

Miejscowo zaawansowany rak trzustki — nowe wyzwania terapeutyczne

Michał Piątek¹, Sergiusz Nawrocki^{2,3}

Gruczołakorak trzustki charakteryzuje się wybitnie niekorzystnym rokowaniem, a jedyną szansą na wyleczenie nadal pozostaje radykalne leczenie chirurgiczne. Wśród chorych można wyodrębnić grupę pierwotnie operacyjną, grupę z uogólnieniem procesu nowotworowego oraz grupę z procesem miejscowo zaawansowanym. Termin „miejscowo zaawansowany rak trzustki” obejmuje grupę pacjentów z granicznie resekcyjnym rakiem trzustki (BRPC — *borderline resectable pancreatic cancer*) oraz grupę pacjentów z definitywnie nieresekcyjnym rakiem trzustki (URPC — *unresectable pancreatic cancer*). W przypadku BRPC zastosowanie skutecznego leczenia indukcyjnego może doprowadzić do przeprowadzenia radykalnego leczenia chirurgicznego. W przypadku URPC optymalny sposób postępowania nie jest ustalony. Postępy w zakresie systemowego leczenia raka trzustki, takie jak FOLFIRINOX (5-fluorouracyl, leukoworyna, irynotekan, oksaliplatyna) lub gemcytabina plus nab-paklitaksel oraz próby optymalizacji leczenia miejscowego, takie jak stereotaktyczna radioterapia (SBRT — *stereotactic body radiation therapy*), powinny być wykorzystane do protokołów badań klinicznych leczenia zarówno BRPC, jak i URPC.

Locally advanced pancreatic cancer — new therapeutic challenges

The overall survival rate of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma remains extremely poor, and the only potentially curative treatment is radical surgery. There are three subgroups among the patients: primary resectable, metastatic and locally advanced pancreatic cancer. The term of locally advanced pancreatic cancer includes borderline resectable pancreatic cancer (BRPC) and unresectable pancreatic cancer (URPC). As in the case of BRPC, the strategy of induction treatment may convert the inoperable tumour into a resectable one. As in the case of URPC, the optimal standard of treatment is unknown. Recent advances in systemic treatment such as FOLFIRINOX (5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin) and gemcitabine plus nab-paclitaxel as well as the optimisation of local treatment such as stereotactic radiotherapy (SBRT — *stereotactic body radiation therapy*) should be incorporated into future trials dedicated for BRPC and URPC.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 1: 40–45

Słowa kluczowe: granicznie resekcyjny rak trzustki, definitywnie nieresekcyjny rak trzustki, FOLFIRINOX, gemcytabina, nab-paklitaksel, stereotaktyczna radioterapia

Key words: BRPC, URPC, FOLFIRINOX, gemcitabine, nab-paclitaxel, SBRT

¹Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Oddział Kliniczny Chemioterapii

²Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Oddział Kliniczny Radioterapii

³Katedra Onkologii i Radioterapii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Artykuł w wersji pierwotnej:

Piątek M, Nawrocki S. Locally advanced pancreatic cancer — new therapeutic challenges. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 312–316.

Należy cytować wersję pierwotną.

Wstęp

Rak trzustki jest chorobą o niezwykle wysokiej śmiertelności — zajmuje piąte miejsce wśród przyczyn zgonu z powodu nowotworów złośliwych świata uprzemysłowionego. Jest jednym z nielicznych nowotworów, wśród których przez ostatnie dekady nie dokonał się znaczący postęp w zakresie uzyskiwanych wyników leczenia. Na przestrzeni ostatnich 30 lat odsetek 5-letnich przeżyć wzrósł z około 2% do 5% [1]. W momencie rozpoznania tylko 10% pacjentów może być operowanych, u 60% chorych stwierdza się przerzuty odległe, u 30% proces ma charakter miejscowo zaawansowany [2].

