

List do redakcji

Letter to Editor

Nowe spojrzenie na standardy leczenia raka trzustki

Wstęp

W ostatnim numerze czasopisma *Onkologia w Praktyce Klinicznej* Pan Profesor Marek Pawlicki w artykule wstępnym referował przypadek skutecznego radykalnego leczenia operacyjnego pacjentki z zaawansowanym rakiem trzustki, leczonym pierwotnie paliatywnie gemcytabiną. Rzeczywiście — nie sposób się nie zgodzić z Autorem, iż przykład taki należy do sytuacji kazuistycznych, a uzyskanie całkowitej odpowiedzi patologicznej po standardowym leczeniu w tej chorobie nie jest częste. Należy jednak wspomnieć, że w ostatnim roku przedstawiono wiele interesujących doniesień wskazujących nowe perspektywy w leczeniu raka trzustki. Być może w świetle tych doniesień należy choć przez chwilę się pochylić nad kwestią tego, czy nie odchodzimy od jednego standardu w terapii raka trzustki (gemcytabina w monoterapii w leczeniu uzupełniającym oraz leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej i choroby rozsianej) do konieczności personalizacji leczenia w zależności od sytuacji klinicznej.

Leczenie choroby miejscowo zaawansowanej

Rozpoczynając od problemu leczenia choroby miejscowo zaawansowanej, poruszonego przez Pana Prof. Pawlickiego, należy odnotować dwa bardzo interesujące doniesienia pochodzące z jednego ośrodka z Wiednia. Sahora i wsp. w badaniu II fazy z neoadjuwantową chemioterapią (2 kursy chemioterapii — gemcytabina 900 mg/m², docetaksel 35 mg/m², d. 1., 8., 15., co 21 dni) wykazali 28-procentowy odsetek resekcji R0 u chorych z nieresekcyjnym i granicznie resekcyjnym rakiem trzustki [1]. W drugim badaniu połączenie gemcytabiny (900 mg/m²) z oksaliplatiną (60 mg/m²) stosowane co 7 dni do 6–9 kursów skutkowało resekcjami R0 u 27% pacjentów [2]. Dodatkowo Stokes i wsp. wykazali korzystny wpływ radiochemioterapii z kapecytabiną w miejscowo zaawansowanym raku trzustki (46-procentowy odsetek resekcji) [3]. Natomiast Turrini i wsp. wskazują na relatywnie wysoki odsetek występowania odpowiedzi całkowitych (3/17) i choroby resztkowej (*minimal residual disease*; 5/17) po radiochemioterapii z docetaksem w podgrupie chorych poddanych ostatecznie leczeniu

operacyjnemu, co wiązało się z 41-procentowym odsetkiem przeżyć 5-letnich [4]. Opublikowano także wyniki badania, w którym zastosowano bardzo intensywne leczenie przedoperacyjne, czyli chemioterapię trójlekową — gemcytabiną, docetaksel i kapecytabiną, a następnie radiochemioterapię z modulacją intensywności wiązki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) z zastosowaniem kapecytabiny, prowadzące do 47-procentowej resekcji R0 w granicznie resekcyjnym miejscowo zaawansowanym raku trzustki [5].

Na koniec warto wspomnieć o jednym interesującym badaniu retrospektywnym. Na podstawie rejestru nowotworów z regionu Los Angeles oceniono kohortę 458 chorych leczonych operacyjnie z powodu raka trzustki, którzy otrzymywali leczenie systemowe [6]. U chorych, u których zastosowano terapię przedoperacyjną, odsetek zajęcia węzłów chłonnych był niższy w porównaniu z chorymi leczonymi pooperacyjną chemioterapią, ale co ważniejsze w tej grupie chorych przeżycie całkowite było znacznie dłuższe (34 vs. 19 miesięcy; $p = 0,003$). W analizie wieloczynnikowej leczenie przedoperacyjne wiązało się z poprawą przeżycia (iloraz ryzyka 0,57; 95% przedział ufności, 0,37–0,89; $p = 0,013$).

Leczenie uzupełniające

Dodatkowe niejasności pojawiły się także w kontekście leczenia uzupełniającego. O ile od lat wydawało się, iż nie ma wątpliwości co do leczenia uzupełniającego w raku trzustki (gemcytabina w monoterapii do 6 miesięcy po resekcji R0), to w ostatnim roku opublikowano dwa ważne badania. Neoptolemos i wsp. [7] w badaniu europejskim wykazali brak różnic w zakresie przeżycia całkowitego, czasu do nawrotu i jakości życia pomiędzy leczeniem z zastosowaniem 5-fluorouracylu z kwasem folinowym (program Mayo) i gemcytabiną w monoterapii, a jedyną różnicą był obserwowany profil i częstość toksyczności. Do podobnych wniosków prowadzi badanie porównujące chemioterapię z 5-fluorouracylem vs. gemcytabiną w leczeniu uzupełniającym w połączeniu z chemioradioterapią z 5-fluorouracylem stosowaną w obu grupach badania. Ostatecznie w badaniu obejmującym 451 pacjentów wykazano co najwyżej trend do większej skuteczności gemcytabiny w guzach wywodzących się z głowy trzustki [8].

