



## POSTĘPY W MEDYCYNIE

## Rak trzustki

*Manuel Hidalgo, MD*

N Engl J Med 2010, 362: 1605-1617.

**Dr Hidalgo,**  
Centro Nacional  
de Investigaciones Oncológicas,  
Hospital de Madrid, Madryt,  
Hiszpania i Johns Hopkins  
University School of Medicine,  
Baltimore, Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
Dr Hidalgo, 1650 Orleans St.,  
Rm. 489, Baltimore, MD 21230, USA;  
e-mail: hidalgo@cniio.es

**G**ruczolowy rak przewodów trzustkowych, zwany potocznie rakiem trzustki, w Stanach Zjednoczonych stanowi czwartą w kolejności przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych. W 2008 r. częstość występowania tego nowotworu w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 37 700, a 34 300 chorych zmarło z jego powodu.<sup>1</sup> Rak trzustki jest częstszy wśród osób w podeszłym wieku, a jego postać zaawansowana miejscowo, potencjalnie uleczalna, dotyczy mniej niż 20% chorych. Pięcioletnie przeżycie całkowite chorych na raka trzustki kształtuje się na poziomie poniżej 5%.<sup>1,2</sup>

Przyczyny powstawania raka trzustki są nieznane. Wskazuje się na rolę kilku czynników środowiskowych, ale udowodniono jedynie wpływ palenia tytoniu. Wśród palaczy tytoniu ryzyko zachorowania na raka trzustki jest o 2,5-3,6% większe niż wśród niepalących i zwiększa się proporcjonalnie do ilości wypalanego tytoniu oraz czasu ekspozycji na dym.<sup>3</sup> Niewiele jest danych przemawiających za możliwą rolą umiarkowanego spożycia alkoholu, picia kawy lub stosowania kwasu acetylosalicylowego. W niektórych badaniach wykazano zwiększoną częstość występowania raka trzustki wśród chorych na cukrzycę lub przewlekłe zapalenie trzustki. Pojawiły się też dowody, choć o niedostatecznej mocy, przemawiające za wpływem przewlekłej marskości wątroby, diety obfitującej w tłuszcze i cholesterol oraz przebytej cholecystektomii na ryzyko zachorowania.<sup>4-7</sup> Nieco później dostrzeżono zwiększone ryzyko wystąpienia raka trzustki wśród osób z grupą krwi A, B lub AB w porównaniu do osób z grupą krwi O.<sup>8</sup>

W rodzinach 5-10% osób chorych na raka trzustki obserwowano zachorowania również wśród krewnych.<sup>9</sup> W niektórych przypadkach rak trzustki rozwija się jako składowa dobrze określonego zespołu predysponującego do powstawania nowotworu, wywołanego znanymi zaburzeniami genetycznymi w komórkach zarodkowych (tabela 1 w załączniku uzupełniającym dostępnym wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie NEJM.org). Ponadto w niektórych rodzinach obciążonych zwiększonym ryzykiem rozwoju raka trzustki podejrzewa się przewagę wpływu czynników genetycznych nad czynnikami środowiskowymi. Ryzyko wystąpienia raka trzustki jest 57 razy większe w rodzinach, w których chorowało na ten nowotwór co najmniej czterech krewnych w porównaniu z ryzykiem obserwowanym w rodzinach, w których nie odnotowano żadnego zachorowania.<sup>10</sup> Genetyczne podstawy takiej zależności nie są znane, choć istnieje podgrupa obciążonych zwiększonym ryzykiem nosicieli mutacji zarodkowych w genach naprawy DNA, takich jak *BRCA2* oraz tzw. gen partner (*PALB2*) kodujący białko współwystępujące i wiążące się z *BRCA2*.<sup>11-13</sup>

W ostatnich latach znacznie pogłębiła się wiedza na temat biologii molekularnej raka trzustki, jego rozpoznawania, określania zaawansowania oraz leczenia chorych na ten nowotwór we wczesnym stopniu zaawansowania. Minimalny jest natomiast postęp w zapobieganiu zachorowaniom, wczesnym rozpoznawaniu nowotworu i leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki. W niniejszym artykule podsumowano ostatnie osiągnięcia w zakresie zagadnień związanych z rakiem trzustki i leczeniem chorych.

## BIOLOGIA RAKA TRZUSTKI

Istnieją dane sugerujące, że rak trzustki powstaje w wyniku stopniowego gromadzenia się mutacji genowych.<sup>14</sup> Nowotwór wywodzi się z nabłonka przewodów trzustkowych i rozwija stopniowo od zmian przedinwazyjnych do rozwiniętej postaci raka naciekającego. Najlepiej poznanym histopatologicznym prekursorem raka trzustki jest zmiana określona mianem śródnabłonkowej neoplazji trzustkowej.<sup>15</sup> Progresja od minimalnie inwazyjnej dysplazji nabłonka (śródnabłonkowej neoplazji trzustkowej stopnia 1A i 1B) do bardziej nasilonej dysplazji (śródnabłonkowa neoplazja trzustkowa stopnia 2 i 3), a w końcu do raka inwazyjnego, postępuje równolegle ze stopniowym nagromadzeniem się mutacji, takich jak aktywacja onkogenu *KRAS*, inaktywacja genu supresorowego nowotworu *CDKN2A* (kodującego inhibitor kinazy 4 zależnej od cykliny [inhibitor cyclin-dependent kinase 4, *INK4A*]), a w końcu inaktywacja genu supresorowego *TP53* i genu określanego mianem „ulegający delecji w raku trzustki 4” (deleted in pancreatic cancer 4, *DPCA4*, znany również jako gen 4, członek rodziny *SMAD* [*SMAD4*]).<sup>16</sup> Taką sekwencję zjawisk zachodzących w raku trzustki potwierdziły wyniki badań na modelach mysich stworzonych metodami inżynierii genetycznej, w których ukierunkowana aktywacja *Kras2* z jednoczesną inaktywacją *Trp53* lub *Cdkn2a/Ink4a* prowadzi do rozwoju raka trzustki identycznego z występującym u ludzi.<sup>17-19</sup> Do innych zmian w trzustce poprzedzających rozwój nowotworu złośliwego należą wewnątrztrzustkowa neoplazja śluzowa i neoplazja śluzowobielowata.<sup>20</sup>

Niemal wszyscy chorzy, u których rozpoznano raka trzustki, są nosicielami jednego lub więcej niż czterech zaburzeń genetycznych.<sup>21</sup> Mutacje aktywujące onkogen *KRAS2* występują w 90% tych nowotworów. Transkrypcja zmutowanego genu *KRAS* powoduje tworzenie się nieprawidłowego białka Ras, o częścicze zablokowanej w konfiguracji stale aktywnej, co przyczynia się do aktywacji rozplemu i mechanizmów przeżycia przez szlaki przekazywania sygnałów. Ponadto 95% nowotworów cechuje się inaktywacją genu *CDKN2A*, prowadzącą do utraty białka TP16 (regulatora przejścia fazy G1 w fazę S cyklu komórkowego) i związanego z nią nasilenia rozplemu komórek. Zaburzenia w genie *TP53* występujące w 50-75% nowotworów sprawiają, że komórki omijają punkty kontroli uszkodzeń DNA i inicjacji sygnałów apoptozy, w wyniku czego dochodzi do niestabilności genomu. Utrata genu *DPC4* następuje w około 50% raków trzustki, co zaburza przekazywanie sygnału przez receptor dla transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) obecny na powierzchni komórki. Przeprowadzona niedawno wszechstronna analiza genetyczna 24 raków trzustki ujawniła, że genetyczne podstawy powstawania tego nowotworu są wyjątkowo złożone i różnorodne.<sup>11</sup> W badaniu tym za prawdopodobnie mające znaczenie uznano występowanie średnio 63 nieprawidłowości genetycznych w obrębie nowotworu, głównie mutacji punktowych. Można je zgrupować w 12 szlakach czynnościowych odgrywających