Praktyczny podział kliniczny

Pierwotnie operacyjna grupa pacjentów charakteryzuje się: brakiem przerzutów odległych, brakiem naciekania struktur naczyniowych — pnia trzewnego (CA — *celiac axis*), tętnicy krezkowej górnej (SMA — *superior mesenteric artery*), tętnicy wątrobowej wspólnej (CHA — *common hepatic artery*), żyły krezkowej górnej (SMV — *superior mesenteric vein*), żyły wrotnej (PV — *portal vein*) — dopuszczalny naciekanie naczyń żylnych < 180° obwodu naczynia, z możliwością rekonstrukcji [3, 4]. Nawet w przypadku wykonania resekcji R0, 5-letnie przeżycie w tej grupie chorych sięga około 15–20% przy medianie przeżycia około 20–24 miesięcy [5]. W razie przeprowadzenia resekcji typu R1 lub R2 przeżycie zwykle nie przekracza 12 miesięcy i zasadniczo nie odbiega od rokowania grupy miejscowo zaawansowanej [6, 7]. Odsetek resekcji R1 opisywany w literaturze oscyluje w zakresie od 20% do 75% [8, 9]. Standardowym postępowaniem po radykalnym leczeniu chirurgicznym chorych jest 6-miesięczne leczenie uzupełniające chemioterapią [10].

Pacjenci z uogólnieniem procesu nowotworowego charakteryzują się najbardziej niepomyślnym rokowaniem. Główną metodą leczenia w tej grupie chorych pozostaje leczenie systemowe, a przede wszystkim chemioterapia. Korzyść kliniczna oraz niewielka poprawa w zakresie przeżycia całkowitego nad 5-fluorouracyłem podawanym w formie cotygodniowych bolusów ustanowiły w 1997 gemcytabinę standardowym schematem leczenia paliatywnego [11]. Ostatnie osiągnięcia w leczeniu przerzutowego raka trzustki nowymi schematami chemioterapii, takimi jak gemcytabina + nab-paklitaksel lub FOLFIRINOX (5-fluorouracyl, leukoworyna, irynotekan, oksaliplatyna), wykazały znaczącą poprawę wyników w stosunku do gemcytabiny w monoterapii [12, 13]. Porównując FOLFIRINOX (FFX) z gemcytabiną, odnotowano znamienne zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (31,6% vs 9,4%), znamienne wydłużenie czasu przeżycia (11,1 vs 6,7 miesiąca) oraz znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (6,4 vs 3,3 miesiąca). Pomimo tak dużej intensywności leczenia oraz znamienne znacznie większej toksyczności w stopniu 3 i 4 nie obserwowano pogorszenia jakości życia w gru-

pie chorych leczonych FFX [13]. Niezależnie od początkowych obaw związanych z dużą toksycznością FFX schemat ten został szeroko wdrożony do praktyki klinicznej i do dnia dzisiejszego poddawany jest bardzo licznym modyfikacjom, tzw. mFOLFIRINOX (mFFX), będących próbą ograniczenia toksyczności przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności [14–19].

Pośrednia grupa pacjentów, z rozpoznaniem procesu miejscowo zaawansowanego, charakteryzuje się nieobecnością przerzutów odległych. Stwierdza się natomiast cechy naciekania tkanki tłuszczowej wokół naczyń tętniczych (SMA, CHA, CA) i/lub cechy naciekania naczyń żylnych (SMV, PV) z objęciem > 180° obwodu naczynia lub niemożnością ich rekonstrukcji [3, 4]. Jest to najbardziej heterogenna grupa chorych, u których istnieją zarówno możliwości leczenia radykalnego, jak i wyłącznie paliatywnego, co skutkuje brakiem jednoznacznych standardów postępowania. Wobec powyższego kluczowym zagadnieniem stała się metoda wyodrębnienia chorych mogąca wskazywać pacjentów, u których radykalne leczenie chirurgiczne byłoby możliwe na jakimkolwiek etapie procesu terapeutycznego. Ostatecznie dokonano podziału pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki na grupę pacjentów z granicznie resekcyjnym rakiem trzustki (BRPC — *borderline resectable pancreatic cancer*) oraz grupę pacjentów z definitywnie nieresekcyjnym rakiem trzustki (URPC — *unresectable pancreatic cancer*).

