen blandt patienter, der ikke responderer, som beskrevet tidligere. Selvom det primære formål med behandlingen i flere artikler angives at være pallierende, vurderes symptomerne hos patienterne sjældent. Der sættes lighedstegn mellem reduceret tumorstørrelse ved CT/MR-scanning og en pallierende effekt: "It can be assumed, at least theoretically, that reducing or stabilizing the bulk of the liver metastases improves or maintains the liver function and hence the quality of life, regardless of its effect on survival" (17). Denne antagelse er naturligvis uholdbar, idet kemoterapi har skadevirkninger og kan gøre ondt værre, herunder medføre dødsfald (se nedenfor).

Flere af studierne inkluderer patienter med metastaser fra mange vidt forskellige primærtumorer, med meget få patienter med hver sygdom. Alle får imidlertid samme kemoterapeutiske behandling. Dette vanskeliggør fortolkningen af resultaterne. Der er også typisk tale om patienter, der allerede har været igennem kirurgisk behandling og systemisk kemoterapi, med generelt dårlig prognose og en forventet overlevelse, der regnes i måneder.

På denne baggrund er det meget påfaldende, at konklusionerne omkring den testede intervention er positiv i stort set samtlige artikler.

De positive konklusioner drages på baggrund af et materiale, der ikke tillader holdbare konklusioner om en effekt. Der angives for eksempel også en p-værdi for en forskel i overlevelse med seks decimaler, på baggrund af resultaterne fra en case serie på 208 patienter (26), hvilket tyder på ringe forståelse for statistik. De betydelige fejlkilder i studierne er generelt inadækvat diskuteret. Det er for eksempel ikke diskuteret, hvordan det kan gå til, at der i en angiveligt prospektiv case serie med 468 patienter ikke mistes kontakt til en eneste patient over en periode på 8 år.

Det er typisk vanskeligt at vurdere, hvilke patienter der er inkluderet i case serierne, ligesom baseline-værdier kun er angivet i nogle få artikler. Det er for eksempel uklart, om der er tale om patienter, der selv har opsøgt behandlingen, eller om patienterne er henvist. Selvhenvendelse er stærkt selekterende, og det vil primært være patienter med ressourcer, der opsøger ekstra behandling. Det er heller ikke overbevisende at finde reducerede symptomer ved en spørgeskemaundersøgelse, som det er tilfældet i en af artiklerne (1), hvis patienterne selv har opsøgt og betalt for behandlingen. En median levetidsforlængelse i denne selekterede patientgruppe, sammenlignet med den mediane overlevelse for patientgruppen som helhed, kan ikke bruges til at vurdere effekten af behandlingen. Denne sammenligning ses imidlertid i flere artikler. At der er tale om relativt stærke patienter fremgår af enkelte artikler, f.eks. 'All patients were in good physical condition' (1) og 'Clinically, all the patients had a satisfactory performance status (Karnofsky index

>70) (17). 'They had adequate treatment compliance, and the pulmonary function was not restricted' (18).

I ingen af artiklerne deklarerer forfatterne eventuelle interessekonflikter. I to artikler angives et firma som sponsor, men deres indflydelse på studiedesign, data-analyse og manuskriptskrivning er uklart (3)(28). I en anden artikel (13) nævnes heller ikke nogen sponsor, men i Acknowledgements takkes andre end forfatterne for 'design and management of the study', og atter andre for 'their preparation of the manuscript'. Det er dermed uklart, hvad artiklens hovedforfattere egentlig har bidraget med, og personerne nævnt under Acknowledgements optræder kun med navn og evt. titel, mens deres tilknytning ikke specificeres. I sådanne tilfælde drejer det sig stort set altid om industriproducerede manuskripter, som "forfatterne" ikke har haft megen indflydelse på.

Delprojekt 2. Systematisk litteraturgennemgang

Vores søgning i Cochrane Library resulterede i 5 Cochrane reviews, 8 reviews fra andre kilder, samt 458 randomiserede studier. Af disse indhentes 2 Cochrane reviews, 4 systematiske reviews fra andre kilder, samt 24 primære studier i fuld tekst, efter vurderingen af titler og abstracts.

Søgningen i PubMed resulterede i 434 artikler, heraf 371 reviews (primært ikke-systematiske). Efter gennemlæsning af titler og abstracts indhentes yderligere tre artikler i fuld tekst, heraf to randomiserede studier og et systematisk review.

I alt indhentes altså to Cochrane reviews, fem andre systematiske reviews og 26 randomiserede studier, hvoraf 16 indgik i de systematiske reviews, det ene i to. Et studie blev ekskluderet, da det viste sig at være et ikke-systematisk review. Ud over de to indhentede Cochrane reviews, har vi kontaktet forfatterne til et tredje Cochrane review, der findes som protokol i Cochrane Library, og som vil blive publiceret om nogle få måneder. Vi har fået tilladelse til kortfattet at referere resultaterne i denne rapport.

Vi fandt ingen systematiske reviews eller randomiserede studier om effekten af regional kemoterapi med gemcitabine eller mitomycin B, som er de kemoterapeutika, der beskrives i artiklerne fra Frankfurt. Vi fandt heller ikke systematiske reviews eller randomiserede studier om regional kemoterapi med oxaliplatin, der benyttes i den eksperimentelle behandling på Herlev Sygehus.

