

Miejscowo zaawansowany rak trzustki

William S. Auriemma, MD, Adam C. Berger, MD, Voichita Bar-Ad, MD, Patrick M. Boland, MD, Steve J. Cohen, MD, Caio Max S. Roche-Lima, MD, Gloria J. Morris, MD, PhD

Semin Oncol 2012, 39: e9-e22.

Dr Auriemma,
Northeastern Pennsylvania Alliance,
Scranton, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Berger,
Department of Surgery,
Thomas Jefferson
University Hospital,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Bar-Ad,
Thomas Jefferson University
Hospital,
Bodine Center
for Cancer Treatment,
Department of Radiation Oncology,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Boland,
Hematology/Medical Oncology, Fox
Chase Cancer Center/
Temple University Hospital,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Cohen,
Gastrointestinal Medical Oncology,
Fox Chase Cancer Center,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Zgodnie ze statystykami American Cancer Society z 2011 r., rak trzustki stanowi czwartą wśród najczęstszych przyczyn zgonów mężczyzn i kobiet z powodu nowotworów złośliwych. W minionym roku stwierdzono 44 030 zachorowań i 37 660 zgonów z powodu raka trzustki.¹ Zespoły dziedziczne związane z rakiem trzustki mogą zwiększać ryzyko zachorowań u członków rodzin będących nosicielami mutacji w genach *BRCA1* lub *2*, *PALB2*, *FAMM* lub *HNPCC*.

Przeprowadzenie resekcji chirurgicznej pozwala na opóźnienie progresji nowotworu oraz złagodzenie objawów wtórnych do ucisku guza na drogi żółciowe i splot trzewny. Pięcioletnie przeżycie po doszczętnym usunięciu raka trzustki wynosi 18-24% w porównaniu do 5% w przypadkach zaawansowanych i nieresekcyjnych.¹ Kryteria resekcyjności w operacji Whipple'a, najczęstszym zabiegu chirurgicznym stosowanym w raku głowy trzustki, są bardzo restrykcyjne,^{2,3} a śmiertelność związana z leczeniem tą metodą wynosi 1-16% w zależności od ośrodka i chirurga.^{4,5} Operacja metodą Whipple'a polega na wycięciu głowy trzustki i pierwszej pętli dwunastnicy (pankreatoduodenektomia), zespoleniu żołądka z jelitem czczym (gastrojejunostomia) i zespoleniu pętli jelita czczego z przewodem wątrobowym wspólnym (hepatikojunostomia). Zabieg wykonywany jest jedynie u chorych bez przeciwwskazań do tak rozległej operacji, w przypadku lokalizacji guza w głowie trzustki bez cech naciekania okolicznych narządów oraz bez przerzutów odległych. Z tych powodów przeprowadzenie operacji Whipple'a jest możliwe u niewielu chorych. W badaniu, w którym analizowano wyniki leczenia chirurgicznego uzyskane u 7000 chorych operowanych w latach 1992-95, umieralność wyniosła 16% w szpitalach, w których wykonywano rocznie najwyżej jedną operację Whipple'a w porównaniu z 4% w ośrodkach, w których rocznie przeprowadzano ponad 5 takich operacji.⁶ Za resekcyjne uznaje się zaledwie 20-25% raków trzustki, w rzeczywistości możliwość radykalnego usunięcia nowotworu dotyczy jednak jedynie niewielkiego odsetka chorych, co omówiono w dalszej części tego artykułu.

Jeśli doszczętne usunięcie raka trzustki jest wyjściowo niemożliwe, należy rozważyć zastosowanie jednej lub kilku metod leczenia poprzedzającego operację. Żadnej z dotychczasowych metod nie uznano jednak za standardową, co szczegółowo omówiono dalej.

Autorzy przedstawiają przypadki trzech chorych na miejscowo zaawansowanego raka trzustki. Oceniono możliwość przeprowadzenia leczenia chirurgicznego i rozważano wykorzystanie strategii, które przyczyniłyby się do poprawy przeżycia całkowitego.

Starano się rozstrzygnąć następujące zagadnienia kliniczne: 1) Jaka jest najlepsza strategia postępowania dla każdego z omawianych chorych, z wykorzystaniem leczenia adiuwantowego lub

neoadiuwantowego? 2) Jaka jest najlepsza strategia postępowania z chorym na nieresekcyjnego raka trzustki? 3) Jakie powinno być postępowanie w przypadku progresji nowotworu? 4) Jakie inne działania wspomagające można zalecić?

PROBLEM KLINICZNY

Przypadek 1.

Chory na zaawansowanego miejscowo, resekcyjnego raka trzustki

Mężczyzna w wieku 67 lat został przyjęty do szpitala z powodu utrzymującej się od kilku tygodni żółtaczki, której nie towarzyszyły dolegliwości bólowe. W tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej uwidoczniono kamień pęcherzyka żółciowego i poszerzenie przewodu żółciowego wspólnego. W tomografii rezonansu magnetycznego (MR) jamy brzusznej stwierdzono niewielkie poszerzenie dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych oraz przewodu trzustkowego wtórne do guza zlokalizowanego w głowie trzustki. Podczas ultrasonografii endoskopowej uwidoczniono poszerzenie dróg żółciowych i przewodów trzustkowych bez powiększenia węzłów chłonnych. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) ujawniła zwężenie segmentu w obwodowej jednej trzeciej przewodu żółciowego wspólnego, co przemawiało za możliwością ucisku wywieranego przez guz trzustki. Badanie cytologiczne wymazu szczoteczkowego z przewodów żółciowych nie wykazało nieprawidłowości. W miejsce zwężenia wprowadzono stent. Stężenie antygenu CA 19-9 było podwyższone i wyniosło 400 j.m./ml (zakres prawidłowy 0-37). Po konsultacji chirurga wykonano laparotomię, pankreatoduodenektomię metodą Whipple'a z wagotomią i usunięciem odźwiernika, zespoleniem kikuta trzustki i przewodu wątrobowego z pętlą jelita czczego metodą Roux-Y i zespoleniem żołądkowo-jelitowym oraz jejunostomię techniką Witzela. Podczas zabiegu przeprowadzono doraźne badanie histopatologiczne wycinków pobranych z okolicy przewodu trzustkowego i wątrobowego. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano raka gruczołowego głowy trzustki o średnim lub niskim stopniu zróżnicowania. Wymiary guza wynosiły 2,6 × 2,2 × 2,0 cm, stwierdzono naciekanie sąsiadujących z trzustką tkanek miękkich i brodawki Vater'a, natomiast klinicznie nie wykazano przerzutów do węzłów chłonnych (ryc. 1). W ostatecznym badaniu patomorfologicznym stwierdzono, że marginesy chirurgiczne były wolne od nacieku z wyjątkiem występowania komórek nowotworowych na granicy trzustki w pobliżu otaczających ją tkanek miękkich. W trzech węzłach chłonnych spośród sześciu usuniętych stwierdzono natomiast przerzuty raka. Przewód żółciowy wspólny był wolny od nacieku nowotworowego. Śródoperacyjna ocena wątroby nie wykazała zmian poza licznymi drobnymi torbielami i cechami niewielkiego stłuszczenia. Po operacji rozważano metody leczenia uzupełniającego.

Przypadek 2.

Chory na zaawansowanego miejscowo, pierwotnie nieresekcyjnego raka trzustki

Mężczyzna w wieku 58 lat, poddany wcześniej cholecystektomii i leczeniu z powodu zapalenia błony śluzowej żołądka w następstwie zakażenia *Helicobacter pylori*, zgłosił się z powodu utraty masy ciała wynoszącej 23 kg w ciągu 2 miesięcy oraz narastającego bólu brzucha, bez objawów żółtaczki. Obraz TK jamy brzusznej sugerował powiększenie trzustki z ogniskowym wzmocnieniem w rzucie głowy narządu. W prawym płacie wątroby uwidoczniono ogniskowy naciek przypominający wyglądem tkankę tłuszczową. W badaniu MR stwierdzono guz głowy trzustki o wymiarach 7,5 × 6,5 × 4,9 cm otaczający pień trzewny oraz miejsce odejścia tętnicy kręzkowej górnej (superior mesenteric artery, SMA) od aorty (ryc. 2). Przewód żółciowy wspólny nie był wyraźnie zwężony. W okolicy trzustki uwidoczniono nieznacznie powiększone węzły chłonne, a w prawym płacie wątroby wykryto patologiczne ognisko wielkości 2,6 × 1,7 cm. Wyniki badań laboratoryjnych przeprowadzonych 10 lutego 2011 r. ujawniły prawidłowe stężenia amylazy i lipazy, wynoszące odpowiednio 38 i 41 g/dl. W testach czynnościowych wątroby (liver function test, LFT) stwierdzono podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej (4,2 mg/dl), a stężenie bilirubiny bezpośredniej wyniosło 0,3 mg/dl. 25 stycznia 2011 r. wartość hemoglobiny wyniosła 12,5 mg/dl, hematokrytu 36,5%, a liczba krwinek płytkowych 104/μl. Stężenie CA 19-9 wyniosło 479 j.m./ml (prawidłowy zakres 0-37).

Dr Roche-Lima,

University of Miami Sylvester
Comprehensive Cancer Center,
Miami, FL,
Stany Zjednoczone.

Dr Morris,

Mount Sinai School of Medicine,
Mount Sinai Hospital,
Nowy Jork, NY,
Stany Zjednoczone.

