

Joanna Kubicka-Wołkowska, Rafał Czyżykowski, Sylwia Dębska-Szmich,
Maja Lisik-Habib, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Rak trzustki — rola leczenia systemowego i skojarzonego

Pancreatic cancer — the role of systemic and combined modality treatment

Adres do korespondencji:

Lek. Joanna Kubicka-Wołkowska
Klinika Chemioterapii Nowotworów
Katedra Onkologii UM
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital
im. Mikołaja Kopernika
ul. Paderewskiego 4, 93–509 Łódź
Tel.: +48 42 689 54 31
e-mail: zuz.ka@interia.pl

STRESZCZENIE

Rak trzustki (PC) jest nowotworem o wyjątkowo złym rokowaniu. Współczynnik zachorowalności tego nowotworu osiąga wartość zbliżoną do wskaźnika umieralności, a odsetek chorych przeżywiających 5 lat nie przekracza 5%. Wynika to przede wszystkim z faktu, że u ponad 50% chorych w momencie rozpoznania występują przerzuty odległe, a nawet do 80% pacjentów po doszczętnym zabiegu operacyjnym, który jako jedyny daje potencjalną możliwość wyleczenia, doświadcza w ciągu 2 lat nawrotu choroby.

Obecnie standardem w leczeniu uzupełniającym PC wpływającym na wydłużenie przeżycia są gemcytabina lub fluorouracyl, natomiast w zaawansowanym stadium choroby uzasadnione jest zastosowanie gemcytabiny lub u wyselekcjonowanych chorych schematu FOLFIRINOX. Kontrowersje wzbudza postępowanie z pacjentami w stadium zaawansowania miejscowego. W celu zwiększenia odsetka doszczętnych resekcji podejmuje się u nich próby leczenia neoadiuwantowego poprzez zastosowanie chemioterapii lub chemioradioterapii. Nie udowodniono jednak, aby takie postępowanie wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia chorych.

Pomimo ciągłego poszukiwania nowych, skuteczniejszych metod terapii wyniki leczenia raka trzustki pozostają niezadowolające, a u większości pacjentów ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby jedyną metodą leczenia pozostaje paliatywna chemioterapia.

Słowa kluczowe: rak trzustki, chemioterapia, chemioradioterapia, leczenie neoadiuwantowe, leczenie adiuwantowe, chemioterapia paliatywna, gemcytabina, fluorouracyl

ABSTRACT

Pancreatic cancer (PC) prognosis is extremely poor. Mortality and incidence rates for this malignant neoplasm reach almost equal values and a 5-year survival rate does not exceed 5%. This is mainly due to the fact that more than 50% of patients present distant metastases at diagnosis and up to 80% of patients after radical surgery, which is the only potentially curative method, experience recurrence within 2 years. Gemcitabine or fluorouracil are now considered the standard of care in the adjuvant setting as such treatment prolongs survival, whereas in palliative therapy gemcitabine or in selected patients FOLFIRINOX are recommended. Optimal management of locally advanced PC remains controversial. In order to improve percentage of radical resections attempts are made to apply neoadjuvant treatment by using chemo- or chemoradiotherapy. However, there are no evidence that such a strategy is associated with improvement in overall survival.

Despite constant searching for new, more effective therapies of PC, results of treatment remain unsatisfactory. For majority of patients, due to advanced disease at diagnosis, palliative chemotherapy remains the only treatment option.

Key words: pancreatic cancer, chemotherapy, chemoradiotherapy, neoadjuvant treatment, adjuvant treatment, palliative chemotherapy, gemcitabine, fluorouracil

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 3: 152–159

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, nr 3, 152–159
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Terapia adiuwantowa

W momencie rozpoznania raka trzustki (PC, *pancreatic cancer*) jedynie u 10–20% pacjentów możliwe jest pierwotne leczenie chirurgiczne, które jako jedyne daje potencjalną możliwość wyleczenia [1–3]. Mediana czasu przeżycia w stadium resekcyjnym (0–IIB według *American Joint Committee on Cancer* — AJCC) wynosi 15–19 miesięcy [4, 5]. W związku z dużym odsetkiem nawrotów u chorych z pierwotnie operacyjnym nowotworem potencjalnie bardzo duże znaczenie mogłoby mieć skuteczne leczenie uzupełniające.

W licznych badaniach wykazano wpływ chemioterapii (CTH, *chemotherapy*) adiuwantowej na wydłużenie przeżycia, jednak wartość chemioradioterapii (CRTH, *chemoradiotherapy*) budzi wiele kontrowersji. W Europie i Japonii preferuje się CTH, podczas gdy w Ameryce Północnej częściej stosuje się CRTH.

Wyniki pierwszego badania, w którym wykazano korzyść z zastosowanego leczenia uzupełniającego w postaci terapii skojarzonej, przeprowadzonego przez *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG) opublikowano w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku [6]. U pacjentów poddanych CRTH z zastosowaniem fluorouracylu (CRTHFU) — dawka 40 Gy z jednoczesnym podawaniem FU, a następnie podtrzymująco FU co tydzień przez 2 lata — stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz ponad 2-krotnie większy odsetek przeżyć 2-letnich w porównaniu z grupą poddaną wyłącznie obserwacji (odpowiednio 21 mies. i 43% vs. 11 mies. i 18%; $p = 0,035$) [6, 7]. Pomimo krytyki, z jaką spotkało się badanie GITSG, dotyczącej między innymi: bardzo małej liczebności grupy (43 pacjentów), wątpliwości związanych z rzeczywistą korzyścią wynikającą z zastosowanego leczenia skojarzonego, a nie podtrzymującej CTH oraz długiego okresu rekrutacji chorych, jest to badanie, dzięki któremu uzupełniająca CRTH stała się podstawową metodą leczenia PC w Stanach Zjednoczonych.