Granicznie resekcyjny rak trzustki

Termin „raki granicznie resekcyjne” ma stosunkowo niedługą historię, a dla jego narodzin kluczowe znaczenie miało zrozumienie, że osiągnięcie długoletniego przeżycia w przypadku raka trzustki jest możliwe wyłącznie w przypadku resekcji R0. Kolejnymi osiągnięciami w tej materii było określenie żylnych resekcji w trakcie pankreatoduodenektomii jako zabiegów możliwych i bezpiecznych oraz pojawienie się pierwszych doniesień o możliwości stosowania leczenia neoadiuwantowego, zwiększającego odsetek resekcji R0 [20, 21].

W 2001 roku po raz pierwszy opisano radiologiczne kryteria, które dokonywały rozgraniczenia pomiędzy guzami resekcyjnymi a guzami nieresekcyjnymi [22]. W roku 2006 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wprowadziła termin „granicznej resekcyjności”, aby jak najtrafniej opisać te guzy, które w ograniczonym stopniu zajmują układ naczyń, których pierwotna resekcja, jeżeli możliwa, wiązałaby się z pozostawieniem dodatnich marginesów chirurgicznych i u których konieczne byłoby zastosowanie leczenia neoadiuwantowego. Do dnia dzisiejszego nie stworzono uniwersalnej definicji dla BRPC, co bardzo negatywnie wpływa na możliwości porównywania wyników leczenia prowadzonych badań, w następstwie czego nie stworzono uniwersalnych standardów postępowania. Najczęściej

Tabela I. Definicja granicznie resekcyjnego raka trzustki według Intergroup trial

SMV-PV	SMA	CHA	CA
Powierzchnia styku pomiędzy guzem a naczyniem > 180° obwodu naczynia i/lub zamknięcie naczynia z możliwością wykonania bezpiecznej resekcji i rekonstrukcji	Powierzchnia styku pomiędzy guzem a naczyniem < 180° obwodu naczynia	Powierzchnia styku pomiędzy guzem a naczyniem każdego stopnia, dotycząca niewielkiego segmentu, z możliwością wykonania bezpiecznej resekcji i rekonstrukcji	Powierzchnia styku pomiędzy guzem a naczyniem < 180° obwodu naczynia

cytowane definicje BRPC zostały zaproponowane przez grupę MD Anderson Cancer Center, Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA), Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT), NCCN oraz przez Intergroup trial, z czego na szczególną uwagę zasługuje ta ostatnia, która nie posługuje się subiektywną terminologią i łatwo ją można zastosować do protokołów tomografii komputerowej (tab. I.) [4, 23–25].