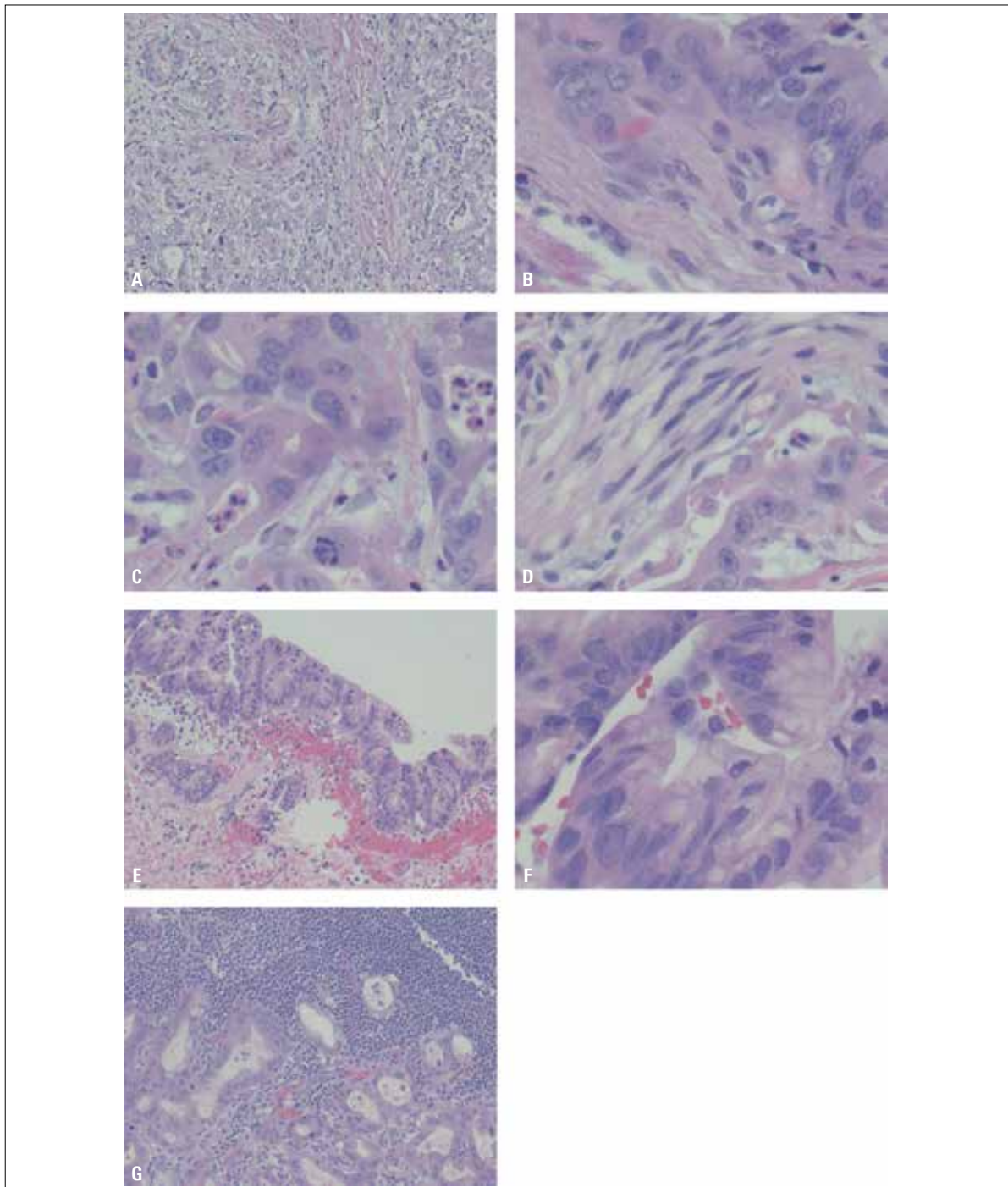
Adres

do korespondencji:

Gloria J. Morris, MD, PhD, Editor,
Current Clinical Practice,
Department of Medicine,
Division of Hematology/Oncology,
The Tisch Cancer Institute,
The Mount Sinai School
of Medicine
and the Mount Sinai Hospital,
One Gustave L. Levy Place,
Box 1079, New York,
NY 10029, USA;
e-mail: Dr.gjmorris@gmail.com

Autorzy nie zgłaszają konfliktu
interesów.

RYCINA 1



(A) Barwienie hematoksyliną i eozyną (HE), małe powiększenie (10x). Słabo zróżnicowany rak gruczołowy głowy trzustki. (B, C) Barwienie HE, duże powiększenie (40x). Zróżnicowany rak gruczołowy gruczołów trzustkowych. (D) Barwienie HE, duże powiększenie (40x). Naciekanie osłonek nerwowych przez raka gruczołowego. (E) Barwienie HE, małe powiększenie (10x). Rak *in situ* przewodu trzustkowego. (F) Barwienie HE, duże powiększenie (40x). Cechy cytologiczne raka *in situ* przewodu trzustkowego. (G) Barwienie HE. Okolotrzustkowe węzły chłonne z przerzutami raka. Zdjęcia opublikowano za zgodą dr Ok-Hee Won, Department of Pathology, Community Medical Center, Scranton, PA.

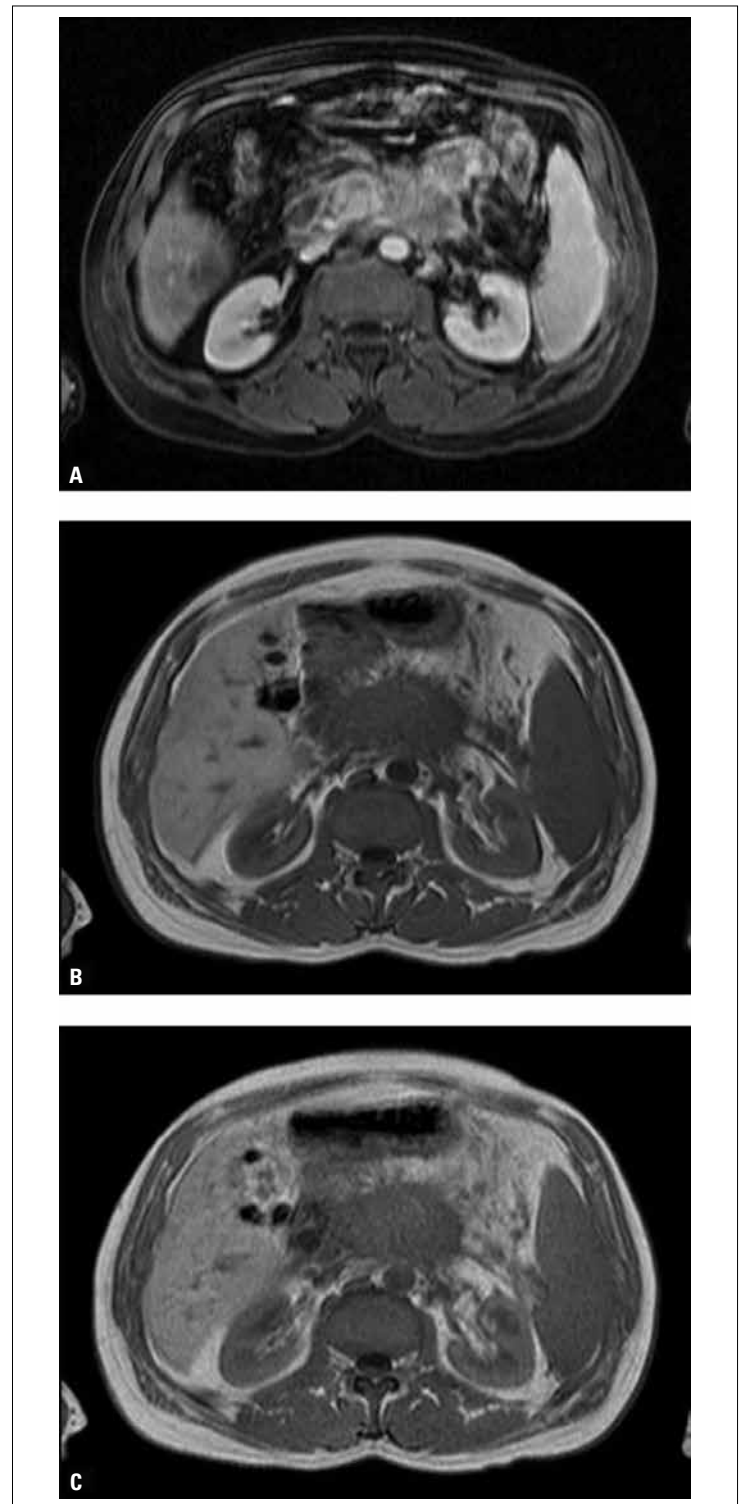
Z powodu nasilającego się bólu brzucha chory był konsultowany przez chirurga. Pod kontrolą TK wykonano biopsję gruboigłową zmiany w trzustce, a na podstawie wyniku badania histopatologicznego rozpoznano raka gruczołowego o średnim lub niskim stopniu zróżnicowania z naciekaniem osłonek nerwowych. Również pod kontrolą TK przeprowadzono biopsję zmiany w wątrobie, która nie ujawniła komórek nowotworowych, a jedynie stłuszczenie o umiarkowanym lub średnim nasileniu. Z uwagi na naciekanie pnia trzewnego uznano, że pierwotne leczenie operacyjne jest niemożliwe. W celu złagodzenia bólu wykonano blokadę splotu trzewnego pod kontrolą TK. Następnie rozważano wdrożenie leczenia skojarzonego, po którym zaplanowano kolejną ocenę chorego w celu ustalenia możliwości przeprowadzenia operacji.

Przypadek 3.

Chory na zaawansowanego miejscowo, nieresekcyjnego raka trzustki

Pięćdziesięciosiedmioletni mężczyzna zgłosił się do lekarza rodzinnego z powodu utraty masy ciała wynoszącej 36 kg w ciągu pół roku, utrzymującego się od 2 miesięcy tępego bólu dolnej części pleców, osłabienia łaknienia, zaparć i pojawienia się objawów depresji. W badaniu TK jamy brzusznej w trzonie trzustki stwierdzono obszar hipodensyjny o wymiarach 6,8 × 3,8 cm. Głowa trzustki była prawidłowa. Uwidoczniono też powiększone węzły chłonne wokół pnia trzewnego, a średnica największego z nich wyniosła 2,1 cm. Zmiana w trzustce sięgała tętnicy i żyły śledzionowej z prawdopodobieństwem naciekania tych naczyń. W badaniu MR jamy brzusznej stwierdzono słabo wzmocniający się obszar osiagający w wymiarze przednio-tylnym (AP) wielkość 4 × 3 cm, położony w środkowej i dalszej części trzonu trzustki oraz naciekający przewód trzustkowy, co powodowało nieznaczne poszerzenie przewodu i ogona trzustki. Tętnica i żyła śledzionowa oraz żyła krezkowa były drożne. Nie wykryto przerzutów w wątrobie. Stężenie CA 19-9 wyniosło 12 j.m./ml (zakres prawidłowy 0-47). Przeprowadzono zabieg endoskopowy, w trakcie którego wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową guza trzustki. W badaniu cytologicznym stwierdzono komórki nowotworowe. W wycinku pobranym drogą biopsji podczas wziernikowania potwierdzono rozpoznanie raka gruczołowego. Chirurg onkolog uznał, że chory nie kwalifikuje się do leczenia operacyjnego z powodu naciekania nowotworowego dużych naczyń. Wdrożono chemioterapię opartą na gemcytabinie oraz przeprowadzono napromienianie. Po 3 miesiącach leczenia stężenie CA 19-9 nie zmieniło się, a wyniki badań TK i MR wskazywały na stabilizację nowotworu. Kontynuowano chemioterapię opartą na

RYCINA 2



(A-C) W badaniu MR uwidoczniono guz trzustki otaczający pień trzewny. Za zgodą dr. Sumana Patela, Department of Radiology, Regional Hospital of Scranton, PA.

gemcytabinie. Chory wymagał też wykonania blokady splotu trzewnego pod kontrolą TK w celu opanowania bólu. Postępowanie to nie przyniosło jednak wyraźnego złagodzenia dolegliwości, utrzymywały się również objawy depresji.