Regional kemoterapi af primære levertumorer eller metastaser, der ikke kan behandles kirurgisk

Det mest relevante Cochrane review omhandler hepatiske arteriel infusion (HAI) med flouropyrimidine alene, sammenlignet med systemisk kemoterapi givet som behandling af inoperable levermetastaser fra kolorektalcancer (Mocellin 2009). Reviewet medtager 10 randomiserede studier med i alt over 1200 patienter, publiceret indtil september 2008, og er dermed godt opdateret. Vi har ikke identificeret randomiserede studier (RCT'er) publiceret efter dette review, og ingen identificerede RCT'er er ekskluderet fra Cochrane reviewet. Der var forbedret tumorrespons i HAI-gruppen (RR = 2.26; 95% CI, 1.80 to 2.84; $P < 0.0001$), men dette medførte ikke lavere risiko for død (HR=0.90; 95% CI, 0.76 to 1.07; $P=0.24$). Der var betydelig variation imellem forsøgene angående total dødelighed, men resultatet var robust i sensitivitetsanalyser af studier udvalgt efter forskellige kvalitetskriterier. Det konkluderes, at der ikke er grundlag for yderligere kliniske forsøg, endsiges behandling, med denne type regional kemoterapi.

Der er tale om et grundigt systematisk review af god kvalitet. Derimod er kvaliteten af visse af de inkluderede studier ikke god, bl.a. er der to studier hvor hhv. 50% og 80% af patienterne i kontrolarmen (systemisk terapi) ingen kemoterapeutisk behandling får, hvilket skævvrider analyserne til fordel for regional kemoterapi, og i fire studier er der overkrydsning til regional kemoterapi fra kontrolgruppen ved manglende tumorrespons på systemisk terapi. Kun to af studierne vurderes at have høj kvalitet (mere end 99 patienter, mere end 66% af de inkluderede patienter modtog behandling, ingen cross-over) (Kerr 2003, Kemeny 2006). Det vurderes desuden, at man med moderne systemisk kemoterapi, der inkluderer oxaliplatin og irinotecan, kan opnå tumorrespons svarende til det, der blev opnået med flouropyrimidine-baseret regional kemoterapi i forsøgene, og at dette bør være standardbehandlingen af metastaser fra kolorektalcancer i leveren, der ikke er tilgængelige for kirurgisk behandling.

Resultaterne af dette Cochrane-review er også publiceret i Journal of Clinical Oncology (Mocellin 2007). Da resultaterne er identiske, vil denne artikel ikke blive omtalt yderligere.

En meta-analyse, der inkluderer 6 af de 10 eksisterende RCT'er blev publiceret i 1996 (Harmantas 1996). Det ekskluderede det ene af de studier, der indgik i Cochrane reviewet, af uklare årsager, og der er siden tilkommet tre nye RCT'er, heriblandt de to af god kvalitet. Det vil derfor ikke blive beskrevet yderligere. Et andet systematisk review (JNCI 1996) medtog det ekskluderede studie, men heller ikke de seneste tre, der er medtaget i Cochrane reviewet. Det vil derfor heller ikke blive behandlet yderligere.

Foruden studierne, der inkluderedes i de systematiske reviews nævnt ovenfor, fandt vi 8 randomiserede studier om variationer af denne type behandling.

Et randomiseret studie (Allen-Mersh 2000) af patienter med levermetastaser fra kolorektalcancer, sammenlignede HAI med floxuridine og dexamethason via indopereret pumpe, plus flououracil og folinsyre som kontinuerlig intravenøs infusion (systemisk behandling), med ren systemisk behandling med flououracil og folinsyre. Der inkluderedes 81 patienter, med baselineværdier der favoriserer regional kemoterapi en smule. Studiet påviste reduktion af volumen af metastaserne og faldende serum-CEA (tumor-markør), og der var i begge tilfælde tale om statistisk signifikante reduktioner. Der var imidlertid ingen forskel, hvad angår overlevelse, hverken efter 1 år eller 1,200 dages opfølgning. Signifikant flere patienter, der fik regional kemoterapi, fik diaré, kvalme eller opkastninger. Forfatterne konkluderer, at supplerende regional terapi med floxuridine og dexamethason ikke forbedrer overlevelsen og ikke kan anbefales. Studiet kunne have bedre rapportering af randomiseringsprocessen, men opfylder ellers betingelserne for et rimeligt pålideligt forsøg.

Et andet studie med 61 patienter (Grage 1979) sammenlignede HAI med 5-flououracil og systemisk terapi med samme stof og fandt tilsvarende resultater. Der var heller ingen overlevelseshfordel, men en tendens til forbedret tumorrespons med HAI og de samme bivirkninger i form af kvalme, opkastninger og diaré. Et tredje studie med 20 patienter fandt ingen forskel på tumorresponsraten, overlevelsestid eller bivirkningsfrekvens, men havde alt for få patienter (Kajanti 1992). Et fjerde studie vurderede effekten af HAI med cisplatin som supplement til systemisk behandling med flououracil i et randomiseret forsøg med 123 patienter (Mancini 2003). Her fandt man også langt flere bivirkninger i form af toksisk betinget kvalme, opkastninger og diaré. Der var ingen forskel i tumorresponsrate, overlevelse eller sygdomsprogression, men dem, der responderede på behandlingen, havde ikke overraskende bedre overlevelse i begge forsøgsarme.