Również w badaniu *European Organization of Research and Treatment of Cancer* (EORTC), którego wyniki opublikowano w 1999 roku próbowano wykazać korzyść płynącą z uzupełniającej CRTHFU w porównaniu z obserwacją chorych po resekcji PC i okolicy okołobańkowej [8]. Różnice pomiędzy schematami leczenia w badaniu EORTC i GITSG polegały na braku podtrzymującej 2-letniej CTH w badaniu europejskim oraz zastosowania wlewów FU zamiast wstrzyknień dożylnych. W 2007 roku ukazały się ostateczne wyniki tego badania — nie wykazano żadnej korzyści płynącej z zastosowania terapii skojarzonej, na co zdaniem wielu autorów istotny wpływ mogły mieć: stosunkowo niewielki odsetek chorych z PC włączonych do badania (55%), suboptymalny schemat radioterapii (RTH, *radiotherapy*) oraz fakt, że aż 20% pacjentów włączonych

do ramienia CRTH nie otrzymało z różnych przyczyn zaplanowanego leczenia [9].

Badaniami, które wykazały korzystny wpływ CTH uzupełniającej na poprawę rokowania były ESPAC-1 (*European Study Group for Pancreatic Cancer*) [10–13], CONKO-001 (*Charité Onkologie*) [14–16] oraz ESPAC-3 [17].

Do badania ESPAC-1, którego wyniki również poddano powszechnej krytyce głównie ze względu na kwestionowanie prawidłowego przebiegu randomizacji, suboptymalny schemat radioterapii i brak możliwości bezpośredniego porównania wyników leczenia w poszczególnych grupach, zakwalifikowano 541 pacjentów, których poddano CTH (FU z folinianem wapnia), CRTHFU (20 Gy przez 2 tygodnie), obserwacji lub CTH poprzedzonej CRTHFU [10]. Po 47 miesiącach obserwacji wykazano wydłużenie czasu przeżycia pacjentów w ramieniu, w którym zastosowano CTH (mediana OS 20,1 mies.) w porównaniu z chorymi w innych grupach (15,5 mies.; $p = 0,009$). Odsetek 2- i 5-letnich przeżyć wynosił odpowiednio 40% i 21% dla chorych poddawanych CTH w porównaniu z 30% i 8% dla chorych bez takiego leczenia. Jednocześnie stwierdzono graniczne statystycznie pogorszenie rokowania w grupie leczonej w sposób skojarzony (mediana OS 15,9 mies.) w porównaniu z pozostałymi pacjentami (17,9 mies.; $p = 0,05$) [11].

Niewątpliwym przełom w leczeniu uzupełniającym PC przyniosły jednak dopiero wyniki badania CONKO-001, w którym wykazano korzyść z zastosowania półrocznego leczenia gemcytabiną (GEM) w porównaniu z wyłączną obserwacją pacjentów po makroskopowo radykalnej resekcji [14–16]. Ostatecznie stwierdzono wydłużenie OS i czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) w grupie chorych leczonych GEM (mediana odpowiednio 22,8 i 13,4 mies.) w porównaniu z pacjentami poddanymi obserwacji (20,2 i 6,7 mies.; $p = 0,005$ i $p < 0,001$) [15, 16]. Przełożyło się to na prawie 2-krotne zwiększenie odsetka przeżyć 5-letnich, który wyniósł 20,7% w ramieniu z GEM i 10,4% w grupie poddanej obserwacji [16].

W badaniu ESPAC-3 porównywano skuteczność półrocznego uzupełniającego leczenia FU i folinianem wapnia z terapią GEM. Jest to największe przeprowadzone do tej pory badanie III fazy z randomizacją oceniające wpływ leczenia adiuwantowego u chorych na PC. Zakwalifikowano do niego 1088 pacjentów między innymi z Kanady, Australii i państw Europy. Ostatecznie w badaniu nie wykazano przewagi GEM nad FU w zakresie OS i czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) [17]. Jednocześnie stwierdzono, że zastosowanie GEM wiązało się z mniejszą toksycznością w porównaniu z FU, co ostatecznie potwierdziło, że przy porównywalnej skuteczności GEM charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż FU. W badaniu oceniano również wartość prognostyczną i predykcyjną biomarkera hENT

(*human equilibrative nucleoside transporter*) niezbędnego do transportu GEM do wnętrza komórki. Mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych GEM cechujących się małą ekspresją hENT wyniosła 17 miesięcy w porównaniu z 26 miesiącami w grupie z dużą ekspresją białka. Nie stwierdzono, aby ekspresja hENT stanowiła czynnik predykcyjny w grupie chorych leczonych FU [18].

Obecnie trwa badanie ESPAC-4, w którym porównuje się skuteczność skojarzenia GEM z kapecytabiną w porównaniu z monoterapią GEM, ale publikacja wyników spodziewana jest za kilka lat.