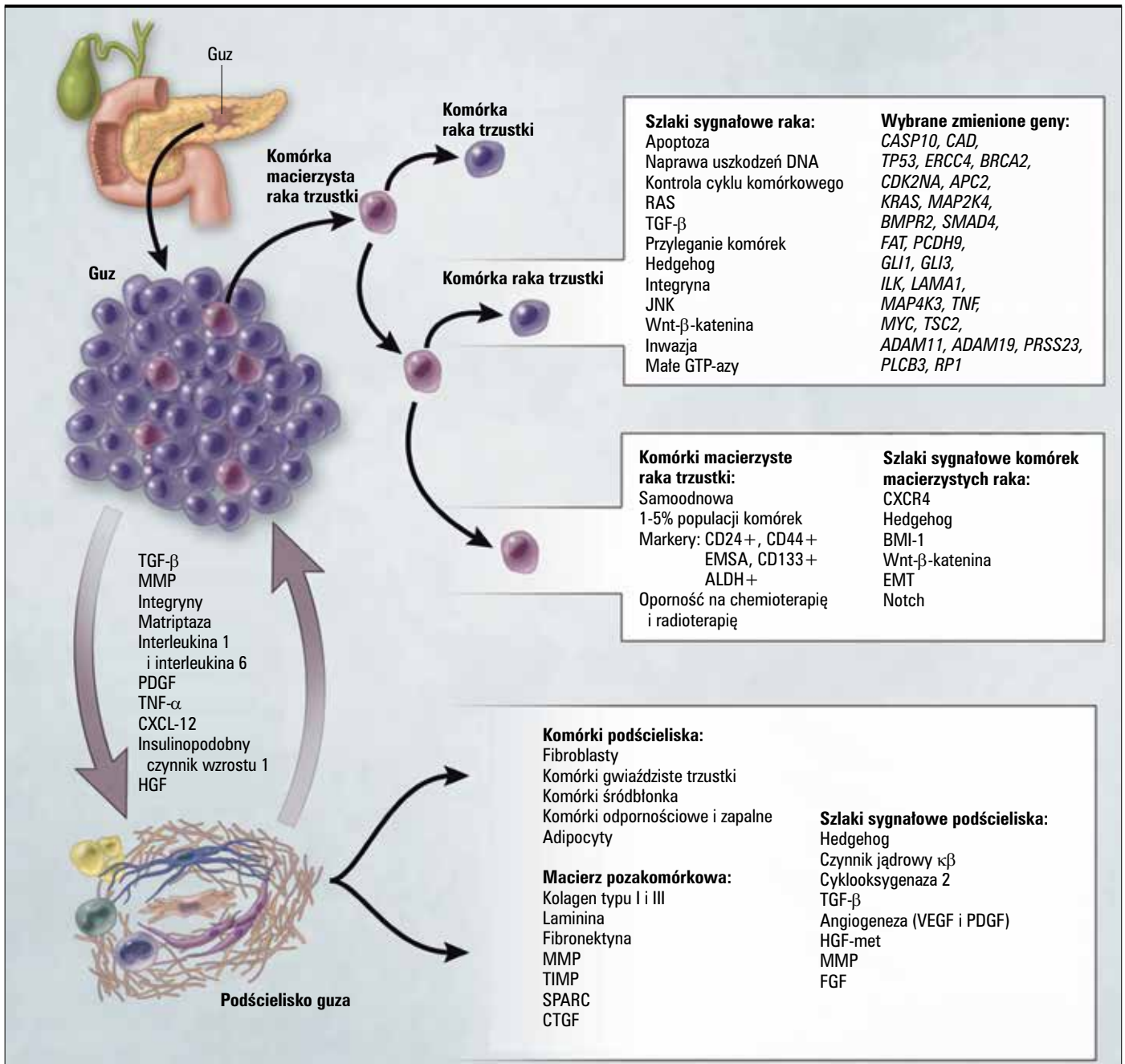
rolę w powstawaniu nowotworu (ryc. 1). Nie wszystkie nowotwory cechują się jednak zmianami we wszystkich szlakach przemian, a kluczowe mutacje zachodzące w każdym szlaku wydają się odmienne w poszczególnych przypadkach.

Charakterystyczne dla raka trzustki jest tworzenie się gęstego podścieliska, określane mianem reakcji desmoplastycznej (ryc. 1).<sup>22,23</sup> Komórki gwiaździste trzustki (tzw. miofibroblasty) odgrywają zasadniczą rolę w powstawaniu i przemianach podścieliska. Pod wpływem aktywacji przez czynniki wzrostu, takie jak TGF $\beta$ 1, płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth

**RYCINA 1.** (na sąsiedniej stronie)**Składowe raka trzustki.**

Nowotwory trzustki są złożone z kilku różnych elementów, w tym komórek raka trzustki, komórek macierzystych raka trzustki oraz podścieliska nowotworu. Wyniki niedawnej analizy 24 przypadków raka trzustki sugerują, że średnio w dojrzałych komórkach raka trzustki występują 63 zmiany genetycznych przypadające na nowotwór. Zaburzenia te można zgrupować w 12 głównych szlakach sygnałowych.<sup>11</sup> Wyniki te, jeśli znajdą potwierdzenie w większych badaniach, będą świadczyć o znacznej złożoności i heterogenności genetycznej raka trzustki. Skuteczne leczenie będzie zatem musiało wpływać na kilka punktów uchwytu (zastosowanie schematów skojarzonych) i może wymagać indywidualizacji leczenia. Niewielka grupa komórek ( $\leq 5\%$ ) wydaje się wykazywać cechy komórek macierzystych nowotworu, które nadają im zdolność asymetrycznego podziału, umożliwiając generowanie dojrzałych komórek, a także kolejnych komórek macierzystych raka. Owe komórki macierzyste można wykryć, badając ekspresję swoistych markerów błonowych. Po wszczęciu zwierzętom z upośledzoną czynnością układu odpornościowego mogą one regenerować i prowadzić do rozwoju nowotworów. Komórki macierzyste raka trzustki są odporne na konwencjonalne metody leczenia, ale wykazują zależność od różnych szlaków sygnałowych, takich jak Notch, hedgehog i (Wnt)- $\beta$ -katenina, które mogą się stać punktem uchwytu dla nowych leków. Rak trzustki cechuje się występowaniem gęstego, skąpo unaczynionego podścieliska. To środowisko zawiera mieszaninę wzajemnie oddziałujących elementów komórkowych i niekomórkowych. Autokryne i parakryne wydzielanie czynników wzrostu, takich jak płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF) i transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), a także cytokin, przyczynia się do stałych interakcji między komórkami podścieliska a nowotworowymi. Kluczowym elementem podścieliska są komórki gwiaździste trzustki. Cechują się one ekspresją desminy, kwaśnego białka włókninowego gleyu oraz wewnątrzkomórkowych kropelek tłuszczu. Pod wpływem pobudzenia przez czynniki wzrostu w komórkach gwiaździstych trzustki dochodzi do ekspresji aktywnych mięśni gładkich  $\alpha$  i wytwarzania dużej ilości włókien kolagenowych, wpływającego na niedotlenienie nowotworu. ALDH+ – dehydrogenaza aldehydu, CTGF – czynnik wzrostu tkanki łącznej, CXCL-12 – ligand chemokiny 12, EMSA – test na zmianę ruchliwości białek w żelu poliakrylamidowym, EMT – przemieszczenie z nabłonka do mezenchymy, FGF – czynnik wzrostu fibroblastów, GTP-aza – trójfosfataza guanozyny, HGF – czynnik wzrostu hepatocytów, HGF-met – czynnik wzrostu hepatocytów, czynnik wzrostu przemieszczenia z mezenchymy do nabłonka, JNK – N-końcowa kinaza Jun, MMP – metaloproteiny macierzy, SPARC – kwaśne białko wydzielnicze bogate w cysteinę (osteonektyna), TIMP – tkankowy inhibitor MMP, TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$ , VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń.

