

Tomasz Lewandowski, Renata Biernacka, Marek Szmyd

Oddział Chemioterapii Kliniki Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

FOLFIRINOX i co dalej? Ewolucja leczenia zaawansowanego raka trzustki

Beyond FOLFIRINOX? The evolution of the treatment of advanced pancreatic cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Marek Szmyd
 Oddział Chemioterapii
 Kliniki Onkologicznej
 Centrum Onkologii
 — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
 ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 570 92 23
 Faks: +48 (22) 570 92 45
 e-mail: marek.szmyd@vp.pl

STRESZCZENIE

Rokowanie w zaawansowanym raku trzustki pozostaje niezmiennie bardzo złe. Podstawową metodą leczenia jest paliatywna chemioterapia. U chorych w dobrym stanie ogólnym zastosowanie chemioterapii według schematu FOLFIRINOX umożliwia uzyskanie mediany czasu całkowitego przeżycia około 11 miesięcy, ale wiąże się ze znaczną toksycznością. U wielu chorych standardem postępowania pozostaje leczenie gemcytabiną. W większości dotychczasowych prac nie wykazano istotnej przewagi zastosowania gemcytabiny w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi i ukierunkowanymi molekularnie nad monoterapią. Niewielkie wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego stwierdzono jedynie w połączeniu z erlotynibem. W bieżącym roku opublikowano pozytywne wyniki badania MPACT z zastosowaniem nab-paklitakselu i gemcytabiny. Celem artykułu jest przedstawienie ewolucji leczenia zaawansowanego raka trzustki oraz przegląd aktualnych wyników badań. Poprawa rokowania chorych wymaga dalszych badań klinicznych, w tym poszukiwania czynników predykcyjnych umożliwiających indywidualizację leczenia.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak trzustki, chemioterapia, FOLFIRINOX, gemcytabina, nab-paklitaksel

ABSTRACT

Prognosis for advanced pancreatic cancer still remains very poor. The basic method of treatment is palliative chemotherapy. Chemotherapy with FOLFIRINOX regimen has shown improvement in overall survival about 11 months in patients with good performance status, but is associated with significant toxicity. Treatment with gemcitabine remains the standard of care for many patients. Majority of previous studies showed no significant advantage with the use of gemcitabine in combination with other cytotoxic drugs and molecularly targeted agents over monotherapy. Slight increase in median overall survival has been reported only in combination with erlotinib. The positive results of the MPACT trial using nab-paclitaxel and gemcitabine have been published this year. This article presents the evolution of the treatment of advanced pancreatic cancer and reviews current research findings. Improving patient outcomes requires further clinical trials including search for predictors to individualize treatment.

Key words: advanced pancreatic cancer, chemotherapy, FOLFIRINOX, gemcitabine, nab-paclitaxel

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2013, tom 9, nr 5, 191–196
 Copyright © 2013 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 5: 191–196

Wstęp

W 2010 roku nowotwory trzustki stanowiły w Polsce u obu płci 2,3% wszystkich zachorowań na nowotwory. U kobiet odnotowano 1628 przypadków, a u mężczyzn 1626. W tym samym roku zmarło 2250 kobiet i 2280 mężczyzn, co stanowi odpowiednio 5,5% i 4,5% zgonów z po-

wodu chorób nowotworowych. Czyni to z nowotworów trzustki 6. w kolejności przyczynę zgonów nowotworowych u kobiet i 7. u mężczyzn [1]. Najczęstszym typem histologicznym jest gruczolakorak. Wyniki leczenia raka trzustki pozostają od wielu lat niezmiennie złe. Zastosowanie leczenia chirurgicznego z intencją uzyskania wyleczenia jest możliwe zaledwie u 20–30% chorych,

ale u większości dochodzi do nawrotu. Ogółem 5 lat od rozpoznania przeżywa około 5% chorych. Szczególnie złe rokowanie dotyczy chorych z miejscowo zaawansowanym i uogólnionym rakiem trzustki — leczenie ma wówczas charakter paliatywny, podstawową metodą pozostaje chemioterapia, a korzyść odnoszą przede wszystkim chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0 i 1) [2, 3].