W badaniu *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 9704), którego wyniki opublikowano w 2008 roku, próbowano ustalić, jaki wpływ na czas przeżycia będzie miało dodanie GEM lub wlewów ciągłych FU (podawanych 3 tygodnie przed i 12 tygodni po CRTH) do CRTHFU u pacjentów po operacji PC. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w czasie przeżycia między badanymi grupami. U chorych z rakiem głowy trzustki (po wyłączeniu z analizy osób z rakiem trzonu i ogona) zaobserwowano tendencję do wydłużenia przeżycia pod wpływem CRTH połączonej z podawaniem GEM, jednak bez wpływu na DFS [19, 20]. W badaniu wykazano również zależność pomiędzy ekspresją hENT a dłuższym przeżyciem pacjentów leczonych GEM, ale nie FU [21]. Przedstawione wyniki badań dotyczące hENT zwracają uwagę nie tylko na wartość prognostyczną markera, ale także jego użyteczność jako potencjalnego czynnika predykcyjnego skuteczności leczenia GEM. Interesujące wyniki badania III fazy dotyczące adiuwantowej terapii z zastosowaniem doustnej fluoropirymidyny S-1, przeprowadzonego w populacji azjatyckiej przedstawiono na corocznej konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2013 roku. Grupę 385 pacjentów poddano półrocznej terapii S-1 (80/100/120 mg/d. w zależności od powierzchni ciała przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy) lub GEM (schemat standardowy). Po 2 latach obserwacji w grupie pacjentów otrzymujących S-1 stwierdzono większy odsetek OS (70 vs. 53%; $p < 0,0001$) oraz odsetek przeżyć wolnych od nawrotu (49 vs. 29%; $p < 0,0001$), a lek S-1 był lepiej tolerowany, co przekładało się na lepszą jakość życia [22].

Podsumowując, GEM i FU stanowią standard w leczeniu uzupełniającym PC, podczas gdy zastosowanie CRTH rozważyć można u pacjentów w dobrym stanie sprawności ze stwierdzonym dodatnim marginesem chirurgicznym. Kwalifikacja pacjenta do terapii adiuwantowej, którą najlepiej rozpocząć do 12 tygodni od zabiegu operacyjnego [23], powinna być poprzedzona wykonaniem podstawowych badań laboratoryjnych, tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej oraz oznaczeniem stężenia antygenu CA 19-9 (*carbohydrate antigen*). Obiecujące dane dotyczą S-1, ale wymaga to potwierdzenia w populacji nieazjatyckiej i dłuższego czasu obserwacji.

Terapia neoadiuwantowa

Cele, które stawia się leczeniu przedoperacyjnemu, obejmują zmniejszenie pierwotnego zaawansowania choroby (*downstaging*), zwiększenie odsetka doszczętnych resekcji (R0), zniszczenie ewentualnych mikroprzerzutów odległych oraz wyselekcjonowanie grupy chorych, którzy odniosą rzeczywistą korzyść z leczenia operacyjnego i unikną obciążającego a niepoprawiającego przeżycia zabiegu.

Dotychczas nie przeprowadzono badań III fazy oceniających rolę leczenia neoadiuwantowego PC. W 2010 roku opublikowano przegląd systematyczny, w którym autorzy zebrali wyniki 111 badań I i II fazy, kohortowych oraz opisów przypadków, przedstawiając grupę 4394 chorych leczonych od roku 1980 z powodu operacyjnego lub miejscowo zaawansowanego PC. W metaanalizie wykazano, iż w przypadku nowotworów pierwotnie operacyjnych po zastosowaniu leczenia neoadiuwantowego u 73,6% wykonano resekcję guza, a mediana OS wyniosła 23,3 miesiąca. Wyniki te są zbliżone do uzyskanych u chorych poddanych pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu i uzupełniającej CTH, ale leczenie wstępne (szczególnie CRTH) wiązało się z istotną toksycznością [24]. Jeśli guz był miejscowo zaawansowany (stadium nieoperacyjne), zastosowanie terapii indukcyjnej wiązało się z możliwością wykonania resekcji R0 u 33% pacjentów. Mediana OS u chorych poddanych resekcji (20,5 mies.) była podobna do tej uzyskiwanej w badaniach z uzupełniającą CTH [25]. U pozostałych chorych mediana OS wynosiła 10,2 miesiąca.

Pozytywny wpływ wstępnej CRTH w pierwotnie nieoperacyjnym PC wykazali Morganti i wsp. na podstawie przeglądu systematycznego literatury. Z analizy wyników 13 badań opublikowanych w latach 2000–2008, w których udział wzięło 510 pacjentów, wynika, iż odsetek resekcji R0 po zastosowaniu wstępnej CRTH wyniósł 23%, a mediana OS u chorych poddanych resekcji 23,6 miesiąca [26]. Opublikowana przez Laurence'a i wsp. metaanaliza 19 badań kohortowych obejmujących 2148 chorych również sugeruje potencjalną korzyść z zastosowania wstępnego leczenia skojarzonego w pierwotnie nieoperacyjnym PC, wskazując na 40-procentowe szanse wykonania resekcji [27].

W 2011 roku rozpoczęto badanie III fazy z zastosowaniem wstępnej CTH opartej na GEM i oksaliplatinie z następczą resekcją i uzupełniającą CTH [28]. Przesłanką do zaplanowania tego badania były wyniki badania II fazy, w którym chorzy z operacyjnym nowotworem głowy trzustki otrzymali neoadiuwantową CTH z zastosowaniem GEM i cisplatyny. U 80% leczonych udało się wykonać resekcję mikroskopowo radykalną, mediana DFS oraz OS u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki wyniosła, odpowiednio, 9 i 19,1 miesiąca, a zastosowane leczenie wiązało się z istotnym zmniejszeniem dolegliwości bólowych oraz poprawą odżywienia chorych [29].