Znakomita większość dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych zajmujących się tematyką BRPC ma charakter retrospektywny, jednoosrodkowy i dotyczy niewielkich grup chorych. Wartość tych doniesień ogranicza wyżej wymieniona różnorodność definicji resekcyjności oraz mnogość sposobów leczenia neoadiuwantowego. W jednym z takich badań, przeprowadzonym w MD Anderson Cancer Center, 160 (7%) spośród 2454 pacjentów z rozpoznaniem rakiem trzustki uznano za BRPC i poddano leczeniu neoadiuwantowemu. Leczenie ukończyło 125 pacjentów, u 66 przeprowadzono radykalne leczenie chirurgiczne, u 62 uzyskano resekcję typu R0 (94%). Mediana całkowitego przeżycia u 66 pacjentów, którzy przeżyli całość leczenia, wyniosła 40 miesięcy, natomiast u pozostałych 94 pacjentów, którzy nie przeżyli pankreatoduodenektomii, wyniosła 13 miesięcy ($p < 0,001$) [26]. Mając na uwadze ograniczenia związane z metodologią badań dotyczących BRPC, przeprowadzane metaanalizy sugerują, że leczenie neoadiuwantowe z zastosowaniem chemioterapii lub chemioradioterapii, głównie w oparciu o gemcytabinę lub 5-FU, pozawala u około 1/3 chorych przeprowadzić radykalne leczenie chirurgiczne, przy czym rokowanie wśród tych pacjentów nie odbiega zasadniczo od rokowania w grupie chorych pierwotnie resekcyjnych [27, 28]. Patrząc na nowe zdobycze w leczeniu przerzutowego raka trzustki, a w szczególności FFX, zaczęto podejmować próby wdrożenia tego schematu chemioterapii do leczenia miejscowo zaawansowanego raka trzustki, w tym BRPC. W roku 2014 jako pierwsze opublikowano wyniki prospektywnego badania klinicznego, do którego włączono 18 pacjentów z rozpoznaniem BRPC, poddanych następnie neoadiuwantowej chemioterapii FFX z następczą chemioradioterapią (50,4 Gy + gemcytabina lub kapecytabina). W kolejnym etapie u 12 (66%) pacjentów przeprowadzono radykalne leczenie chirurgiczne, uzyskując u wszystkich resekcję typu R0 (100%). Ze względu na zbyt krótki czas obserwacji brakuje ostatecznych wyników leczenia, niemniej

7 pacjentów (58,3%) spośród 12, którzy ukończyli leczenie, żyje nadal, w tym 5 pacjentów (41,7%) bez cech nawrotu choroby (miesiące od rozpoznania: 18–35), natomiast 6 pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, zmarło (miesiące od rozpoznania: 6,9–17,5). Należy również podkreślić, że odsetek działań niepożądanych w 3 i 4 stopniu był stosunkowo niski. Najczęściej występowały nudności/wymioty (35,7%), neutropenia (14,3%) oraz biegunka (14,3%), przy czym duży nacisk położono na leczenie wspomagające, między innymi na profilaktyczne stosowanie czynników wzrostu granulocytów oraz profilaktykę przeciwwymiotną z użyciem aprepitantu — toksyczność FFX nie miała negatywnego wpływu na przeprowadzenie chemioradioterapii ani na śmiertelność czy też powikłania okołoperacyjne [29]. Największym przedsięwzięciem poświęconym problematyce BRPC jest otwarte przez Intergroup trial w 2013 prospektywne, wieloosrodkowe badanie pilotażowe Alliance A021101, w którym leczenie neoadiuwantowe oparte zostało na 4 cyklach mFFX z następczą chemioradioterapią z kapecytabiną. Wyniki tego badania mają w przyszłości stanowić punkt odniesienia dla przyszłych badań dotyczących BRPC [25].

Definitywnie nieresekcyjny rak trzustki

Wyodrębnienie BRPC spośród chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka trzustki doprowadziło automatycznie do pojawienia się grupy chorych z rozpoznaniem raków o definitywnej nieresekcyjności (URPC — *unresectable pancreatic cancer*). Doniesienia z dwóch starannie przeprowadzonych badań dotyczących tej tematyki ukazały, że w odróżnieniu od BRPC możliwość uzyskania stanu operacyjnego jest niezwykle rzadka (odpowiednio 1/87 oraz 6/114 pacjentów), co w konsekwencji oznacza, że długoletnie przeżycia w tej grupie chorych należą do wyjątków [30, 31]. Wobec powyższego głównymi celami leczenia u pacjentów z URPC staje się poprawa komfortu życia oraz poprawa czasu przeżycia, przy czym przebieg choroby w tej grupie jest zasadniczo inny niż u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki i wymaga badania w osobnych protokołach badań klinicznych [32].

