

Ewa Klank-Sokołowska¹, Mariola Kucharewicz¹, Marek Z. Wojtukiewicz^{1,2}

¹Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej im. Dr Ewy Pileckiej, Białostockie Centrum Onkologii

²Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Nanoliposomalny irynotekan — nowe perspektywy leczenia chorych na uogólnionego raka trzustki

Nanoliposomal irinotecan — new perspectives for the treatment of patients with generalized pancreatic cancer

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz

Klinika Onkologii UMB

ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok

Tel.: 85 664 67 34

e-mail: mzwojtukiewicz@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak trzustki jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Pięć lat przeżywa mniej niż 10% wszystkich chorych. W momencie rozpoznania tego nowotworu zaledwie u 10–20% chorych możliwe jest pierwotne leczenie chirurgiczne, które jako jedyne daje szansę wyleczenia. Ze względu na znaczący odsetek nawrotów (sięgający 80%) po pierwotnym zabiegu operacyjnym pewną rolę odgrywa skuteczne leczenie uzupełniające. Leczenie przedoperacyjne nie jest standardowym postępowaniem u chorych na raka trzustki, jednak w przypadku nowotworów o granicznej resekcyjności może poprawić wyniki terapii. Chorzy z rozpoznaniem uogólnionego raka trzustki charakteryzują się najbardziej niepomyślnym rokowaniem. Główną metodą leczenia tej grupy chorych pozostaje terapia systemowa, przede wszystkim chemioterapia. Dotychczasowe wyniki leczenia chorych na uogólnionego raka trzustki pozostają niezadowolające, w związku z tym istnieje pilna potrzeba opracowania nowych metod postępowania. Taką szansę stwarza nanoliposomalny irynotekan — pierwszy i jedyne lek zarejestrowany dla dorosłych chorych na uogólnionego raka trzustki, wykazujących progresję choroby po chemioterapii z użyciem gemcytabiny. Skuteczność nanoliposomalnego irynotekanu potwierdzono w zakresie istotnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu do progresji choroby (PFS), odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) przy utrzymaniu dotychczasowej jakości życia (QoL) tych chorych.

Słowa kluczowe: rak trzustki, leczenie operacyjne, leczenie systemowe, chemioterapia, nanoliposomalny irynotekan

ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of the worst prognosis cancers. Five-year survival is below 10% of all patients. Only 10–20% of patients have the possibility of primary surgical treatment, giving a chance of cure. Due to the significant percentage of recurrences after primary surgery (up to 80%), adjuvant treatment is of some importance. Pre-operative chemotherapy is not a standard procedure in patients with pancreas cancer, however, in the case of borderline cancers, it can improve the results of treatment. Patients with diagnosed disseminated pancreatic cancer are characterized by the most unfavorable prognosis. The main method of treatment for this group is systemic therapy, mainly chemotherapy. There is a need to develop new treatments, the current results are not satisfactory. The chance is nanoliposomal irinotecan — the first and only drug registered for adult patients with generalized pancreatic cancer who have progressed after chemotherapy with gemcitabine. The efficacy of nanoliposomal irinotecan has been confirmed in terms of the prolonged overall survival (OS), time to progression (PFS), the rate of objective responses to treatment (ORR) while maintaining the quality of life (QoL) of these patients.

Key words: pancreatic cancer, surgical treatment, systemic treatment, chemotherapy, nanoliposomal irinotecan

Wstęp

Rak trzustki jest nowotworem o wyjątkowo złym rokowaniu. Cechuje go duża heterogenność zarówno morfologiczna, jak i genetyczna. Wczesne objawy nie są charakterystyczne, co powoduje, że nowotwór ten jest wykrywany zwykle przypadkowo. Ze względu na szybki wzrost miejscowy, naciekanie sąsiednich tkanek oraz rozprzestrzenianie się do narządów odległych w momencie rozpoznania jedynie u 10–20% pacjentów możliwe jest pierwotne leczenie chirurgiczne stwarzające możliwość wyleczenia. Główną przyczyną niepowodzeń leczenia raka trzustki pozostają przerzuty w odległych narządach. Mimo poszukiwania coraz to nowych i skuteczniejszych terapii wyniki leczenia chorych na raka trzustki pozostają niezadowolające. W IV stopniu zaawansowania choroby szansę na 5-letnie przeżycie ma zaledwie 1–3% spośród nich.

Epidemiologia

Rak trzustki w Polsce stanowi około 3% wszystkich nowotworów. W porównaniu z innymi krajami Europy zachorowalność w naszym kraju jest nieco niższa, ale obserwuje się stały jej wzrost. Rocznie rozpoznaje się ten nowotwór u około 3400 osób, spośród których u około 2900 znajduje się on pierwotnie w fazie uogólnienia. Badanie epidemiologiczne z 2014 roku wykazało, że rak trzustki był w Europie czwartą w kolejności przyczyną zgonów na nowotwory u mężczyzn (po raku płuca, jelita grubego i prostaty). Podobnie u kobiet rak trzustki zajmuje czwartą pozycję pod względem częstości zgonów z przyczyn onkologicznych (po raku piersi, jelita grubego i płuca). Najwyższe ryzyko zachorowania obserwuje się w krajach uprzemysłowionych (kraje Europy Środkowej i Północnej, Stany Zjednoczone, Australia), najniższe zagrożenie odnotowuje się zaś w krajach afrykańskich, Indiach, Iranie i Iraku [1–5].

Ryzyko zachorowania na nowotwory trzustki wzrasta wraz z wiekiem, przy czym zdecydowana większość z nich jest rozpoznawana u osób po 50. rż. (około 92% zachorowań u mężczyzn i 95% u kobiet). Obserwuje się zależne od płci różnicowanie w zakresie zapadalności w różnych regionach geograficznych. Uwzględniając dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w Polsce w 2016 roku współczynnik zachorowalności na raka trzustki wynosił 9,11 na 10^5 wśród mężczyzn i 6,55 na 10^5 u kobiet.