Dette illustrerer, at det eneste Thomas Vogel opnår, når han sammenligner responders med non-responders er at opdele patienterne i to prognostisk forskellige grupper. Metoden er videnskabeligt set ikke kun værdiløs, den giver direkte misvisende resultater, hvorfor vi betragter fremgangsmåden som uetisk, især fordi det er alment kendt viden, at denne fremgangsmåde giver betydelig bias.

Et studie evaluerede effekten af HAI med 5-flourouracil hos 72 randomiserede patienter der fik ligeret (underbundet) leverarterien (Gerard 1991) hos patienter med ikke-operable metastaser fra kolorektalcancer. Der var ingen forskel i overlevelsen, der var den samme uanset om patienterne fik HAI med 5-flourouracil eller ej som supplement til ligationen, men derimod udviklede fem patienter leversvigt som følge af ligationen.

Et græsk studie randomiserede 86 patienter med ikke-operable levermetastaser fra kolorektalcancer til enten regional kemoterapi med flourouracil, mitomycin, eloxatin og folinsyre, eller systemisk kemoterapi med samme stoffer i samme doser (Lygidakis 2001). Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på overlevelsen (mean 33 versus 10 måneder; alle patienter blev fulgt op, til de døde). Beskrivelsen af randomiseringsprocessen er imidlertid meget mangelfuld, og det skal bemærkes, at samme gruppe forfattere også fandt resultater, der var langt mere positive end andre angående profylaktisk regional kemoterapi (Lygidakis 1995) i et studie, der i Cochrane reviewet af denne intervention vurderes at være det dårligste af alle inkluderede studier (se nedenfor). Vi skal her ikke undlade at gøre opmærksom på, at videnskabelig uredelighed er hyppigt forekommende. For eksempel viste en undersøgelse af en række kinesiske randomiserede forsøg, der alle var medtaget i Cochrane reviews, og hvor man efterfølgende havde udspurgt forfatterne, at kun 12 ud af 108 forsøg i virkeligheden var randomiserede (Taixang 2008). Peter Gøtzsche har tidligere gjort sig de samme erfaringer i Letland, som medlem af en international arbejdsgruppe, der vurderede standarden af den lettiske kliniske forskning.

Et andet græsk studie (Tzoracoleftherakis 1999) sammenlignede HAI med doxorubicin med systemisk doxorubicinbehandling hos 72 patienter. Der var ingen forskel i overlevelsestid, men bedre tumorrespons i HAI-gruppen. Også her var randomiseringsprocessen yderst sparsomt beskrevet.

Et lidt anderledes randomiseret forsøg med 135 patienter undersøgte effekten af regional kemoterapi på livskvaliteten hos patienter med levermetastaser fra kolorektalcancer (Earlam 1997). Der blev sammenlignet med en 'symptomkontrol'-gruppe, og en gruppe der fik systemisk kemoterapi. Der var ingen forskel i forhold til gruppen der fik systemisk behandling (heller ikke på overlevelsen, selvom det ikke var det primære effektmål), mens der var mere angst i gruppen, der kun fik symptomlindrende behandling.

Profylaktisk regional kemoterapi ved samtidig kirurgisk fjernelse af primærtumor og levermetastaser

Det andet Cochrane review omhandlede forebyggende regional kemoterapi umiddelbart efter resektion eller ablation af levermetastaser samtidig med resektion af primærtumor i kolon eller rektum (adjuvant/neoadjuvant regional kemoterapi) (Nelson 2009). Formålet er at forhindre lokalrecidiv i leveren og derved forbedre overlevelsen. Tankegangen bag behandlingen svarer nogenlunde til rationalet bag regional kemoterapi givet på et senere tidspunkt, og vi beskriver derfor reviewet, selvom det ikke er den behandlingssituation, der gælder for flertallet af behandlingerne i

Frankfurt eller på Herlev Sygehus. Reviewet inkluderede 7 randomiserede studier (592 patienter), med sidste litteratursøgning December 2008. To forsøg havde en kontrolgruppe med adjuverende systemisk kemoterapi, mens kontrolgruppen i de resterende 5 forsøg ikke fik anden kemoterapeutisk behandling. I de 7 forsøg var der ingen forbedring af overlevelsen. Der døde lidt flere i interventionsgruppen, men forskellen var ikke statistisk signifikant (Hazard Ratio 1.089, 95% CI 0.887 - 1.334). Forskellen øgedes i sensitivitetsanalyser, hvor studier af dårlig kvalitet blev udeladt, men blev alligevel ikke statistisk signifikant. Overdødeligheden i interventionsgruppen tilskrives skadevirkninger ved behandlingen, der beskrives som almindeligt forekommende, blandt andet med fem behandlingsrelaterede dødsfald (1,7% af patienterne i behandlingsarmen). Recidivfrekvensen var for dårligt rapporteret til, at en meta-analyse kunne udføres, men så ud til at være lavere i interventionsgruppen. Det konkluderedes, at interventionen ikke kan anbefales. Flere af de randomiserede studier var af tvivlsom metodologisk kvalitet, særligt det eneste studie, der viste stor effekt på overlevelsen (Lygidakis 1995). For eksempel blev randomiseringen foretaget inden operationen, hvor en del patienter normalt findes at have flere metastaser end antaget, og derfor må udgå, fordi kirurgisk behandling ikke kan gennemføres. Studiet rapporterede imidlertid, at 100% af de randomiserede patienter havde gennemført behandlingen, hvilket rejser stærk tvivl om pålideligheden. Flere andre studier hævdede at påvise en statistisk signifikant effekt, men desværre ved brug af forkerte statistiske metoder, for eksempel ved at vælge arbitrære tidspunkter for opgørelsen af behandlingseffekten (hvilket er følsomt for tilfældige udsving), eller ved kun at analysere data for patienter, der kunne gennemføre hele behandlingen (per protokol analyser), hvilket systematisk fravælger de dårligste patienter fra analysen i behandlingsarmen og er en metode, der derfor ikke anbefales.