W związku z potwierdzoną aktywnością schematu FOLFIRINOX w terapii rozsiazonego PC w ostatnim czasie

dużo uwagi poświęcono ocenie skuteczności i bezpieczeństwa tego schematu w leczeniu neoadiuwantowym. Dane dotyczące wartości FOLFIRINOX w terapii indukcyjnej pochodzą głównie z badań retrospektywnych przeprowadzonych w małych grupach chorych. Jedno z nich dotyczyło pacjentów z granicznie resekcyjnym i nieresekcyjnym PC, którzy w ramach neoadiuwantowego leczenia systemowego otrzymali FOLFIRINOX, a w przypadku gdy po zastosowaniu wstępnej CTH resekcja guza nadal nie była możliwa — CRTH. Pomimo zastosowania profilaktyki filgrastymem u 89% pacjentów w 17% przypadków wystąpiła gorączka neutropeniczna, co świadczy o znacznej toksyczności leczenia. Odsetek chorych, u których wykonano radykalną resekcję guza, wyniósł 44% [30]. Zbliżone wyniki po zastosowaniu podobnej terapii indukcyjnej uzyskali Boone i wsp. [31] oraz Farris i wsp. [32], z tym że w drugim badaniu analizie poddano jedynie pacjentów z nowotworem nieresekcyjnym (odsetek resekcji R0 wyniósł odpowiednio 33% i 23%).

W niedawno opublikowanej pracy Christiansa i wsp. oceniano skuteczność schematu FOLFIRINOX z następczą CRTH kapecytabiną lub GEM. Po zastosowaniu leczenia indukcyjnego przeprowadzenie resekcji możliwe było u 67% pacjentów z granicznie resekcyjnym nowotworem (u wszystkich wykonano radykalne wycięcie guza) [33].

Z uwagi na znaczną różnorodność sposobów postępowania terapeutycznego w powyższych badaniach oraz małe grupy chorych nie można jednoznacznie ocenić skuteczności leczenia indukcyjnego PC, niemniej jednak opcja taka u wybranych pacjentów z granicznie operacyjnym nowotworem wydaje się warta rozważenia. Niewątpliwie konieczne są prospektywne badania III fazy.

Terapia w stadium miejscowego zaawansowania

Pojęcie miejscowo zaawansowanego raka trzustki (LAPC, *locally advanced pancreatic cancer*) odnosi się przede wszystkim do chorych w III stopniu zaawansowania nowotworu według AJCC [4]. Naciek tętnicy kręzkowej górnej lub pnia trzewnego (cecha T4) przesądza o nieresekcyjności nowotworu [34]. Pacjenci ci stanowią 25–30% chorych, a ich średni czas przeżycia wynosi 6–11 miesięcy [35].

Poglądy na temat optymalnego sposobu leczenia chorych w stadium zaawansowania lokoregionalnego są zróżnicowane, a głównym powodem uniemożliwiającym bezpośrednią ocenę rzeczywistego znaczenia zastosowanego leczenia jest to, że chorych z LAPC i chorych z przerzutami odległymi włącza się do tych samych badań klinicznych. Optymalny schemat postępowania nie jest znany, natomiast z dostępnych opcji terapeutycznych rozważyć można CTH, CRTH opartą na GEM lub FU albo leczenie objawowe.

Na początku lat osiemdziesiątych stwierdzono korzystny wpływ CRTHFU w porównaniu z samą CTH czy RTH, niezależnie od zastosowanej dawki promieniowania (60 lub 40 Gy) [36, 37]. Odmienne wyniki świadczące o braku przewagi leczenia skojarzonego nad samą CTH uzyskano w badaniu grupy *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), w którym nie wykazano różnic w medianach przeżycia pomiędzy badanymi grupami [38].

W kolejnych badaniach próbowano wykorzystać inne cytostatyki w roli radiocuczulacza z FU lub bez niego. Okazało się jednak, że zastosowanie doksorubicyny [39] czy cisplatyny [40] nie wiązało się z korzyścią pod postacią wydłużenia OS, a wywoływało dużo działań niepożądanych. W ostatnich latach w związku z udowodnioną skutecznością GEM zarówno w leczeniu paliatywnym, jak i adiuwantowym próbowano wykorzystać również jej właściwości radiocuczulające w leczeniu chorych z LAPC. Podjęto próby kojarzenia GEM z różnymi dawkami promieniowania, okazało się jednak, że ostateczna korzyść z leczenia, o ile w ogóle wystąpiła, była marginalna w stosunku do jego znacznej toksyczności.

Jedną z takich prób podjęto w badaniu grupy ECOG, w którym porównywano GEM i RTH z monoterapią GEM. Pierwotnie zaplanowano kwalifikację 316 pacjentów, jednak ostatecznie z powodu małego naboru chorych w badaniu wzięły udział tylko 74 osoby [41]. W grupie chorych poddanych leczeniu skojarzonemu wykazano wprawdzie dłuższe OS (11,1 vs. 9,2 mies.; $p = 0,017$), ale również więcej istotnych działań niepożądanych w porównaniu z ramieniem z GEM (41% vs. 9%). Nie stwierdzono różnicy w PFS [42].

W innym badaniu przeprowadzono retrospektywną analizę 114 chorych, z których 53 otrzymało RTH (30 Gy) z GEM, a 61 RTH (30 Gy) z FU we wlewie ciągłym. Stwierdzono brak różnic w zakresie OS i odsetku jednorocznych przeżyć przy znacznie większej liczbie ciężkich działań niepożądanych w ramieniu z GEM (23% vs. 2%) [43].

Odmienne wyniki, przemawiające za zastosowaniem RTH w połączeniu z GEM, a nie z FU, uzyskali Li i wsp. w badaniu z randomizacją, do którego zakwalifikowano jedynie 34 pacjentów. Wykazano wówczas lepszą kontrolę bólu (39% vs. 6%; $p = 0,043$) oraz większą medianę czasu przeżycia w grupie chorych leczonych RTH z GEM (14,5 vs. 6,7 mies.; $p = 0,027$) [44].