OPINIA CHIRURGA ONKOLOGA

Przypadek 1

Zastosowanie leczenia adiuwantowego w tym przypadku jest całkowicie uzasadnione. Wybór optymalnej metody budzi oczywiście kontrowersje. Wyniki badania Charite Onkologie (CONKO)-001 wyraźnie wskazują, że podanie po resekcji raka trzustki 6 cotygodniowych kursów chemioterapii opartej na gemcytabinie znamienne poprawia przeżycie wolne od nowotworu w porównaniu z obserwowanym w grupie placebo.⁷ Wyniki uzyskane w badaniu Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9704⁸ ujawniły wyraźną tendencję do poprawy przeżycia chorych na raka gruczołowego trzustki po leczeniu gemcytabiną, a następnie 5-fluorouracylem (5-FU) w skojarzeniu z radioterapią i ponownie gemcytabiną, w porównaniu z przeżyciem obserwowanym u chorych otrzymujących wyłącznie 5-FU. Nie osiągnięto wprawdzie znamienności statystycznej, jednak wielu autorów uważa takie postępowanie za standardowe w Stanach Zjednoczonych. Kontrowersje budzi nadal konieczność stosowania uzupełniającej radioterapii. W badaniu European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-1 wykorzystującym kontrowersyjny zestaw czynników 2×2 stwierdzono, że adiuwantowa radioterapia może być wręcz szkodliwa. Wykazano w nim również wyższość leczenia 5-FU nad wyłączną obserwacją.⁹ W badaniu ESPAC-3 porównywano przydatność 5-FU z przydatnością gemcytabiny w leczeniu adiuwantowym i nie stwierdzono różnic w przeżyciu całkowitym (23 vs 23,6 miesiąca).¹⁰

W wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zalecono stosowanie jednego z trzech schematów postępowania uzupełniającego (w następującej kolejności): preferowane leczenie w ramach badania klinicznego, systemowe podawanie gemcytabiny lub 5-FU przed bądź po chemioradioterapii albo wyłączna chemioterapia (gemcytabiną lub 5-FU).² U omawianego chorego ważne jest oznaczenie stężenia CA 19-9 po resekcji. Dodatkowa analiza danych uzyskanych podczas badania RTOG 9704 wykazała, że stężenie CA 19-9 po resekcji przekraczające 180 j.m./ml było najistotniejszym czynnikiem warunkującym przeżycie.¹¹ W badaniu CONKO-001 uczestniczyli wyłącznie chorzy, u których stężenie CA 19-9 wynosiło <90 j.m./ml. W kilku badaniach stwierdzono, że utrzymywanie się

podwyższonych stężeń CA 19-9 po operacji pozwala przewidywać krótsze przeżycie.¹²⁻¹⁴

Jeśli to możliwe, zaleciłbym włączenie omawianego chorego do udziału w jednym z badań klinicznych. Obecnie RTOG (wraz z US Intergroup i European Organization for Research and Treatment of Cancer) prowadzi randomizowane prospektywne badanie III fazy (RTOG 0848) z podwójnym losowym doбором chorych. Początkowo chorzy są losowo włączani do grupy otrzymującej 5 kursów leczenia wyłącznie gemcytabiną lub gemcytabiną w skojarzeniu z erlotynibem. Następnie przeprowadzana jest ponowna ocena kliniczna i jeśli nie stwierdza się progresji, chorzy są losowo włączani do grupy nadal otrzymującej chemioterapię lub do grupy chemioradioterapii. Do udziału w tym ważnym badaniu są kwalifikowani wyłącznie chorzy, u których stężenie CA 19-9 po operacji wynosi <180 j.m./ml. Autorzy założyli włączenie 950 chorych, a głównym punktem końcowym jest przeżycie całkowite.

Przypadek 2

U omawianego chorego występuje najprawdopodobniej nieresekcyjny rak gruczołowy środkowej części trzonu trzustki i zmiana w wątrobie, która może być przerzutem. Nawet jeśli wynik biopsji zmiany w wątrobie był ujemny, zmianę tę nadal należy uznawać za podejrzaną, jeśli rozważane miałyby być leczenie operacyjne. Ważne jest określenie, czy pierwotny guz trzustki jest nieresekcyjny, czy też jest granicznie resekcyjny. Chorzy na raki trzustki o granicznej resekcyjności otrzymują zwykle leczenie neoadiuwantowe z intencją zmniejszenia masy guza umożliwiającego przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego. W omawianym przypadku graniczna resekcyjność oznaczałaby zajęcie tętnicy żołądkowo-dwunastniczej, ale bez naciekania pnia trzewnego lub nacieku ściany SMA obejmujący mniej niż 180° obwodu naczynia.¹⁵ Z kolei zmiana nieresekcyjna to taka, która nacieka SMA lub pień trzewny i obejmuje $>180^\circ$ obwodu naczynia. Wynik badania MR przemawia za tym, że nowotwór w omawianym przypadku jest rzeczywiście nieresekcyjny. Ponieważ chory był zapewne konsultowany przez chirurga, który nie wykluczył możliwości operacji w przyszłości, uznałbym zmianę za będącą na granicy resekcyjności i sugerowałbym leczenie neoadiuwantowe. Nie stwierdzono upośledzenia drożności dróg żółciowych, nie trzeba zatem wprowadzać do nich stentu. W wytycznych NCCN leczenie neoadiuwantowe jest uznawane za zalecenie o wiarygodności kategorii 2b, którego nie wspierają wyniki żadnego randomizowanego prospektywnego badania klinicznego.²

Teoretyczne zalety leczenia neoadiuwantowego polegają na możliwości zmniejszenia masy nowotworu i ograniczeniu ryzyka pozostawienia dodatniego mar-

ginesu chirurgicznego, a także na możliwości doboru do operacji chorych, u których rak ma bardziej stabilny przebieg i odpowiada na leczenie. Jeśli w trakcie leczenia neoadiuwantowego następuje progresja lub powstają przerzuty, jest mało prawdopodobne, by zabieg operacyjny przyniósł choremu korzyść. W M.D. Anderson Cancer Center przeanalizowano wyniki uzyskane u 132 kolejnych chorych, u których przed operacją zastosowano skojarzoną chemioradioterapię. Mediana czasu przeżycia wyniosła 21 miesięcy, a 32% chorych przeżyło bez objawów nowotworu okres, którego mediana wyniosła 14 miesięcy.¹⁶ W badaniu I/II fazy, podczas którego podawano gemcytabinę lub cisplatynę, a następnie chemioradioterapię opartą na gemcytabinie lub cisplatynie, wskaźnik późniejszej resekcyjności wyniósł 15%.¹⁷ Badanie Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) zakończono niedawno przedwcześnie z uwagi na zbyt małą liczbę włączanych chorych, ale resekcja okazała się możliwa w 24% przypadków.¹⁸ W dwóch kolejnych opublikowanych ostatnio doniesieniach przedstawiających wyniki analiz retrospektywnych podano, że po zakończeniu leczenia neoadiuwantowego resekcję R0 przeprowadzono u 31-35% chorych.^{19,20} Wybierając schemat postępowania neoadiuwantowego, należy przede wszystkim rozważyć włączenie chorego do badania klinicznego. Obecnie żadna z grup badawczych nie prowadzi naboru uczestników do doświadczeń oceniających leczenie neoadiuwantowe, choć eksperci National Cancer Institute Pancreatic Task Force rozważają kilka projektów badań (informacja ustna udzielona przez dr. Roberta Marsha). Większość schematów terapeutycznych uwzględnia podanie 2-4 kursów chemioterapii opartej na gemcytabinie, po której stosowana jest jednoczesna chemioradioterapia z użyciem kapecytabiny. Jeśli w trakcie wylącznej chemioterapii następuje progresja lub pojawiają się przerzuty, odstępuje się od radioterapii i wdraża inny schemat leczenia systemowego. Po zakończeniu leczenia neoadiuwantowego zalecałbym w omawianym przypadku ponowne określenie stopnia zaawansowania za pomocą badania TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz dokładną ocenę możliwości resekcji zmiany w trzustce na podstawie TK przeprowadzonej według protokołu swoistego dla tego narządu. Gdyby stwierdzono progresję lub uznano nowotwór za nieresekcyjny przed albo w trakcie operacji, celowe byłoby wdrożenie chemioterapii paliatywnej w ramach badania klinicznego lub według schematu FOLFIRINOX (patrz dalej).

Przypadek 3

U tego chorego celowe jest rozważenie innej metody leczenia. Mimo że nie stwierdzono wyraźnej progresji nowotworu, wydaje się, że nie opanowano wtórnych

objawów klinicznych. Nie uznano jednomyślnie przewagi chemioradioterapii w tej grupie chorych nad innymi metodami leczenia. Ponieważ jednak omawiany chory otrzymywał dotychczas chemioradioterapię, na co pozwalał jego stopień sprawności, wytyczne NCCN opracowane dla chorych na miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego raka trzustki zalecają chemioterapię schematem FOLFIRINOX (zalecenie kategorii 1).² Podczas kongresu American Society of Clinical Oncology (ASCO) w 2010 r. zespół z Francji przedstawił wyniki randomizowanego prospektywnego badania III fazy, w którym porównywano skuteczność schematu FOLFIRINOX ze skutecznością gemcytabiny. W grupie chorych leczonych schematem FOLFIRINOX stwierdzono znamienne poprawę mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i mediany czasu przeżycia całkowitego.²¹ Z tego powodu NCCN włączyła ten schemat do algorytmów leczenia chorych na raka trzustki zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami.