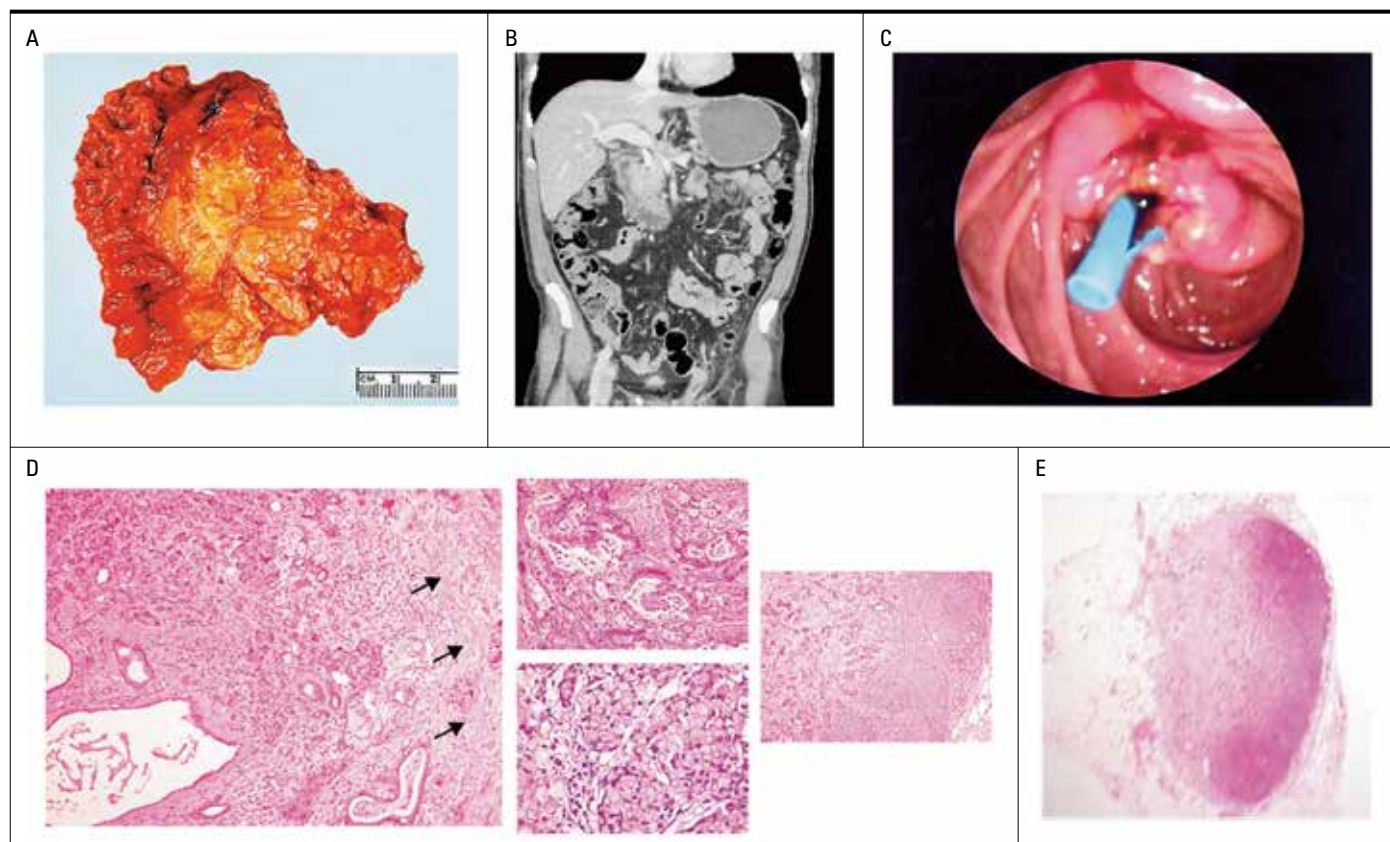
RYCINA 1



factor, PDGF) i czynnik wzrostu fibroblastów, komórki te wydzielają kolagen i inne składowe macierzy pozakomórkowej. Wydaje się, że komórki gwiaździste są też odpowiedzialne za charakterystyczne dla raka trzustki skąpe unaczynienie.<sup>24,25</sup> Ponadto komórki te regulują reabsorpcję i przemiany podścieliska, głównie na drodze wytwarzania metaloproteinaz macierzy.<sup>26</sup> Podścielisko nie jest po prostu mechaniczną barierą, składa się raczej z dynamicznych przedziałów bardzo istotnie zaangażo-

wanych w proces powstawania nowotworu, progresję, inwazję oraz zdolność do tworzenia przerzutów.<sup>22,23</sup> Komórki podścieliska wykazują ekspresję wielu białek, w tym cyklooksigenazy 2, receptora PDGF, czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, czynnika wywodzącego się z komórek podścieliska, chemokin, integrzyn, osteonektyny, tj. kwasowego białka wydzielniczego bogatego w cysteinę (secreted protein, acidic, cysteine-rich, SPARC) oraz elementów szlaku sygnałowego hedgehog.

RYCINA 2



#### Patologiczne, radiologiczne i histologiczne cechy raka trzustki.

Część A przedstawia obraz makroskopowy usuniętego guza głowy trzustki. Część B przedstawia obraz tomografii komputerowej ze wzmocnieniem kontrastowym wykonanej u chorego na raka trzustki w stopniu zaawansowania T3. Nowotwór nacieka żyłę śledzionową, żyłę kręzkową górną i żyłę wrotną. Część C przedstawia obraz widoczny w trakcie endoskopowej cholangiopancreatografii wstecznej z plastikowym stentem wprowadzonym przez brodawkę Vatera u chorego na raka głowy trzustki. W części D (barwienie hematoxyliną i eozyną) przedstawiono mikroskopowy obraz raka gruczołowego trzustki z rozbudowanym podścieliskiem guza (czarne strzałki). Mniejsze zdjęcia ukazują podścielisko guza w małym, średnim i dużym powiększeniu. Część E przedstawia obraz okołotrzustkowego węzła chłonnego z przerzutem raka gruczołowego (barwienie hematoxyliną i eozyną, duże powiększenie). (Dzięki uprzejmości Emilio de Vincente, MD i Eleny Garcia, MD).

Występowanie wymienionych czynników wiąże się za złym rokowaniem i opornością na leczenie. Białka te mogą się jednak stać nowymi punktami uchwytu dla leczenia ukierunkowanego.<sup>27,28</sup>

Rola angiogenezy w raku trzustki nadal budzi kontrowersje. Chociaż wcześniejsze dane sugerowały zależność tego nowotworu od angiogenezy, podobnie jak to ma miejsce w przypadku wielu innych guzów litych, leczenie chorych inhibitorami angiogenezy okazało się nieskuteczne. W badaniu przeprowadzonym niedawno na modelu mysim stwierdzono, że działania ukierunkowane na szlak sygnałowy hedgehog w podścielisku nasilają unaczynienie nowotworu, dzięki czemu staje się on lepiej dostępny dla chemioterapeutyków, które są wówczas skuteczniejsze.<sup>29</sup>

Ponadto w obrębie nowotworu wykryto podgrupę komórek o cechach rakowych komórek macierzystych, w tym zdolności do inicjacji nowotworzenia.<sup>30,31</sup> Stanowią one zaledwie 1-5% masy guza, ale są zdolne do nie-

ograniczonego odnawiania się i na drodze asymetrycznych podziałów dają początek komórkom lepiej zróżnicowanym (ryc. 1). Komórki macierzyste raka trzustki są odporne na chemo- i radioterapię, co może tłumaczyć nieskuteczność tych metod leczenia i konieczność poszukiwań strategii działania ukierunkowanych swoiście na te komórki.<sup>31,32</sup>

#### OBRAZ KLINICZNY, ROZPOZNAWANIE I OKREŚLANIE STOPNIA ZAAWANSOWANIA NOWOTWORU

Objawy występujące w przebiegu raka trzustki zależą od jego umiejscowienia w narządzie, a także od stopnia zaawansowania. Większość nowotworów powstaje w okolicy głowy trzustki i wywołuje niedrożność przewodu żółciowego wspólnego z następującą żółtaczką mechaniczną (ryc. 2A). Często obserwuje się również uczucie nieswoistego dyskomfortu w jamie brzusznej i wymioty.

Rzadziej rak trzustki bywa przyczyną niedrożności dwunastnicy lub krwawienia do przewodu pokarmowego. Często natomiast nowotwór wywołuje tępy ból zlokalizowany głęboko w nadbrzuszu, co świadczy o szerokim zakresie szerzenia się nowotworu.