Porównanie chemioterapii i leczenia objawowego

Rola paliatywnej chemioterapii w raku trzustki była przedmiotem kilku metaanaliz. W 2003 roku opublikowano wyniki analizy przeprowadzonej przez Yip'a i wsp. [4], obejmującej dane ponad 7000 chorych pochodzące z 50 badań i wykazano, że chemioterapia znamienne zmniejsza prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym roku od rozpoznania (OR = 0,37; 95% CI: 0,25–0,57; $p = 0,00001$). W 2007 roku Sultana i wsp. [5] opublikowali obserwacje uzyskane od blisko 10 000 chorych leczonych w ramach 51 badań, które potwierdziły wydłużenie czasu przeżycia przy zastosowaniu chemioterapii w porównaniu z leczeniem objawowym (HR = 0,64; 95% CI: 0,42–0,98).

Monoterapia gemcytabiną

Historycznie pierwszym lekiem cytotoksycznym stosowanym w paliatywnym postępowaniu u chorych na raka trzustki był fluorouracyl, pozwalający na uzyskanie do 20% odpowiedzi i mediany czasu całkowitego przeżycia 4,2–5,5 miesiąca [3]. W 1997 roku opublikowano wyniki badania porównującego chemioterapię gemcytabiną z leczeniem fluorouracylem — po zastosowaniu gemcytabiny częściową odpowiedź i stabilizację choroby uzyskano u 5,4% i 39% chorych, a w ramieniu z fluorouracylem odpowiednio u 0% i 19% chorych. Korzyść kliniczną (poprawa stanu ogólnego i kontroli bólu, ograniczenie stosowania analgetyków i zwiększenie masy ciała) obserwowano u 23,8% chorych poddanych chemioterapii gemcytabiną w porównaniu z 4,8% leczonych fluorouracylem ($p = 0,0022$). Mediany czasu całkowitego przeżycia wyniosły odpowiednio 5,65 i 4,41 miesiąca ($p = 0,0025$), a odsetki chorych przeżywających 12 miesięcy osiągnęły wartości 18% i 2% [6]. Cytowane wyniki stanowią podstawę do uznania chemioterapii gemcytabiną za standardowe leczenie chorych na zaawansowanego raka trzustki.

Opublikowane w latach 90. ubiegłego wieku wyniki badań klinicznych I fazy sugerowały związek aktywności przeciwnowotworowej gemcytabiny z czasem trwania

wlewu, wynikający z wewnątrzkomórkowej fosforylacji leku do aktywnego metabolitu trójfosforanu 2',2'-difluorodezoksycytydyny (dFdCTP) [7]. W badaniu III fazy *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 6201 mediana czasu całkowitego przeżycia i odsetek chorych przeżywających rok wyniosły odpowiednio 6,2 miesiąca i 21% w ramieniu z wlewem gemcytabiny w dawce 10 mg/m²/minutę oraz 4,9 miesiąca i 16% w ramieniu standardowym ($p = 0,04$). W badaniu tym nie osiągnięto jednak założonej 33-procentowej redukcji ryzyka zgonu i jest ono uważane za negatywne, a stosowanie gemcytabiny we wlewie ze stałą szybkością 10 mg/m²/minutę nie znalazło powszechnej akceptacji [8].

Chemioterapia wielolekowa z gemcytabiną

Przeprowadzono wiele badań porównujących monoterapię gemcytabiną z wielolekowymi schematami złożonymi z wymienionego oraz innych leków o potencjalnie synergistycznym działaniu w raku trzustki. Większość z nich przyniosła negatywny wynik. Opublikowana w 2012 roku metaanaliza Suna i wsp. [9], obejmująca ponad 8800 chorych, wykazała wyższy odsetek odpowiedzi objektywnych (HR = 0,72; 95% CI: 0,63–0,83; $p < 0,001$) oraz nieznacznie większe prawdopodobieństwo przeżycia roku (HR = 0,90; 95% CI: 0,82–0,99; $p = 0,04$) w przypadku chorych leczonych schematami wielolekowymi z zastosowaniem gemcytabiny w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii. Poprawa skuteczności wiązała się jednak z większą toksycznością. Podobna metaanaliza przeprowadzona przez Ciliberto i wsp. [10] w 2013 roku, porównująca schematy wielolekowe oparte na gemcytabinie z monoterapią tym lekiem, objęła 10 600 chorych leczonych w ramach 34 randomizowanych badań i wykazała ponownie niewielką poprawę całkowitego czasu przeżycia (HR = 0,93; 95% CI: 0,89–0,97; $p = 0,001$) oraz odsetka odpowiedzi objektywnych (OR = 0,60; 95% CI: 0,47–0,76; $p < 0,001$) na korzyść wielolekowej chemioterapii. Stwierdzono również mniejszą toksyczność monoterapii, co szczególnie dotyczyło częstości występowania biegunek i małopłytkowości (odpowiednio — HR = 0,53; 95% CI: 0,36–0,79 i HR = 0,57; 95% CI: 0,43–0,75). Ze względu na bardzo nieznaczną poprawę skuteczności i istotnie większą częstość działań niepożądanych dotychczas stosowane schematy chemioterapii wielolekowej z udziałem gemcytabiny nie są rekomendowane. Wyjątek stanowi grupa chorych z mutacjami genów *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* i rodzinnym występowaniem raka trzustki, w której skojarzenie gemcytabiny z pochodnymi platyny pozwala na znaczne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia [11, 12].