Ciekawą strategią terapeutyczną zaproponowali twórcy badania *Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie* (GERCOR) opublikowanego w 2007 roku. Badacze chcieli sprawdzić, czy zastosowanie wstępnej CTH u pacjentów z LAPC pozwoli wyselekcjonować pacjentów, którzy odniosą istotną korzyść z leczenia skojarzonego. Grupę 181 chorych z LAPC poddano najpierw trwającej 3 miesiące CTH, a następnie 128 pacjentów, u których po tym czasie nie doszło do progresji, przydzielono losowo do dwóch ramion: chorzy w jed-

nej grupie kontynuowali CTH, a w drugiej otrzymali CRTH. Stwierdzono, że leczenie skojarzone wpłynęło korzystnie zarówno na OS, jak i PFS, których mediany wyniosły, odpowiednio, 15 i 10,8 miesiący w porównaniu z 11,7 ($p = 0,0009$) i 7,4 miesiąca ($p = 0,005$) u pacjentów poddanych wyłącznie CTH [45].

Odmienne rezultaty uzyskano w podobnie skonstruowanym badaniu LAP07, którego wyniki przedstawiono na corocznej konferencji ASCO w 2013 roku [46]. Chorzy z LAPC, u których po trwającej 4 miesiące wstępnej CTH z udziałem GEM lub GEM z erlotynibem nie zaobserwowano progresji, kontynuowali CTH lub otrzymali leczenie skojarzone. Ostatecznie stwierdzono brak korzyści z zastosowania erlotynibu przy jednoczesnej większej toksyczności schematu dwulekowego oraz brak różnic w medianach OS i PFS pomiędzy pacjentami otrzymującymi wyłącznie leczenie systemowe oraz CRTH.

Powyższe wyniki wskazują, że CTH powinna być nadal standardem leczenia chorych z LAPC, a zastosowanie CRTH może być rozważone w przypadku uzyskania odpowiedzi na zastosowaną wstępną CTH. Niewątpliwie istnieje potrzeba dalszych badań klinicznych, dzięki którym możliwe będzie wyselekcjonowanie grupy pacjentów z LAPC, u których CRTH w sposób rzeczywisty przyczyni się do poprawy przeżycia.

Terapia przerzutowego raka trzustki

Przez wiele lat standardem leczenia PC w IV stopniu zaawansowania klinicznego był FU. Zmieniło się to od czasu publikacji wyników badania Burrisa i wsp. w 1997 roku, w którym potwierdzono wyższość GEM nad FU w odniesieniu do OS (mediana 5,7 vs. 4,4 mies.; $p = 0,0025$), odsetka chorych odnoszących korzyść kliniczną (24% vs. 5%; $p = 0,0022$) i przeżywających rok (18% vs. 2%) [47]. Gemcytabina zastąpiła wówczas FU i została uznana za standard leczenia paliatywnego PC.

W kolejnych latach prowadzono wiele badań, w których GEM łączono między innymi z oksaliplatyną [48, 49], FU [50, 51], pemetreksedem [52], irinotekaniem [53, 54], kapecytabiną [55–58] czy cisplatyną [59–63]. W każdym przypadku porównywano dublet do monoterapii GEM. Niestety w żadnym z badań zastosowanie leczenia skojarzonego nie wiązało się ze zwiększeniem mediany OS. Jedynie w przypadku połączenia GEM z kapecytabiną w analizie podgrup jednego z badań III fazy z randomizacją wykazano wydłużenie OS (mediana, odpowiednio, 10,1 vs. 7,4 mies.; $p = 0,014$) dotyczące pacjentów w dobrym stanie sprawności (PS 0–1, *performance status 0–1*) według klasyfikacji ECOG [56].

Z przeprowadzonych metaanaliz badań z randomizacją porównujących skuteczność schematów skojarzonych opartych na GEM z monoterapią GEM wynika, że

zastosowanie dubletów wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów w porównaniu z terapią samą GEM [64–66]. Wyniki metaanalizy Sultana i wsp. potwierdziły korzyść w zakresie OS [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,91; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,85–0,97], szczególnie w przypadku połączenia GEM z analogami platyny (HR 0,85; 95% CI 0,74–0,96) lub kapecytabiną (HR 0,83; 95% CI 0,72–0,96) [64]. Zbliżone wyniki uzyskali także Heine mann i wsp., stwierdzając poprawę przeżycia pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone GEM z analogami platyny (HR 0,85; 95% CI 0,76–0,96) lub z FU (HR 0,90; 95% CI 0,81–0,99), szczególnie u chorych w dobrym stanie sprawności [65]. Gemcytabinę próbowano również łączyć z leczeniem ukierunkowanym molekularnie z zastosowaniem przeciwciał (bewacyzumab [67–69], cetuksymab [70]) czy inhibitorów kinaz białkowych (imatynib [71], sorafenib [72, 73]). Mimo zachęcających wyników badań II fazy, rezultaty badań III fazy okazały się rozczarowujące, gdyż nie wykazano wyższości schematów skojarzonych. Jedynym lekiem, który okazał się w jakimś stopniu aktywny w połączeniu z GEM, jest erlotynib. Jego skuteczność w porównaniu z GEM z placebo wykazano w kanadyjskim badaniu z 2007 roku obejmującym ponad 500 pacjentów. Stwierdzono, że zastosowanie erlotynibu z GEM wydłuża nieznacznie OS (6,2 vs. 5,9 mies.), PFS (3,6 vs. 3,8 mies.) i odsetek jednorocznych przeżyć (23% vs. 17%; $p = 0,023$) w porównaniu z GEM z placebo, nie wpływając jednocześnie na pogorszenie jakości życia [74].