Niedrożność przewodu trzustkowego może być przyczyną rozwoju zapalenia trzustki. U chorych na raka trzustki często stwierdza się zaburzenia przemiany glukozy. W przypadku świeżo rozpoznanego ostrego zapalenia trzustki lub cukrzycy w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić raka trzustki.

W chwili zgłoszenia się do lekarza u większości chorych występują systemowe objawy nowotworu, takie jak osłabienie, jadłowstręt i utrata masy ciała. Rzadziej obserwowanymi objawami są zakrzepica żył głębokich i powierzchniowych, zapalenie tkanki podskórnej, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia opróżniania żołądka, powiększenie obwodu brzucha oraz depresja.

Badanie przedmiotowe może ujawnić żółtaczkę, cechy wyniszczenia, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i wodobrzusze. Wyniki rutynowych badań laboratoryjnych są na ogół nieswoiste i mogą polegać na nieznacznych nieprawidłowościach w aktywności enzymów wątrobowych, hiperglikemii oraz niedokrwistości.<sup>2,21</sup>

Ocena chorego z podejrzeniem raka trzustki powinna się skupić na rozpoznaniu nowotworu i określeniu stopnia jego zaawansowania, ustaleniu resekcyjności i możliwości łagodzenia objawów. Wstępnym badaniem obrazowym z wyboru jest wielofazowa wielowarstwowa spiralna tomografia komputerowa (TK) z dożylnym podaniem środka cieniującego.<sup>33</sup> Metoda ta umożliwia uwidocznienie pierwotnego ogniska nowotworu, jego położenie w stosunku do tętnicy krezkowej górnej, pnia trzewnego, żyły krezkowej górnej, żyły wrotnej oraz narządów bardziej odległych (ryc. 2B). Na ogół TK ze wzmocnieniem kontrastowym wystarcza, by potwierdzić podejrzenie guza trzustki i wstępnie określić plan działania terapeutycznego. Na podstawie wyniku badania TK można przewidzieć chirurgiczną resekcyjność nowotworu z dokładnością do 80-90%.<sup>34</sup> Jeśli wynik TK jest niejednoznaczny, pomocna może być pozytonowa tomografia emisyjna.

Niektórzy chorzy wymagają przeprowadzenia dodatkowych badań. Endoskopowe badanie ultrasonograficzne jest przydatne u chorych z podejrzeniem raka trzustki, u których TK nie uwidoczniała guza w obrębie gruczołu. Jest to również najchętniej stosowana metoda wykonywania biopsji weryfikującej. Chociaż u chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego ocena patomorfologicznego materiału pobranego drogą biopsji nie jest konieczna, jest czynnością niezbędną, jeśli postępowanie terapeutyczne rozpoczyna się od chemioterapii lub radioterapii. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) obrazuje warunki anatomiczne trzustki i dróg żółciowych. Metoda ta może być wykorzystana również do wykonania biopsji szczołkowej i pobrania popłuczyn z przewodu trzustkowego do badania cytologicznego. Technika ECPW jest szczególnie przydatna

u chorych z żółtaczką, u których drożność przewodu żółciowego wspólnego powinna być przywrócona przez wprowadzenie stentu (ryc. 2C).<sup>35</sup> U chorych z masywnymi guzami, zwłaszcza umiejscowionymi w trzonie i ogonie trzustki, chorych z cechami zaawansowanego nowotworu, takimi jak utrata masy ciała, zwiększone stężenie markera CA 19-9 (carbohydrate antigen 19-9), wodobrzuszem, a także z niejednoznacznym wynikiem badania TK, wykrywanie przerzutów i zajęcia naczyń umożliwia laparoscopia zwiadowcza wykonywana z intencją ostatecznego ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu.<sup>36</sup>

Wiele potencjalnych markerów biologicznych może ułatwiać rozpoznawanie raka trzustki, stratyfikację chorych w zależności od rokowania oraz monitorowanie leczenia.<sup>37</sup> U chorych z rozpoznaniem raka trzustki jedynym markerem biologicznym o udowodnionej przydatności w praktyce klinicznej, ułatwiającym monitorowanie leczenia i wczesne wykrywanie nawrotu po leczeniu, jest CA 19-9.<sup>37-41</sup> Rola CA 19-9 jest jednak poważnie ograniczona. Nie jest to marker biologiczny swoisty dla raka trzustki, a jego stężenie bywa zwiększone również w innych sytuacjach klinicznych, np. u chorych z zastojem żółci. Ponadto u chorych, u których nie występują antygeny grupowe układu Lewisa a lub b (około 10% chorych na raka trzustki) nie ma możliwości syntezy CA 19-9, którego stężenia są wtedy nieoznaczalne, nawet w przypadku zaawansowanego nowotworu. Chociaż pomiar stężenia CA 19-9 jest przydatny u chorych na rozpoznanego wcześniej raka trzustki, jego wykorzystanie jako narzędzia diagnostyki przesiewowej przyniosło rozczarowujące wyniki.

Biorąc pod uwagę dostępne metody diagnostyczne i ich wykonywanie, obecnie żadnej nie uważa się za zalecaną, uniwersalną metodę przesiewową.<sup>42</sup> Badania przeprowadzone w pojedynczych ośrodkach skupiały się na wzmożonym nadzorze nad osobami obciążonymi dużym ryzykiem zachorowania (krewni chorych na raka trzustki lub zespoły sprzyjające powstaniu nowotworu). Wykonywano u nich serijnie endoskopowe badanie ultrasonograficzne i TK. Zmiany w trzustce towarzyszące łagodnej śródnałonkowej neoplazji śluzowej lub śródnałonkowej neoplazji trzustkowej wykrywano w około 10% przypadków. Efektywność kosztowa takich działań nie została jednak określona i są one wykorzystywane jako badania doświadczałne.<sup>43</sup>

#### OKREŚLANIE STOPNIA ZAAWANSOWANIA RAKA TRZUSTKI

Stopień zaawansowania raka trzustki określa się na podstawie najnowszej wersji klasyfikacji guz-węzły chłonne-przerzuty odległe American Joint Committee on Cancer, opartej na ocenie resekcyjności nowotworu na podstawie spiralnego badania TK.<sup>44</sup> Raki w stopniach zaawansowania T1, T2 i T3 uznawane są za potencjalnie resekcyjne, natomiast raki w stopniu T4 naciekające tętnicę krezkową górną lub pień trzewny nie kwalifikują się do radykalnego leczenia operacyjnego (tab. 1). Nowotwory naciekające żyłę krezkową górną, żyłę wrotną albo

TABELA 1

Stopnie zaawansowania raka trzustki*					
Stopień zaawansowania	Stopień złośliwości	Stan węzłów chłonnych	Przerzuty odległe	Mediana czasu przeżycia <sup>†</sup> (miesiące)	Cechy
IA	T1	N0	M0	24,1	Guz ograniczony do trzustki, ≤2 cm w największym wymiarze
IB	T2	N0	M0	20,6	Guz ograniczony do trzustki, >2 cm w największym wymiarze
IIA	T3	N0	M0	15,4	Guz rozrasta się poza trzustkę, ale nie nacieka pnia trzewnego ani tętnicy krezkowej górnej
IIB	T1, T2 lub T3	N1	M0	12,7	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
III	T4	N0 lub N1	M0	10,6	Guz nacieka pnie trzewny lub tętnicę krezkową górną (jest nieresekcyjny)
IV	T1, T2, T3 lub T4	N0 lub N1	M1	4,5	Przerzuty odległe

\* N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe, T – guz pierwotny.

<sup>†</sup> Dane z Bilimoria i wsp.<sup>45</sup>

żyłę śledzionową są klasyfikowane jako T3, ponieważ naczynia te można resekować, a następnie odtworzyć ich ciągłość pod warunkiem, że są one drożne.