Leczenie choroby przerzutowej

Dotychczas w leczeniu choroby przerzutowej trudno było mówić o większych alternatywach w terapii (tj. gemcytabina w monoterapii, ewentualnie z dodatkiem erlotynibu u chorych, u których pojawiła się wysypka). Badanie prezentowane na kongresie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2010 r. i opublikowane w maju 2011 r. w czasopiśmie *New England Journal of Medicine* [9] wskazuje na przewagę chemioterapii trójlekowej FOLFIRINOX (oksaliplatyna, irynotekan, 5-fluorouracyl) nad gemcytabiną (mediana przeżycia całkowitego 11,1 miesiąca vs. 6,8 miesiąca; HR = 0,57; 95% CI: 0,45–0,73; p < 0,001) i jest to pierwsze badanie od czasu klasycznego badania Moore’a z erlotynibem wykazujące zysk kliniczny w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii. Jednak ze względu na wysoką toksyczność program FOLFIRINOX może być zalecany co najwyżej w podgrupie chorych w dobrym stanie sprawności.

Reasumując, po latach stagnacji w zakresie leczenia raka trzustki ostatni rok przyniósł wiele nowych doniesień. W kontekście leczenia choroby zaawansowanej należy odnotować, iż kohorty prezentowanych badań prospektywnych nie są duże i w zasadzie we wszystkich badaniach brakuje grup kontrolnych. Jednak ostatecznie w świetle tych doniesień wydaje się, iż leczenie przedoperacyjne jest czymś więcej niż tylko opcją terapeutyczną. I nawet jeśli pominiemy problem definiowania „granicznej resekcyjności”, wiadomo, że chory z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki powinien być kandydatem do oceny wielodyscyplinarnej obejmującej nie tylko ocenę chirurga, ale także radioterapeuty i chemioterapeuty. Niestety, z cierpliwością pozostanie przyjąć, iż ostateczne rozstrzygnięcia na temat standardowego leczenia takich chorych mogą przynieść dopiero odpowiednie wielośrodkowe badania III fazy, których wyniki nie pojawiają się jednak wcześniej niż za kilka lat.

W odniesieniu do choroby przerzutowej oraz leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji wydaje się, iż algorytm postępowania jest znacznie prostszy. Odmienne profile toksyczności 5-fluorouracylu może u niektórych chorych stanowić o wyborze tego leku w terapii uzupełniającej zamiast gemcytabiny w monoterapii. W kontekście leczenia paliatywnego program trójlekowy przez wysoką toksyczność najpewniej nie odmieni standardów postępowania dla większości chorych, ale tworzy opcję terapeutyczną dla chorych bez istotnych chorób towarzyszących i w dobrym stopniu sprawności. Zdaniem autorów niniejszego komentarza dobre wyniki chemioterapii

FOLFIRINOX należy uznać za korzystny predyktor dla umieszczenia tych leków w kolejnych liniach leczenia (zwłaszcza oksaliplatyny) oraz sugestią co do zasadności rozważenia takiego leczenia w kontekście leczenia uzupełniającego czy przedoperacyjnego, ale oczywiście wyłącznie w ramach prospektywnych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

- Sahora K., Kuehrer I., Schindl M., Koelblinger C., Goetzing P., Gnant M. NeoGemTax: Gemcitabine and docetaxel as neoadjuvant treatment for locally advanced nonmetastasized pancreatic cancer. *World J. Surg.* 2011 Apr 27 w druku.
- Sahora K., Kuehrer I., Eisenhut A. i wsp. NeoGemOx: gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer. *Surgery* 2011; 149: 311–320.
- Stokes J.B., Nolan N.J., Stelow E.B. i wsp. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 619–627.
- Turrini O., Ychou M., Moureau-Zabotto L. i wsp. Neoadjuvant docetaxel-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreas: New neoadjuvant regimen was safe and provided an interesting pathologic response. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010; 36: 987–992. Epub 2010 Sep 9.
- Patel M., Hoffe S., Malafa M. i wsp. Neoadjuvant GTX Chemotherapy and IMRT-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer. *J. Surg. Oncol.* 2011 Apr 25. w druku.
- Artinyan A., Anaya D.A., McKenzie S., Ellenhorn J.D., Kim J. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2011; 117: 2044–2049.
- 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.
- 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.
- 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.

**Lucjan S. Wyrwicz^{1, 2}, Jacek Kryński¹,
Zbigniew I. Nowecki¹**

¹Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
²Samodzielna Pracownia Bioinformatyki i Biologii Systemowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Adres do korespondencji:

Prof. nadzw. dr hab. med. Lucjan S. Wyrwicz
Samodzielna Pracownia Bioinformatyki i Biologii Systemowej
Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 546 29 33
e-mail: lucjan@bioinfo.pl