Optymalny standard postępowania leczniczego URPC stanowi przedmiot kontrowersji, a wiele pytań nadal pozostaje bez odpowiedzi. Rola radioterapii czy też częściowej stosowanej chemioradioterapii w leczeniu URPC oraz wpływ takiego postępowania na całkowite przeżycie jest niewątpli-

Tabela II. Wybrane badania kliniczne z udziałem SBRT w skojarzeniu z chemioterapią (GEM — gemcytabina; 5-FU — 5-fluorouracyl; GTX — gemcytabina, docetaksel, kapecytabina) w miejscowo zaawansowanym raku trzustki

Badanie	Liczba chorych	Schemat leczenia	mOS (miesiące)	1-rocza kontrola miejscowa (%)	Wczesna toksyczność G3/4	Późna toksyczność G3/4
Mahadevan (2010)	36	8–12 Gy × 3 + GEM	14,3	78	8% G3	6% G3
Lominska (2011)	28	4–8 Gy × 3–5 + 5-FU/GEM	5,9	86	0	7,1% G3
Chuong (2012)	16	5–10 Gy × 5 + GTX	15,0	81	0	5,3% G3
Tozzi (2013)	30	8 Gy × 5	11,0	86	0	0
Gurka (2014)	10	5 Gy × 5 + GEM	12,2	40	0	0
Herman (wielo- ośrodkowe, 2015)	49	6,6 Gy × 5 + GEM	13,9	78	12,2%	10,6%

wie jedną z takich niewiadomych. Dane z dwóch największych dotychczas przeprowadzonych badań są sprzeczne. W pierwszym z nich (FFCD/SFRO) porównano chemioradioterapię (60 Gy + cisplatyna oraz 5-fluorouracyl) z wyłączną chemioterapią gemcytabiną. W grupie chorych leczonych chemioradioterapią mediana całkowitego przeżycia wyniosła jedynie 8,6 miesiąca, natomiast w grupie leczonej wyłączną chemioterapią — 13 miesięcy ($p < 0,03$). Należy podkreślić, że leczenie z udziałem radioterapii obarczone było znaczną toksycznością, co spowodowane było przede wszystkim zbyt rozległym obszarem oraz zbyt dużą dawką napromieniania — finalnie było to główną przyczyną pogorszenia wyników leczenia w tej grupie [33]. W drugim badaniu (ECOG 4201) porównano chemioradioterapię (50,4 Gy + gemcytabina) z wyłączną chemioterapią gemcytabiną. W grupie chorych leczonych chemioradioterapią mediana całkowitego przeżycia wyniosła 11 miesięcy, natomiast w grupie leczonej wyłączną chemioterapią — 9,2 miesiąca ($p = 0,017$). Wykazano istotnie większą toksyczność leczenia w ramieniu z chemioradioterapią w zakresie powikłań żołądkowo-jelitowych G3/4 (38 vs 14%, $p = 0,03$) oraz w zakresie zmęczenia G3/4 (32 vs 6%, $p = 0,006$) [34]. Podsumowując dwa powyższe badania, wydaje się, że dodanie radioterapii do chemioterapii nieznacznie wpływa na poprawę przeżycia całkowitego, jednak obarczone jest stosunkowo dużą toksycznością. Ostateczną próbą ustalenia roli radioterapii w leczeniu URPC zajmuje się aktualnie prowadzone badanie RTOG 1201, gdzie po wstępnej 3-miesięcznej chemioterapii gemcytabina + nab-paklitaksel i po wykluczeniu progresji choroby pacjenci są losowo przydzielani do następczej chemioradioterapii (50,4 Gy + kapecytabina) lub chemioradioterapii (63 Gy + kapecytabina), lub do kontynuacji chemioterapii [35].

Kolejnym zagadnieniem związanym z problematyką leczenia URPC jest optymalna sekwencja chemioterapii oraz chemioradioterapii. Ostatnio przeprowadzane analizy dotyczące leczenia wstępną chemioterapią połączoną z następczą chemioradioterapią w porównaniu ze wstępną chemioradioterapią z następczą chemioterapią wskazują na

przewagę tej pierwszej strategii postępowania. Wstępna 2–3 miesięczna chemioterapia pozwala na prawidłową selekcję pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z następczej chemioradioterapii — progresję stwierdza się u około 30% chorych po wstępnej chemioterapii [36, 37].