Zgodnie zaleceniami NCCN opartymi na dowodach kategorii 1 u chorych na raka trzustki zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami można też zastosować schemat zawierający erlotynib (inhibitor kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu [epidermal growth factor receptor, EGFR]).² Zalecenie to oparto na wynikach randomizowanego badania III fazy, w którym porównywano skuteczność monoterapii gemcytabiną ze skutecznością schematu kojarzącego gemcytabinę z erlotynibem u chorych na raka trzustki zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami. W grupie chorych otrzymujących erlotynib stwierdzono niewielką, ale znamienne poprawę przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji nowotworu.²² Uzyskane niedawno wyniki badania CONKO-003 wykazały, że dodanie oksaliplatinny do schematu łączącego 5-FU z leukoworyną przynosi znamienne poprawę zarówno mediany czasu przeżycia wolnego od nowotworu, jak i czasu przeżycia całkowitego.²³ Schemat ten jest ważną składową leczenia drugiej linii stosowanego u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii opartej na fluoropirymidynach.

Omawiany chory zgłasza dolegliwości bólowe, mimo że przebył już dwa najczęściej wykonywane zabiegi, czyli blokadę splotu trzewnego i napromienianie. Można rozważyć suplementację enzymów trzustkowych, ponieważ przewód trzustkowy został uciśnięty przez guz. Niedobór enzymów trzustkowych powoduje nie tylko upośledzenie wchłaniania i biegunkę, lecz również skurczowe bóle brzucha i utratę masy ciała. Zalecałbym również konsultację specjalisty medycyny paliatywnej, który pomógłby złagodzić przewlekły ból i objawy depresji.

Adam C. Berger, MD

OPINIA RADIOTERAPEUTY

Przypadek 1

Na podstawie wyniku badania histopatologicznego u omawianego chorego rozpoznano przewodowego raka gruczołowego T3N1M0 (stopień zaawansowania IIB) wywodzącego się z głowy trzustki. Ostatecznie patomorfolog stwierdził dodatni margines chirurgiczny na granicy trzustki i sąsiadujących z nią tkanek miękkich, a także przerzuty raka w trzech spośród usuniętych sześciu węzłów chłonnych.

Mimo potencjalnie doszczętnego wycięcia raka gruczołowego trzustki wyniki w zakresie przeżycia w tej grupie chorych są złe, a odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wynosi najwyżej 20%.²⁴ Rak trzustki cechuje się skłonnością do nawrotów loko-regionalnych i tworzenia przerzutów w wątrobie.²⁴ Spostrzeżenia te uzasadniają zastosowanie leczenia uzupełniającego operację, którego celem jest poprawa przeżycia.

W randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność adiuwantowej chemioterapii i chemioradioterapii u chorych na raka trzustki pierwotnie poddanych operacji radykalnej wykazano korzystny wpływ takiego postępowania.^{9,25} Obecnie stwierdzono, że adiuwantowa chemioterapia oparta na gemcytabinie poprawia odległe wyniki leczenia chorych na resekcyjnego raka trzustki.^{7,26} W Europie przeprowadzono niedawno randomizowane badanie z grupą kontrolną, podczas którego porównywano wyniki wyłącznej resekcji chirurgicznej z wynikami leczenia kojarzącego chirurgię i następną chemioterapię opartą na gemcytabinie. Z udziału w tym badaniu wykluczono chorych, u których oznaczone po operacji stężenia antygenu karcynoembrionalnego (carcinoembryonic antigen, CEA) i CA 19-9 przekroczyły ponad 2,5 razy górną granicę wartości prawidłowych lub nieznaną był stan marginesu chirurgicznego. Mediana czasu przeżycia wolnego od nowotworu wyniosła w grupie leczonej gemcytabiną 13,9 miesiąca w porównaniu z 6,9 miesiąca w grupie obserwowanej, choć różnica w przeżyciu całkowitym nie była znamieną statystycznie.⁷ Miejscowy nawrót w połączeniu z przerzutami odległymi lub bez nich wystąpił u 34% chorych z grupy gemcytabiny i u 41% chorych z grupy kontrolnej, chociaż u ponad 80% uczestników tego badania przeprowadzono resekcję R0. Pojawienie się przerzutów odległych było jedynym objawem progresji u 56% chorych z grupy gemcytabiny i u 49% chorych z grupy kontrolnej. Przerzuty były umiejscowione głównie w wątrobie.⁷ Uaktualnione wyniki tego badania ujawniły korzystny wpływ zastosowania gemcytabiny na 5-letnie przeżycie całkowite, które wyniosło w grupie otrzymującej

gemcytabinę 21% w porównaniu do 9% w grupie obserwowanej. Mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 23 i 20 miesięcy.²⁶

Uzyskano zachęcające dowody przydatności chemioterapii adiuwantowej,^{7,26} natomiast rola uzupełniającej chemioradioterapii nadal budzi kontrowersje. Zwolennicy tej metody uważają za konieczne zastosowanie adiuwantowego napromieniania, ponieważ potencjalnie przetrwał po operacji miejscowe i regionalne ogniska nowotworu stwarzają znaczne ryzyko nawrotu.^{7,27} W Stanach Zjednoczonych standardowym postępowaniem uzupełniającym po resekcji z powodu raka gruczołowego trzustki jest podanie chemioterapii opartej na gemcytabinie, następnie radioterapii kojarzonej w sekwencji jednoczesnej z 5-FU, a w końcu dodatkowo chemioterapii opartej na gemcytabinie. Ten schemat leczenia opracowano na podstawie wyników badania III fazy RTOG 97-04. Porównywano w nim skuteczność adiuwantowej chemioradioterapii (całkowita dawka promieniowania 50,4 Gy podawana jednocześnie z 5-FU w ciągłym wlewie) skojarzonej z jednym z dwóch różnych schematów chemioterapii systemowej przed chemioradioterapią i po niej (5-FU *vs* gemcytabina). Całkowity odsetek występowania nawrotów miejscowych wyniósł w tym badaniu zaledwie 26%, mimo że u 59% chorych margines chirurgiczny był dodatni lub jego stan był nieznaną.⁸ Mediana czasu przeżycia chorych leczonych z powodu raka głowy trzustki gemcytabiną przed i po chemioradioterapii była dłuższa (18,8 *vs* 16,7 miesiąca), a odsetki przeżycia 3-letniego większe (31 *vs* 21%), ale też częściej obserwowano działania niepożądane.⁸ Bezpośrednie porównanie skuteczności adiuwantowej chemioradioterapii ze skutecznością wyłącznej chemioterapii jest przedmiotem prowadzonego obecnie wielośrodkowego randomizowanego badania z grupą kontrolną.

Dane pochodzące z aktualnych badań potwierdzają, że dodatnie marginesy chirurgiczne i duża wartość stosunku węzłów chłonnych z przerzutami do całkowitej liczby usuniętych węzłów chłonnych to czynniki zwiększające ryzyko nawrotu raka trzustki lub zgonu z powodu tego nowotworu.^{24,28,29} Przeprowadzona niedawno metaanaliza randomizowanych badań dotyczących adiuwantowego leczenia chorych na raka trzustki wykazała większą skuteczność chemioradioterapii niż chemioterapii u chorych z dodatnimi marginesami chirurgicznymi.²⁵

Warto zauważyć, że u omawianego chorego stężenie CA 19-9 przed operacją wyniosło 400 j.m./ml, a stopień zróżnicowania raka oceniono jako średni lub niski. Najnowsze dane sugerują, że poprzedzając operację stężenie CA 19-9 przekraczające 200 j.m./ml i stopień zróżnicowania histologicznego 3 lub 4 (rak źle zróżnicowany albo anaplastyczny) są niekorzystnymi

czynnikami rokowniczymi i niezależnymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć wczesny zgon z powodu nowotworu,³⁰ nawet jeśli wyniki badań obrazowych o wysokiej rozdzielczości świadczą o resekcyjności guza. Stwierdzono też, że utrzymywanie się po operacji stężenia CA 19-9 przekraczającego 180 j.m./ml u chorych, u których resekcję raka trzustki podjęto z intencją wyleczenia, ma znaczenie rokownicze¹¹ i dlatego należy je uwzględnić w omawianym przypadku.

Podsumowując, zalecałabym zastosowanie u tego chorego chemioradioterapii. Nie uzgodniono wprawdzie wspólnego stanowiska dotyczącego znaczenia chemioradioterapii po operacji przeprowadzonej z powodu raka trzustki, wydaje się jednak, że takie postępowanie może przynieść oczywistą korzyść choremu z dodatkimi marginesami chirurgicznymi i przerzutami w kilku węzłach chłonnych.

Przypadek 2

U omawianego chorego rozpoznano raka gruczołowego o średnim lub niskim stopniu zróżnicowania wywodzącego się z trzonu trzustki. Badania obrazowe jamy brzusznej przeprowadzone w trakcie diagnostyki uwidoczniły, że nowotwór otaczał pień trzewny i SMA, a okołotrzustkowe węzły chłonne były nieznacznie powiększone. Wykonana następnie biopsja podejrzanego ogniska w wątrobie nie ujawniła cech nowotworu złośliwego. Stężenie CA 19-9 było podwyższone do wartości 479 j.m./ml. W takich przypadkach pozytonowa tomografia emisyjna (PET) nie jest jeszcze badaniem standardowym, ale mogłaby wykazać utajone przerzuty w przebiegu miejscowo zaawansowanego raka trzustki. W niewielkich grupach chorych na potencjalnie resekcyjnego raka trzustki, w których przeprowadzono to badanie, stwierdzono, że jego wynik zmienił zaplanowane wcześniej postępowanie w 11% przypadków.³¹ Odnotowane u chorego niedokrwiłość i małopłytkowość budzą niepokój i wymagają dalszej oceny.