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Większość dotychczasowych badań z zastosowaniem leczenia ukierunkowanego molekularnie zakończyła się niepowodzeniem. W badaniach III fazy nie wykazano korzyści ze skojarzenia gemcytabiny z cetuksymabem (przeciwciała monoklonalne anty-EGFR) [13], lekami antyangiogennymi (bewacyzumab [14], aksytynib [15], aflibercept [16] oraz sorafenib, czyli inhibitor wielokinazowy BRAF, c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR- β [17]), inhibitorem transferazy farnesylowej (tipifarnib) [18].

Dołączenie do chemioterapii gemcytabiną erlotynibu, który jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), oceniane w badaniu NCIC CTG PA.3, pozwoliło na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia z 5,91 do 6,24 miesiąca. Korzyść, aczkolwiek niewielka liczbowo, była znamienna statystycznie (HR = 0,82; 95% CI: 0,69–0,99; p = 0,038). Mediana czasu całkowitego przeżycia chorych, u których wystąpiła toksyczność skórna w stopniu 2. lub wyższym, wyniosła 10,5 miesiąca w porównaniu z 5,3 miesiąca w grupie bez lub z niewielkimi objawami skórnymi (HR = 0,75; 95% CI: 0,56–0,98; p = 0,037) [19]. Niepowodzeniem zakończyło się inne badanie z użyciem erlotynibu i gemcytabiny w połączeniu z bewacyzumabem. Nie wykazano wydłużenia czasu całkowitego przeżycia dzięki zastosowaniu programu trójkowego w porównaniu z dwulekowym, który wyniósł odpowiednio 7,1 i 6,0 miesięcy (HR = 0,89; 95% CI: 0,74–1,07; p = 0,2) [20].

Chemioterapia bez gemcytabiny

Największym sukcesem ostatnich lat w leczeniu zaawansowanego raka trzustki były opublikowane w 2011 roku wyniki badania III fazy Conroy i wsp. [21], w którym porównywano chemioterapię z zastosowaniem fluorouracylu i folinianu wapnia, oksaliplatyny oraz irynotekanu (schemat FOLFIRINOX) z monoterapią gemcytabiną. Mediany czasu do progresji choroby i czasu całkowitego przeżycia były znacząco lepsze w ramieniu z programem wielolekowym niż z monoterapią i wyniosły odpowiednio 6,4 i 3,3 miesiąca (HR = 0,47; 95% CI: 0,37–0,59; p < 0,001) oraz 11,1 i 6,8 miesiąca (HR = 0,57; 95% CI: 0,45–0,73; p < 0,001). Badanie objęło 342 chorych w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0 i 1), przy czym mniej niż 20% leczonych wymagało protezowania dróg żółciowych. Znaczące pogorszenie jakości życia w ciągu 6 miesięcy odnotowano u 31% chorych otrzymujących FOLFIRINOX w porównaniu z 66% w ramieniu z gemcytabiną (HR = 0,47; 95% CI: 0,30–0,70; p < 0,001). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł odpowiednio 31,6% i 9,4% (p < 0,001).