Dobór odpowiedniego cytostatyku do leczenia z udziałem radioterapii jako radiouczulacza również budzi kontrowersje wśród badaczy. W największej metaanalizie, obejmującej 229 chorych, porównującej gemcytabinę z 5-fluorouracylem w skojarzeniu z radioterapią wykazano przewagę gemcytabiny nad 5-fluorouracylem z zakresie 1-roczych przeżyć (27,9–56,2% vs 18,3–31,6%, $p = 0,03$), jednak w zakresie 6-miesięcznych i 2-letnich przeżyć różnic pomiędzy grupami nie wykazano [38]. W ostatnim czasie przeprowadzono również prospektywne badanie kliniczne (SCALOP trial) porównujące chemioradioterapię w oparciu o kapecytabinę ($2 \times 830 \text{ mg/m}^2$ w dniach napromieniania) lub gemcytabinę (300 mg/m^2 co 7 dni, łącznie 6 dawek) poprzedzoną wstępną 3-miesięczną chemioterapią, uzyskując w grupie z kapecytabiną znamienne wydłużenie czasu przeżycia (15,2 vs 13,4 miesiące, $p = 0,01$), ponadto leczenie z udziałem kapecytabiny charakteryzowało się znacznie korzystniejszym profilem toksyczności zarówno hematologicznej (0 vs 18%), jak i niehematologicznej (12 vs 26%). W przeciwieństwie do gemcytabiny dawkowanie kapecytabiny podczas radioterapii mogło również wpływać na kontrolę choroby z punktu widzenia systemowego, co finalnie mogło się przełożyć na poprawę przeżycia całkowitego. Niezależnie od stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów biorących udział w powyższym badaniu (74 chorych) kapecytabina jest aktualnie najczęściej kojarzonym cytostatykiem z radioterapią w nowo tworzonych protokołach, gdzie stosowana jest chemioradioterapia raka trzustki [39]. Omawiając problematykę leczenia URPC, należy zwrócić uwagę na próby stosowania stereotaktycznej radioterapii (SBRT — *stereotactic body radiation therapy*) samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią (tab. II) [40–45]. Przeprowadzone badania wskazują na skuteczną kontrolę miejscową choroby w przypadku zastosowania tej metody leczenia. Dane

na temat bezpieczeństwa SBRT wykazują bardzo wysoką późną toksycność (owrzodzenia, krwawienia, perforacje głównie w okolicy dwunastnicy) w przypadku zastosowania pojedynczej dawki SBRT. W przypadku frakcjonowania SBRT skuteczność leczenia jest porównywalna z konwencjonalną radioterapią przy zachowaniu bezpieczeństwa na akceptowalnym poziomie [40–48].

Podsumowanie i kierunki badań w przyszłości

Jedyną szansą na wyleczenie gruczolakoraka trzustki nadal pozostaje leczenie chirurgiczne przeprowadzone w marginesach tkanek zdrowych. W grupie chorych z procesem miejscowo zaawansowanym przebiega granica pomiędzy radykalnymi możliwościami leczenia (BRPC) a postępowaniem paliatywnym (URPC). Leczenie przedoperacyjne nie jest postępowaniem standardowym w leczeniu raka trzustki, niemniej jednak w przypadku BRPC jego zastosowanie staje się naturalne jako jedyna możliwość doprowadzenia do resekcji R0. Wobec powyższego staranne zakwalifikowanie pacjentów do określonych grup ma krytyczne znaczenie przy doborze odpowiedniej strategii postępowania terapeutycznego.