Dostępne dane wskazują, że na świecie w 2012 roku współczynnik ten wynosił 4,9 na 10^5 u mężczyzn i 3,6 na 10^5 wśród kobiet. Największą zachorowalność wśród mężczyzn obserwowano w Armenii (11,9), Czechach (11,8), na Słowacji, na Węgrzech (11,5), w Japonii i na Litwie (10,6) wobec najniższych wartości w Gwinei (0,4) i Pakistanie (0,5). Częstość występowania raka trzustki

u kobiet jest wyższa w krajach uprzemysłowionych. Najniższe ryzyko rozwoju tego nowotworu obserwuje się w Polinezji i Afryce Środkowej (1,0), znacznie wyższe występuje zaś na Węgrzech (5,9), w Danii (5,9), Finlandii (6,2) i Armenii (6,1).

Etiologia

Do czynników warunkujących zwiększone ryzyko rozwoju raka trzustki zalicza się przewlekłe zapalenie trzustki, cukrzycę typu 2, czynniki dietetyczne (tłuszcze zwierzęce, alkohol), palenie tytoniu (odpowiada za 25% przypadków raka trzustki), otyłość [BMI (*body mass index*) > 30 kg/m² wiąże się ze śmiertelnością wyższą o 20–40%] oraz działanie niektórych związków chemicznych. Poza czynnikami środowiskowymi w etiopatogenezie rozwoju raka trzustki ważną rolę odgrywają także genetyczne czynniki ryzyka. Rodzinne występowanie tego nowotworu, określane jako wystąpienie choroby u co najmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia, odpowiada jedynie za 5–10% wszystkich zachorowań. Najczęstszymi wrodzonymi zespołami genetycznymi są: dziedziczne zapalenie trzustki, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (HNPCC, *hereditary non-polyposis colorectal cancer* — zespół Lyncha), zespół Peutza–Jeghersa, dziedziczny rak piersi i jajnika, zespół rodzinnego występowania znamion atypowych i czerniaka (FAMMM, *familial atypical multiple mole melanoma syndrome*) lub zespół Li-Fraumeni. Zdecydowana większość raków trzustki (powyżej 80%) wiąże się z mutacjami występującymi sporadycznie. Poniżej 10% zachorowań ma związek z obecnością dziedzicznych mutacji germinalnych (np. *BRC1/2, p16, ATM, STK11, PRESS1/PRESS2, SPINK1*) oraz mutacji w genach odpowiadających za naprawę DNA (MMR, *mis-match repair*). Nieprawidłowości genetyczne w raku przewodowym trzustki dotyczą także genu *KRAS*, który odpowiada za regulację sygnałów przekazywanych z receptorów czynnika wzrostu, w tym receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Zaburzenia w obrębie szlaku sygnałowego EGFR-*KRAS* stanowiły podstawę teoretyczną do zastosowania inhibitora kinaz tyrozynowych EGFR — erlotynibu — w leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki [6].

Objawy

Wczesne objawy raka trzustki nie są charakterystyczne, co powoduje, że jest on wykrywany zwykle przypadkowo. U części chorych rozpoznanie to jest ustalane po epizodzie ostrego zapalenia trzustki. Późniejsze objawy, takie jak: dyskomfort w jamie brzusznej, brak łaknienia, wzdęcia, utrata masy ciała, biegunka, nudności, wyczuwalny przez powłoki guz lub powiększo-

ny, zastoinowy, niebolesny pęcherzyk żółciowy (objaw Courvoisiera), nasuwają podejrzenie obecności procesu nowotworowego, podczas gdy żółtaczkę mechaniczną, świąd skóry, ból w nadbrzuszu lub ból pleców, wymioty zazwyczaj świadczą o znacznym zaawansowaniu choroby. Rak trzustki predysponuje do rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ryzyko zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej jest znacznie wyższe u chorych na gruczolakoraka trzustki niż u osób zdrowych. Wśród objawów towarzyszących, określanych jako paraneoplastyczne, należy wymienić wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych (objaw Trousseau), hiperkalcemię lub hipoglikemię.

Raki trzustki mogą się rozwijać zarówno w zewnątrzwydzielniczej, jak i wewnątrzwydzielniczej części miąższu, jednak około 95% wywodzi się z nabłonka przewodowego związanego z funkcją zewnątrzwydzielniczą trzustki (tylko 2% stanowią guzy łagodne). Najczęstszym rakiem trzustki jest gruczolakorak wywodzący się z komórek przewodowych, który zazwyczaj zlokalizowany jest w głowie (70%), rzadziej w trzonie (20%) lub ogonie (10%) [7].

Diagnostyka

Standardem diagnostyki obrazowej jest tomografia komputerowa (TK) wykonywana według protokołu trzustkowego, która pozwala określić stopień zaawansowania nowotworu w skali TNM (*tumor, node, metastasis*) oraz kryteria resekcyjności z uwzględnieniem naciekania naczyń krwionośnych. Badanie rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) z kontrastem w sekwencji dynamicznej z cholangiopankreatografią (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) umożliwia nieinwazyjne obrazowanie dróg żółciowych i uwidocznienie zmian torbielowatych trzustki. Ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasonography*) jest powszechnie wykorzystywana w diagnostyce, pozwala na wykrycie i różnicowanie zmian w obrębie brodawki Vatera i małych zmian w trzustce oraz ułatwia wykonanie biopsji. Wykonanie endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) może zapewnić drenaż żółci poprzez wykonanie protezowania dróg żółciowych [8]. Podczas kwalifikowania chorych do leczenia należy oznaczyć stężenie markera CA 19-9. Podwyższone stężenie CA 19-9 występuje u około 80% chorych na raka trzustki, ale jest stwierdzane także w nienowotworowych chorobach wątroby, trzustki i dróg żółciowych. Stężenie CA 19-9 ma związek ze stężeniem bilirubiny, dlatego cholestaza może powodować wyniki nieprawdźliwie dodatnie. Ocena stężenia CA 19-9 nie jest przydatna w pierwotnej diagnostyce raka trzustki, ale ma istotną wartość prognostyczną. Marker ten może być również uwzględniony w ocenie zaawansowania choroby

i pomocny w podjęciu decyzji terapeutycznych. Przedoperacyjne wysokie stężenie CA 19-9 (≥ 500 j.m./ml) wskazuje na gorsze rokowanie chorych po resekcji.