Progresję choroby w czasie 6 miesięcy stwierdzono u 54,6% chorych leczonych schematem wielolekowym i 79,9% poddawanych monoterapii (p < 0,001), a odsetek chorych, którzy przeżyli rok od momentu rozpoczęcia leczenia wyniósł 48,4% w ramieniu ze schematem FOLFIRINOX i 21% w ramieniu z gemcytabiną. Toksyczność była istotnie większa w ramieniu, w którym stosowano FOLFIRINOX. Neutropenię, gorączkę neutropeniczną, małopłytkowość, neuropatię czuciową i biegunki obserwowano tu odpowiednio u 45,7%, 5,4%, 9,1%, 9,0% i 12,7%, w porównaniu z 21%, 1,2%, 3,6%, 0% i 1,8% leczonych gemcytabiną. Profilaktykę granulopoetynami stosowano u 42,5% chorych otrzymujących wielolekową chemioterapię i u 5,3% poddawanych monoterapii. Odnotowano jedynie 2 zgony związane z leczeniem w ramieniu ze schematem FOLFIRINOX i 1 zgon w ramieniu z gemcytabiną.

FOLFIRINOX i co dalej?

W styczniu 2013 roku przedstawiono wyniki badania *Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial* (MPACT), w którym oceniano skuteczność chemioterapii z zastosowaniem nanocząsteczkowego kompleksu paklitakselu z albuminą (nab-paklitaksel) w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z wyłącznym leczeniem gemcytabiną. Obiektywne odpowiedzi stwierdzono odpowiednio u 23% i 7%, a stabilizację choroby dodatkowo u 25% i 26% leczonych. Mediany czasu całkowitego przeżycia i czasu do progresji choroby wyniosły 8,5 i 5,5 miesiąca w ramieniu z nab-paklitakselem oraz 6,7 i 3,7 miesiąca w ramieniu z gemcytabiną (HR = 0,72; p = 0,000015 i HR = 0,69; p = 0,000024), a odsetek chorych przeżywających rok wyniósł odpowiednio 35% i 22%. Stwierdzono jednak istotnie większą toksyczność 3. i 4. stopnia w przypadku schematu dwulekowego. W ramieniu z nab-paklitakselem i gemcytabiną neutropenię, małopłytkowość i neuropatię czuciową odnotowano odpowiednio u 38%, 13% i 17% chorych, w porównaniu z 27%, mniej niż 1% i 9% leczonych gemcytabiną. U 26% chorych leczonych z użyciem schematu dwulekowego oraz u 15% leczonych monoterapią stosowano granulopoetyny. Do badania MPACT włączano również chorych w gorszym stanie ogólnym [*Karnofsky Performance Score* (KPS) 70]. Nie oceniano jakości życia [22].

Niestety, większość opublikowanych ostatnio badań przyniosła negatywny wynik. Nie wykazano wydłużenia czasu całkowitego przeżycia w obejmującym 1062 chorych badaniu III fazy TeloVac, w którym oceniano skuteczność szczepionki GV 1001 zawierającej peptyd telomerazy w skojarzeniu z chemioterapią [23]. Podobnie w badaniu z zastosowaniem selektywnego inhibitora cKit, masitynibu, w skojarzeniu z gemcytabiną nie obserwowano korzyści w porównaniu z wyłączną chemioterapią [24].

Obiecującym podejściem do terapii zaawansowanego raka trzustki jest leczenie podtrzymujące. W 2012 roku opublikowano wyniki badania II fazy oceniającego rolę podtrzymującego leczenia sunitynibem w grupie, w której stwierdzono regresję lub stabilizację choroby w trakcie 6-miesięcznej paliatywnej chemioterapii gemcytabiną. W badaniu tym odsetek chorych, u których nie doszło do progresji w okresie kolejnych 6 miesięcy, wyniósł 23% w grupie leczonych podtrzymująco i 3% w grupie poddanych obserwacji, a odsetek przeżyć 2-letnich wynosił odpowiednio 25% i 4% [25]. Wyniki te wymagają jednak potwierdzenia w badaniach III fazy.