Przerzuty odległe pozostają główną przyczyną niepowodzeń leczenia raka trzustki. Poprawy wyników leczenia należy poszukiwać przede wszystkim w lepszej kontroli systemowej. Postępy w zakresie leczenia osiągnięte w przerzutowym raku trzustki takie jak FFX/mFFX lub gemcytabina + nab-paklitaksel powinny być wykorzystane do protokołów badań klinicznych leczenia zarówno BRPC, jak i URPC [12, 13]. Biorąc pod uwagę wyniki badań autopsyjnych, wskazujących na 30-procentowy odsetek zgonów wynikających z progresji miejscowej, nie należy również zapominać o konieczności poprawy kontroli miejscowej. Pomimo kontrowersji dotyczących zasadności stosowania napromieniania w miejscowo zaawansowanym raku trzustki zarówno konwencjonalnie frakcjonowana chemioradioterapia, jak i SBRT są bardzo często składową leczenia w protokołach badań klinicznych. Mimo iż nie przeprowadzono badań porównujących te dwa sposoby napromieniania, coraz częściej zastosowanie znajduje SBRT. Podyktowane jest to przede wszystkim poprawą jakości życia chorych wynikającą z bardzo dobrej i szybkiej kontroli bólu (mniejsze zużycie analgetyków) po zastosowaniu SBRT oraz znacznie krótszego czasu poświęconego na leczenie niż podczas konwencjonalnej chemioradioterapii (1–5 dni vs 5–6 tygodni) [49]. Pojawiają się prace, które w oparciu o profilowanie molekularne wskazują na najbardziej prawdopodobny sposób progresji choroby. W jednym z badań wykazano, że utrata ekspresji genu supresorowego guza DPC4 wiązała się ze zwiększonym ryzykiem choroby przerzutowej, natomiast jego obecność w tkankach guza skutkowałą częstszą progresją miejscową ($p = 0,007$) [50]. Możliwość przewidywania sposobu postępu choroby (miejscowy vs odległy) może w przyszłości stanowić

uzasadnienie dla zastosowania miejscowej i/lub systemowej metody leczenia. Aktualnie w ramach strategii postępowania zarówno w przypadku BRPC, jak i URPC — oprócz leczenia chirurgicznego, jeśli jest możliwe — najbardziej efektywne wydaje się być skojarzenie leczenia systemowego oraz napromienianie. Dotychczas nie sprawdzono połączenia FFX lub mFFX z SBRT. Taka kombinacja może okazać się niezwykle skuteczną bronią w leczeniu miejscowo zaawansowanego gruczolakoraka trzustki i niewątpliwie wymaga dalszych badań klinicznych.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr n. med. Michał Piątek

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Oddział Kliniczny Radioterapii

ul. Ceglana 35, 40–952 Katowice

e-mail: sergiusz.nawrocki@me.com

Otrzymało: 8 marca 2016 r.

Przyjęto do druku: 29 czerwca 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M i wsp. SEER cancer statistics review 1975–2004; based on November 2006 SEER data submission. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E i wsp. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225–249.
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC eds. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer, 2010.
4. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST i wsp. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Gastroenterology* 2014; 146: 291–304.
5. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG i wsp. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 549–558.
6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA i wsp. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001; 234: 758–768.
7. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL i wsp. Resected adenocarcinoma of the pancreas — 616 patients results, outcomes and prognostic indicators. *J Gastrointestinal Surg* 2000; 4: 567–579.
8. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV i wsp. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1232–1237.
9. Raut CP, Tseng JF, Sun CC i wsp. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; 246: 52–60.
10. Oettle H, Post S, Neuhaus P i wsp. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–277.
11. Burris HA, Moore MJ, Andersen J i wsp. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403–2413.
12. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP i wsp. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paklitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691–1703.
13. Conroy T, Desseigne F, Ychou M i wsp. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817–1825.
14. Mahaseeth H, Bruther E, Kauch J i wsp. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2013; 42: 1311–1315.
15. Blazer MA, CS-Y Wu, Goldberg RM i wsp. Tolerability and efficacy of modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) in patients with borderline-