Resultaterne fra Cochrane reviewet er også publiceret i Diseases of the Colon and Rectum (Nelson 2004). Da der er tale om det samme review, vil artiklen ikke blive omtalt.

Et andet systematisk review (Clancy 2005) inkluderede næsten samme studier som Cochrane-reviewet, dog også et enkelt ikke-randomiseret studie, der var det eneste, der viste en statistisk signifikant levetidsforlængelse. Meta-analysen af alle studier viste dog ikke en statistisk signifikant levetidsforlængelse, og det konkluderes, at behandlingen ikke kan anbefales, men at nye studier kan være relevante.

Der er tilkommet et stort randomiseret studie af effekten af systemisk adjuverende kemoterapi (flourouracil i kombination med enten folinsyre eller levamisole) til patienter, der opereres for kolorektalcancer, enten alene eller i kombination med regional kemoterapi (med flourouracil) (Nordlinger 2005). I alt 1501 patienter blev randomiseret og fulgt i 6,8 år. Studiet fandt ingen effekt af tilføjelsen af regional kemoterapi, hverken på 5-årsoverlevelsen, eller på den sygdomsfrie overlevelse. Her er der tale om et meget stort, velbeskrevet randomiseret forsøg.

Transarteriel (kemo)embolisering af ikke-resecerbart hepatocellulært carcinom

Selvom kemoembolisering ikke er hovedemnet for denne rapport, vil vi kort omtale evidensen for den mest velundersøgte af denne type interventioner. Der vil inden for få måneder blive publiceret et Cochrane review, og vi har af forfatterne fået tilladelse til at referere de overordnede resultater i denne rapport (Christian Glud, personlig meddelelse), inden den officielle publicering. Seks RCT'er har vurderet effekten af transarteriel kemoembolisering og tre RCT'er har vurderet effekten af transarteriel embolisering uden ledsagende kemoterapi. Der var stor variation mellem resultaterne af forsøgene. Overordnet var der ikke en statistisk signifikant effekt på overlevelsen (HR 0,88; 95% CI 0,71-1,10) og de mest velgennemførte forsøg pegede i retning af en skadelig effekt (HR 1,22;

95% CI 0,82-1,83). Det ene forsøg, der vurderede effekten på livskvaliteten, kunne ikke påvise nogen forskel. Der blev også rapporteret en række skadevirkninger, herunder 'post-emboliserings-syndrom' og andre alvorlige komplikationer til behandlingen.

Delprojekt 3.

Kræftens Bekæmpelse har tidligere rettet henvendelse til Professor Thomas J Vogl for at få udleveret forsøgsprotokoller. Den 29. oktober 2009 svarer han: "With regards to your request concerning protocols in the treatment of colorectal and breast cancer patients we would like to refer to our recent publications which you can find enclosed". Vi har derfor ikke været i stand til at vurdere Vogls forsøgsprotokoller.

Diskussion

Alle medicinske behandlinger har skadevirkninger. Nogle behandlinger har også gavnlige virkninger, og for nogle behandlinger overstiger de gavnlige virkninger de skadelige. Enhver medicinsk intervention skal derfor bedømmes på balancen mellem skadelige og gavnlige virkninger, der er lige vigtige. Behandlingerne, som vurderes i denne rapport, er invasive behandlinger med potente lægemidler i vigtige organer. Der er derfor ingen tvivl om, at behandlingerne kan skade. Spørgsmålet er, hvor mange der skades, om der også er en gavnlig effekt, og om denne gavnlige effekt, hvis den er der, kommer så mange til gode, at den kan opveje skadevirkningerne.

Vi fandt ganske omfattende evidens fra randomiserede forsøg omkring regional kemoterapi. Forsøgene omhandler fortrinsvis kolorektalcancer, hvor det er mest sandsynligt, at behandlingen kan have effekt, fordi leveren i mange tilfælde er det eneste organ, som sygdommen spreder sig til. Siden forsøgene blev gennemført, er der imidlertid kommet nye kemoterapeutika til, hvis rolle i regional kemoterapi endnu ikke er afprøvet i randomiserede forsøg.

Erfaringerne fra lodtrækningsforsøgene har været skuffende, og en levetidsforlængelse har ikke kunnet påvises. For forebyggende regional kemoterapi, hvor man kan argumentere for, at det er mest sandsynligt at opnå en gavnlig effekt, er der endda evidens for, at skadevirkningerne kan overstige fordelene, fordi regional kemoterapi kan have alvorlige skadevirkninger, med flere behandlingsrelaterede dødsfald. Dette er muligvis også tilfældet for de mere lokaliserede former for behandling, der inkluderer embolisering.