#### POSTĘPOWANIE U CHORYCH NA RAKA TRZUSTKI WE WCZESNYM STADIUM ZAAWANSOWANIA

Optymalnie chorymi na raka trzustki powinien się zajmować zespół złożony z wielu specjalistów, w tym chirurgów, onkologów klinicznych, radioterapeutów, radiologów, gastroenterologów, specjalistów w dziedzinie żywienia oraz zwalczania bólu.<sup>46,47</sup> Leczeniem z wyboru chorych na nowotwór resekcyjny jest zabieg chirurgiczny.<sup>48</sup> W zależności od umiejscowienia ogniska pierwotnego polega on na wykonaniu pankreatoduodenektomii (operacji Whipple'a), pankreatektomii dalszej lub pankreatektomii totalnej. Należy przy tym usunąć co najmniej 12-15 regionalnych węzłów chłonnych i zawsze starać się wykonać resekcję w granicach tkanek zdrowych. Dane pochodzące z kilku randomizowanych badań klinicznych świadczą, że poszerzona resekcja nie skutkuje wydłużeniem czasu przeżycia, natomiast zwiększa częstość występowania powikłań po operacji. W niedawno opublikowanych badaniach wykazano, że wyniki leczenia chirurgicznego chorych z ograniczonym naciekaniami żyły krezkowej górnej i żyły wrotnej, polegającego na resekcji żyły i rekonstrukcji naczyniowej, są zbliżone do uzyskiwanych w przypadku braku cech zajęcia żył.<sup>49</sup> Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są przerzuty w węzłach chłonnych, wysoki stopień złośliwości raka, duża masa nowotworu, duże stężenia CA 19-9, utrzymujące się po operacji zwiększone stężenia CA 19-9 oraz dodatnie marginesy chirurgiczne.<sup>38,40,50,51</sup>

U 70% chorych na raka trzustki w chwili rozpoznania występuje niedrożność przewodu żółciowego wspólnego i zachodzi konieczność wprowadzenia do światła przewodu stentu drogą przezskórną lub endoskopową. Odbarczenie dróg żółciowych jest wskazane u chorych

zakwalifikowanych do odroczonej operacji, np. otrzymujących leczenie poprzedzające resekcję, a także u chorych kierowanych do leczenia w innych ośrodkach.<sup>52</sup> Chorzy z objawami zapalenia dróg żółciowych wymagają przed operacją odbarczenia przewodu żółciowego wspólnego oraz podania antybiotyku.

Wyniki uzyskiwane po nawet doszczętnej resekcji nowotworu u chorych na raka trzustki we wczesnym stopniu zaawansowania są niezadowolające. Rezultaty trzech dużych randomizowanych badań klinicznych podsumowano w tabeli 2 załącznika uzupełniającego. Wskazują one na znaczenie uzupełniającego leczenia chorych po resekcji trzustki z powodu raka.<sup>53-55</sup> Podczas European Study Group for Pancreatic Cancer Trial 1 i badania Charité Onkologie 1 stwierdzono, że podanie po operacji chemioterapii złożonej z fluorouracylu i leukoworyny lub gemcytabiny, analogu nukleotydu powszechnie wykorzystywanego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki, poprawia przeżycie bez progresji nowotworu i przeżycie całkowite. Ponadto w badaniu Radiation Therapy Oncology Group 97-04 wykazano, że skojarzenie gemcytabiny i fluorouracylu we wlewie ciągłym oraz radioterapii skutkuje trendem do wydłużenia przeżycia całkowitego chorych na raka głowy trzustki, choć różnice nie okazały się znamienne. Wyniki te są zbliżone do obserwowanych w dużych grupach chorych leczonych w pojedynczych ośrodkach napromienianiem.<sup>56</sup>

Mimo różnic w charakterystyce chorych i metodach leczenia rokowanie u uczestników omawianych badań było podobne, a mediana czasu przeżycia wyniosła 20-22 miesiące. Czynnikiem ryzyka nawrotu nowotworu były duża masa guza, wysoki stopień złośliwości oraz zajęcie węzłów chłonnych. Natomiast wpływ dodatniego marginesu chirurgicznego budził większe kontrowersje.<sup>57</sup> Uważa się zatem, że standardowym postępowaniem pooperacyjnym u chorych na raka trzustki we wczesnym stopniu zaawansowania powinno być zastosowanie gemcytabiny wyłącznie lub w skojarzeniu z radiochemioterapią w połączeniu z fluorouracylem. Jednoznacznie wykazanie,

TABELA 2

Schematy leczenia powszechnie stosowane u chorych na raka trzustki\*

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie	Poważne działania niepożądane występujące u > 10% chorych	Piśmiennictwo
<b>Leczenie pierwszej linii</b> Gemcytabina (2',2'-dFdC)	Analog nukleozydu metabolizowany do trójfosforanu (trójfosforan dFdC) przez kinazę dezoksytydynową, wbudowywany do powstającego DNA i hamujący jego replikację	1000 mg/m <sup>2</sup> w półgodzinnym dożylnym wlewie kroplowym co tydzień przez 7 tygodni, po czym tygodniowa przerwa w leczeniu, a następnie trzykrotnie raz w tygodniu co 4 tygodnie albo podawana trzykrotnie raz w tygodniu co 4 tygodnie	Neutropenia (26%), zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (16%), małopłytkowość (10%), zwiększona aktywność AST (10%)	Burris i wsp. <sup>64</sup>
Wlew gemcytabiny podawanej w stałej dawce Gemcytabina z oksaliplatyną	Przedłużona ekspozycja na działanie gemcytabiny zwiększa nagromadzenie trójfosforanu dFdC Oksaliplatyna jest dwuaminocykloheksanowym analogiem platyny wiążącym się z DNA i alkilującym go	1500 mg/m <sup>2</sup> w dawce 10 mg/m <sup>2</sup> /min w dożylnym wlewie kroplowym trzykrotnie raz w tygodniu co 4 tygodnie Gemcytabina: 1000 mg/m <sup>2</sup> w dawce 10 mg/m <sup>2</sup> /min w dożylnym wlewie kroplowym w 1 dniu co drugi tydzień, oksaliplatyna: 100 mg/m <sup>2</sup> w 2-godzinnym dożylnym wlewie kroplowym w 2 dniu co drugi tydzień	Neutropenia (49%), małopłytkowość (37%), niedokrwistość (23%), nudności i wymioty (21%) Neutropenia (20%), obwodowa neuropatia czuciowa (19%), małopłytkowość (14%), nudności (10%)	Tempero i wsp. <sup>71</sup> Louvet i wsp. <sup>72</sup>
Gemcytabina z cisplatyną	Cisplatyna jest lekiem alkilującym wiążącym się z DNA	Gemcytabina: 1000 mg/m <sup>2</sup> w półgodzinnym dożylnym wlewie kroplowym co drugi tydzień, cisplatyna: 50 mg/m <sup>2</sup> w dożylnym wlewie kroplowym co drugi tydzień	Nudności i wymioty (22%), niedokrwistość (13%), ból (12%), leukopenia (10%)	Heinemann i wsp. <sup>73</sup>
Gemcytabina z kapecytabiną	W obrębie guza kapecytabina ulega konwersji do fluorouracylu i hamuje syntezę tymidylanową	Gemcytabina: 1000 mg/m <sup>2</sup> w półgodzinnym dożylnym wlewie kroplowym trzykrotnie raz w tygodniu co 4 tygodnie, kapecytabina: 1300 mg/m <sup>2</sup> /24 h doustnie przez 14 dni co 3-4 tygodnie, w dwóch dawkach podzielonych	Neutropenia (23%)	Bernhard i wsp. <sup>74</sup>
Gemcytabina z erlotynibem	Erlotynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora naskórkowego czynnika wzrostu	Gemcytabina: 1000 mg/m <sup>2</sup> w półgodzinnym dożylnym wlewie kroplowym raz w tygodniu przez 7 tygodni, po czym tygodniowa przerwa w leczeniu, a następnie trzykrotnie raz w tygodniu co 4 tygodnie albo podawana trzykrotnie raz w tygodniu przez 4 tygodnie, erlotynib: 100 mg/24 h doustnie codziennie	Neutropenia (24%), zakażenie (17%), zmęczenie (15%), zwiększona aktywność AST (11%), małopłytkowość (10%)	Moore i wsp. <sup>67</sup>

TABELA 2 (cd.)

