

Rafał Czyżykowski, Anna Janiak, Magdalena Krakowska, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Paliatywne leczenie systemowe chorych na raka trzustki — czy refundacja nab-paklitakselu powinna zmienić dotychczasowy standard postępowania?

Palliative systemic treatment of patients with pancreatic cancer — should reimbursement of nab-paclitaxel change the current management paradigm?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Czyżykowski R, Janiak A, Krakowska M, Potemski P. Palliative systemic treatment of patients with pancreatic cancer — should reimbursement of nab-paclitaxel change the current management paradigm? *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 8–13. DOI: 10.5603/OCP.2017.0002.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Rafał Czyżykowski
 Klinika Chemioterapii Nowotworów,
 Katedra Onkologii,
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
 Centrum Onkologii i Traumatologii
 im. M. Kopernika w Łodzi
 e-mail: rafal.czyzykowski@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak trzustki jest nowotworem o złym rokowaniu. U większości pacjentów choroba jest rozpoznawana w stadium nieoperacyjnym, stąd jedynym możliwym do zastosowania leczeniem jest paliatywna chemioterapia. W wyselekcjonowanej klinicznie i biochemicznie populacji chorych dwa schematy chemioterapii wielolekowej — FOLFIRINOX oraz skojarzenie nab-paklitakselu z gemcytabiną — okazały się bardziej skuteczne od uznawanej wcześniej za standard gemcytabiny w monoterapii. Z uwagi na brak bezpośredniego porównania opcji dwu- lub trójlekowej oraz zbliżone pod względem rokowania populacje pacjentów w badaniach ACCORD 11 i MPACT podjęto próbę analizy pośredniej. Chemioterapia według schematu FOLFIRINOX wydaje się w większym stopniu wydłużać czas całkowitego przeżycia i — przede wszystkim — korzystnie wpływa na jakość życia chorego. W opinii autorów praktyczne możliwości zastosowania chemioterapii nab-paklitakselem z gemcytabiną są dość ograniczone. U chorych w gorszym stanie sprawności standardem postępowania powinna pozostać monoterapia gemcytabiną lub staranne leczenie objawowe.

Słowa kluczowe: FOLFIRINOX, nab-paklitaxel, rak trzustki

ABSTRACT

Pancreatic cancer is associated with poor prognosis. In the majority of patients the disease is diagnosed at an inoperable stage, so palliative chemotherapy is the only possible management. In a highly clinically and biochemically selected subpopulation two chemotherapy multi-drug schemes: FOLFIRINOX regimen and combination of nab-paclitaxel with gemcitabine, are more effective than gemcitabine alone, being the current standard of treatment. As there is a lack of direct comparison between doublet and triplet chemotherapies and the prognosis of patients enrolled to ACCORD 11 and MPACT clinical trials is similar, an attempt at indirect analysis was undertaken. It seems that chemotherapy with the use of FOLFIRINOX regimen prolongs overall survival significantly more and mainly has a beneficial impact on quality of life. In the authors' opinion, the possibilities of using chemotherapy containing nab-paclitaxel and gemcitabine are quite limited. In patients with worse performance status monotherapy with gemcitabine or best supportive care should remain a standard of management.

Key words: FOLFIRINOX, nab-paclitaxel, pancreatic cancer

Wstęp

Rak trzustki to nowotwór złośliwy, który w porównaniu z innymi — częściej rozpoznawanymi — chorobami nowotworowymi wiąże się z wyjątkowo złym rokowaniem. W Polsce diagnozę raka trzustki stawia się u około 3500 osób rocznie, co stanowi 2,2% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe. Liczbę zgonów szacuje się na około 4700 (5% zgonów z powodu chorób nowotworowych) [1].