Zaobserwowano związek pomiędzy nasileniem wysypki skórnej będącej częstym objawem niepożądanym terapii erlotynibem a odpowiedzią na leczenie — mediana OS wśród pacjentów z II lub większym stopniem nasilenia wysypki wyniosła 10,5 mies. w stosunku do 5,3 mies. u pacjentów bez wysypki.

Postępem w leczeniu zaawansowanego PC w pierwszej linii okazał się schemat FOLFIRINOX (oksaliplatyna, irinotekan, FU, folinian wapnia). W badaniu III fazy (ACCORD 11/PRODIGE 4) wykazano większą skuteczność terapii skojarzonej (w porównaniu z GEM w monoterapii), której zastosowanie skutkowało zwiększeniem mediany OS, PFS oraz rocznych przeżyć (odpowiednio 11,1 vs. 6,4 mies.; 6,8 vs. 3,3 mies.; 48% vs. 21%) [75]. Pomimo obserwowanej znacznej toksyczności schematu FOLFIRINOX zastosowanie schematu nie wiązało się z niekorzystnym wpływem na jakość życia, której pogorszenie po 6 miesiącach zgłaszało 31% pacjentów leczonych FOLFIRINOX w porównaniu z 66% chorych leczonych GEM ($p < 0,001$). FOLFIRINOX stanowi zatem opcję terapeutyczną, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie sprawności (ECOG PS 0–1), bez istotnych chorób towarzyszących i hiperbilirubinemii.

W związku z istotną toksycznością schematu FOLFIRINOX podejmuje się próby jego modyfikacji, pole-

gające między innymi na ominięciu FU podawanego we wstrzyknięciu lub redukcji dawek pozostałych cytostatyków oraz zastosowaniu profilaktyki z wykorzystaniem czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). Wydaje się, że takie postępowanie zarówno w leczeniu paliatywnym, jak i neoadiuwantowym u pacjentów w dobrym stanie sprawności nie wpływa negatywnie na skuteczność terapii [76–79]. W badaniu przeprowadzonym przez Peddiego i wsp. [76] modyfikacja leczenia polegała najczęściej na zmniejszeniu dawki irinotekanu lub FU. Spośród 31 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie schematem FOLFIRINOX w pełnych dawkach, aż 64,5% przerwało terapię z powodu toksyczności lub wymagało redukcji dawek cytostatyków. W porównaniu z badaniem ACCORD terapię z G-CSF zastosowano u większej liczby chorych (77% vs. 43%), co skutkowało mniejszym odsetkiem neutropenii III i IV stopnia (20% vs. 46%), nie wpływając jednocześnie w sposób istotny na częstość występowania gorączki neutropeniczej (4,9% vs. 5,4%). Mimo zmniejszenia dawek cytostatyków w obydwu badaniach uzyskano podobne odsetki odpowiedzi i roczne przeżycia pacjentów. W innym badaniu oceniano skuteczność schematu FOLFIRINOX po eliminacji FU podawanego we wstrzyknięciu i zastosowaniu profilaktyki G-CSF [77]. U 60 pacjentów poddanych analizie stwierdzono zbliżony do uzyskanych w badaniu ACCORD odsetek odpowiedzi (30%) oraz PFS (8,5 mies.) przy jednoczesnej lepszej tolerancji leczenia. Obecnie trwa prospektywne badanie II fazy, w którym modyfikację schematu FOLFIRINOX zdefiniowano jako 25-procentową redukcję należnej dawki irinotekanu oraz wstrzyknięcia FU. Wstępna analiza danych wykazała, że obiektywne odpowiedzi (OR, *objective response*) stwierdzono u 29%, a zmodyfikowany schemat ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż obserwowany w badaniu ACCORD [78].

Stosunkowo niedawno przedstawiono wyniki wielośrodkowego badania III fazy z zastosowaniem GEM w połączeniu z paklitaksellem stabilizowanym albuminami (nab-paklitaksel) [80]. Wzięło w nim udział 861 pacjentów z rozsianym PC. Nab-paklitaksel w dawce 125 mg/m² w dublecie z GEM w dawce 1000 mg/m² podawane były w dniu 1., 8. i 15. każdego 4-tygodniowego cyklu leczenia. Monoterapię GEM (1000 mg/m²) stosowano co tydzień przez pierwsze 7 tygodni, a następnie po tygodniu przerwy w schemacie w dniu 1., 8. i 15., w 4-tygodniowym cyklu. Schemat dwulekowy okazał się lepszy od monoterapii GEM pod względem OS (mediana 8,5 vs. 6,7 mies.; $p < 0,0001$), PFS (5,5 vs. 3,7 mies.; $p < 0,0001$) i odsetka OR (23% vs. 7%); cechowała go jednak większa toksyczność. Nab-paklitaksel w połączeniu z GEM stanowi zatem nową opcję terapeutyczną w leczeniu pierwszej linii chorych na przerzutowego PC.

Drugi rzut leczenia

Niewiele jest wyników badań klinicznych oceniających skuteczność CTH w II rzucie leczenia, a większość z nich przeprowadzono na małych grupach pacjentów [81]. Dostępne dane wskazują, że uzasadnione może być zastosowanie schematu OFF (oksaliplatyna, FU, folinian wapnia), którego korzystny wpływ na czas przeżycia w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (BSC, *best supportive care*) wykazano w badaniu III fazy opublikowanym w 2011 roku. Przy akceptowalnej toksyczności leczenia systemowego wykazano zwiększenie mediany OS, która wyniosła 4,8 miesiąca w grupie pacjentów poddanych CTH w porównaniu z 2,3 miesiąca w ramieniu z BSC ($p = 0,008$) [82]. Wydaje się, że leczenie II rzutu z zastosowaniem schematu OFF stanowi opcję terapeutyczną przede wszystkim dla pacjentów w dobrym stanie sprawności nieleczonych uprzednio fluoropirymidynami. U chorych, którzy wyjściowo poddani byli terapii schematem FOLFIRINOX, w drugiej linii leczenia racjonalne jest (pomimo braku badań klinicznych) zastosowanie GEM.