Leczenie

Określenie zaawansowania choroby i zastosowanie odpowiedniego leczenia zależy od ustalenia kategorii zaawansowania, takich jak:

- guz resekcyjny;
- guz o granicznej resekcyjności;
- choroba miejscowo zaawansowana;
- choroba uogólniona.

Jedyną szansą na wyleczenie chorych na raka trzustki nadal jest resekcja przeprowadzona w granicach zdrowych tkanek (R0). Metodę z wyboru stanowi pankreatoduodenektomia sposobem Whipple'a lub z zaoszczędzeniem odźwiernika sposobem Traverso z regionalną limfadenektomią. Objawami nieresekcyjności lub ryzyka niedoszczętej resekcji (R1 lub R2) są nacieknia trzewnego, tętnicy wątrobowej lub kręzkowej górnej i zajęcie powyżej 180° obwodu naczynia. Pięcioletnie przeżycie chorych w przypadku wykonania resekcji R0 wynosi około 15–20%, przy medianie przeżycia 20–24 miesięcy. Przeprowadzenie resekcji R1 lub R2 wiąże się z przeżyciem nieprzekraczającym 12 miesięcy i nie odbiega znacząco od rokowania chorych z miejscowo zaawansowanym procesem nowotworowym [7–9].

Wyniki licznych badań wskazują na wpływ chemioterapii uzupełniającej (adiuwantowej) na wydłużenie czasu przeżycia, podczas gdy wartość chemioradioterapii pooperacyjnej budzi wiele kontrowersji [10–12]. W badaniu CONKO-001 wykazano korzyść ze stosowania półrocznego leczenia gemcytabiną w porównaniu z wyłączonej obserwacją po makroskopowo radykalnej resekcji — uzyskano wydłużenie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) (22,8 miesiąca wobec 20,2 miesiąca) i czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) z 6,7 do 13,4 miesiąca. Odsetek przeżyć 5-letnich był 2-krotnie większy w ramieniu z gemcytabiną (20,7%) w odniesieniu do grupy chorych pozostawionych w obserwacji (10,4%) [13, 14]. W innym badaniu, ESPAC-3, porównano skuteczność 6-miesięcznego leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem fluorouracylu (FU) i folinianu wapniowego oraz terapii gemcytabiną. Nie wykazano przewagi gemcytabiny nad FU w zakresie OS i PFS, lecz tolerancja gemcytabiny była lepsza. W kolejnym badaniu, ESPAC-4, porównano wartość gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z kapecytabiną lub w monoterapii podczas leczenia uzupełniającego prowadzonego przez 6 miesięcy [15]. W leczeniu skojarzonym uzyskano wydłużenie mediany OS o 2,5 miesiąca (28 wobec 25,5 miesiąca). Leczenie skojarzone wiązało się z większym ryzykiem powikłań (głównie biegunka,

neutropenia i objawy zespołu „ręka–stopa”). Ze względu na toksyczność chemioterapia 2-lekowa z zastosowaniem gemcytabiny i kapecytabiny w chwili obecnej nie jest standardowym postępowaniem w leczeniu uzupełniającym. W 2018 roku na kongresie *American Society of Clinical Oncology* przedstawiono dane świadczące o skuteczności chemioterapii uzupełniającej według schematu mFOLFIRINOX [17, 18]. W badaniu klinicznym III fazy PRODIGE-24/ACCORD24 porównano chemioterapię uzupełniającą zmodyfikowanym protokołem FOLFIRINOX z dotychczasowym standardem leczenia, tj. monoterapią gemcytabiną, oba schematy podawane były przez 6 miesięcy. Modyfikacja klasycznego schematu FOLFIRINOX polegała na rezygnacji z bolusa 5-fluorouracylu oraz zmniejszeniu dawki irynotekanu do 150 mg/m^2 z powodu toksyczności (biegunki). Do badania włączano chorych w stanie sprawności ECOG 0–1 w ciągu 3–12 tygodni od radykalnego leczenia operacyjnego raka trzustki (resekcja R0 lub R1), bez przerzutów odległych, u których stężenie markera CA 19-9 musiało być poniżej 180 j./ml . Z badania wyłączono chorych z niekontrolowanymi biegunkami, które utrzymywały się od zabiegu operacyjnego. Mediana obserwacji wynosiła 33,6 miesiąca. W badaniu wykazano korzyść z półrocznego stosowania schematu mFOLFIRINOX w porównaniu z chemioterapią gemcytabiną, uzyskano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*): 21,6 miesiąca wobec 12,8 miesiąca. Odsetek chorych bez nawrotu choroby po 3 latach wyniósł 39,7% w grupie mFOLFIRINOX oraz 21,4% w grupie otrzymującej gemcytabinę. Uzyskane wyniki były jednorodne we wszystkich analizowanych podgrupach z wyjątkiem grupy chorych w wieku powyżej 70 lat, w której różnica na korzyść schematu mFOLFIRINOX nie osiągnęła istotności statystycznej. Mediana OS wyniosła 54,4 miesiąca w ramieniu mFOLFIRINOX oraz 35 miesięcy w ramieniu z gemcytabiną. Przedstawione wyniki badania stanowią znaczący postęp w leczeniu radykalnym chorych na raka trzustki, a schemat mFOLFIRINOX należy uznać za podstawowy schemat chemioterapii w leczeniu uzupełniającym chorych w bardzo dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1), w wieku poniżej 70 lat. Zastosowanie schematu mFOLFIRINOX wiązało się z większym odsetkiem działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. Mimo przeprowadzonych licznych badań oceniających skuteczność chemioradioterapii w leczeniu uzupełniającym po radykalnym leczeniu raka gruczołowego jej rola pozostaje niejednoznaczna [12]. Wytyczne ESMO (*European Society for Medical Oncology*) z 2015 roku nie zalecają jej stosowania, natomiast zalecenia NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) wskazują na radiochemioterapię jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu uzupełniającym. Choć tylko jedno badanie — ESPAC-1 — wskazuje na jej niekorzystny wpływ na przeżycie, to z drugiej strony żadne badanie nie dowodzi przewagi radiochemioterapii nad samodzielną