Ze względu na długotrwanie bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg rozpoznanie gruczolakoraka trzustki jest ustalane późno. Leczenie systemowe cytostatykami jest zatem dla większości pacjentów jedyną możliwą opcją terapeutyczną wpływającą na rokowanie. Chemioterapia pooperacyjna jest wskazana u wszystkich chorych poddanych zabiegowi chirurgicznemu zarówno o charakterze radykalnym, jak i nieradykalnym mikroskopowo (R1). Postępowanie takie dotyczy jednak mniej niż 20% chorych z rozpoznaniem raka trzustki. U 30–40% pacjentów nowotwór jest rozpoznawany w stadium zaawansowania miejscowego, gdy zastosowanie leczenia operacyjnego nie jest możliwe. W części przypadków po leczeniu systemowym (rola radioterapii pozostaje tu niejasna) można ponownie ocenić resekcyjność guza, jednak pozostali chorzy są poddawani wyłącznie paliatywnej chemioterapii. U 40–50% pacjentów rak trzustki jest rozpoznawany w stadium rozsiewu i wówczas jedyną metodą postępowania jest leczenie systemowe.

W dalszej części artykułu omówiono paliatywne leczenie systemowe chorych na raka gruczolowego trzustki.

Chemioterapia paliatywna chorych na raka trzustki

W 1997 roku opublikowano wyniki badania porównującego skuteczność paliatywnej chemioterapii fluorouracylem i gemcytabiną, wskazujące na większą skuteczność drugiego z cytostatyków. Mediany czasu całkowitego przeżycia (mOS, *median overall survival*) wyniosły, odpowiednio, 4,4 oraz 5,6 miesiąca ($p = 0,0025$). Pomimo niewielkiego odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) (5,4%) chemioterapia gemcytabiną przyczyniła się do lepszej kontroli bólu u co czwartego chorego. Leczenie było dobrze tolerowane, obserwowano głównie toksyczność hematologiczną [2]. Przez kolejne kilkanaście lat monoterapia gemcytabiną pozostawała jedyną standardowo stosowaną opcją leczenia paliatywnego. Nadal jest wartościowym wyborem u chorych w gorszym stanie sprawności [ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 2], z umiarkowanie zwiększonym stężeniem bilirubiny ($> 1,5$ górnej granicy normy), z istotnymi chorobami towarzyszącymi lub w przypadku nieakceptowalnej toksyczności.

Dołączenie do gemcytabiny drugiego cytostatyku (np. cisplatyny, kapecytabiny), poza niewielkim zwiększeniem mediany czasu wolnego od progresji (mPFS, *median progression-free survival*) i ORR, nie wpływało na całkowite przeżycie chorych, a wiązało się z większą toksycznością [3, 4]. Retrospektywne analizy sugerują, że większą korzyść z chemioterapii zawierającej platynę odnoszą chorzy, u których rozpoznano mutacje w genach *BRCA1* lub *BRCA2* [5].

W latach 2007–2013 opublikowano wyniki trzech badań III fazy wskazujących na korzyść z zastosowania chemioterapii wielolekowej w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego raka trzustki w porównaniu z dotychczasowym standardem — gemcytabiną.

W pierwszym z badań, obejmującym 569 chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki, gemcytabinę skojarzono z erlotynibem. Zaobserwowano małą, ale istotną statystycznie różnicę w czasie całkowitego przeżycia na korzyść pacjentów otrzymujących erlotynib; mOS była większa o 2 tygodnie [6,24 vs. 5,91 miesiąca, hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,82; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,69–0,99; $p = 0,038$]; odnotowano także zwiększenie mPFS (3,75 vs. 3,55 miesiąca, HR 0,77; 95% CI: 0,64–0,92; $p = 0,004$). Z kolei odsetki obiektywnych odpowiedzi (8,6% vs. 8%) i kontroli choroby (57,5% vs. 49,2%; $p = 0,07$) były porównywalne. Leczenie skojarzone prowadziło do zwiększenia toksyczności, częściej obserwowano wysypkę, biegunkę, zakażenia i zapalenia jamy ustnej, przy czym nie miało to większego wpływu na jakość życia [6].

W drugim, przeprowadzonym we Francji, badaniu akademickim PRODIGE 4 oceniano skuteczność chemioterapii wielolekowej według schematu FOLFIRINOX u 342 pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki. Zaobserwowano zwiększenie mOS o ponad 4 miesiące (11,1 vs. 6,8 miesiąca) oraz zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 43% (HR 0,57; 95% CI: 0,45–0,73; $p < 0,001$). Korzystny efekt stwierdzono także w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji (mPFS: 6,4 vs. 3,3 miesiąca; HR 0,47; 95% CI: 0,37–0,59; $p < 0,001$) i ORR 32% vs. 9% ($p < 0,001$) [7].