I lyset af disse erfaringer, og generel viden om cancer, må man kræve pålidelig evidens for regional behandling med nye kemoterapeutika, og for andre behandlinger af metastaser fra andre kræftformer, fra store velgennemførte, randomiserede forsøg. Små cancerforsøg bliver ofte selektivt publiceret, således at fortrinsvis dem, der tilfældigvis viser noget positivt, kommer til offentlighedens kundskab, og overdrivelsen af effekten er endnu større i ikke-randomiserede studier (Berlin 1989).

Det er muligt, at nogle af de nye stoffer kan vise sig at være mere effektive. Det relativt store antal randomiserede forsøg med de tidligere stoffer viser dog, at der også her var knyttet store forventninger til behandlingen, som ikke blev indfriet, og nye kemoterapeutika har selvsagt også skadevirkninger.

Teorien bag regional kemoterapi kan umiddelbart virke overbevisende, med høje koncentrationer af de aktive stoffer i de organer, hvor det er relevant, og lavere koncentrationer i resten af kroppen, hvor de giver skadevirkninger. Regional kemoterapi er derfor heller ikke nogen ny idé, men har været diskuteret i mere end 40 år (Falkson 1968).

Man skal imidlertid passe på med at lade sig overbevise om effekten af en behandling alene på grund af en tiltalende bagvedliggende hypotese, og fraværet af en sammenhæng mellem tumorrespons og overlevelse er et klart eksempel på, at de biologiske sammenhænge er mere komplicerede, end hvad man kan gennemskue uden velorganiserede forsøg. Flere behandlinger i moderne medicinsk historie er skræmmende eksempler på, hvad der kan ske, hvis man forlader sig på teoretiske behandlingseffekter, og ikke afprøver interventionerne i randomiserede forsøg, før de indføres. Et eksempel er højintensiv kemoterapi med samtidig knoglemarvstransplantation til brystkræftpatienter. Teorien var, at hvis man 'fjernede' den begrænsende faktor for, hvor høj en dosis kemoterapeutikum, der kunne anvendes, kunne man opnå bedre behandlingsresultater. Dette skulle opnås ved, at man inden behandlingen udtog knoglemarv fra patienten. Man kunne så behandle med høje doser kemoterapeutika ind til immunforsvaret var 'helt i bund', mens patienten var isoleret i et tilnærmet sterilt miljø. Efter endt behandling blev patientens egen knoglemarv igen indgivet. Behandlingen var meget dyr, men blev udbredt i Nordamerika og blev også brugt herhjemme. Mange klinikere og patientorganistioner modsatte sig, at der blev gennemført randomiserede forsøg, da de mente dette var uetisk, fordi der var så åbenlyst positive behandlingsresultater, når man spurgte patienterne og behandlerne. Da forsøgene endelig blev gennemført, viste det sig, at dem der blev behandlet, klarede sig markant dårligere end de, der ikke gjorde, og behandlingen ses nu som en af de største skandaler i moderne medicinsk historie, også fordi et af de afgørende forsøg, fra Sydafrika, viste sig at være svindel (Rettig 2007).

Man skal være opmærksom på, at regional kemoterapi ikke vil behandle uerkendte (okkulte) metastaser i andre organer, eller en okkult residual primær tumor. Det er derfor problematisk, at mange af Thomas Vogls artikler omhandler regional kemoterapi af metastaser fra tumorer, som ofte spreder sig til andre organer, og at forsøgene inkludere patienter, hvor denne spredning allerede er sket. Hvis der er metastaser i andre organer, er det usandsynligt at opnå en levetidsforlængelse ved behandlingen, mens risikoen for skadevirkninger er den samme.

Der er risiko for alvorlige bivirkninger ved de høje doser regional kemoterapi, der benyttes, hvilket den behandlingsrelaterede dødelighed i flere studier vidner om. Men også for eksempel hurtigt udviklet biliær sclerose, samt kvalme og opkastninger er kendte skadevirkninger, der reducerer livskvaliteten.

Det er problematisk, at der i en del studier lægges stor vægt på tumorreduktion, som en kvalitet i sig selv. Lodtrækningsforsøgene viste en klar effekt på tumorstørrelsen ved regional kemoterapi. Men problemet er, at dette ikke medførte forlænget levetid, og der var vigtige skadevirkninger.

Vi vil gerne advare imod, at man bruger surrogatmål såsom netop tumorreduktion til at vurdere effekten af medicinske interventioner. Et berømt eksempel på, hvor galt det kan gå, kender vi fra patienter med blodprop i hjertet. Her ved man, at visse forstyrrelser i hjerterytmen efter en blodprop disponerer for hjerrestop og dermed pludselig død. Man kan kontrollere disse rytmeforstyrrelser med forskellige farmaka, og denne behandling blev udbredt i 1980'erne. Patienternes elektrokardiogrammer blev pænere, og dette surrogatmål blev brugt i flere forsøg. Da man endelig tog sig sammen til at undersøge, om medicinen nu også forhindrede dødsfald, viste det sig, at det

tværtimod kostede liv. Da behandlingen var mest udbredt, døde omkring 50,000 mennesker om året af behandlingen, alene i USA (Wulff 2006).