chemioterapią [10, 16]. Wyniki badań grup GITSG (*Gastrointestinal Tumor Study Group*) oraz RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) uzasadniają stosowanie radiochemioterapii w Ameryce Północnej. Leczenie skojarzone wiąże się z większym ryzykiem toksyczności i konieczne jest ostrożne kwalifikowanie do niego chorych, z uwzględnieniem stanu sprawności według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oraz chorób towarzyszących. Trudno ustalić ostateczną rolę uzupełniającej radiochemioterapii, ponieważ dotychczas prowadzone badania obejmowały niewielkie grupy chorych lub były obciążone innymi nieprawidłowościami metodologicznymi. Być może nowe badania przyniosą ostateczną odpowiedź na pytanie o wartość dołączenia radioterapii do chemioterapii uzupełniającej.

W 2006 roku NCCN wprowadziło określenie tzw. granicznej resekcyjności raków trzustki (BRPC, *borderline resectable pancreatic cancer*). Guzy o granicznej resekcyjności mogą zostać wycięte pod warunkiem uzyskania dobrej odpowiedzi na wstępne leczenie (chemioterapia, chemioradioterapia lub skojarzenie obu wymienionych metod). Leczenie przedoperacyjne nie jest standardowym postępowaniem, jednak w przypadku nowotworów o granicznej resekcyjności może poprawić wyniki terapii [19–21]. W praktyce klinicznej można rozważać wstępną chemioterapię według schematu FOLFIRINOX. Jeżeli resekcja guza jest nadal niemożliwa, do rozważenia pozostaje chemioradioterapia.

Leczenie chorych na uogólnionego raka trzustki

Pierwsza linia leczenia

Podstawową metodą leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub uogólnionego raka trzustki jest chemioterapia. Przez wiele lat głównym lekiem był fluorouracyl (FU). W ciągu ostatnich dwudziestu lat dokonał się znaczący postęp w zakresie systemowego leczenia chorych na raka trzustki. W 1997 roku opublikowano wyniki badania Burrisa i wsp. [22], w którym potwierdzono wyższą skuteczność gemcytabiny niż FU stosowanego co tydzień. Badanie to wykazało niewielkie wydłużenie OS (różnica 1,24 miesiąca) w grupie chorych leczonych gemcytabiną w porównaniu z chorymi otrzymującymi FU (OS — odpowiednio — 5,6 miesiąca wobec 4,4 miesiąca) i wzrost odsetka chorych odnoszących korzyść kliniczną (23,8% wobec 4,8%). Monoterapia gemcytabiną została uznana za standard chemioterapii paliatywnej. W następnych latach przeprowadzono wiele badań, w których łączono ją z innymi lekami (np. oksaliplatyną, FU, kapecytabiną, cisplatyną, irynotekaniem) [23–28]. Porównywano w nich skuteczność chemioterapii 2-lekowej z monoterapią gemcytabiną. Jedynie w przypadku leczenia skojarzone-

go (gemcytabina z analogami platyny lub kapecytabiną) uzyskano istotną korzyść w zakresie poprawy przeżycia. Gemcytabinę próbowano także łączyć z lekami ukierunkowanymi na cele molekularne, przy czym terapie celowane obejmowały cetuksymab, bewacyzumab i inhibitory kinaz tyrozynowych (sorafenib, imatynib) [8, 29–33]. Wyniki badań III fazy były niezadowolające; nie wykazano wyższości schematów skojarzonych. Jedynym lekiem, który okazał się aktywny w połączeniu z gemcytabiną, jest erlotynib (inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR). W badaniu kanadyjskim z 2007 roku stwierdzono, że zastosowanie erlotynibu z gemcytabiną wydłuża nieznacznie OS (6,2 wobec 5,9 miesiąca), PFS (3,8 wobec 3,6 miesiąca) i zwiększa odsetek rocznych przeżyć (23% wobec 17%) w porównaniu z gemcytabiną z placebo, bez wpływu na pogorszenie jakości życia [6]. Grupa chorych, u których wystąpiła wysypka w stopniu co najmniej 2, uzyskała większą korzyść kliniczną (mediana OS — odpowiednio — 10,5 miesiąca wobec 5,8 miesiąca) niż osoby z wysypką w stopniu niższym. Postęp w leczeniu chorych na raka trzustki był związany z wprowadzeniem schematu 3-lekowego FOLFIRINOX (połączenie oksaliplatyny, irynotekanu i FU). W badaniu III fazy (ACCORD-11/PRODIGE4), przeprowadzonym wśród chorych na uogólnionego raka trzustki, wykazano większą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (mediana OS — 11,1 wobec 6,8 miesiąca), wzrost PFS [6,4 wobec 3,3 miesiąca; hazard względny (HR; *hazard ratio*) 0,47] i zwiększenie odsetka odpowiedzi objektywnych (32% wobec 9%) [34]. Więcej działań niepożądanych odnotowano w grupie chorych otrzymujących FOLFIRINOX, przy czym najczęstszymi z nich były: neutropenia w stopniu 3/4 (46% wobec 21%), gorączka neutropeniczna (5,4% wobec 1,2%), małopłytkowość (9,1% wobec 3,6%), neuropatia czuciowa (9% wobec 0%) i wymioty (15% wobec 8%). Mimo znacznej toksyczności leczenia zastosowanie schematu FOLFIRINOX nie wiązało się z niekorzystnym wpływem na jakość życia. Schemat FOLFIRINOX jest właściwym wyborem u chorych w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1), bez istotnych chorób towarzyszących i hiperbilirubinemii.