W trzecim badaniu MPACT (*Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial*), obejmującym największą grupę 861 chorych, do gemcytabiny dołączono nab-paklitaksel (nanocząsteczkowy kompleks paklitakselu z albuminą). W porównaniu z monoterapią gemcytabiną odnotowano zwiększenie mOS o prawie 2 miesiące (mOS: 8,5 vs. 6,7 miesiąca) i zmniejszenie ryzyka zgonu o 28% (HR 0,72; 95% CI: 0,62–0,83; $p < 0,001$). Uzyskano także wydłużenie czasu wolnego od progresji (mPFS 5,5 vs. 3,7 miesiąca, HR: 0,69; 95% CI: 0,58–0,82; $p < 0,001$) i zwiększenie ORR (23% vs. 7%; $p < 0,001$) [8].

Tabela 1. Zalecenia postępowania opracowane przez autorów badania oraz ekspertów *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych chemioterapii FOLFIRINOX

Działanie niepożądane	Zalecenia autorów badania	Zalecenia ASCO
Neutropenia/gorączka neutropeniczna	↓ dawki irynotekanu (150 mg/m ²) oraz rezygnacja z iniekcji FU i kwasu folinowego, następnie ↓ dawki oksaliplatyny (65 mg/m ²)	Rezygnacja z iniekcji FU i wlewu kwasu folinowego + ewentualnie ↓ o 20% dawki oksaliplatyny i irynotekanu
Trombocytopenia	↓ dawki oksaliplatyny (60 mg/m ²), ↓ dawki FU (iniekcji i wlewu o 25%) następnie ↓ dawki irynotekanu (150 mg/m ²)	
Biegunka	↓ dawki irynotekanu (150 mg/m ²) i rezygnacja z iniekcji FU i kwasu folinowego	↓ dawki irynotekanu i FU
Zapalenie błon śluzowych/zespół „ręka–stopa”	↓ dawki FU (iniekcji i wlewu o 25%)	
Neuropatia	↓ dawki oksaliplatyny	↓ dawki oksaliplatyny
Hiperbilirubinemia	↓ dawki albo rezygnacja z irynotekanu i/lub ↓ dawki oksaliplatyny i/lub FU	
Nudności lub wymioty	↓ dawki irynotekanu (150 mg/m ²) lub ↓ dawki oksaliplatyny (60 mg/m ²), lub ↓ dawki FU (iniekcji i wlewu o 25%)	Rezygnacja z iniekcji FU i wlewu kwasu folinowego + ewentualnie ↓ o 20% dawki oksaliplatyny i irynotekanu
Profilaktyka pierwotna gorączki neutropenicznej	Niezalecana	Niezalecana
Profilaktyka wtórna gorączki neutropenicznej	Do rozważenia po epizodzie gorączki neutropenicznej lub w przypadku nawracającej neutropenii 3. lub 4. stopnia pomimo redukcji dawek	Niezalecana — modyfikacja dawek

FU — fluorouracyl

Schemat FOLFIRINOX

Chorzy włączani do badania rejestracyjnego

Do badania ACCORD 11 (PRODIGE 4) włączano chorych z nowotworem w IV stopniu zaawansowania, w wieku do 75 lat, w stanie sprawności 0–1 według klasyfikacji ECOG. Kryteria wykluczające udział w badaniu obejmowały stężenie bilirubiny większe niż 1,5-krotność maksymalnego prawidłowego stężenia (górną granicy normy) oraz stężenie kreatyniny równe lub większe niż 120 μmol/l (1,36 mg/dl).

Objawy niepożądane i jakość życia

Chemioterapia wielolekowa cechowała się większą toksycznością G3–G4 — częściej obserwowano m.in.: neutropenię (46% vs. 21%; $p < 0,001$), gorączkę neutropeniczną (5% vs. 1% ; $p = 0,03$), małopłytkowość (9% vs. 4%; $p = 0,04$), biegunkę (13 vs. 2%; $p < 0,001$), neuropatię czuciową (9 vs. 0%; $p < 0,001$).