U omawianego chorego oceniano wprawdzie możliwość zastosowania leczenia skojarzonego, trzeba jednak wyraźnie zaznaczyć, że definicję resekcyjności miejscowo zaawansowanego raka trzustki oparto na powszechnie przyjętych kryteriach, takich jak prawdopodobieństwo uzyskania ujemnych marginesów chirurgicznych oraz zajęcie sąsiadujących z trzustką struktur, ocenione na podstawie badań obrazowych lub bezpośredniego uwidocznienia w trakcie operacji. W poszczególnych ośrodkach przyjmuje się różne kryteria stratyfikacji chorych do grup, w których nowotwór uznaje się za resekcyjny, nieresekcyjny lub na granicy resekcyjności. Powszechnie uważa się, że otoczenie SMA, pnia trzewnego, aorty lub żyły głównej dolnej przez naciek nowotworowy przemawia za nieresekcyj-

nością guza, podobnie jak otoczenie ponad 180° obwodu żyły wrotnej lub żyły krezkowej górnej (superior mesenteric vein, SMV) na długim odcinku.³²

W ostatnich latach zaproponowano nową kategorię raka trzustki na granicy resekcyjności.^{33,34} Varadhachary i wsp. określili tym mianem nowotwory przylegające do SMA i otaczające mniej niż 180° jej obwodu, guzy otaczające krótki odcinek tętnicy wątrobowej i nienaciekające pnia trzewnego, które można usunąć i odtworzyć ciągłość naczynia, a także raki otaczające krótki odcinek SMV, żyły wrotnej lub ich spływ, jeśli są warunki do przeprowadzenia odtwórczej operacji naczyniowej.³³ Uważa się, że około 33% miejscowo zaawansowanych raków trzustki jest na granicy resekcyjności.³² Operację taką można przeprowadzić w ośrodkach specjalistycznych, bardzo prawdopodobne jest jednak, że po usunięciu nowotworu margines chirurgiczny będzie dodatni.³² Zajęcie marginesu chirurgicznego jest czynnikiem rokowniczym przemawiającym za krótkim czasem przeżycia,^{24,28} dlatego w tych przypadkach często stosowane jest leczenie neoadiuwantowe z intencją zwiększenia prawdopodobieństwa wykonania resekcji R0 lub prowadzącej do wyleczenia.³²

Z terapeutycznego punktu widzenia nie opracowano standardowego schematu leczenia chorych na raka trzustki będącego na granicy resekcyjności. Katz i wsp. wykazali, że leczenie neoadiuwantowe (chemioterapia, chemioradioterapia lub skojarzenie obu metod) pozwala na uzyskanie ujemnych marginesów resekcji u 39% chorych z tej grupy.³⁵ Do przeprowadzonego przez ten zespół badania włączono chorych, u których naciek raka przylegał do tętnic trzewnych lub upośledzał drożność SMV na krótkim odcinku, chorych ze zmianami nasuwającymi podejrzenie, ale nie pewne rozpoznanie przerzutów oraz chorych w granicznym stopniu sprawności. Chemioterapia systemowa polegała na podaniu gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem. Schemat chemioterapii podawanej jednocześnie z radioterapią zawierał 5-FU, paklitaksel, gemcytabinę lub kapecytabinę w dawkach uwrażliwiających na działanie promieniowania. Stosowano napromienianie wiązkami zewnętrznymi w dawce całkowitej wynoszącej 50,4 Gy w 28 frakcjach lub w dawce 30 Gy podanej w 10 frakcjach. Sekwencja leczenia polegała najczęściej na stosowaniu chemioterapii systemowej przez 2-4 miesiące, a następnie chemioradioterapii. Ocena stopnia zaawansowania nowotworu powtarzano co 2 miesiące. Mediana czasu przeżycia uczestników omawianego badania poddanych resekcji po przeprowadzeniu leczenia neoadiuwantowego wyniosła 40 miesięcy.³⁵ Niedawno przeprowadzono systematyczną analizę danych pochodzących od 4394 chorych włączonych

do 111 retrospektywnych i prospektywnych badań przeprowadzonych w latach 1966-2009, w trakcie których stosowano neoadiuwantową chemioterapię i radioterapię. Najczęściej podawano gemcytabinę, 5-FU, kapecytabinę, mitomycynę C oraz pochodne platyny. Poza neoadiuwantową chemioterapią chorych napromieniano dawką 24-63 Gy. Wyniki metaanalizy wykazały, że neoadiuwantowe leczenie chorych na nieresekcyjnego raka trzustki umożliwia przeprowadzenie operacji u 33,2% z nich, a mediana czasu przeżycia w tych przypadkach sięga 20,5 miesiąca.³⁶ Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu skojarzenia chemioterapii z napromienianiem.

Podsumowując, zalecałabym podanie chemioterapii systemowej opartej na gemcytabinie, a następnie jednoczesnej chemioradioterapii oraz ocenę stopnia zaawansowania nowotworu powtarzaną co 2 miesiące. Przed rozpoczęciem chemioterapii należy dokładnie ocenić czynność szpiku kostnego. Jeśli po chemioradioterapii nie następuje progresja nowotworu, należy ponownie ocenić możliwość wykonania operacji. Biorąc jednak pod uwagę najnowsze dane wykorzystywane w celu stratyfikacji chorych do grupy na granicy resekcyjności lub grupy nieresekcyjnej, omawianego chorego z naciekiem nowotworowym pnia trzewnego i miejsca odejścia SMA nie można uznawać za przypadek na granicy resekcyjności.

Alternatywną metodą postępowania jest zastosowanie chemioradioterapii opartej na gemcytabinie (1000 mg/m²) podawanej jednocześnie z napromienianiem.³⁷ Objętość napromieniania obejmuje jedynie guz pierwotny, bez profilaktycznego napromieniania węzłów chłonnych. Po uwzględnieniu tolerancji, czynników wpływających na niepowodzenie leczenia oraz danych dotyczących przeżycia autorzy z Uniwersytetu Michigan zalecają podanie dawki 36 Gy we frakcjach po 2,4 Gy. Nie udowodniono częstszego występowania nawrotów regionalnych u chorych, u których nie napromieniano profilaktycznie węzłów chłonnych. Trwają badania oceniające skuteczność chemioradioterapii opartej na gemcytabinie. W większości z nich uczestniczą jednak chorzy na miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego raka trzustki, a nie wybrana podgrupa chorych na nowotwory na granicy resekcyjności.

Przypadek 3

Jest to chory, u którego rozpoznano nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego raka trzustki. Po zastosowaniu chemioterapii opartej na gemcytabinie oraz radioterapii uzyskano stabilizację nowotworu, potwierdzoną wynikami badań obrazowych jamy brzusznej wykonanych po 3 miesiącach. Przed rozpoczęciem leczenia stężenie CA 19-9 było w granicach prawidłowych i po

3 miesiącach obserwacji nie uległo zmianie. U tego chorego może występować fenotyp Lewis (Le)^{a-b-} (cechujący się brakiem transferazy glikozylowej antygeny Lewis), co oznacza, że nie syntetyzuje on CA 19-9. CA 19-9 jest antygenem związanym z nowotworem, którego ekspresja wymaga obecności sialowanego antygeny układu grupowego krwi Lewis (Le)^a.³⁸ Przebieg nowotworu jest stabilny, ale chory odczuwa ból, mimo wykonania blokady splotu trzewnego, a ponadto wykazuje depresję.

Ból jest częstym objawem u chorych na nieresekcyjnego raka trzustki, znacznie pogarszającym jakość życia. Skuteczne postępowanie paliatywne ma zasadnicze znaczenie, ponieważ występowanie bólu i jego nasilenie korelują z progresją nowotworu.³⁹ Chociaż ból pojawiający się w przebiegu raka trzustki można u większości chorych łagodzić opioidami, w około 33% przypadków jest on tak silny, że nie ustępuje po wyłącznym stosowaniu doustnych leków przeciwbólowych.⁴⁰ W tej grupie wykorzystuje się radioterapię, chemioterapię oraz blokadę splotu trzewnego. Blokada polega na wstrzyknięciu do splotu trzewnego 50-100% roztworu alkoholu etylowego. Metoda ta jest skuteczna u 70-90% chorych na raka trzustki.⁴¹ Blokadę można wykonać w trakcie operacji, przezskórnie lub podczas endoskopowego badania ultrasonograficznego. Wyniki ostatnich badań przemawiają za skutecznością neurolizy splotu trzewnego prowadzonej pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej, ponieważ u 78% chorych powoduje ona zmniejszenie punktacji w skali oceny bólu. W porównaniu z blokadą wykonywaną śródoperacyjnie lub przezskórnie metoda ta jest obciążona minimalnym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań.^{42,43}

Rak trzustki jest częstą przyczyną depresji chorych, która wyraźnie pogarsza jakość ich życia.⁴⁴ Obecne dane wskazują, że chorzy z depresją w przebiegu raka trzustki skarżą się na zmęczenie, ból i utratę apetytu częściej niż chorzy z depresją ujawniającą się w przebiegu innych nowotworów złośliwych układu pokarmowego.⁴⁴

Podsumowując, potwierdzam słuszność kontynuowania leczenia w tym przypadku schematem chemioterapii opartym na gemcytabinie. Zwalczanie depresji mogłoby poprawić jakość życia. Zalecałabym również zastosowanie silniej działającego schematu leczenia przeciwbólowego przed zaproponowaniem innych metod zwalczania bólu, takich jak neuroлиза pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej, chirurgiczne przecięcie splotu trzewnego lub znieczulenie nadoponowe zwłaszcza, że wszystkie te działania jedynie przejściowo łagodzą ból występujący u chorych na nowotwory.^{39,45}

Voichita Bar-Ad, MD

OPINIE ONKOLOGÓW KLINICZNYCH

Przypadek 1

Omawiany chory należy do mniejszości chorych na raka gruczołowego trzustki, ponieważ nowotwór ten jest resekcyjny zaledwie w 25% przypadków. Nawet jeśli jest możliwe przeprowadzenie operacji radykalnej, ryzyko nawrotu pozostaje duże. Dane Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) dotyczące miejscowo zaawansowanego raka trzustki świadczą, że odsetek 5-letniego przeżycia chorych po operacji radykalnej wynosi 22%.¹ Ryzyko nawrotu jest większe, gdy średnica pierwotnego ogniska nowotworu jest duża, marginesy chirurgiczne są dodatnie, a stężenie CA 19-9 przed operacją przekracza 200 j.m./ml. Znakomita większość nawrotów dotyczy wątroby i narządów jamy brzusznej, choć 50% z nich ma charakter miejscowy.⁴⁶ Z tego powodu w leczeniu adiuwantowym chorych na raka trzustki uwzględnia się zarówno chemioterapię, jak i radioterapię.