Podsumowanie

Zabieg operacyjny pozostaje najważniejszą metodą leczenia PC. W terapii uzupełniającej standardem postępowania jest półroczna terapia GEM lub FU. W zaawansowanym stadium choroby preferowany lek to GEM, chociaż u wybranych pacjentów w bardzo dobrym stanie sprawności schemat FOLFIRINOX stanowi lepszy wybór. Nab-paklitaksel nie jest na razie szerzej dostępny w Polsce, ale wyniki jego skojarzenia z GEM są obiecujące. U pacjentów z LAPC w dobrym stanie sprawności ogólnej, u których nie doszło do progresji choroby w trakcie wstępnej 3-miesięcznej terapii GEM, można rozważyć CRTH. Zachęcające są również wyniki leczenia indukcyjnego z zastosowaniem schematu FOLFIRINOX. W związku z brakiem rzetelnych danych klinicznych terapii neoadiuwantowej nie można jednak obecnie uznać za postępowanie standardowe. W leczeniu II rzutu z uwagi na niewielką liczbę dostępnych wyników badań racjonalne wydaje się zastosowanie CTH opartej na FU u pacjentów leczonych uprzednio GEM oraz schematów z użyciem GEM u chorych poddanych wcześniejszej terapii z wykorzystaniem FU.