Protokół badania nie dopuszczał rutynowej pierwotnej profilaktyki gorączki neutropenicznej przy zastosowaniu filgrastymu, z wyjątkiem pacjentów cechujących się obecnością innych istotnych czynników zwiększa-

jących ryzyko jej wystąpienia. Ponadto u chorych, u których w trakcie leczenia wielolekowego wystąpiła neutropenia co najmniej drugiego stopnia, zalecano — po zwiększeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości prawidłowych — kontynuację leczenia w zredukowanej dawce. Niemniej jednak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) zastosowano łącznie u 43% chorych leczonych schematem wielolekowym w porównaniu z 5% poddawanych terapii gemcytabiną. Pomimo większej toksyczności chemioterapia według schematu FOLFIRINOX korzystnie wpływała na jakość życia pacjentów, zmniejszając względne ryzyko jej pogorszenia o 63% (HR 0,47; 95% CI: 0,3–0,7; $p < 0,001$) — po 6 miesiącach do istotnego pogorszenia jakości życia doszło u 66% chorych otrzymujących gemcytabinę w porównaniu z 31% pacjentów leczonych schematem wielolekowym [7]. W tabeli 1 zawarto zalecenia autorów badania oraz ekspertów ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności chemioterapii według schematu FOLFIRINOX [7, 9]. Należy zauważyć, że nie jest wskazana pierwotna profilaktyka gorączki neutropenicznej, a w przypadku neutropenii należy w pierwszym rzędzie rozważyć modyfikację dawek cytostatyków.

Tabela 2. Zalecenia postępowania opracowane przez autorów badania oraz ekspertów *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* w przypadku wystąpienia działań niepożądanych chemioterapii nab-paklitakselem z gemcytabiną

Działanie niepożądane	Zalecenia autorów badania	Zalecenia ASCO
Toksyczność hematologiczna:		↓ o 20% dawki nab-paklitakselu i gemcytabiny
— w 1. dobie cyklu	Przerwa w leczeniu — 1 tydzień	
— w 8. dobie cyklu	Pominięcie lub ↓ dawki nab-paklitakselu i gemcytabiny o 20%	
— w 15. dobie cyklu	W zależności od wyników morfologii pominięcie dawki lub rozważenie kontynuacji leczenia (opcjonalnie z G-CSF)	
Gorączka neutropeniczna	↓ dawki nab-paklitakselu i gemcytabiny o 20%	Profilaktyka G-CSF zalecana
— nawracająca	↓ dawki nab-paklitakselu o 20% i gemcytabiny o 40%	
Neuropatia	Pominięcie, a następnie ↓ dawki nab-paklitakselu o 20%	↓ o 20% dawki nab-paklitakselu
Nudności lub wymioty	Kontynuacja w dawkach 100% do stopnia 3 włącznie; w stopniu 4. zaprzestanie leczenia	↓ o 20% dawki nab-paklitakselu i gemcytabiny
Inne 3. stopnia (z wyjątkiem nudności/wymiotów):		Zmiana schematu dawkowania, np. — dzień 1. i 15. co 28 dni
— w 1. dobie każdego cyklu	↓ dawki nab-paklitakselu i gemcytabiny o 20%	lub
— w kolejnych dobach cyklu	Pominięcie dawki nab-paklitakselu i/lub gemcytabiny, następnie ↓ dawki nab-paklitakselu i/lub gemcytabiny o 20%	— dzień 1. i 8. co 21 dni

G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik wzrostu kolonii granulocytów

Gemcytabina z nab-paklitakselem

Chorzy włączani do badania rejestracyjnego

Do badania MPACT, oceniającego skojarzenie gemcytabiny z nab-paklitakselem w porównaniu z monoterapią gemcytabiną, włączano chorych bez ograniczeń wiekowych (jednak pacjenci w wieku co najmniej 75 lat stanowili tylko 10% badanej populacji), w stanie sprawności co najmniej 70 według klasyfikacji Karnofsky'ego (KPS, *Karnofsky Performance Scale*) (jedynie u 7% spośród włączonych stan sprawności oceniono na 70). Kryterium biochemiczne dotyczące dopuszczalnego stężenia bilirubiny było bardziej rygorystyczne niż w badaniu ACCORD 11, ponieważ chorzy ze stężeniem bilirubiny większym niż prawidłowe nie brali udziału w badaniu. Wymagane było także stężenie kreatyny w granicach normy lub wyliczona wartość klirensu kreatyniny co najmniej 60 ml/min/1,73 m².