Det bliver ofte fremført, at det er uetisk eller umuligt at gennemføre lodtrækningsforsøg, inden en behandling, der måske kan redde eller forlænge liv, bliver indført. Vi mener, det er uetisk at indføre en behandling, som man ikke kender konsekvenserne af. Regional kemoterapi kan have alvorlige skadevirkninger, og de allerede eksisterende lodtrækningsforsøg dokumenterer, at det er fuldt ud muligt at gennemføre tilsvarende forsøg, når der kommer nye præparater til.

Det er også ofte fremført, at en effekt hos nogle få patienter kan 'gemme sig' iblandt de mange, hvor det ikke virker. Lodtrækningsforsøgene kan derfor 'overse' en behandlingsgevinst for nogle få. Det er utvivlsomt en risiko, men det er umuligt på forhånd at vide, hvem disse enkelte patienter skulle være. Derimod er det sikkert, at alle udsættes for risikoen for skadevirkninger, og disse skadevirkninger kan godt opveje den gavnlige effekt, som vi netop har set. Kun lodtrækningsforsøg tillader en reel afvejning af fordele og ulemper i denne sammenhæng.

Konklusion

Den bedste tilgængelige evidens viser, at regional kemoterapi kan medføre reduktion af størrelsen på tumorer og metastaser i leveren. Dette medfører imidlertid ikke en levetidsforlængelse, eller en reduktion i den samlede dødelighed, og der er vigtige skadevirkninger, inklusive dødsfald. Hos patienter, hvor regional kemoterapi benyttes forebyggende efter fjernelse af primærtumor, kan behandlingsrelaterede dødsfald medføre en øget samlet risiko for død. Dette er muligvis også tilfældet for patienter, der behandles mere lokalt, og med ledsagende embolisering.

I lodtrækningsforsøgene er der benyttet andre kemoterapeutiske stoffer end dem, der nu bruges i Frankfurt, som igen er forskellige fra dem, der benyttes på Herlev Sygehus. Der er ikke udført pålidelige forsøg med de nye stoffer endnu. Erfaringerne fra de tidligere forsøg indikerer imidlertid, at der er god grund til at kræve store lodtrækningsforsøg af høj kvalitet om effekten af regional kemoterapi med de nye stoffer for at undgå at gøre mere skade end gavn. Forsøgene skal undgå surrogatmål som fx tumorreduktion.

Kvaliteten af de videnskabelige arbejder om regional kemoterapi, som professor Thomas J. Vogl har bidraget til, er af exceptionelt ringe kvalitet. Der er tale om beskrivelser af serier af behandlede patienter, uden en kontrolgruppe, og uden en klar beskrivelse af, hvem der indgår, og hvem, der ikke indgår. Endvidere er de metoder, der benyttes til at behandle data, helt uacceptable, idet man på forhånd ved, at de giver misvisende resultater.

Artikler af Thomas J. Vogel, indhentet i fuldtekst.

1. Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, Engelmann K, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Zangos S. Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. *Radiology* 2003; 229: 457-64.
2. Zangos S, Mack MG, Balzer JO, Engelmann K, R Straub R, Eichler K, Herzog C, Lehnert T, Söllner O, M Heller M, Thalhammer A, Vogl TJ. Neoadjuvant transarterial chemoembolization (TACE) before percutaneous laser-induced thermotherapy (LITT): Results in large-sized primary and secondary liver tumors. *Med Laser Appl* 2004; 19: 98-108.
3. van Duijnhoven FH, Rovers JP, Engelmann K, Krajina Z, Purkiss SF, Zoetmulder FA, Vogl TJ, Terpstra OT. Photodynamic therapy with 5,10,15,20-tetrakis(m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin for colorectal liver metastases is safe and feasible: results from a phase I study. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 808-16.
4. Vogl TJ, Wetter A, Lindemayr S, Zangos S. Treatment of unresectable lung metastases with transpulmonary chemoembolization: preliminary experience. *Radiology* 2005; 234: 917-22.
5. Vogl TJ, Own A, Hammerstingl R, Reichel P, Balzer JO. Transarterial embolization as a therapeutic option for focal nodular hyperplasia in four patients. *Eur Radiol* 2006; 16: 670-5.
6. Vogl TJ, Schwarz W, Eichler K, Hochmuth K, Hammerstingl R, Jacob U, Scheller A, Zangos S, Heller M. Hepatic intraarterial chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable cholangiocarcinomas and liver metastases of pancreatic cancer: a clinical study on maximum tolerable dose and treatment efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 745-55.
7. Vogl TJ, Eichler K, Zangos S, Hezog C, Hammerstingl R, Baltzer J, Gholami A. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; DOI 10.1007/s00432-006-0155-z.
8. Lindemayr S, Lehnert T, Korkusuz H, Hammerstingl R, Vogl TJ. Transpulmonary chemoembolization: a novel approach for the treatment of unresectable lung tumors. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007; 10: 114-9.
9. Vogl TJ, Mack M, Eichler K, Lehnert T, Nabil M. Laser-induced thermoablation and regional chemotherapy of liver metastases. *Interventional Oncology* (Findes lun som pdf på hjemmesiden, muligvis kapitel i bog).
10. Vogl TJ, Zangos S, Heller M, Hammerstingl RM, Böcher E, Jacob U, Bauer R. Transarterial Chemoperfusion with Gemcitabine and Mitomycin C in Pancreatic Carcinoma: Results in Locally Recurrent Tumors and Advanced Tumor Stages. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179: 1-8.
11. Vogl TJ, Herzog C, Zangos S, Lindemayr S. Transpulmonale chemoembolisation (TCPE) als palliatives Behandlungskonzept bei primären Lungentumoren. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179: 300-7.

12. Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Nabil M, Rao P, Eichler E, Abdelkader A. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms: Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179: 1113-26.
13. Kujundzic M, Vogl TJ, Stimac D, Rustemovic N, Hsi RA, Roh M, Katicic M, Cuenca R, Lustig RA, Wang S. A Phase II safety and effect on time to tumor progression study of intratumoral light infusion technology using talaporfin sodium in patients with metastatic colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96: 518-24.
14. Zangos S, Eichler K, Balzer JO, Straub R, Hammerstingl R, Herzog C, Lehnert T, Heller M, Thalhammer A, Mack MG, Vogl TJ. Large-sized hepatocellular carcinoma (HCC): a neoadjuvant treatment protocol with repetitive transarterial chemoembolization (TACE) before percutaneous MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT). *Eur Radiol* 2007; 17: 553-63.
15. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol* 2007; 17: 1025-34.
16. Vogl TJ, Lehnert T, Eichler K, Proschek D, Flöter J, Mack MG. Adrenal metastases: CT-guided and MR-thermometry-controlled laser-induced interstitial thermotherapy. *Eur Radiol* 2007; 17: 2020-7.
17. Nabil M, Gruber T, Yakoub D, Ackermann H, Zangos S, Vogl TJ. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from renal cell carcinoma: local control and survival results. *Eur Radiol* 2008; 18: 1456-63.
18. Vogl TJ, Lehnert T, Zangos S, Eichler K, Hammerstingl R, Korkusuz H, Lindemayr S. Transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases. *Eur Radiol* 2008; 18: 2449-55.
19. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Rao P, Emami AH, Zangos S, Nabil M, Abdelkader A. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *Eur J Radiol* 2009; 72: 505-16.
20. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2009; 72: 517-28.
21. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Selby JB, Bauer RW. Palliative hepatic intraarterial chemotherapy (HIC) using a novel combination of gemcitabine and mitomycin C: results in hepatic metastases. *Eur Radiol* 2008; 18: 468-76.
22. Vogl TJ, Naguib NN, Eichler K, Lehnert T, Ackermann H, Mack MG. Volumetric evaluation of liver metastases after thermal ablation: long-term results following MR-guided laser-induced thermotherapy. *Radiology* 2008; 249: 865-71.

23. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, Eichler K, Hammerstingl R, Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 2009; 250: 281-9.
24. Schaudt A, Kriener S, Schwarz W, Wullstein C, Zangos S, Vogl T, Mehrabi A, Fonouni H, Bechstein WO, Golling M. Role of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation with special consideration of tumor necrosis. *Clin Transplant* 2009; 23 (Suppl 21.): 61-7.
26. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Eichler K, Zangos S, Gruber-Rouh T. Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer. *Eur Radiol* 2010; 20: 173-80
27. Vogl TJ, Gruber T, Naguib NN, Hammerstingl R, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine tumors: treatment with hepatic transarterial chemotherapy using two therapeutic protocols. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 941-7.
28. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R; On Behalf of the PRECISION V Investigators. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:41-52.

Artikler om regional kemoterapi, indhentet i fuldtekst.

Cochrane reviews (3)

Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007823. DOI: 10.1002/14651858.CD007823.pub2.

Nelson RL, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003770. DOI: 10.1002/14651858.CD003770.pub3.

Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 IN PRESS.

Andre reviews (5)

Clancy TE, Dixon E, Perlis R, Sutherland FR, Zinner MJ. Hepatic arterial infusion after curative resection of colorectal cancer metastases: a meta-analysis of prospective clinical trials. *Journal of Gastrointestinal Surgery*.2005;9(2):198-206.

Harmantas A, Rotstein LE, Langer B. Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver: is there a survival difference? Meta-analysis of the published literature. *Cancer*.1996;78(8):1639-1645.

Meta-Analysis Group in Cancer (MAGIC). Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:252-258.

Mocellin S, Pilati P, Lise M, Nitti D. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *Journal of Clinical Oncology*.2007;25(35):5649-5654.

Nelson RL, Freels S. A systematic review of hepatic artery chemotherapy after hepatic resection of colorectal cancer metastatic to the liver. *Diseases of the Colon and Rectum*.2004;47(5):739-745.

Randomiserede studier (26)

Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, Abrams K, Houghton J. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 344(8932):1255-60.

Allen-Mersh TG, Glover C, Fordy C, Mathur P, Quinn H. Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology* 2000;26(5):468-73.

Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, Simpson C, Culnane M, Steinberg SM. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Annals of Surgery* 1987;206(6):685-93.