Niewątpliwie leczenie PC wciąż stanowi wyzwanie nie tylko dla onkologów klinicznych, ale także chirurgów i radioterapeutów. W związku z intensywnym rozwojem nowoczesnych terapii szczególny nacisk powinno się kłaść na poszukiwanie nowych, wiarygodnych czynników predykcyjnych umożliwiających identyfikację pacjentów odnoszących największą korzyść z zastosowanego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Kelly D.M., Benjamin I.S. Pancreatic carcinoma. *Ann. Oncol.* 1995; 6: 19–28.
2. Loos M., Kleeff J., Friess H., Büchler M.W. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1138: 169–180.
3. Alexakis N., Halloran C., Raraty M., Ghaneh P., Sutton R., Neoptolemos J.P. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* 2004; 91: 1410–1427.
4. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A., editors. *AJCC cancer staging manual 7th ed.* Springer, New York 2010; 241–249.
5. Yeo C.J., Abrams R.A., Grochow L.B. i wsp. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann. Surg.* 1997; 225: 621–636.
6. Kalsner M.H., Ellenberg S.S. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch. Surg.* 1985; 120: 899–903.
7. Gastrointestinal tumor study group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 59: 2006–2010.
8. Klinkenbijn J.H., Jeekel J., Sahmoud T. i wsp. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of pancreas and periampullary region: phase III trial of EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann. Surg.* 1999; 230: 776–782.
9. Smeenk H.G., van Eijck C.H., Hop W.C. i wsp. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: Long-term results of EORTC trial 40891. *Ann. Surg.* 2007; 246: 734–740.
10. Neoptolemos J.P., Dunn J.A., Stocken D.D. i wsp. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576–1585.
11. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H. i wsp. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1200–1210.
12. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Tudur S.C. i wsp. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid versus observation for pancreatic cancer: Composite data from ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br. J. Cancer* 2009; 100: 246–250.
13. Koshy M.C., Landry J.C., Cavanaugh S.X. i wsp. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61: 965–966.
14. 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.
15. Neuhaus P., Riess H., Post S. i wsp. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): abstrakt 4504.
16. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A. i wsp. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1473–1481.
17. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C. i wsp. European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073–1081.
18. Greenhalf W., Ghaneh P., Neoptolemos J.P. i wsp. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014; 106: djt347. doi: 10.1093/jnci/djt347.
19. Regine W.F., Winter K.A., Abrams R.A. i wsp. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1019–1026.
20. Regine W.F., Winter K.A., Abrams R. i wsp. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 1319–1326.
21. Farrell J.J., Elsaleh H., Garcia M. i wsp. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 136: 187–195.
22. Fukutomi A., Uesaka K., Boku N. i wsp. JASPAC 01: Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstrakt 4008.
23. Valle J.W., Palmer D., Jackson R. i wsp. Optimal Duration and Timing of Adjuvant Chemotherapy After Definitive Surgery for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Ongoing Lessons From the ESPAC-3 Study. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 504–512.
24. Gillen S., Schuster T., Meyer Zum Buschenfelde C., Friess H., Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010; 7: e1000267. doi:10.1371/journal.pmed.1000267.
25. Ueno H., Kosuge T., Matsuyama Y. i wsp. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br. J. Cancer* 2009; 101: 908–915.
26. Morganti A.G., Massacesi M., La Torre G. i wsp. A Systematic Review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 194–205.
27. Laurence J.M., Tran P.D., Morarij K., Eslick G.D., Lam V.W., Sandroussi C. A Systematic Review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J. Gastrointest. Surg.* 2011; 15: 2059–2069.
28. Heinrich S., Pestalozzi B., Lesurtel M. i wsp. Adjuvant gemcitabine versus NEoadjuvantgemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). *BMC Cancer* 2011; 11: 346.
29. Heinrich S., Pestalozzi B.C., Schafer M. i wsp. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2526–2531.
30. Hosein P.J., Macintyre J., Kawamura C. i wsp. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2012; 12: 199. doi: 10.1186/1471-2407-12-199.
31. Boone B.A., Steve J., Krasinskas A.M. i wsp. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J. Surg. Oncol.* 2013; 10: 236–241. doi: 10.1002/jso.23392.
32. Faris J.E., Blaszowsky L.S., McDermott S. i wsp. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. *Oncologist.* 2013; 18: 543–8. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0435.
33. Christians K.K., Tsai S., Mahmoud A. i wsp. Neoadjuvant FOLFIRINOX for Borderline Resectable Pancreas Cancer: A New Treatment Paradigm? *Oncologist.* 2014; 19: 266–274. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0273.
34. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology for Pancreatic Adenocarcinoma-v.1. 2011; <http://www.nccn.org>.
35. Riall T.S., Nealon W.H., Goodwin J.S. i wsp. Pancreatic cancer in the general population: improvements in survival over the last decade. *J. Gastrointest. Surg.* 2006; 10: 1212–1224.
36. Moertel C.G., Frytak S., Hahn R.G. i wsp. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981; 48: 1705–1710.
37. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J. Natl. Cancer Inst.* 1988; 80: 751–755.
38. Klaassen D.J., MacIntyre J.M., Catton G.E. i wsp. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil — an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 373–378.
39. Gastrointestinal Tumor Study Group Radiation therapy combined with Adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2563–2568.
40. Chauffert B., Mornex F., Bonnetain F. i wsp. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer: Definitive results of the 2000-01 FFCO/SFRO study. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1592–1599.
41. Philip P.A. Locally advanced pancreatic cancer: where should we go from here? *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4066–4068.
42. Loehrer P.J. 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.
43. Crane C.H., Abbruzzese J.L., Evans D.B. 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.
44. Li C.P., Chao Y., Chi K.H. i wsp. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 57: 98–104.
 45. Huguet F., André 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.
 46. Hammel P., Huguet F., van Laethem J.-L. i wsp. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstrakt 4003.
 47. 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.
 48. Louvet C., Labianca R., Hammel P. i wsp. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3509–3516.
 49. 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.
 50. Berlin J.D., Catalano P., Thomas J.P., Kugler J.W., Haller D.G., Benson A.B. 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3270–3275.
 51. Riess H., Helm A., Niedergethmann M. i wsp. A randomized, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): abstrakt 4009.
 52. Oettle H., Richards D., Ramanathan R.K. i wsp. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1639–1645.
 53. Rocha Lima C.M., Green M.R., Rotche R. i wsp. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3776–3783.
 54. Stathopoulos G.P., Syrigos K., Aravantinos G. i wsp. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 2006; 95: 587–592.
 55. Scheithauer W., Schüll B., Ulrich-Pur H. i wsp. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 97–104.
 56. Herrmann R., Bodoky G., Ruhstaller T. i wsp. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter. Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2212–2217.
 57. Cunningham D., Chau I., Stocken D.D. i wsp. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5513–5518.
 58. Bernhard J., Dietrich D., Scheithauer W. i wsp. Central European Cooperative Oncology Group. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial — SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3695–701.
 59. Philip P.A., Zalupski M.M., Vaitkevicius V.K. i wsp. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 569–577.
 60. Ueno H., Okusaka T., Ikeda M. i wsp. Phase II study of combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for patients with metastatic pancreatic cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2007; 37: 515–520.
 61. Colucci G., Giuliani F., Gebbia V. i wsp. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 94: 902–910.
 62. Colucci G., Labianca R., Di Costanzo F. i wsp. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1645–1651.
 63. Heinemann V., Quietzsch D., Gieseler F. i wsp. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3946–3952.
 64. Sultana A., Smith C.T., Cunningham D., Starling N., Neoptolemos J.P., Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2607–2615.
 65. Heinemann V., Boeck S., Hinke A., Labianca R., Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 82 doi: 10.1186/1471-2407-8-82.
 66. Banu E., Banu A., Fodor A. i wsp. Meta-analysis of randomised trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer. *Drugs Aging* 2007; 24: 865–879.
 67. Kindler H.L., Friberg G., Singh D.A. i wsp. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8033–8040.
 68. 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.
 69. 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.
 70. 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.
 71. Moss R.A., Moore D., Mulcahy M.F. i wsp. A Multi-institutional Phase 2 Study of Imatinib Mesylate and Gemcitabine for First-Line Treatment of Advanced Pancreatic Cancer. *Gastrointest. Cancer Res.* 2012; 5: 77–83.
 72. Kindler H.L., Wroblewski K., Wallace J.A. i wsp. Gemcitabine plus sorafenib in patients with advanced pancreatic cancer: a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *Invest. New Drugs* 2012; 30: 382–386.
 73. Gonçalves A., Gilibert 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.
 74. 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.
 75. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. i wsp. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1817–1825.
 76. Peddi P.F., Lubner S., McWilliams R. i wsp. Multi-institutional experience with FOLFIRINOX in pancreatic adenocarcinoma. *JOP* 2012; 13: 497–501. doi: 10.6092/1590-8577/913.
 77. Mahaseth H., Brucher E., Kauh J. i wsp. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2013; 42: 1311–1315. doi: 10.1097/MPA.0b013e31829e2006.
 78. James E.S., Yao X., Cong X. i wsp. Interim analysis of a phase II study of dose-modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) in locally advanced (LAPC) and metastatic pancreatic cancer (MPC). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (supl. 3): abstrakt 256.
 79. Blazer M.A., Sing-Ying Wu C., Goldberg R.M. 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 (supl. 3): abstrakt 275.
 80. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P. i wsp. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1691–1703.
 81. Almhanna K., Kim R. Second-line therapy for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: is there a standard? *Oncology (Williston Park)*. 2008; 22: 1176–1183; discussion 1190, 1192, 1196.
 82. Pelzer U., Schwane I., Stieler J. i wsp. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) 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.