Schematy leczenia powszechnie stosowane u chorych na raka trzustki\*

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie	Powazne dzialania niepozadane wystepujace u > 10% chorych	Pismiennictwo
<b>Leczenie drugiej linii</b> Zmodyfikowany schemat FOLFOX (skojarzenie oksaliplatyny z fluorouracylem i leukoworyną)	Fluorouracyl jest inhibitorem syntetazy tymidylanowej, a leukoworyna nasila to dzialanie	Oksaliplatyna: 85 mg/m <sup>2</sup> w 2-godzinnym dozylnym wlewie kroplowym co drugi tydzien, leukoworyna: 400 mg/m <sup>2</sup> w 1 dniu co drugi tydzien, fluorouracyl: 2000 mg/m <sup>2</sup> w 46-godzinnym dozylnym wlewie kroplowym co drugi tydzien	Neutropenia (20%), oslabienie (13%), wymioty (10%)	Li i Saif <sup>75</sup>
Zmodyfikowany schemat FOLFIRI.3 (skojarzenie irynotekanu z fluorouracylem i leukoworyną)	Fluorouracyl jest inhibitorem syntetazy tymidylowej, irynotekan inhibitorem topoizometazy I, a leukoworyna nasila hamowanie syntetazy tymidylanowej przez fluorouracyl	Irynotekan: 70 mg/m <sup>2</sup> w godzinnym dozylnym wlewie kroplowym w dniu 1, leukoworyna: 400 mg/m <sup>2</sup> w 2-godzinnym dozylnym wlewie kroplowym w dniu 1, fluorouracyl 2000 mg/m <sup>2</sup> w 46-godzinnym dozylnym wlewie kroplowym w dniu 1, a takze irynotekan: 70 mg/m <sup>2</sup> w godzinnym dozylnym wlewie kroplowym pod koniec wlewu z fluorouracylem, co 2 tygodnie	Neutropenia (22%), wymioty (10%)	Li i Saif <sup>75</sup>
Oksaliplatyna z kapecytabina	Oksaliplatyna jest analogiem dwuaminocykloheksanu platyny, wiazacym sie z DNA i alkilujacym go, a kapecytabina w obrębie guza ulega konwersji do fluorouracylu i hamuje syntetaze tymidylanowa	Oksaliplatyna: 130 mg/m <sup>2</sup> w dwugodzinnym dozylnym wlewie kroplowym co 3 tygodnie, kapecytabina: 2000 mg/m <sup>2</sup> /24 h doustnie przez 14 dni co 3-4 tygodnie, w dwóch dawkach podzielonych	Oksaliplatyna: zmęczenie (13%), biegunka (5%), wymioty (3%), kapecytabina: zespół ręka-stopa (3%), ból brzucha (3%)	Xiong i wsp. <sup>69</sup>
Kapecytabina z erlotynibem	W obrębie guza kapecytabina ulega konwersji do fluorouracylu i hamuje syntetaze tymidylanowa, a erlotynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem naskórkowego czynnika wzrostu	Kapecytabina: 2000 mg/m <sup>2</sup> /24 h doustnie przez 14 dni co 3-4 tygodnie, w dwóch dawkach podzielonych, erlotynib: 150 mg/24 h doustnie	Kapecytabina: biegunka (17%), wysypka (13%), zespół ręka-stopa (13%), zapalenie błon śluzowych (10%), erlotynib: zmęczenie (3%), zwiększone stężenie bilirubiny (3%), zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (3%)	Kulke i wsp. <sup>70</sup>

\* AST – aminotransferaza asparaginianowa, dFdC – difluorodezoksycytydyna, FOLFIRI.3 – schemat złożony z fluorouracylu, irynotekanu, leukoworyny i irynotekanu, FOLFOX – schemat złożony z kwasu folinowego, fluorouracylu i oksaliplatyny.



TABELA 3

Wybrane punkty uchwytu działania leków u chorych na raka trzustki\*

Punkt uchwytu	Lek	Klasa leku	Mechanizm działania	Faza badania	Piśmiennictwo
SPARC	Paklitaksel, nanocząsteczka wiążąca albuminy	Lek cytotoksyczny	SPARC, białko ulegające ekspresji w komórkach raka i podścielisku trzustki, wiąże paklitaksel, nanocząsteczkę wiążącą albuminy, nasilając miejscowe uwalnianie leku	III	Li i Saif <sup>75</sup>
IGF-IR	MK 0646, AMG 479, R1507	Przeciwciało monoklonalne	Hamuje wiązanie ligandu aktywującego IGF-IR i rozplem komórek	III	Hewish i wsp. <sup>78</sup>
Receptor śmierci	AMG 655, CS1008	Przeciwciało monoklonalne	Agonista przeciwciał błonowych receptorów śmierci zapoczątkowujący apoptozę	II	Li i Saif, <sup>75</sup> Derosier i wsp. <sup>79</sup>
Mucyna 1	90Y-hPAM4	Radioimmunokoniugat	Lek skierowany przeciw mucynie 1 ulegającej ekspresji w komórkach raka trzustki i uwalnający promieniowanie	I-II	Gold i wsp. <sup>80</sup>
Szlak hedgehog	GDC-0449, IPI-926	Inhibitor drobnocząsteczkowy	Blokuje receptor SMO, hamując w ten sposób rozplem komórek, punkty uchwytu jego działania znajdują się w podścielisku raka trzustki i komórkach macierzystych raka trzustki	I	Olive i wsp., <sup>29</sup> Jimeno i wsp. <sup>32</sup>
c-kit, PDGFR, FGFR	Masytynib	Inhibitor drobnocząsteczkowy	Inhibitor wielokinazowy skierowany przeciw c-kit, PDGFR i FGFR3, a także wpływający na szlak przemian FAK. W badaniach przedklinicznych wykazano, że nasila przeciwrozplemowe działanie gemcytabiny	III	Li i Saif <sup>75</sup>
MEK	AZD6244	Inhibitor drobnocząsteczkowy	Lek o działaniu skierowanym przeciw MEK hamujący jej aktywność, zmniejszający rozplem komórek	II	Chung i wsp. <sup>81</sup>
Src	AZD0530, dasatynib	Inhibitor drobnocząsteczkowy	Lek o działaniu skierowanym przeciw kinazie Src hamujący jej aktywność, co powoduje hamowanie rozplemu komórek i inwazji	II	Rajeshkumar i wsp. <sup>77</sup>
RAS	Sarilasib	Inhibitor drobnocząsteczkowy	Usuwa wszystkie formy RAS z błony plazmatycznej, co powoduje hamowanie szlaku przekazywania sygnału RAS	II	Haklai i wsp. <sup>82</sup>
PSCA	AGS-1C4D4	Przeciwciało monoklonalne	Wiąże błonowy PSCA, nie określono swoistych mechanizmów, w jakich niszczy komórki	II	Wente i wsp. <sup>83</sup>
Mezotelina	MORAB-009	Przeciwciało monoklonalne	Wiąże błonową mezotelinę, nie określono swoistych mechanizmów, w jakich niszczy komórki	II	Hassan i wsp. <sup>84</sup>
TNF-α	TNFERADA	Terapia genowa	Terapia genowa z wykorzystaniem adenowirusa zwiększa stężenie TNF-α w obrębie nowotworu	III	Murugesan i wsp. <sup>85</sup>

Skróty: c-kit – receptor czynnika komórek macierzystych, FAK – kinaza przylegania ogniskowego, FGFR – receptor czynnika wzrostu fibroblastów, IGF-IR – typ I receptora insulinopochodnego czynnika wzrostu, MEK – kinaza białkowa aktywowana mitogenem – kinaza regulująca sygnał pozakomórkowy, PDGFR – receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu, PSCA – antygen komórek macierzystych gruczołu krokowego, SPARC – kwaśne białko wydzielnicze bogate w cysteinę (osteonektyna), TNF-α – czynnik martwicy nowotworu α.

że leczenie pooperacyjne przynosi poprawę wyników w tej grupie chorych, było jednym z największych osiągnięć w badaniach dotyczących raka trzustki.