- resectable pancreatic cancer (BRPC) and locally advanced unresectable pancreatic cancer (LAURPC). *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 3; abstr. 275).
16. Gunturu KS, Thumar JR, Hochster HS i wsp. Single-institution experience with FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.4; abstr. 330).
 17. Metges JP, Ramee JF, Douillard JY i wsp. Efficacy and safety of FOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl. 3; abstr. 305).
 18. Alessandretti MB, Moreira RB, Brandao EP i wsp. 2012. Safety and efficacy of modified dose-attenuated FOLFIRINOX chemotherapy in patients over 65 years with advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 3; abstr. 468).
 19. James E, Yao X, Cong S i wsp. 2014. Interim analysis of a phase II study of dose-modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) in locally advanced (LAPC) and metastatic pancreatic cancer (MPC). ASCO Meeting Abstr. 32 (Suppl.3):256.
 20. Allema JH, Reiders ME, van Gulik TM i wsp. Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1994; 81: 1642–6.
 21. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE i wsp. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 928–937.
 22. Mehta VK, Fisher G, Ford JA i wsp. Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 27–35.
 23. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK i wsp. Pretreatment assesment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1727–1733.
 24. Loyer EM, David CL, Dubrow RA i wsp. Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin-section CT. *Abdom Imaging*. 1996; 21: 202–206.
 25. Katz MH, Marsh R, Herman JM i wsp. Borderline resectable pancreatic cancer: Need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2787–2795.
 26. Katz MH, Pisters PW, Evans DB i wsp. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 833–46; discussion 846–848.
 27. Assifi MM, Lu X, Eibl G i wsp. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery* 2011; 150: 466–473.
 28. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C i wsp. Preoperative/ neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010; 7: e1000267.
 29. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A i wsp. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? *Oncologist* 2014; 19: 266–274.
 30. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF i wsp. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 763–769.
 31. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB i wsp. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1293–1302.
 32. Phillip PA, Mooney M, Jaffe D i wsp. Consensus report of the National Cancer Institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5660–5669.
 33. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F i wsp. Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-fu) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: A FFCD-SFRO study [Abstract]. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18): A-4008,180s.
 34. Loehrer PJ, Sr, Feng Y, Cardenes H i wsp. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4105–4112.
 35. Ben-Josef E. A Phase II randomized trial evaluating the addition of high or standard intensity radiation to gemcitabine and nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer RTOG 1201; version date 11/3/14.
 36. Huguet F, Andre T, Hammel P i wsp. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 25: 326–331. RTOG 1201; version date 11/3/14.
 37. Krishnan S, Rana V, Janjan NA i wsp. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007; 110: 47–55.
 38. Zhu CP, Shi J, Chen YX i wsp. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2011; 99: 108–113.
 39. Murkherjee S, Hurt CN, Bridgewater J i wsp. Gemcitabine based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP trial): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 317–326.
 40. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M i wsp. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 735–742.
 41. Lominska CE, Unger K, Nasr NM i wsp. Stereotactic body radiation therapy for reirradiation of localized adenocarcinoma of the pancreas. *Radiat Oncol* 2012; 7: 74.
 42. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM i wsp. Stereotactic body radiotherapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 516–522.
 43. Tozzi A, Comito T, Alongi F i wsp. SBRT in unresectable pancreatic cancer: preliminary results of mono-institutional experience. *Radiat Oncol* 2013; 8: 148.
 44. Gurka MK, Kim C, He AR i wsp. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) combined with chemotherapy for unresected pancreatic adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2014 Aug 28 [Ahead of print].
 45. Herman JM, Chang DT, Goodman KA i wsp. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015; 121: 1128–1137.
 46. Koong AC, Le QT, Ho A i wsp. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1017–1021.
 47. Koong AC, Christofferson E, Le QT i wsp. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 320–323.
 48. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F i wsp. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 678–686.
 49. Polistina F, Constatin G, Casamassima F i wsp. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2092–2101.
 50. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S i wsp. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1806–1813.