Dawniej uważano, że podawanie uzupełniającej chemioterapii chorym na raka trzustki przynosi niewielkie korzyści, ale w nowszych badaniach uzyskano lepsze wyniki leczenia opartego zarówno na 5-FU, jak i na gemcytabinie. W badaniu ESPAC-1 289 chorych poddanych resekcji R0 z powodu raka trzustki przydzielono do grupy obserwowanej, grupy otrzymującej chemioradioterapię opartą na 5-FU, grupy chemioterapii opartej na 5-FU lub do grupy, w której kojarzono chemioradioterapię z chemioterapią. Wśród otrzymujących chemioterapię mediana czasu przeżycia była dłuższa niż wśród nieotrzymujących leczenia systemowego (20,1 vs 15,5 miesiąca). Nie stwierdzono natomiast poprawy przeżycia dzięki dodaniu radioterapii lub wręcz obserwowano jej niekorzystny wpływ na przeżycie.⁹ Z uwagi na niejasne korzyści wynikające z uzupełniającej radioterapii w badaniu ESPAC-1, podczas badania CONKO-001 nie stosowano tej metody. Uczestniczących w tym badaniu 368 chorych poddanych resekcji R0 lub R1 przydzielono losowo do grupy leczonej przez pół roku gemcytabiną lub do grupy obserwowanej. Podawanie gemcytabiny spowodowało wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od nowotworu (13,4 vs 6,9 miesiąca), a w trakcie długotrwałej obserwacji potwierdzono poprawę odsetków 5-letniego przeżycia całkowitego (21 vs 9%).⁷ Wyniki badań ESPAC-19 i CONKO-001²⁶ udowodniły zatem przydatność 5-FU lub gemcytabiny w uzupełniającym leczeniu chorych operowanych z powodu raka trzustki. W dwóch badaniach przeprowadzonych stosunkowo niedawno porównywano skuteczność leczenia opartego na 5-FU ze skutecznością gemcytabiny. Podczas badania RTOG 97-04⁸

451 chorych poddanych radykalnej operacji z powodu raka trzustki przydzielono losowo do grupy leczonej gemcytabiną lub do grupy otrzymującej 5-FU we wlewie kroplowym przed i po chemioradioterapii z jednoczesnym podawaniem wlewu z 5-FU. W grupie gemcytabiny obserwowano tendencję do wydłużenia mediany czasu przeżycia (20,5 vs 16,9 miesiąca w grupie 5-FU). Różnica ta była znamienne statystycznie w analizie wieloczynnikowej ($p=0,05$), natomiast w analizie jednoczynnikowej okazała się nieznamienne ($p=0,09$).^{47,48} W badaniu ESPAC-3 porównywano wyniki półrocznego leczenia uzupełniającego bolusem z 5-FU do wyników podawania raz w tygodniu gemcytabiny u 1051 chorych po usunięciu raka trzustki. Mediana czasu przeżycia wyniosła w tych grupach odpowiednio 23,0 i 23,6 miesiąca.¹⁰ Uzyskane w obu ramionach wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji nowotworu i przeżycia całkowitego w znacznej mierze były zbliżone, natomiast poważne działania niepożądane odnotowano częściej w ramieniu 5-FU.

Przedstawione wyniki badań potwierdzają nieznaczną korzyść odnoszoną dzięki uzupełniającemu leczeniu gemcytabiną lub 5-FU chorych po resekcji raka trzustki. Operacja przeprowadzona u omawianego chorego mogła być radykalna, choć ryzyko wystąpienia nawrotu jest zwiększone, głównie z powodu przekraczającego 400 j.m./ml stężenia CA 19-9 przed operacją, ogniskowo dodatniego marginesu chirurgicznego oraz rozpoznania przerzutów w trzech spośród sześciu usuniętych węzłów chłonnych. Następnym działaniem terapeutycznym powinno być podanie chemioterapii adiuwantowej. Nasze doświadczenie wskazuje, że półroczne leczenie gemcytabiną jest korzystniejsze od stosowania 5-FU z uwagi na podobną skuteczność i nieco lepszą tolerancję. Ponieważ jednak uzyskiwane wyniki są suboptymalne, najlepiej włączać takich chorych do badań klinicznych, gdy tylko jest to możliwe. Rola radioterapii po operacji jest przedmiotem dyskusji. U omawianego chorego dołączylibyśmy radioterapię z uwagi na dodatni margines chirurgiczny. Zazwyczaj leczenie uzupełniające rozpoczyna się od 2-3-miesięcznego podawania gemcytabiny, po czym ponownie oceniany jest stopień zaawansowania nowotworu i rozważane są wskazania do radioterapii, jeśli nie stwierdza się przerzutów. W Stanach Zjednoczonych trwa badanie RTOG 0848 oceniające adiuwantowe leczenie gemcytabiną stosowaną w monoterapii lub w połączeniu z erlotynibem. Uczestnicy tego badania są też przydzielani losowo do grupy otrzymującej radioterapię lub do grupy nie otrzymującej jej. Można mieć nadzieję, że uzyskane wyniki ostatecznie rozstrzygną o znaczeniu napromieniania stosowanego po operacji.

Przypadek 2

Plan leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka trzustki bez cech przerzutów powinien zostać opracowany przez zespół złożony z wielu specjalistów. Konieczne jest przeanalizowanie wyników badań obrazowych wspólnie z chirurgami w celu oceny możliwości przeprowadzenia resekcji R0. Na podstawie stopnia zajęcia pnia trzewnego, SMA, tętnicy wątrobowej, SMV i żyły wrotnej powinno się zaklasyfikować nowotwór do grupy resekcyjnej, na granicy resekcyjności lub nieresekcyjnej. Otoczenie pnia trzewnego lub SMA przez nacieki nowotworowy (obejmujące $>180^\circ$ obwodu naczyń) lub znaczne otoczenie tętnicy wątrobowej nakazuje uznanie nowotworu za nieresekcyjny, podobnie jak upośledzenie drożności SMV lub żyły wrotnej uniemożliwiający rekonstrukcję naczyń. Występowanie warstwy prawidłowej tkanki wokół wymienionych tętnic i zachowanie drożności żył pozwalające na ich rekonstrukcję oznacza natomiast, że nowotwór jest resekcyjny. Nowotwory na granicy resekcyjności znajdują się między tymi dwiema skrajnościami, częściowo naciekają naczynia, ale nie otaczają tętnic. Niedawno opublikowano uaktualnioną opinię ekspertów przedstawiającą kryteria kwalifikacji nowotworów do grupy na granicy resekcyjności.^{33,35,49}

Z uwagi na zajęcie naczyń krwionośnych nowotwór występujący u omawianego chorego należy zaliczyć do grupy miejscowo zaawansowanych nieresekcyjnych raków trzustki. Leczenie w takich przypadkach rozpoczynano dawniej od chemioradioterapii, opierając się na wynikach uzyskanych przez Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG), świadczących o poprawie przeżycia po skojarzeniu dwóch metod leczenia w porównaniu do zastosowania każdej z nich oddzielnie.⁵⁰ Mimo to u niemal wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka trzustki ostatecznie pojawiały się przerzuty. Z tego powodu nowsze algorytmy postępowania sugerują początkowe stosowanie wyłącznej chemioterapii, a radioterapia rozważana jest u chorych ze stabilizacją nowotworu lub odpowiedzią terapeutyczną i brakiem przerzutów w ciągu 3-6 miesięcy. Takie postępowanie pozwala na uzyskanie lepszych zmiennych przeżycia, co wykazano w łącznej analizie przeprowadzonej przez GERCOR (Group d'Etude et de Recherche en Cancerologie Onco-Radiotherapie). Korzyści wynikające z radioterapii potwierdzono w opublikowanym niedawno badaniu ECOG 4201.^{51,52}

Kolejnym zagadnieniem jest wybór wstępnej chemioterapii. Przez wiele lat u chorych na zaawansowanego raka trzustki stosowano chemioterapię opartą na gemcytabinie. W porównaniu z 5-FU gemcytabina nieznacznie wydłużała przeżycie i łagodziła objawy zależne od nowotworu.⁵³ Dalszą nieznaczną poprawę przeży-

cia uzyskano dzięki dodaniu do gemcytabiny erlotynibu.⁵⁴ Obiecującą aktywność wykazała chemioterapia kojarząca nab-paklitaksel lub docetaksel z kapecytabiną (GTX).^{55,56} Podczas kongresu ASCO w 2010 r. przedstawiono nowy schemat leczenia, w którym nie uwzględniono gemcytabiny. Conroy i wsp. przedstawili wyniki badania ACCORD (Action Clinique Coordonnees en Cancerologie Digestive) 11, w którym porównywano schemat FOLFIRINOX (5-FU, irynotekan i oxaliplatyna) z gemcytabiną.^{21,57} Mediana czasu przeżycia chorych leczonych schematem FOLFIRINOX była znacząco dłuższa od obserwowanej po leczeniu gemcytabiną (odpowiednio 10,5 i 6,9 miesiąca, $p < 0,001$). Odsetki odpowiedzi w obu grupach wyniosły odpowiednio 26,7 i 10,9%, były więc znacznie większe od uzyskanych we wcześniejszych badaniach III fazy, podczas których stosowano leczenie skojarzone oparte na gemcytabinie. Natomiast działania niepożądane 3 lub 4 stopnia nie dotyczący układu krwiotwórczego były znacząco częstsze w grupie otrzymującej schemat FOLFIRINOX. Leczenie tym schematem powinno być brane pod uwagę u chorych w dobrym stanie ogólnym i niezagrażonych niedrożnością dróg żółciowych. Przydatnymi schematami alternatywnymi są FOLFOX lub FOLFIRI. W naszym ośrodku u chorych na raki na granicy resekcyjności lub nieresekcyjne podaje się zwykle 4-6 kursów leczenia schematami FOLFOX lub FOLFIRINOX, po czym powtarzane są badania obrazowe i stosowana dodatkowo radioterapia z jednoczesną chemioterapią. Po zakończeniu całości leczenia ponownie wykonywane są badania obrazowe w celu oceny, czy możliwe jest zakwalifikowanie chorego do operacji. Dla omawianego chorego najlepszym wyjściem byłoby włączenie do badania klinicznego.