Coraz częściej rozważaną strategią postępowania u chorych na resekcyjnego raka trzustki jest zastosowanie leczenia poprzedzającego operację (neoadiuwantowego). Wyniki nierandomizowanych badań II fazy sugerują, że leczenie neoadiuwantowe jest co najmniej równie skuteczne jak leczenie pooperacyjne i może zmniejszyć odsetki miejscowych niepowodzeń, a także dodatnich marginesów chirurgicznych.<sup>58</sup> Spostrzeżenia te są szczególnie ważne dla chorych na nowotwory granicznie resekcyjne z ograniczonym naciekaniami żył. Zastosowanie leczenia poprzedzającego operację umożliwia wykonanie w tych przypadkach resekcji w granicach zdrowych tkanek.<sup>59</sup>

#### LECZENIE CHORYCH NA MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB ROZSIANEGO RAKA TRZUSTKI

U około 30% chorych rak trzustki jest w chwili ustalenia rozpoznania zaawansowany loko-regionalnie, a u kolejnych 30% po leczeniu z powodu nowotworu we wczesnym stopniu zaawansowania następuje nawrót. Chorzy na raka zaawansowanego loko-regionalnie są leczeni paliatywnie, a wykorzystywane obecnie metody pozwalają na uzyskanie czasu przeżycia, którego mediana wynosi 9-10 miesięcy. Zakres stosowanych strategii postępowania waha się od systemowej chemioterapii stosowanej wyłącznie do skojarzenia napromieniania i chemioterapii. Na podstawie wyników kilku randomizowanych badań przeprowadzonych w ciągu ostatnich 20 lat stwierdzono wyższość radiochemioterapii nad wyłącznym napromienianiem w tej grupie chorych.<sup>60,61</sup> Wyniki późniejszych badań, które podsumowano w tabeli 3 załącznika uzupełniającego, sugerują, że chemioterapia jest w istocie najważniejszą składową leczenia skojarzonego, a połączenie jej z radiochemioterapią jest skuteczne, choć bardziej toksyczne. W randomizowanych badaniach klinicznych oceniających leczenie skojarzone uczestniczyło jednak niewielu chorych, co uniemożliwia wyciągnięcie ostatecznych wniosków.<sup>60,62,63</sup>

U większości chorych na raka trzustki przerzuty odległe występują już w chwili ustalenia rozpoznania lub pojawiają się w dalszym przebiegu choroby. Są one umiejscowione głównie w wątrobie i jamie otrzewnej. W tej grupie chorych stosowane jest leczenie paliatywne, choć powinno się im proponować uczestnictwo w badaniach klinicznych oceniających nowe leki, jeśli takie doświadczenia są prowadzone. Metaanaliza wyników opublikowanych badań klinicznych wykazała poprawę przeżycia wśród chorych otrzymujących chemioterapię, co świadczy, że aktywne leczenie przynosi wymierną korzyść.<sup>61</sup> Od ponad dekady lekiem z wyboru w przypadku raka trzustki jest gemcytabina. Rekomendacje są oparte na wynikach badania porównującego skuteczność gemcytabiny ze skutecznością fluorouracylu, którego wyniki przedstawiono w tabeli 3 załącznika uzupełniającego.<sup>64</sup> W randomizowa-

nych badaniach klinicznych oceniano też przydatność wielu nowych leków o różnych mechanizmach działania, kojarzonych z gemcytabiną. Nie stwierdzono jednak dalszej poprawy wyników.<sup>2,65,66</sup>

Jedynym lekiem, który w połączeniu z gemcytabiną spowodował niewielką, choć znamiennej statystycznie poprawę przeżycia chorych na zaawansowanego raka trzustki, okazał się erlotynib, drobnocząsteczkowy inhibitor receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) (tabela 3 w załączniku uzupełniającym).<sup>67</sup> W innych badaniach z użyciem leków ukierunkowanych przeciw EGFR stwierdzono lepszą odpowiedź u chorych, u których w trakcie leczenia pojawiała się wysypka. Częste występowanie mutacji KRAS2 u chorych na raka trzustki prawdopodobnie jednak ogranicza korzyści wynikające z podawania inhibitorów EGFR. Takie ograniczenia obserwowano również u chorych na inne nowotwory, np. raka okrężnicy. W porównaniu z monoterapią erlotynibem skojarzenie gemcytabiny z erlotynibem powodowało nasilenie działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego. Zastosowanie obu wymienionych leków powodowało tylko nieznaczną poprawę przeżycia, co w połączeniu z obserwowaną toksycznością uniemożliwiło rekomendowanie metody jako standardu postępowania. Przeprowadzona niedawno metaanaliza randomizowanych badań ujawniła, że chorzy z minimalnymi objawami wywołanymi przez nowotwór, będący w wysokim stopniu sprawności, mogą odnieść korzyść z zastosowania skojarzonej chemioterapii zawierającej gemcytabinę, a także pochodne platyny lub fluoropirymidyny.<sup>66,68</sup> Podsumowując, przyjętą obecnie metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki jest podanie gemcytabiny w monoterapii lub w połączeniu z pochodnymi platyny, erlotynibem lub fluoropirymidynami.

W przypadku chorych z progresją raka trzustki nie ustalono dotąd standardowej metody postępowania. Stan większości z nich jest zbyt ciężki i często uniemożliwia prowadzenie jakiegokolwiek dalszego leczenia. W starannie dobranej grupie chorych, u których objawy wywołane przez nowotwór nie są nasilone, stwierdzono ograniczoną skuteczność chemioterapii drugiej linii. Leczenie można proponować chorym z dobrą rezerwą czynnościową (np. chodzących i wykazujących minimalne objawy).<sup>69,70</sup> W tabeli 2 wymieniono powszechnie stosowane schematy chemioterapii pierwszej i drugiej linii.

#### KIERUNKI DALSZYCH BADAŃ

Wszystkie aspekty postępowania u chorych na raka trzustki wymagają udoskonalenia. Zasadnicze znaczenie ma wczesne rozpoznawanie nowotworu dzięki wykonywaniu badań przesiewowych u osób obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania, przy użyciu udoskonalonych metod obrazowania narządów lub oznaczeń markerów biologicznych.<sup>42,43,76</sup> Lepsze poznanie biologii raka trzustki otwiera drogę nowym metodom leczenia, dlatego ocenie klinicznej

podlega coraz więcej leków o ukierunkowanym działaniu (tab. 3). Są wśród nich drobnocząsteczkowe inhibitory onkogenów i szlaków przekazywania sygnałów, takich jak RAS, Src i MEK, przeciwciała monoklonalne ukierunkowane przeciw białkom błony komórkowej, takim jak mezotelina i tzw. receptory śmierci, a także nowe nanotechnologie i leki adenowirusowe. Wykazanie, że mikrośrodowisko nowotworu i jego komórki macierzyste mają krytyczne znaczenie dla rozwoju raka trzustki, pozwoliło na opracowanie takich leków, jak inhibitory szlaku hedgehog, dla których punktem uchwytu są właśnie te składowe.<sup>23,29,31,32</sup> Skonstruowanie modeli przedklinicznych odtwarzających złożoność raka trzustki prawdopodobnie ułatwi określenie priorytetów i strategii rozwoju nowych metod leczenia.<sup>77,86</sup> Złożoność genomu raka trzustki świadczy o jego heterogenności i konieczności indywidualizowania leczenia.<sup>11,87</sup>

Dr Hidalgo zgłasza otrzymanie grantów od firm Roche i Daichi, był kierownikiem badań klinicznych poświęconych nanocząsteczce wiążącej albuminy, paklitakselowi, na które otrzymał grant od American Biosciences, badań nad erlotynibem (grant od Roche), nad AGS-1C4D4 (grant od Agensys) i nad MORAb-009 (grant od Eisai), otrzymał też wynagrodzenie za konsultacje od American Biosciences, OSI-Genentech, Merck i Agensys. Nie zgłoszono innych potencjalnych konfliktów interesów, które mogłyby mieć wpływ na niniejszy artykuł.

Autor dziękuje Wellsowi Messersmithowi i Anirbanowi Maitrze za krytyczne uwagi na temat pierwotnej wersji rękopisu, a także Sofii Perea za pomoc redakcyjną.