Kolejną opcją terapeutyczną w leczeniu chorych na uogólnionego raka trzustki jest nab-paklitaksel (paklitaksel stabilizowany albuminami) w połączeniu z gemcytabiną [35–37]. W badaniu III fazy (MPACT) schemat 2-lekowy okazał się lepszy od monoterapii gemcytabiną. Wykazano wydłużenie OS (mediana — odpowiednio — 8,5 wobec 6,7 miesiąca; HR 0,72), PFS (mediana — odpowiednio — 5,5 wobec 3,7 miesiąca; HR 0,69) i zwiększenie odsetka odpowiedzi objektywnych (23% wobec 7%).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO, ASCO i NCCN standardem chemioterapii pierwszej linii u chorych na uogólnionego raka trzustki w stopniu sprawności

ECOG 0–1 jest polichemioterapia według schematu FOLFIRINOX lub nab-paklitaksel w połączeniu z gemcytabiną (w Polsce leczenie nab-paklitaksem jest dostępne w ramach programu lekowego). Wybór schematu chemioterapii powinien zależeć od stanu sprawności (ECOG 0–1), nieobecności innych chorób współistniejących i prawidłowej czynności wątroby. U chorych w gorszym stanie sprawności (ECOG 2) rozsądną opcją pozostaje monoterapia gemcytabiną.

Dруга linia leczenia

W przeszłości w przypadku przerzutowego raka trzustki bardzo rzadko stosowano chemioterapię drugiej linii. Szacuje się jednak, że do 40% chorych z progresją choroby po pierwszej chemioterapii może potrzebować kolejnej linii leczenia. Dostępnych jest niewiele wyników badań klinicznych oceniających skuteczność następnych linii chemioterapii, a większość spośród nich została przeprowadzona w małych grupach chorych. Niestety, nie ma dobrej jakości dowodów na poparcie celowości zastosowania konkretnego schematu po leczeniu pierwszej linii z wykorzystaniem programu FOLFIRINOX lub gemcytabiny z nab-paklitaksem. Kilka prób zastosowania leczenia drugiej linii podejmowano po monoterapii gemcytabiną. W badaniu III fazy CONKO-01 wykazano korzystniejszy wpływ schematu OFF (oksaliplatyna, FU, folinian wapnia) na czas przeżycia w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (BSC, *best supportive care*) [38]. Przy akceptowalnej toksyczności leczenia uzyskano zwiększenie mediany OS (4,8 miesiąca w grupie osób poddanych chemioterapii w porównaniu z 2,3 miesiąca w ramieniu z BSC). Schemat OFF lub FOLFOX-4 w drugiej linii leczenia stanowi opcję terapeutyczną przede wszystkim u chorych w dobrym stanie sprawności, którzy nie otrzymali leczenia fluoropirymidynami. U chorych z progresją choroby, którzy w pierwszej linii otrzymali schemat FOLFIRINOX, w kolejnej linii można rozważyć podanie gemcytabiny. Przy wyborze programu chemioterapii należy pamiętać, że ogromne znaczenie mają toksyczność i jakość życia.

Wyniki leczenia systemowego chorych na uogólnionego raka trzustki pozostają niezadowolające; istnieje pilna potrzeba opracowania nowych terapii, rozważenia nowych skojarzeń leków i odpowiedniego dobierania chorych, którzy mogą odnieść korzyść. Ostatnio duże nadzieje wiąże się z nanomedycyną, która zapoczątkowała nową erę w zakresie dostarczania aktywnych substancji zawartych w nanocząstkach do tkanek docelowych.

MM-398 — znany również wcześniej jako PEP02 — jest nanoliposomalnym preparatem irynotekanu, który wykazuje aktywność przeciwnowotworową w wielu nowotworach złośliwych (w tym — u chorych na raka trzustki) [39, 40]. Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2015 roku (uaktualnione w 2017 roku) i NCCN z 2018 roku

nanoliposomalny irynotekan jest zalecany jako druga linia leczenia chorych na uogólnionego raka trzustki po niepowodzeniu chemioterapii gemcytabiną. Również w zaleceniach ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) z 2018 roku nanoliposomalny irynotekan w skojarzeniu z FU uzyskał pozytywną rekomendację w leczeniu drugiej linii [41]. Irynotekan jest syntetyczną pochodną naturalnego alkaloidu kamptotecyny z grupy inhibitorów topoizomerazy I [42]. Wiąże się z kompleksem składającym się z DNA i topoizomerazy I, przez co zapobiega ponownemu połączeniu nici DNA pojedynczego łańcucha. Jako prolek jest przekształcany przez karboksylesterazy w aktywny metabolit SN-38 (głównie w wątrobie). Następnie SN-38 jest tam koniugowany ze znaczną zmiennością farmakogenetyczną w nieaktywny i nietoksyczny SN-38-glukuronid (SN-38G). Irynotekan i SN-38 wykazują podobną zdolność niszczenia DNA, ale SN-38 jest około 100–1000 razy bardziej efektywny. Stosowanie niezamkniętego w liposomach irynotekanu może zatem powodować problemy związane z toksycznością. Zarówno irynotekan, jak i SN-38 mają labilny pierścień α -hydroksy- δ -laktonowy, który podlega odwracalnej hydrolizie zależnej od pH [43]. W środowisku kwaśnym powstaje forma bardziej aktywna niż w środowisku zasadowym. Te właściwości przyczyniają się do znacznej niejednorodności głównych objawów toksyczności leczenia obserwowanych u chorych otrzymujących ten preparat (np. neutropenia i biegunka), co w konsekwencji prowadzi do ograniczenia dawki irynotekanu. Zawarcie cząstek irynotekanu w liposomach może być rozwiązaniem zmniejszającym działania niepożądane terapii. Nanoliposomalna postać irynotekanu poprawia farmakokinetykę leku. Nanocząstka składa się z 2-warstwowego szkieletu lipidowego, który otacza kompleks leku. W przedklinicznych badaniach farmakokinetycznych *in vivo* wykazano, że zamknięcie cząstki MM-398 w liposomach wiązało się ze znacznie dłuższym czasem półtrwania ($t_{1/2} = 10,7$ h) w porównaniu z irynotekaniem nieliposomalnym ($t_{1/2} = 0,27$ h). Mechanizm uwalniania irynotekanu nie jest w pełni zrozumiały. Przedkliniczne badania wykazały, że taka formuła leku zwiększa jego retencję w guzie, nasila konwersję do aktywnego metabolitu SN-38 i wydłuża czas ekspozycji na lek [44, 45]. Efektem korzystnej farmakokinetyki było przeprowadzenie badania klinicznego II fazy bez randomizacji, które miało na celu ustalenie skuteczności i toksyczności liposomalnego irynotekanu w dawce 120 mg/m², podawanego co 3 tygodnie u chorych na uogólnionego raka trzustki z progresją choroby po leczeniu gemcytabiną [46]. Do badania zakwalifikowano 40 chorych w stanie sprawności według Karnofsky'ego ≥ 70 , z których 60% uzyskało wynik 90–100. Protokół został zmieniony w trakcie drugiego etapu badania, aby możliwe było podawanie początkowej dawki 100 mg/m². Dwudziestu siedmiu