Szansą na poprawę skuteczności leczenia zaawansowanego raka trzustki może być zastosowanie w praktyce klinicznej intensywnie badanych w ostatnich latach czynników predykcyjnych. Do najlepiej poznanych należą: ekspresja białka hENT1 (*human equilibrative nucleoside transporter 1*) związanego z transportem gemcytabiny do wnętrza komórki, aktywność genu *dCK* kodującego kinazę dezoksycytidyny, która bierze udział w metabolizmie gemcytabiny, oraz obecność w podścielisku białka SPARC (*secreted protein acidic and rich in cysteine*) związanego z migracją i proliferacją komórek. W badaniu przeprowadzonym przez Marchal'a i wsp. [26] u 434 chorych leczonych uzupełniająco gemcytabiną wykazano znamienne dłuższy czas całkowitego przeżycia w grupach z wysoką ekspresją hENT1 i *dCK* w porównaniu z grupami o niskiej ekspresji (odpowiednio — HR = 0,34; p = 0,0001 i HR = 0,57; p = 0,012). Cytowane wyniki nie zostały jednak dotychczas potwierdzone w innych badaniach [27]. W retrospektywnej analizie materiału pochodzącego z badania CONKO-001 zaobserwowano istotne skrócenie czasu do progresji choroby i czasu całkowitego przeżycia u chorych leczonych uzupełniająco gemcytabiną, u których występowała silna ekspresja białka SPARC, w porównaniu z grupą ze słabą ekspresją lub jej nieobecnością. Czas przeżycia do progresji choroby wyniósł odpowiednio 12,1 i 18,4 (p = 0,007), a całkowity czas przeżycia 17,9 i 30,2 miesiąca (p = 0,006) [28]. Białko SPARC może być korzystnym czynnikiem predykcyjnym leczenia z zastosowaniem nab-paklitakselu [29]. Analiza wyników badania MPACT pod tym kątem powinna być wkrótce opublikowana.

Drugim obszarem intensywnych badań nad rakiem trzustki są nowe leki ukierunkowane molekularnie. Badane są cząsteczki działające zarówno na szlaki przekazywania sygnału o ugruntowanej roli w leczeniu nowotworów, takie jak szlak EGFR, jak i mniej poznane (np. *hedgehog* lub *notch*). W badaniu Strumberga i wsp. [30] dołączenie przeciwciała anty-EGFR, nimotuzumabu, do chemioterapii gemcytabiną skutkowało znamienym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia z 6,1 do 8,7 miesiąca (HR = 0,83; p = 0,03). U chorych,

u których doszło do progresji choroby w trakcie chemioterapii, obiecujące wyniki uzyskano w badaniu Ko i wsp. [31] z zastosowaniem erlotynibu i inhibitora MEK (selumetynib). Czas do progresji choroby i czas całkowitego przeżycia wyniosły odpowiednio 2,6 i 7,5 miesiąca, a kontrolę choroby dłuższą niż 6 tygodni stwierdzono u 51% leczonych. Natomiast badanie Catenacci'ego i wsp. [32], w którym oceniano rolę inhibitora *hedgehog* — wismodegibu — w skojarzeniu z gemcytabiną w grupie nieselekcjonowanych chorych, nie wykazało korzyści w porównaniu z wyłączną chemioterapią.

Najważniejsze wyniki badań z losowym doбором chorych, których celem było określenie najbardziej wartościowej metody systemowego leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki, przedstawiono w tabeli 1.

Leczenie drugiej linii

Rokowanie chorych, u których doszło do progresji w trakcie chemioterapii pierwszej linii, jest bardzo złe. Wyniki metaanalizy 34 badań przeprowadzonej przez Rahma i wsp. [33] wykazały niewielką korzyść z zastosowania leczenia drugiej linii w porównaniu z leczeniem objawowym. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 6 i 2,8 miesiąca (p = 0,013). W badaniu CONKO 003, jednym z nielicznych opublikowanych badań III fazy dotyczących tej grupy chorych, mediana czasu całkowitego przeżycia od momentu rozpoczęcia leczenia drugiej linii wyniosła 4,82 miesiąca dla chemioterapii z oksaliplatyną i fluorouracylem oraz 2,3 miesiąca dla leczenia objawowego (HR = 0,45; 95% CI: 0,24–0,83; p = 0,008) [34].

Podsumowanie

Rak trzustki należy do nowotworów o bardzo złym rokowaniu. Wyniki leczenia paliatywnego choroby miejscowo zaawansowanej i uogólnionej od wielu lat są niezadowolające.