From The New England Journal of Medicine 2010; 362: 1605-1617. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## PIŚMIENNICTWO

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-57.
- Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2696-707.
- Batty GD, Kivimaki M, Morrison D, et al. Risk factors for pancreatic cancer mortality: extended follow-up of the original Whitehall Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:673-5.
- Landi S. Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: a review of the literature. *Mutat Res* 2009;681:299-307.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:197-209.
- Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:765-76.
- Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:424-31.
- Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:365-74.
- Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:738-44.
- Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008;321:1801-6.
- Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:342-6.
- Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009;324:217.
- Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004;10:789-99.
- Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:306-16.
- Feldmann G, Beatty R, Hruban RH, Maitra A. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:224-32.
- Hingorani SR, Wang L, Multani AS, et al. Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer Cell* 2005;7:469-83.
- Guerra C, Schuhmacher AJ, Cañamero M, et al. Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer Cell* 2007;11:291-302.
- Bardeesy N, Aguirre AJ, Chu GC, et al. Both p16 (Ink4a) and the p19 (Arf)-p53 pathway constrain progression of pancreatic adenocarcinoma in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5947-52.
- Takaori K. Current understanding of precursors to pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:217-23.
- Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol* 2008;3:157-88.
- Chu GC, Kimmelman AC, Hezel AF, DePinho RA. Stromal biology of pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2007;101:887-907.
- Mahadevan D, Von Hoff DD. Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* 2007;6:1186-97.
- Masamune A, Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells. *J Gastroenterol* 2009;44:249-60.
- Erkan M, Reiser-Erkan C, Michalski CW, et al. Cancer-stellate cell interactions perpetuate the hypoxia-fibrosis cycle in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Neoplasia* 2009;11:497-508.
- Zhang W, Erkan M, Abiatari I, et al. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN/CD147) in pancreatic neoplasm and pancreatic stellate cells. *Cancer Biol Ther* 2007;6:218-27.
- Mukherjee P, Basu GD, Tindler TL, et al. Progression of pancreatic adenocarcinoma is significantly impeded with a combination of vaccine and COX-2 inhibition. *J Immunol* 2009;182:216-24.
- Infante JR, Matsubayashi H, Sato N, et al. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable 2007;25:319-25.
- Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009;324:1457-61.
- Li C, Heidt DG, Dalerba P, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007;67:1030-7.
- Hermann PC, Huber SL, Herrler T, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007;1:313-23.
- Jimeno A, Feldmann G, Suárez-Gauthier A, et al. A direct pancreatic cancer xenograft model as a platform for cancer stem cell therapeutic development. *Mol Cancer Ther* 2009;8:310-4.
- Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2006;8:337-42.
- Karmazanovsky G, Fedorov V, Kubyshevskiy V, Kotchatkov A. Pancreatic head cancer: accuracy of CT in determination of resectability. *Abdom Imaging* 2005;30:488-500.
- Dumonceau JM, Vonlaufen A. Pancreatic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 2007;39:124-30.
- Mayo SC, Austin DF, Sheppard BC, Mori M, Shipley DK, Billingsley KG. Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy have a role in the current era? *J Am Coll Surg* 2009;208:87-95.
- Harsha HC, Kandasamy K, Ranganathan P, et al. A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. *PLoS Med* 2009;6(4):e1000046.
- Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26:5918-22.
- Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9:132-8.
- Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2897-902.

- 41 Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;93:195-9.
- 42 Greenhalf W, Grocock C, Harcus M, Neoptolemos J. Screening of high-risk families for pancreatic cancer. *Pancreatol* 2009;9:215-22.
- 43 Larghi A, Verna EC, Lecca PG, Costamagna G. Screening for pancreatic cancer in high-risk individuals: a call for endoscopic ultrasound. *Clin Cancer Res* 2009;15:1907-14.
- 44 Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- 45 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007;110:738-44.
- 46 Pawlik TM, Laheru D, Hruban RH, et al. Evaluating the impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2081-8.
- 47 Katz MH, Wang H, Fleming JB, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:836-47.
- 48 Shaib Y, Davila J, Naumann C, El-Serag H. The impact of curative intent surgery on the survival of pancreatic cancer patients: a U.S. population-based study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1377-82.
- 49 Tseng JF, Tamm EP, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Venous resection in pancreatic cancer surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:349-64.
- 50 Hernandez JM, Cowgill SM, Al-Saadi S, et al. CA 19-9 velocity predicts disease-free survival and overall survival after pancreatotomy of curative intent. *J Gastrointest Surg* 2009;13:349-53.
- 51 Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatotomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:165-74.
- 52 Pausawasdi N, Scheiman J. Endoscopic evaluation and palliation of pancreatic adenocarcinoma: current and future options. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:515-21.
- 53 Neoptolemos JR, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10. [Erratum, *N Engl J Med* 2004;351:726.]
- 54 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;297:267-77.
- 55 Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil *vs* gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-26 [Erratum, *JAMA* 2008;299:1902.]
- 56 Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008;26:3503-10.
- 57 Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007;246:52-60.
- 58 Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3496-502.
- 59 Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008;206:833-46.
- 60 Huguet F, André T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326-31.
- 61 Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96:1183-90.
- 62 Loehrer PJ, Powell ME, Cardenas HR, et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy *versus* gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: definitive results of the 2000-01 FFCO/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592-9.
- 64 Burris HA III, 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;15:2403-13.
- 65 Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JR, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2607-15.
- 66 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.
- 67 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. 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;25:1960-6.
- 68 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;27:5513-8.
- 69 Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, Hess KR, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2008;113:2046-52.
- 70 Kulke MH, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4787-92.
- 71 Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3402-8.
- 72 Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. 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;23:3509-16.
- 73 Heinemann V, Quixetzsch 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;24:3946-52.
- 74 Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, et al. 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-CECO/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol* 2008;26:3695-701.
- 75 Li J, Saif MW. Any progress in the management of advanced pancreatic cancer? Highlights from the 45th ASCO annual meeting, Orlando, FL, USA, May 29-June 2, 2009. *JOP* 2009;10:361-5.
- 76 Faca VM, Song KS, Wang H, et al. A mouse to human search for plasma proteome changes associated with pancreatic tumor development. *PLoS Med* 2008;5(6):e123.
- 77 Rajeshkumar NV, Tan AC, De Oliveira E, et al. Anti-tumor effects and biomarkers of activity of AZD0530, a Src inhibitor, in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:4138-46.
- 78 Hewish M, Chau I, Cunningham D. Insulin-like growth factor 1 receptor targeted therapeutics: novel compounds and novel treatment strategies for cancer medicine. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2009;4:54-72.
- 79 Derosier LC, Vickers SM, Zinn KR, et al. TRA-8 anti-DR5 monoclonal antibody and gemcitabine induce apoptosis and inhibit radiologically validated orthotopic pancreatic tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2007;6:3198-207.
- 80 Gold DV, Schutsky K, Modrak D, Cardillo TM. Low-dose radioimmunotherapy (90Y)-PAM4) combined with gemcitabine for the treatment of experimental pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:3929S-3937S.
- 81 Chung EJ, Brown AP, Asano H, et al. *In vitro* and *in vivo* radiosensitization with AZD6244 (ARRY-142886), an inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1/2 kinase. *Clin Cancer Res* 2009;15:3050-7.
- 82 Haklai R, Elad-Sfadia G, Egozi Y, Kloog Y. Orally administered FTS (salirasib) inhibits human pancreatic tumor growth in nude mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:89-96.
- 83 Wente MN, Jain A, Kono E, et al. Prostate stem cell antigen is a putative target for immunotherapy in pancreatic cancer. *Pancreas* 2005;31:119-25.
- 84 Hassan R, Ebel W, Routhier EL, et al. Preclinical evaluation of MORAb-009, a chimeric antibody targeting tumor-associated mesothelin. *Cancer Immunol* 2007;7:20.
- 85 Murugesan SR, King CR, Osborn R, et al. Combination of human tumor necrosis factor- $\alpha$  (hTNF- $\alpha$ ) gene delivery with gemcitabine is effective in models of pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther* 2009;16:841-7.
- 86 Rubio-Viqueira B, Hidalgo M. Direct *in vivo* xenograft tumor model for predicting chemotherapeutic drug response in cancer patients. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:217-21.
- 87 Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;136:187-95.