spośród 40 chorych pozostało na dawce 120 mg/m², natomiast 11 (27,5%) wymagało redukcji dawki lub rozpoczęło leczenie przy użyciu zmniejszonych dawek. Chorzy otrzymali średnio 5,875 cyklu leczenia (zakres — 1–28, mediana — 2,5), przy czym większość z nich (75%) przerwała leczenie z powodu progresji choroby. Badanie osiągnęło swój pierwotny punkt końcowy — 33-miesięczne OS obserwowano u 75% chorych z medianą PFS i OS wynoszącą — odpowiednio — 2,4 i 5,2 miesiąca. Najczęstsze ciężkie działania niepożądane obejmowały neutropenię (40%), ból brzucha (37,5%) i biegunkę (75%). Wyniki badania II fazy dostarczyły dowodów na aktywność przeciwnowotworową liposomalnego irynotekanu z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi.

Podstawą rejestracji nanoliposomalnego irynotekanu w chemioterapii dorosłych chorych na uogólnionego raka trzustki z progresją choroby po leczeniu gemcytabiną stało się otwarte badanie III fazy o akronimie NAPOLI-1 [47, 48]. Rekrutację do niego przeprowadzono w 14 krajach. Włączono 417 chorych na zaawansowanego raka trzustki, wcześniej poddawanych chemioterapii z wykorzystaniem gemcytabiny w leczeniu neoadiuwantowym i adiuwantowym (zmiany przerzutowe pojawiły się w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii uzupełniającej). Kryteria włączenia obejmowały: wiek powyżej 18 lat, chorobę miejscowo zaawansowaną lub uogólnioną, stan sprawności ≥ 70 w skali Karnofsky'ego, prawidłową funkcję nerek i wątroby (prawidłowe stężenie bilirubiny i wartość albumin ≥ 30 g/l) oraz nieobecność zaburzeń hematologicznych. Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy poddawanej monoterapii nanoliposomalnym irynotekaniem (120 mg/m² co 3 tygodnie — ekwiwalent 100 mg/m² zwykłego irynotekanu) lub połączeniem FU z kwasem folinowym. W trzecim ramieniu badawczym, dołączonym podczas trwania badania (1:1:1), znajdowali się chorzy leczeni nanoliposomalnym irynotekaniem (80 mg/m² — ekwiwalent 70 mg/m² irynotekanu) w połączeniu z FU i kwasem folinowym, podawanymi co 2 tygodnie. Leczenie prowadzono do wystąpienia progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności. W badaniu klinicznym NAPOLI-1 głównym punktem końcowym było OS. Wszyscy chorzy byli wcześniej poddawani chemioterapii gemcytabiną — 12% otrzymało ją w ramach leczenia okołoperacyjnego (adiuwantowego lub neoadiuwantowego) bądź w stadium miejscowego zaawansowania choroby, 56% otrzymało 1 linię chemioterapii z powodu choroby przerzutowej, a 32% otrzymało wcześniej 2 lub więcej linii chemioterapii. Co ciekawe, ponad połowa włączonych chorych była wcześniej leczona FU lub schematami opartymi na irynotekanie. Mediana OS wyniosła 6,1 miesiąca w przypadku chorych otrzymujących nanoliposomalny irynotekan z FU i kwasem folinowym oraz 4,2 miesiąca w grupie kontrolnej. Stwierdzono zna-

mienne statystycznie wydłużenie OS (całkowita korzyść w zakresie OS wyniosła 1,9 miesiąca). Mediana PFS wyniosła — odpowiednio — 3,1 miesiąca i 1,5 miesiąca. U chorych, którzy otrzymali liposomalny irynotekan w monoterapii, mediana OS wynosiła 4,9 miesiąca, co nie różniło się istotnie od wyników uzyskanych u chorych w ramieniu kontrolnym (4,2 miesiąca). U chorych, którzy otrzymali przynajmniej 80% zaplanowanego leczenia w ciągu pierwszych 6 tygodni, zaobserwowano największe korzyści — wykazano u nich bowiem wydłużenie mediany OS o 75% (3,8 miesiąca) w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie leczonych irynotekaniem nanoliposomalnym z FU i kwasem folinowym odnotowano najwięcej działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia (neutropenia — 27% chorych, biegunka — 13%, wymioty — 11%, zmęczenie — 14% chorych). Jedna trzecia chorych wymagała dostosowania dawki leku (wobec 4% chorych w grupie kontrolnej). Odsetek dyskontynuacji był podobny w obu grupach i wynosił 11% u chorych poddawanych terapii skojarzonej oraz 7% w grupie kontrolnej. W długoterminowej analizie przeżycia po 12 miesiącach terapii nadal żyło 25% chorych otrzymujących nanoliposomalny irynotekan w skojarzeniu z FU i kwasem folinowym w porównaniu z 10% chorych podanych monoterapii nanoliposomalnym irynotekaniem i 13% chorych otrzymujących samą fluoropirymidynę. Mediana OS wyniosła — odpowiednio — 23,4 wobec 19,1 i 13,7 miesiąca. W badaniu wyodrębniono *ex post* grupę chorych, którzy otrzymali leczenie skojarzone (liposomalny irynotekan z FU i kwasem folinowym) i przeżyli ponad rok — wspomniana korzyść dotyczyła osób w wieku ≤ 65 lat, w stanie sprawności ≥ 90 w skali Karnofsky'ego, ze współczynnikiem neutrofile/limfocyty ≤ 5 , stężeniem markera CA 19-9 $< 59 \times$ górnej granicy normy oraz z przerzutami do wątroby. W odniesieniu do danych z badania NAPOLI-1, na podstawie kwestionariuszy jakości życia (HRQoL, *Health-Related Quality of Life*) oraz (EORTC-QoL-C30, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*), wykazano, że leczenie nanoliposomalnym irynotekaniem nie pogarsza jakości życia chorych. Oceny QoL przeprowadzone w 6. i 12. tygodniu terapii wskazały na nieobecność jej pogorszenia, a u części chorych zaobserwowano poprawę jakości życia.