Przypadek 3

U chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego stosowane jest postępowanie paliatywne. Omawiany chory ma przewlekłe dolegliwości bólowe i wymagał wykonania blokady splotu trzewnego. Gdy nowotwór jest zaawansowany miejscowo i wywołuje objawy, uzasadnione jest rozpoczęcie leczenia od chemioradioterapii. Schemat chemioterapii optymalnie uwrażliwiający na działanie promieniowania jest przedmiotem dyskusji. Skuteczna jest zarówno gemcytabina podawana we wlewie kroplowym raz w tygodniu, jak i fluoropirymidyna stosowana jednocześnie z radioterapią.⁵⁸ Oceniano też przydatność 5-FU podawanego w ciągłym wlewie kroplowym oraz kapecytabiny podawanej doustnie.^{59,60} Nie przeprowadzono dotychczas dużego randomizowanego badania porównującego skuteczność różnych programów chemioradioterapii. W naszym ośrodku w trakcie radioterapii

często podawana jest gemcytabina dawce 600 mg/m² raz w tygodniu. Takie postępowanie jest dogodne i dobrze tolerowane. Jeśli po zakończeniu chemioradioterapii nie stwierdza się progresji nowotworu, warto kontynuować leczenie gemcytabiną, co zwykle zalecane jest w naszym ośrodku. Można też wykorzystać chemioterapię wielolekową, jak w innym z omawianych przypadków.

Gdyby doszło do progresji nowotworu w trakcie leczenia gemcytabiną, a stopień sprawności chorego byłby nadal dobry, w kolejnym etapie można zastosować chemioterapię opartą na fluoropirymidynie. Uczestników badania CONKO-003, u których stwierdzono progresję po leczeniu gemcytabiną, przydzielono losowo do grupy otrzymującej wyłącznie 5-FU lub do grupy otrzymującej 5-FU z oksaliplatyną.⁶¹ Dodanie oksaliplatyny nieznamienne wydłużyło czas przeżycia całkowitego, którego mediana wyniosła 26 tygodni w porównaniu z 13 tygodniami w grupie kontrolnej. U chorych z progresją po leczeniu gemcytabiną w drugiej linii leczenia rutynowo stosujemy schemat FOLFOX. Oczywiście najlepiej prowadzić takie leczenie w ramach badania klinicznego, gdy tylko to możliwe.

Patrick M. Boland, MD, Steven J. Cohen, MD

OPINIA ONKOLOGA KLINICZNEGO

Przypadek 1

Konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych oceniających rolę leczenia neoadiuwantowego u chorych spełniających kryteria zakwalifikowania do resekcji. Mimo stosowania nowoczesnych technik obrazowania narządów ryzyko stwierdzenia większego zaawansowania miejscowego nowotworu lub przerzutów jest duże. Nie określono dotychczas znaczenia leczenia neoadiuwantowego w przypadku raka trzustki. Omawiany chory przeżył operację, podczas której rozpoznano przerzuty w węzłach chłonnych. Odsetek nawrotów raka trzustki po resekcji przekracza 80%, a 5-letnie przeżycie wynosi <20%. Korzystny wpływ adiuwantowej chemioterapii jest niewielki, ale ewidentny. Uzupełniające leczenie fluoropirymidyną lub gemcytabiną przynosi lepsze wyniki niż najlepsze postępowanie wspomagające.^{7,9} Nie określono ostatecznie roli radioterapii adiuwantowej, ale w jednym z randomizowanych badań okazała się ona mniej skuteczna od wyłącznej obserwacji chorych.⁹ Autorów tego badania krytykowano z powodu złej jakości kontroli napromieniania. Możliwości postępowania w omawianym przypadku to zastosowanie uzupełniającego leczenia gemcytabiną lub fluoropirymidyną przez

pół roku. Alternatywą jest sekwencyjne dodanie jednoczesnej chemioradioterapii do adiuwantowej chemioterapii. Niezbędne jest poszukiwanie nowych strategii uzupełniającego leczenia chorych na raka trzustki, dlatego tak ważne jest włączanie ich do badań klinicznych.

Przypadek 2

W tym przypadku nacieki nowotworowy otacza pień trzewny. Jeśli guz głowy trzustki nacieka pień trzewny w jakimkolwiek stopniu lub guz trzonu albo ogona trzustki obejmuje ponad 180° obwodu pnia trzewnego, szansa na to, że stosowane neoadiuwantowo chemioterapia, chemioradioterapia lub obie te metody wykorzystane sekwencyjnie umożliwią konwersję nowotworu do formy resekcyjnej, jest niewielka. Zgodnie z przyjętymi definicjami rak trzustki na granicy resekcyjności, w którym chemioterapia i chemioradioterapia mogłyby się przyczynić do zwiększenia odsetka resekcji R0, to nowotwór spełniający następujące warunki: otaczający <180° obwodu SMA, naciekający SMV/żyłę wrotną, powodujący niedrożność krótkiego odcinka SMV, otaczający <180° obwodu pnia trzewnego (guz w ognie trzustki) i przylegający do tętnicy wątrobowej lub otaczający ją.²

Strategią przyjętą w naszym ośrodku jest sekwencyjne stosowanie chemioterapii, a następnie ponowna ocena stopnia zaawansowania nowotworu. Jeśli wykaże ona możliwość wykonania resekcji, chorego należy operować, a następnie poddać chemioradioterapii. Chorzy, u których nowotwór nadal jest nieresekcyjny, powinni otrzymać chemioradioterapię, po której należy po raz kolejny ocenić możliwość leczenia operacyjnego. Progresja nowotworu z pojawieniem się przerzutów jest wskazaniem do zastosowania chemioterapii drugiej linii.

Wśród potencjalnych korzyści wynikających z rozpoczęcia leczenia od chemioterapii systemowej należy wymienić wyeliminowanie mikroprzerzutów i wykluczenie chorych, u których podczas wstępnego leczenia ujawniają się przerzuty (około 25-30% przypadków), dzięki czemu mogą oni uniknąć powikłań niecelowej radioterapii. W dwóch analizach retrospektywnych przeprowadzonych przez GERCOR i zespół z M.D. Anderson Cancer Center sekwencyjne podanie chemioterapii, a następnie chemioradioterapii w początkowym okresie leczenia wydaje się mieć przewagę nad łącznie chemioradioterapią. Rozpoczęcie leczenia od chemioterapii ułatwia dobór chorych, którym chemioradioterapia mogłaby przynieść korzyść, a także eliminuje ekspozycję na promieniowanie chorych, u których podczas ponownej oceny stopnia zaawansowania nowotworu rozpoznano przerzuty.^{51,62} W grupie chorych leczonych w M.D. Anderson Cancer Center sekwencyjne zastosowanie chemioterapii i chemioradioterapii

pozwoliło na uzyskanie poprawy mediany czasu przeżycia i czasu do pojawienia się progresji w porównaniu z wynikami uzyskanymi po chemioradioterapii.⁶² Trwają badania kliniczne oceniające to zagadnienie prospektywnie.

Wybór schematu chemioterapii zależy od stanu czynnościowego narządów, stopnia sprawności chorego oraz zakresu miejscowego naciekania nowotworowego (zmiana resekcyjna lub miejscowo zaawansowana). Wśród możliwości terapeutycznych można wymienić monoterapię gemcytabiną, skojarzenie gemcytabiny z cisplatiną lub kapecytabiną albo leczenie skojarzone zawierające fluoropirymidynę. Ostatnio stwierdzono, że podanie schematu FOLFIRINOX w porównaniu do monoterapii gemcytabiną zmniejsza ryzyko nawrotów, wydłuża czas do pojawienia się progresji i przeżycie całkowite w grupie chorych na raka trzustki z przerzutami, w stopniu sprawności 0 lub 1 i z prawidłową czynnością narządów.⁵⁷ Trwają badania oceniające przydatność schematu FOLFIRINOX u chorych na raka trzustki zaawansowanego miejscowo. Nasz zespół przedstawił wyniki uzyskane w grupie 12 takich chorych. Możliwa była ocena 10 z nich. W 6 przypadkach leczenie spowodowało konwersję nowotworu do formy resekcyjnej w badaniach obrazowych i przeprowadzono operację. U 4 chorych wykonano resekcję R0 (40% chorych ocenianych, 33% wszystkich uczestników), u 1 resekcję R1, a u 1 w trakcie laparotomii zmianę uznano jednak za nieresekcyjną.⁵⁵ Dobór chorych na miejscowo zaawansowanego raka trzustki do bardziej agresywnego leczenia jest łatwiejszy dzięki wykonaniu laparoskopii, uważa się zatem, że powinna ona poprzedzać właściwą operację. Laparoscopia umożliwia wykrycie przerzutów u około 30% chorych, u których raka trzustki uznano wyjściowo za miejscowo zaawansowanego.^{63,64}

Przypadek 3

Jedyną skuteczną metodą leczenia chorych na raka trzustki jest operacja. Nie pozwala ona jednak na wyleczenie chorych w przypadku miejscowego zaawansowania nowotworu. Skojarzenie napromieniania z chemioterapią poprawia przeżycia w porównaniu do wyłącznej radioterapii.^{65,66} Przewaga chemioradioterapii nad wyłączną chemioterapią jest natomiast mniej wyraźna. W dwóch małych badaniach randomizowanych skojarzenie 5-FU z radioterapią nie przyniosło lepszych wyników niż chemioterapia oparta na 5-FU. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez FFCD-SFRO (Federation Francophone de Cancerologie Digestive-Societe Francaise de Radiotherapie Oncologique) wyniki uzyskane po skojarzonym leczeniu złożonym z 5-FU, frakcjonowanej cisplatyny i napro-

mieniania okazały się gorsze od obserwowanych po monoterapii gemcytabiną.⁶⁷ Zjawisko to mogło być jednak spowodowane większą toksycznością leczenia skojarzonego. W randomizowanym badaniu ECOG, przedwcześnie zakończonym z powodu trudności z naborem uczestników, skojarzenie gemcytabiny z radioterapią okazało się skuteczniejsze od monoterapii gemcytabiną, a mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 11 i 9,2 miesiąca ($p=0,034$). Nie stwierdzono natomiast wpływu leczenia skojarzonego na częstość nawrotów ani przeżycie wolne od progresji.⁵² Dane retrospektywne sugerują wyższość chemioterapii poprzedzającej chemioradioterapię nad chemioradioterapią w ramach wstępnego leczenia (omówienie przy okazji przypadku poprzedniego chorego).