Według aktualnego stanu wiedzy chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRINOX pozwala na uzyskanie najdłuższego czasu całkowitego przeżycia, który wynosi około 11 miesięcy, co dotyczy jednak wyłącznie chorych w dobrym stanie ogólnym i wiąże się ze znaczącą toksycznością. Dotychczas nie oceniono skuteczności zastosowania modyfikacji schematu FOLFIRINOX. Alternatywnym sposobem postępowania pozostaje chemioterapia gemcytabiną. Nie wykazano istotnej korzyści z leczenia programami wielolekowymi opartymi na gemcytabinie, z wyjątkiem skojarzenia z nab-paklitaksem.

W grupie chorych z uszkodzeniem mechanizmów naprawy DNA chemioterapia z wykorzystaniem gem-

Tabela 1. Chemioterapia zaawansowanego raka trzustki

Sultana, metaanaliza (2007) [5]	CTH vs. BSC	n = 385	HR = 0,64 95% CI: 0,42–0,98	p = 0,0005	
Sultana, metaanaliza (2007) [5]	GEM vs. FU	n = 197	HR = 0,75 95% CI: 0,42–1,31	p = 0,06	
Sun, metaanaliza (2012) [9]	GEM + X vs. GEM	n = 8808	HR = 0,72 95% CI: 0,63–0,83	p < 0,001	
Ciliberto, metaanaliza (2013) [10]	GEM + X vs. GEM	n = 10 660	HR = 0,93 95% CI: 0,89–0,97	p = 0,001	
Moore (2007) [19]	GEM + erlotynib vs. GEM	n = 569	HR = 0,82 95% CI: 0,69–0,99	p = 0,038	OS = 6,24 vs. 5,91
Kindler (2010) [14]	GEM + BEV vs. GEM + placebo	n = 602	HR = 1,044 95% CI: 0,88–1,24	p = 0,95	OS = 5,8 vs. 5,9
Van Cutsem (2009) [20]	GEM + erlotynib + BEV vs. GEM + erlotynib + placebo	n = 607	HR = 0,89 95% CI: 0,74–1,07	p = 0,2087	OS = 7,1 vs. 6,0
Philip (2010) [13]	GEM + cetuksymab vs. GEM	n = 745	HR = 1,06 95% CI: 0,91–1,23	p = 0,23	OS = 6,3 vs. 5,9
Conroy (2011) [21]	FOLFIRINOX vs. GEM	n = 342	HR = 0,57 95% CI: 0,45–0,73	p < 0,001	OS = 11,1 vs. 6,8
Von Hoff (2013) [22]	GEM + nab-paklitaksel vs. GEM	n = 861	HR = 0,72 95% CI: 0,617–0,835	p = 0,000015	OS = 8,5 vs. 6,7

BSC (*best supportive care*) — leczenie objawowe; CTH (*chemotherapy*) — chemioterapia; FU — 5-fluorouracyl; GEM — gemcytabina; GEM + X — chemioterapia wielolekowa oparta na gemcytabinie; BEV — bewacyzumab

cytabiny i pochodnych platyny może się przyczynić do wydłużenia czasu całkowitego przeżycia.

Dotychczasowe wyniki badań z lekami ukierunkowanymi molekularnie są niezadowolające. Jedynie skojarzenie erlotynibu z chemioterapią gemcytabiną pozwoliło na nieznaczne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia. Dotychczas nie zidentyfikowano jednak grupy czy grup chorych, którzy mogą odnieść korzyść z takiego postępowania. Wykorzystanie innych szlaków przekazywania sygnału, które mogą stanowić cel leczenia, wymaga dalszych badań. Obiecujące wydaje się wykorzystanie czynników predykcyjnych (np. hENT1 i dCK oraz SPARC) do indywidualizacji leczenia. Chorzy z niską ekspresją hENT1 i aktywnością dCK mogą odnieść większą korzyść z chemioterapii fluorouracyłem, kapecytabiną lub schematem FOLFIRINOX niż gemcytabiną. Obecność białka SPARC w podścielisku może się wiązać z gorszymi wynikami leczenia gemcytabiną w monoterapii i korzystną odpowiedzią na zastosowanie skojarzenia z nab-paklitaksellem.