Biorąc pod uwagę korzystne wyniki uzyskane w badaniu III fazy, preparat nanoliposomalnego irynotekanu zarejestrowano w leczeniu chorych na uogólnionego raka trzustki z progresją choroby po chemioterapii z zastosowaniem gemcytabiny. Obecnie lek ten jest refundowany w wielu krajach Unii Europejskiej (Austria, Dania, Finlandia, Hiszpania, Holandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia i Szwecja). Komitet Leków Sierocych (COMP, *Committee for Orphan Medicinal Products*), działający w ramach Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicine Agency*),

nadał omawianemu leкови status leku sierocego ze względu na fakt, że możliwość leczenia drugiej linii u chorych na uogólnionego raka trzustki dotyczy bardzo niewielkiej grupy spośród nich [49].

Podsumowanie

Radykalne wycięcie pozostaje najważniejszą metodą leczenia chorych na raka trzustki. Chemioterapia przedoperacyjna nie jest w tym wypadku postępowaniem standardowym, niemniej jednak w przypadku raków o granicznej resekcyjności może poprawić wyniki leczenia w zakresie resekcyjności R0. W przypadku leczenia uzupełniającego standardem postępowania jest chemioterapia gemcytabiną lub 5 FU, choć w świetle ostatnio opublikowanych danych schemat mFOLFIRINOX może być stosowany u chorych w bardzo dobrym stanie sprawności i wieku poniżej 70 lat. Rola chemioradioterapii uzupełniającej pozostaje niejednoznaczna i obecnie nie jest ona zalecana w praktyce klinicznej. U chorych z przerzutami odległymi i w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowanym schematem jest FOLFIRINOX lub nab-paklitaksel (w Polsce dostępny w ramach programu lekowego). Zgodnie z wytycznymi ESMO (2015 i 2017), NCCN (2018) i ASCO (2018) nanoliposomalny irynotekan jest zalecany jako druga linia leczenia chorych na uogólnionego raka trzustki po niepowodzeniu chemioterapii gemcytabiną. Ostatnio także w polskich wytycznych rozpoznawania i leczenia raka trzustki opracowanych przez członków Polskiego Klubu Raka Trzustki nanoliposomalny irynotekan uzyskał rekomendację w powyższym wskazaniu [50].

Leczenie chorych z rozsiewem choroby w przebiegu raka trzustki nadal stanowi wyzwanie. W związku z rozwojem nowoczesnych metod terapii powinno się poszukiwać nowych i wiarygodnych czynników predykcyjnych, które pozwolą na identyfikowanie chorych odnoszących największą korzyść z zastosowanego leczenia.

Piśmienictwo

1. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol*. 2014; 25(8): 1650–1656, doi: [10.1093/annonc/mdu138](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu138), indexed in Pubmed: 24759568.
2. Idachaba S, Dada O, Abimbola O, et al. A review of pancreatic cancer: epidemiology, genetics, screening, and management. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7(4): 663–671, doi: [10.3889/oam-jms.2019.104](https://doi.org/10.3889/oam-jms.2019.104), indexed in Pubmed: 30894932.
3. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol*. 2015; 42(1): 8–18, doi: [10.1053/j.seminoncol.2014.12.002](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.12.002), indexed in Pubmed: 25726048.
4. Thapa P. Epidemiology of pancreatic and periampullary cancer. *Indian J Surg*. 2015; 77(5): 358–361, doi: [10.1007/s12262-015-1365-x](https://doi.org/10.1007/s12262-015-1365-x), indexed in Pubmed: 26722197.
5. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015; 44(1): 186–198, doi: [10.1093/ije/dyu240](https://doi.org/10.1093/ije/dyu240), indexed in Pubmed: 25502106.