D'Orazio AI. Intravenous versus intrahepatic arterial 5-fluorouracil/leucovorin for treatment of colorectal cancer metastases. *Clinical Colorectal Cancer* 2002;2(1):14-5. EXCLUDED –REVIEW ARTICLE AND NOT SYSTEMATIC

Earlam S, Glover C, Davies M, Fordy C, Allen-Mersh TG. Effect of regional and systemic fluorinated pyrimidine chemotherapy on quality of life in colorectal liver metastasis patients. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(5):2022-9.

Gerard A, Buyse M, Pector JC, Bleiberg H, Arnaud JP, Willems G, Delvaux G, Lise M, Nitti D, Depadt G. Hepatic artery ligation with and without portal infusion of 5-FU. A randomized study in patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. The E.O.R.T.C. Gastrointestinal Cancer Cooperative Group (G.I. Group). *European Journal of Surgical Oncology* 1991;17(3):289-94.

Grage TB, Vassilopoulos PP, Shingleton WW, Jubert AV, Elias EG, Aust JB, Moss SE. Results of a prospective randomized study of hepatic artery infusion with 5-fluorouracil versus intravenous 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer: A Central Oncology Group study. *Surgery* 1979;86(4):550-4

Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, Hannigan JF Jr, Rayner A, Ignoffo RJ, et al. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group trial. *Journal of clinical oncology* 1989;7(11):1646–54.

Kajanti M, Pyrhönen S, Mäntylä M, Rissanen P. Intra-arterial and intravenous use of 4' epidoxorubicin combined with 5-fluorouracil in primary hepatocellular carcinoma. A randomized comparison. *American Journal of Clinical Oncology* 1992;15(1):37-40.

Kemeny N, Daly J, Reichman B, Geller N, Botet J, Oderman P. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 1987; 107(4):459-64.

Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 1999;341(27):2039–2048.

Kemeny MM, Adak S, Gray B, MacDonald JS, et al. Combined Modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy - an intergroup study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20:1499–1505.

Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, Weeks JC, Sigurdson ER, Herndon JE, Zhang C, Mayer RJ. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(9):1395-403.

Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, Buckels J, Mayer D, Cain D, Stephens RJ, Medical Research Council's colorectal cancer study group, European Organisation for Research and Treatment of Cancer colorectal cancer study group. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003;361(9355):368-73.

Lorenz M, Mueller HH, Schramm H, Gassel HJ, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. *Annals of Surgery* 1998;228(6):756-762.

Lorenz M, Müller HH. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(2):243-54.

Lygidakis NJ, Ziras N, Parissis J. Resection versus resection combined with adjuvant pre- and post-operative chemotherapy - immunotherapy for metastatic colorectal liver cancer. A new look at an old problem. *Hepato-gastroenterol* 1995;42:155-161.

Lygidakis NJ, Sgourakis G, Dedemadi G, Safioleus MC, Nestoridis J. Regional chemoimmunotherapy for nonresectable metastatic liver disease of colorectal origin. A prospective randomized study. *Hepato-gastroenterology* 2001;48(49):1085-7.

Mancini R, Tedesco M, Garufi C, Filippini A, Arcieri S, Caterino M, Pizzi G, Cortesi E, Spila A, Sperduti I, Cosimelli M. Hepatic arterial infusion (HAI) of cisplatin and systemic fluorouracil in the treatment of unresectable colorectal liver metastases. *Anticancer Research* 2003;23(2C):1837-41.

Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS, Fitzgibbons RJ, Mailliard JA, Rubin J, Nagorney DM, Tschetter LK, Krook JE. Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Archives of Surgery* 1990;125(8):1022-7.

Nordlinger B, Rougier P, Arnaud JP, Debois M, Wils J, Ollier JC et al. Adjuvant regional chemotherapy and systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy alone in patients with stage II-III colorectal cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6(7):459-58.

Rudroff C, Altendorfg-Hoffmann, Stangl R, Scheele J. Prospective randomized trial on adjuvant hepatic artery infusion chemotherapy after R0 resection of colorectal liver metastases. *Langenbeck's Arch Surg* 1999;384:243-249.

Rougier P, Laplanche A, Huguier M, Hay JM, Ollivier JM, Escat J, Salmon R, Julien M, Rouillet Audy JC, Gallot D. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10(7):1112-8.

Tono T, Hasuike Y, Ohzato H, Takasuka Y, Kikkawa N. Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases. *Cancer* 2000;88(7):1549–1556.

Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK. Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 1999;46(26):1122-5.

Wagman LD, Kemeny MM, Leong L, Terz JJ, Hill LR, Beatty JD, et al. A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *Journal of clinical oncology* 1990;8(11):1885–93.

Øvrige referencer

Berlin JA, Begg CB, Louis TA. An assessment of publication bias using a sample of published clinical trials. *J Am Stat Assoc* 1989; 84:381-92.

Falkson G, Geddes EW. Infusion of liver tumours. *BMJ* 1968; 4:454.

Rettig R, Jacobson PD, Farquhar CM, Aubry WM. False Hope – Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer. Oxford University Press, New York 2007.

Taixang W, Xunzhe Y, Xiaoxi Z et al. How many false 'RCTs' were included in Cochrane systematic reviews of traditional Chinese medicine? *Z Evid Fortbild Qual Gesundh.wesen* 2008;102:26.

Henrik R. Wulff og Peter C. Gøtzsche. *Rationel Klinik*. Munksgaard 2006.