Objawy niepożądane i jakość życia

Korzyść kliniczna odniesiona ze schematu dwulekowego była okupiona większą toksycznością. Wśród działań nie-

pożądanych 3.–4. stopnia częściej stwierdzano: leukopenię (31% vs. 16%), neutropenię (38% vs. 27%), zmęczenie (17% vs. 7%), neuropatię obwodową (17% vs. 1%), posocznicę (5% vs. 2%) i zapalenie płuc (4% vs. 1%). Ryzyko gorączki neutropenicznej wyniosło, odpowiednio, 3% i 1%, a czynnik wzrostu granulocytów otrzymało 26% i 15% chorych.

W badaniu MPACT nie oceniano jakości życia chorych [8].

W tabeli 2 przedstawiono rekomendowane przez autorów badania oraz ekspertów ASCO modyfikacje schematu chemioterapii w przypadku wystąpienia toksyczności leczenia.

Co wybrać? FOLFIRINOX czy nab-paklitaksel z gemcytabiną?

Jedno z kryterium obowiązującego od niedawna w Polsce programu lekowego Ministerstwa Zdrowia wskazuje, że leczenie nab-paklitakselem z gemcytabiną może być stosowane wyłącznie u chorych, u których niemożliwe jest podanie chemioterapii FOLFIRINOX. Dlaczego taki zapis został umieszczony w tym programie i jakiej grupy chorych może on w praktyce dotyczyć?

Tabela 3. Pośrednie porównanie wyników leczenia uzyskanych u chorych przydzielonych do ramienia kontrolnego (monoterapia gemcytabiną) w badaniach ACCORD 11 [7] oraz MPACT [8]

Parametr	ACCORD 11	MPACT
mOS (miesiące)	6,8	6,7
mPFS (miesiące)	3,3	3,7
ORR (%)	9	7
6-miesięczne OS (%)	58	55
12-miesięczne OS (%)	21	22
18-miesięczne OS (%)	6	9

mOS (*median overall survival*) — mediana przeżycia całkowitego; mPFS (*median progression free survival*) — mediana przeżycia wolnego od progresji; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite

Nie przeprowadzono badania bezpośrednio porównującego wyniki leczenia opartego na schemacie FOLFIRINOX z terapią nab-paklitakselem i gemcytabiną, dlatego należy podjąć próbę pośredniego porównania ich wyników.

Badania ACCORD 11 i MPACT obejmowały dość podobne populacje, choć kryteria biochemiczne włączenia do badania z nab-paklitakselem były nieco bardziej restrykcyjne. W badaniu MPACT tylko u 8% chorych (nominalnie 65 osób; połowa z nich otrzymała tylko gemcytabinę) stan sprawności oceniono na 70 (63 osoby) lub 60 (2 osoby) według KPS, zatem pozostałe 92% pacjentów to chorzy 80–100 według KPS (co wg klasyfikacji ECOG odpowiada stopniowi 0–1). Wprawdzie przeprowadzono analizę przeżycia całkowitego w podgrupach w zależności od stanu sprawności (HR 0,61 dla KPS 70–80; HR 0,75 dla KPS 90–100), to jednak brak oddzielnej analizy uwzględniającej osobno chorych z KPS 70 [8]. Mediana wieku pacjentów uczestniczących w tych dwóch badaniach wyniosła, odpowiednio, 61 i 63 lata, a przedział wiekowy 25–76 oraz 27–88 lat. Argumentem świadczącym o tym, że do obydwu badań rejestracyjnych włączano chorych o podobnym rokowaniu są niemal identyczne wyniki uzyskane w grupach kontrolnych (tab. 3).

Podobny był także odsetek chorych, którzy otrzymali leczenie drugiej linii; w badaniu ACCORD 11 było to 48% chorych, a w badaniu MPACT — 40%. W obydwu badaniach częstość stosowania terapii drugiej linii właściwie nie miała związku z tym, czy stosowano terapię wielolekową, czy samą gemcytabiną (ACCORD: 47% i 50%; MPACT: 38 i 42%).