U chorych, u których doszło do progresji choroby w trakcie chemioterapii gemcytabiną, zastosowanie leczenia drugiej linii z wykorzystaniem oksaliplatyny i fluoropirymidyn prowadzi do wydłużenia przeżycia. Poprawa rokowania chorych na zaawansowanego raka trzustki wymaga dalszych badań, zarówno podstawowych, jak i klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2012; 56–92.
2. Seufferlein T., Bachet J.B., Van Cutsem E. i wsp. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): vii33–vii40.
3. DeVita V., Lawrence T., Rosenberg S. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. Wyd. 8. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2008; 1086–1123.
4. Yip D., Karapetis C., Strickland A. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD002093.
5. Sultana A., Tudur Smith C., Cunningham D. i wsp. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2607–2615.
6. Burris H.A. 3rd, Moore M.J., 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.
7. Grunewald R., Abbruzzese J.L., Tarassoff P. i wsp. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1991; 27: 258–262.
8. Poplin E., Feng Y., Berlin J. i wsp. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3778–3785.
9. Sun C., Ansari D., Andersson R. i wsp. Does gemcitabine-based combination therapy improve the prognosis of unresectable pancreatic cancer? *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 4944–4958.
10. Ciliberto D., Botta C., Corrales P. i wsp. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 593–603.
11. Oliver G.R., Sugar E., Laheru D. i wsp. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *ASCO GI* 2010.

12. Lowery M.A., Kelsen D.P., Stadler Z.K. i wsp. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 2011; 16: 1397–1402.
13. Philip P.A., Benedetti J., Corless C.L. i wsp. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3605–3610.
14. Kindler H.L., Niedzwiecki D., Hollis D. i wsp. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3617–3622.
15. Kindler H.L., Ioka T., Richel D.J. i wsp. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 256–262.
16. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00574275>.
17. Gonçalves A., Gilbert M., François E. i wsp. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2799–2805.
18. Van Cutsem E., van de Velde H., Karasek P. i wsp. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1430–1438.
19. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. i wsp. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1960–1966.
20. Van Cutsem E., Vervenne W.L., Bennis J. i wsp. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2231–2237.
21. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. i wsp. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1817–1825.
22. Von Hoff D.D., Ervin T.J., Arena F.P. i wsp. Results of a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas with PET and CA19-9 correlates. *ASCO Meeting* 2013, abstr. 4005.
23. Middleton G.W., Valle J.W., Wadsley J. i wsp. A phase III randomized trial of chemioimmunotherapy comprising gemcitabine and capecitabine with or without telomerase vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *ASCO Meeting* 2013, abstr. LBA4004.
24. Deplanque G., Demarchi G., Hebbar M. i wsp. Masitinib in non-resectable pancreatic cancer: results of a phase III randomized placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl. 34): abstr. 158.
25. Reni M., Cereda S., Milella M. i wsp. Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: clinical and translational results of a phase II randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl. 34): abstr. 4017.
26. Maréchal R., Bachet J.B., Mackey J.R. i wsp. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2012; 143: 664–674.
27. Kawada N., Uehara H., Katayama K. i wsp. Human equilibrative nucleoside transporter 1 level does not predict prognosis in pancreatic cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation including gemcitabine. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2012; 19: 717–722.
28. Sinn M., Sinn B.V., Striefler J.K. i wsp. SPARC in pancreatic cancer: results from the CONKO-001 study. *ASCO Meeting* 2013, abstr. 4016.
29. Von Hoff D.D., Ramanathan R.K., Borad M.J. i wsp. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4548–4554.
30. Strumberg D., Schultheis B., Ebert M.P. i wsp. Phase II, randomized, double-blind placebo-controlled trial of nimotuzumab plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *ASCO Meeting* 2013, abstr. 4009.
31. Ko A.H., Tempero M.A., Bekaii-Saab T.B. i wsp. Dual MEK/EGFR inhibition for advanced, chemotherapy-refractory pancreatic cancer: a multicenter phase II trial of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) plus erlotinib. *ASCO Meeting* 2013, abstr. 4014.
32. Catenacci D.V., Bahary N., Nattam S.R. i wsp. Final analysis of a phase IB/randomized phase II study of gemcitabine plus placebo or vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, in patients with metastatic pancreatic cancer: a University of Chicago phase II consortium study. *ASCO Meeting* 2013, abstr. 4012.
33. Rahma O.E., Duffy A., Liewehr D.J. i wsp. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 1972–1979.
34. Pelzer U., Schwaner I., Stieler J. i wsp. Best supportive care versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 1676–1681.