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. Loos M, Kleeff J, Friess H, et al. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1138: 169–180, doi: [10.1196/annals.1414.024](https://doi.org/10.1196/annals.1414.024), indexed in Pubmed: [18837898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18837898/).
8. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: v56–v68, doi: [10.1093/annonc/mdv295](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295), indexed in Pubmed: [26314780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314780/).
9. Kuhlmann KFD, de Castro SMM, Wesseling JG, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer.* 2004; 40(4): 549–558, doi: [10.1016/j.ejca.2003.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.10.026), indexed in Pubmed: [14962722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14962722/).
10. Bassi C, Stocken DD, Olah A, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC), European Study Group for Pancreatic Cancer. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2001; 234(6): 758–768, indexed in Pubmed: [11729382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11729382/).
11. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 297(3): 267–277, doi: [10.1001/jama.297.3.267](https://doi.org/10.1001/jama.297.3.267), indexed in Pubmed: [17227978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17227978/).
12. Sawicka E, Mironczuk A, Wojtukiewicz MZ, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer patients: is it still an open question? *Contemp Oncol (Pozn).* 2016; 20(2): 102–108, doi: [10.5114/wo.2016.60066](https://doi.org/10.5114/wo.2016.60066), indexed in Pubmed: [27358587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27358587/).
13. Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. 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 (PC). *J Clin Oncol.* 2008; 26(15_suppl): LBA4504–LBA4504, doi: [10.1200/jco.2008.26.15_suppl.lba4504](https://doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.lba4504).
14. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013; 310(14): 1473–1481, doi: [10.1001/jama.2013.279201](https://doi.org/10.1001/jama.2013.279201), indexed in Pubmed: [24104372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24104372/).
15. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389(10073): 1011–1024, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6), indexed in Pubmed: [28129987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129987/).
16. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001; 358(9293): 1576–1585, indexed in Pubmed: [11716884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11716884/).
17. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/COCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36(18_suppl): LBA4001–LBA4001, doi: [10.1200/jco.2018.36.18_suppl.lba4001](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.18_suppl.lba4001).
18. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018; 379(25): 2395–2406, doi: [10.1056/nejmoa1809775](https://doi.org/10.1056/nejmoa1809775).
19. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15(11): 2059–2069, doi: [10.1007/s11605-011-1659-7](https://doi.org/10.1007/s11605-011-1659-7), indexed in Pubmed: [21913045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21913045/).
20. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4(7): 963–969, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.0329](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0329), indexed in Pubmed: [29800971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800971/).
21. Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(18_suppl): LBA4002–LBA4002, doi: [10.1200/jco.2018.36.18_suppl.lba4002](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.18_suppl.lba4002).
22. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. 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(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/).
23. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. GERCOR, GISCAD. 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(15): 3509–3516, doi: [10.1200/JCO.2005.06.023](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.023), indexed in Pubmed: [15908661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15908661/).
24. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. 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(4): 902–910, indexed in Pubmed: [11920457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920457/).
25. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. 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(10): 1645–1651, doi: [10.1200/JCO.2009.25.4433](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.4433), indexed in Pubmed: [20194854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194854/).
26. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. 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(15): 3270–3275, doi: [10.1200/JCO.2002.11.149](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.149), indexed in Pubmed: [12149301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12149301/).
27. 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/).
28. Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, et al. 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(5): 587–592, doi: [10.1038/sj.bjc.6603301](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603301).
29. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. 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(22): 3617–3622, doi: [10.1200/JCO.2010.28.1386](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1386), indexed in Pubmed: [20606091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20606091/).
30. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(13): 2231–2237, doi: [10.1200/JCO.2008.20.0238](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0238), indexed in Pubmed: [19307500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307500/).
31. Gonçalves A, Gilibert M, François E, et al. 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(11): 2799–2805, doi: [10.1093/annonc/mds135](https://doi.org/10.1093/annonc/mds135), indexed in Pubmed: [22771827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771827/).
32. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. 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(22): 3605–3610, doi: [10.1200/JCO.2009.25.7550](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.7550), indexed in Pubmed: [20606093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20606093/).
33. Moss RA, Moore D, Mulcahy MF, et al. A multi-institutional phase 2 study of imatinib mesylate and gemcitabine for first-line treatment of advanced pancreatic cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2012; 5(3): 77–83, indexed in Pubmed: [22888387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22888387/).
34. 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/).
35. 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/).
36. Von Ho, Goldstein D, Renschler MF. Albumin-bound paclitaxel plus gemcitabine in pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370(5): 479–480.
37. Kunzmann V, Ramanathan RK, Goldstein D, et al. Tumor reduction in primary and metastatic pancreatic cancer lesions with nab-paclitaxel and gemcitabine: an exploratory analysis from a phase 3 study. *Pancreas.* 2017; 46(2): 203–208, doi: [10.1097/MPA.0000000000000742](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000742), indexed in Pubmed: [27841795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841795/).
38. Pelzer U, Schwane I, Stieler J, et al. 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(11): 1676–1681, doi: [10.1016/j.ejca.2011.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.011), indexed in Pubmed: [21565490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565490/).

39. Zhang H. Onivyde for the therapy of multiple solid tumors. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 3001–3007, doi: [10.2147/OTT.S105587](https://doi.org/10.2147/OTT.S105587), indexed in Pubmed: [27284250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27284250/).
40. Tran S, DeGiovanni PJ, Piel B, et al. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clin Transl Med.* 2017; 6(1): 44, doi: [10.1186/s40169-017-0175-0](https://doi.org/10.1186/s40169-017-0175-0), indexed in Pubmed: [29230567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29230567/).
41. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2545–2556, doi: [10.1200/JCO.2018.78.9636](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9636), indexed in Pubmed: [29791286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791286/).
42. Garcia-Carbonero R, Supko JG. Current perspectives on the clinical experience, pharmacology, and continued development of the camptothecins. *Clin Cancer Res.* 2002; 8(3): 641–661, indexed in Pubmed: [11895891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11895891/).
43. Kipps E, Young K, Starling N. Liposomal irinotecan in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer: efficacy, safety and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2017; 9(3): 159–170, doi: [10.1177/1758834016688816](https://doi.org/10.1177/1758834016688816), indexed in Pubmed: [28344661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344661/).
44. Drummond DC, Noble CO, Guo Z, et al. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. *Cancer Res.* 2006; 66(6): 3271–3277, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-05-4007](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4007), indexed in Pubmed: [16540680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16540680/).
45. Chang TC, Shiah HS, Yang CH, et al. Phase I study of nanoliposomal irinotecan (PEP02) in advanced solid tumor patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 75(3): 579–586, doi: [10.1007/s00280-014-2671-x](https://doi.org/10.1007/s00280-014-2671-x), indexed in Pubmed: [25577133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577133/).
46. Ko AH, Tempero MA, Shan YS, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosfate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013; 109(4): 920–925, doi: [10.1038/bjc.2013.408](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.408), indexed in Pubmed: [23880820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23880820/).
47. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10018): 545–557, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1), indexed in Pubmed: [26615328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26615328/).
48. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer.* 2019; 108: 78–87, doi: [10.1016/j.ejca.2018.12.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.007), indexed in Pubmed: [30654298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30654298/).
49. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Onivyde (irinotecan) for the treatment of pancreatic cancer. EMA/COMP/639247/2016.
50. Winter K, Talar-Wojnarowska R, Dąbrowski A, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Recommendations of the Working Group of the Polish Pancreatic Club. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(1): 1–18, doi: [10.5114/pg.2019.83422](https://doi.org/10.5114/pg.2019.83422), indexed in Pubmed: [30944673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944673/).