Przytoczone dane sugerują, że pośrednio lepsze nominalnie wyniki leczenia uzyskano u pacjentów leczonych według schematu FOLFIRINOX (tab. 4).

Należy bardzo wyraźnie podkreślić, że — mimo większej częstości występowania objawów niepożądanych —

Tabela 4. Pośrednie porównanie wyników leczenia uzyskanych u chorych przydzielonych do ramienia badanego w badaniach ACCORD 11 (FOLFIRINOX) [7] oraz MPACT (nab-paklitaksel z gemcytabiną) [8]

Parametr	ACCORD 11	MPACT
mOS (mies.)	11,1	8,5
mPFS (mies.)	6,4	5,5
ORR (%)	32	23
6-miesięczne OS (%)	76	67
12-miesięczne OS (%)	49	35
18-miesięczne OS (%)	19	16

mOS (*median overall survival*) — mediana przeżycia całkowitego; mPFS (*median progression free survival*) — mediana przeżycia wolnego od progresji; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite

Tabela 5. Pośrednie porównanie wyników toksyczności leczenia uzyskanych u chorych przydzielonych do ramienia badanego w badaniach ACCORD 11 (FOLFIRINOX) [7] oraz MPACT (nab-paklitaksel z gemcytabiną) [8]

Działania niepożądane 3. i 4. stopień	ACCORD 11 (%)	MPACT (%)
Neutropenia	46	38
Gorączka neutropeniczna	5	3
Małopłytkowość	9	13
Biegunka	13	6
Neuropatia czuciowa	9	17
Zmęczenie	24	17

chemioterapią według schematu FOLFIRINOX wpłynęła korzystnie na jakość życia chorych [7]. W badaniu MPACT nie oceniano jakości życia, co nie upoważnia do zakładania z całą pewnością, że leczenie skojarzone jej nie pogarsza. Pośrednie porównanie toksyczności schematów chemioterapii przedstawiono w tabeli 5.

Należy też wspomnieć, że według wielu agencji (np. NICE, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) efektywność kosztowa schematu FOLFIRINOX jest wyższa niż skojarzenia nab-paklitakselu z gemcytabiną.

Którzy pacjenci mają przeciwwskazania do chemioterapii FOLFIRINOX, a mogą być leczeni nab-paklitakselem z gemcytabiną?

Naturalnymi kandydatami do chemioterapii nab-paklitakselem z gemcytabiną mogliby się wydawać chorzy w stopniu sprawności ogólnej 70 według KPS. Odpowiada

to tylko części chorych, których stan w skali ECOG jest określany jako 2. Należy jednak pamiętać, że w badaniu MPACT takich pacjentów było mniej niż 10%. Nie wiadomo, czy w tej grupie chemioterapia dwulekowa była skuteczniejsza niż monoterapia gemcytabiną, a także czy toksyczność leczenia nie była większa niż u chorych w lepszym stanie sprawności.

Ponadto, takimi kandydatami mogą być pacjenci z względnymi przeciwwskazaniami do podania oksaliplatin, irynotekanu czy wlewów fluorouracylu. Najbardziej oczywistym przykładem mogą być osoby z przewlekłą biegunką lub aktywną, chociaż niezbyt nasiloną, chorobą wieńcową. Obecność cech łagodnego uszkodzenia wątroby także mogłaby być uznana za wskazanie do zmniejszenia dawki lub nawet przeciwwskazanie do podawania irynotekanu, ale nie ma to — ze względu na kryteria włączenia do programu lekowego Ministerstwa Zdrowia — praktycznego znaczenia.

Trudno natomiast za kandydatów do chemioterapii nab-paklitakselem z gemcytabiną uznać osoby w wieku podeszłym, tj. starsze niż 75 lat. W tej grupie wiekowej nie ma wiarygodnych danych dotyczących skuteczności chemioterapii dwu- lub wielolekowej.

Podsumowanie

Paliatywna chemioterapia chorych na raka trzustki wpływa istotnie na wydłużenie przeżycia całkowitego. Przez wiele lat standardem postępowania była monoterapia fluorouracylem, a od 1997 roku — chemioterapia gemcytabiną, co umożliwiło uzyskanie mOS sięgającej nieco ponad 6 miesięcy. W ciągu ostatnich 6 lat do listy aktywnych opcji terapeutycznych dołączono kolejne cytostatyki, które w postaci schematów wielolekowych wpłynęły na poprawę rokowania chorych. Zarówno schemat FOLFIRINOX, jak i skojarzenie gemcytabiny z nab-paklitakselem porównano w badaniach klinicznych III fazy z monoterapią gemcytabiną. Ze względu na większą toksyczność terapii wielolekowej oba schematy oceniano w ograniczonej populacji pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej, nieobciążonych istotnymi chorobami współistniejącymi, bez istotnej hiperbilirubinemii. Choć nie dokonano bezpośredniego porównania skuteczności schematu FOLFIRINOX ze skojarzeniem nab-paklitakselu z gemcytabiną, to porównanie pośrednie — częściowo usprawiedliwione z uwagi na podobieństwo populacji chorych w obydwu badaniach — sugeruje większą korzyść z wykorzystania schematu trójlekowego, wyrażoną większą medianą przeżycia całkowitego, większym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi oraz przeżyć 6- i 12-miesięcznych. Co więcej, chemioterapia według schematu FOLFIRINOX wpłynęła istotnie na poprawę jakości życia chorych na przerzutowego raka trzustki. W badaniu z nab-paklitakselem nie oceniano parametrów

jakości życia. Podsumowując przedstawione wyniki, dość trudno jest określić miejsce chemioterapii skojarzonej gemcytabiną z nab-paklitakselem w leczeniu chorych na przerzutowego raka trzustki. Takie leczenie mogłoby być uzasadnione u chorych ściśle spełniających definicję stanu sprawności według Karnofsky'ego 70, chociaż nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii dwulekowej wyłącznie w tej grupie, a dla większości chorych w stanie sprawności ECOG 2 bezpieczniejszym wyborem będzie jednak monoterapia gemcytabiną.

U pacjentów klinicznie i biochemicznie kwalifikujących się do leczenia systemowego opartego na chemioterapii wielolekowej lepszą opcją wydaje się schemat FOLFIRINOX, chyba że obecne są przeciwwskazania do terapii oksaliplatiną, irynotekaniem lub fluorouracylem. Biorąc to pod uwagę, zaskakujące i trudne do zaakceptowania ze względów etycznych są także projekty badań klinicznych u chorych bez przeciwwskazań do chemioterapii FOLFIRINOX wykorzystujące w grupie kontrolnej skojarzenie nab-paklitakselu z gemcytabiną.

Na koniec należy ponownie podkreślić, że u chorych na raka trzustki bardzo istotnym czynnikiem, który często decyduje o wynikach terapii wielolekowej, jest umiejętność postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności stosowanego leczenia — cenną wskazówką mogą tu być zalecenia z protokołów obu badań, a zwłaszcza opracowane po publikacji wyników badań rejestracyjnych i analizie innych doniesień sugestie ekspertów ASCO.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2015.
2. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997; 15(6): 2403–2413, doi: [10.1200/JCO.1997.15.6.2403](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403), indexed in Pubmed: [9196156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9196156/).
3. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(33): 5513–5518, doi: [10.1200/JCO.2009.24.2446](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2446), indexed in Pubmed: [19858379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858379/).
4. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(24): 3946–3952, doi: [10.1200/JCO.2005.05.1490](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1490), indexed in Pubmed: [16921047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921047/).
5. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014; 111(6): 1132–1138, doi: [10.1038/bjc.2014.418](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.418), indexed in Pubmed: [25072261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25072261/).
6. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 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(15): 1960–1966, doi: [10.1200/JCO.2006.07.9525](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525), indexed in Pubmed: [17452677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452677/).
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817–1825, doi: [10.1056/NEJMoa1011923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923), indexed in Pubmed: [21561347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561347/).
8. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013; 369(18): 1691–1703, doi: [10.1056/NEJMoa1304369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369), indexed in Pubmed: [24131140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24131140/).
9. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 2784–2796.