Caio Max S. Roche-Lima, MD

OMÓWIENIE

Przedstawiono opisy przypadków trzech chorych na miejscowo zaawansowanego raka trzustki, u których rozważano przeprowadzenie operacji wydłużającej przeżycie lub operacji paliatywnej po uwzględnieniu ich stopnia sprawności oraz resekcyjności guza. Ponieważ wiele raków nie spełnia opisanych kryteriów resekcyjności, omówiono również alternatywne metody postępowania, których celem jest zmniejszenie masy guza i ryzyka powstania przerzutów. Zagadnienia te przedstawili dokładnie lekarze różnych specjalności. Wielokrotnie zwracano uwagę na brak standardów leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego. Metoda leczenia wybierana jest często na podstawie jej oczekiwanej tolerancji, wyników dotychczasowych badań klinicznych oraz stopnia sprawności chorego, a uzupełniana jest najlepszym postępowaniem wspomagającym.⁶⁸ Chorzy na nieresekcyjnego raka trzustki są kandydatami do udziału w badaniach klinicznych oceniających przykładowo leki ukierunkowane na mutacje genu *K-ras* i inne. Leczeniem standardowym pozostaje na razie chemioterapia oparta na gemcytabinie.^{54,69-76} Coraz częściej jednak zwraca się uwagę na większą skuteczność schematu FOLFIRINOX od monoterapii gemcytabiną. Chorzy na raka trzustki związanego z mutacją genu *BRCA* mogą też odpowiadać na leczenie schematami zawierającymi cisplatinę⁷⁷ oraz inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy) (poly-[ADP]-ribose polymerase, PARP), których przydatność jest oceniana w prowadzonych obecnie badaniach klinicznych.⁷⁸

William S. Auriemma, MD, Gloria J. Morris, MD, PhD

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from Seminars in Oncology 2012;39:e9-e22 Locally Advanced Pancreatic Cancer by William S. Auriemma, Adam C. Berger,

Voichita Bar-Ad, Patrick M. Boland, Steve J. Cohen, Caio Max S. Roche-Lima, Gloria J. Morris is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENNICTWO

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf.
- Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1727-33.
- Siriwardana HP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg* 2006;93:662-73.
- Bullock G, Green JL, Baron PL. Impact of p16 expression on surgical management of malignant melanoma and pancreatic carcinoma. *Am J Surg* 1999;177:15-8.
- Park RW, Bettschart V, Frame S, et al. Benefits of specialization in the management of pancreatic cancer: results of a Scottish population-based study. *Br J Cancer* 2004;91:459-65.
- 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.
- 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.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;354:1200-10.
- Neoptolemos JP, Stoken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid *vs* gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-81.
- Berger AC, Garcia M, 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.
- Abdel-Misih SRZ, Hatzaras I, Schmidt C, et al. Failure of normalization of CA 19-9 following resection for pancreatic cancer is tantamount to metastatic disease. *Ann Surg Oncol* 2011;18:116-21.
- Kondo N, Murakami Y, Uemura K, et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2321-9.
- Kinsella TJ, Seo Y, Wills J, et al. The impact of resection margin status and postoperative CA 19-9 levels on survival and patterns of recurrence after postoperative high-dose radiotherapy with 5-FU based concurrent chemotherapy for resectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2008;31:446-53.
- Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1727-33.
- Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001;8:123-32.
- Marti JL, Hoschster HS, Hiotis SP, et al. Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3521-31.
- Landry J, Catalano PJ, Staley C, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy *versus* gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2010;101:587-92.
- McClaine RJ, Lowy AM, Sussman JJ, et al. Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB* 2010;12:73-9.
- Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, et al. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:619-27.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX *versus* gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: preplanned interim analysis results of PRODIGE 4/ACCORD 11 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (15s suppl):4010.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trials of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.
- Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):4508.
- Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006;244:10-5.
- Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1372-81.
- 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. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl 20): abstract 4504.
- Shah AR, Strauss JB, Abrams RA. Review and commentary on the role of radiation therapy in the adjuvant management of pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33:101-6.
- Fatima J, Schnellrdorfer T, Barton J, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival. *Arch Surg* 2010;145:167-72.
- Showalter TN, Winter KA, Berger AC, et al. The influence of total nodes examined, number of positive nodes, and lymph node ratio on survival after surgical resection and adjuvant chemoradiation for pancreatic cancer: a secondary analysis of RTOG 9704. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;8:1328-35.
- Barugola G, Partelli S, Marcucci S, et al. Resectable pancreatic cancer: who really benefits from resection? *Ann Surg Oncol* 2009;16:3316-22.
- Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic cancer neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2465-71.
- Springett GM, Hoffe SE. Borderline resectable pancreatic cancer: on the edge of survival. *Cancer Control* 2008;15:295-307.
- Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1035-346.
- Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, Wolff RA, Picozzi VJ, Pisters PW. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1751-6.
- 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.
- Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010;7:e1000267.
- McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, et al. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4202-8.
- Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1987;47:5501-3.
- Caraceni A, Portenoy RK. Pain management in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;78:639-53.
- Shulman M, Harris JE, Lubenow TR, Nath HA, Ivankovich AD. Comparison of epidural butamben to celiac plexus neurolytic block for the treatment of the pain of pancreatic cancer. *Clin J Pain* 2000;16:304-9.
- Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1995;80:290-5.
- Gunaratnam NT, Sarma AV, Norton ID, Wiersma MJ. A prospective study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain. *Gastrointest Endosc* 2001;54:316-24.
- Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009;54:2330-7.

44. Jia L, Jiang SM, Shang YY, et al. Investigation of the incidence of pancreatic cancer-related depression and its relationship with the quality of life. *Digestion* 2010; 82:4-9.
45. Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990–2010. *World J Gastroenterol* 2011;17:867–97.
46. Barugola G, Falconi M, Bettini A, et al. The determinant factors of recurrence following resection for ductal pancreatic cancer. *J Pancreas Online* 2007; 8(1 Suppl):132–40.
47. Neoptolemos JB, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576–85.
48. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Ann Surg* 1999;230:776–82.
49. Chun YS, Milestone BN, Watson JC, et al. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2832–8.
50. A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1979;189: 205–8.
51. Huguet F, Andre 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.
52. 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: E4201. *J Clin Oncol* 2008;26:214s [abstract 4506].
53. 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: 2403–13.
54. 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.
55. Hosein, PJ, Pastorini, VH, Gomez, CM, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (NP) in patients with advanced pancreatic cancer (PC) who have progressed on gemcitabine-based therapy. Data presented at the 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Orlando, FL, January 22–4, 2010 [abstract].
56. Fine RL, Moorer G, Sherman W, et al. Phase II trial of GTX chemotherapy in metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:15s [abstract 4623].
57. Conroy, TC, Desseigne, F, Ychou, M, et al. FOLFIRINOX *versus* gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817–25.
58. Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine *versus* 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:98–104.
59. Cohen SJ, Dobeblower R Jr, Lipsitz S, et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1345–50.
60. Saif MW, Eloubeidi MA, Russo S, et al. Phase I study of capecitabine with concomitant radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer: expression analysis of genes related to outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:8679–87.
61. Oettle H, Pelzer U, Stieler J, et al. Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care *versus* best supportive care alone in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). *J Clin Oncol* 2005;23:315s [abstract].
62. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110:47–55.
63. Shoup M, Winston C, Brennan MF et al. Is there a role for staging laparoscopy in patients with locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg* 2004;8:1068–71.
64. Liu R, Traverso. Endoscopic management of complications from pancreatic cancer. *Surg Endosc* 2005;19:638–42.
65. Moertel CG, Childs DS, Reitermeier RJ. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable cancer. *Lancet* 1969;2:865–7.
66. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads 5-fluorouracil), and high dose radiation 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705–10.
67. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCO/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592–9.
68. Tempero M. “How do I treat . . . a patient with pancreatic ductal adenocarcinoma?” *Oncology Times*, May 25, 2001, p 56. <http://bit.ly/OT-TreatingPANCREATIC-TEMPERO>.
69. Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:167–75.
70. Tempero M, Plunkett S, 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.
71. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and doxorubicin *versus* gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27: 3778–85.
72. Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94:481–5.
73. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;22:3776–83.
74. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil *versus* gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270–5.
75. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. A double-blind placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) *versus* gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): a preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. Presented at 2007 ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium; January 17–21, 2007; Orlando, FL [abstract 108].
76. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bannoun J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2231–7.
77. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:433–8.
78. NCI. Open label study to assess efficacy and safety of olaparib in confirmed genetic BRCA1 or BRCA2 mutation patients. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01078662?term=pancreatic+cancer+BRCA+PARP&rank1>

KOMENTARZ



*Dr n. med. Andrzej Cichoński
Oddział Chirurgii
Kliniki Onkologicznej,
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa*

Rak trzustki to czwarta przyczyna zgonów z powodu choroby nowotworowej – zarówno wśród kobiet, jak i wśród mężczyzn. Niestety, mimo burzliwego rozwoju metod diagnostycznych i prób zastosowania różnych form terapii skojarzonej postęp w leczeniu chorych na ten nowotwór w ciągu ostatnich dziesięcioleci jest niewielki. Stosunkowo najlepsze wyniki uzyskuje się z oczywistych względów w leczeniu najmniej zaawansowanej postaci raka trzustki, czyli takiej, w której możliwe jest wykonanie resekcji R0. Ale nawet w tej grupie chorych po wykonaniu rozległego makro- i mikroskopowo radykalnego zabiegu w najlepszym wypadku udaje się uzyskać najwyżej 20% 5-letnich przeżyć.¹ Oczywiście chorzy z przerzutami odległymi kwalifikują się tylko do leczenia paliatywnego. Duży problem stanowią chorzy, którzy teoretycznie nie mają przerzutów odległych, ale miejscowe zaawansowanie nowotworu uniemożliwia wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego. Są to z reguły guzy zlokalizowane w środkowej części trzustki, bezpośrednio stykające się z naczyniami pnia trzewnego i splotu wrotnego. Bardzo późno powodują one objawy kliniczne i wyjątkowo rzadko można je leczyć chirurgicznie. Jeśli nawet zabieg jest technicznie możliwy, przeprowadzenie resekcji R0 najczęściej jest nieosiągalne.

Autorzy omawianego artykułu przedstawiają trzy różne przypadki chorych na miejscowo zaawansowanego raka trzustki, których nie można było leczyć radykalnie, i omawiają aktualne metody postępowania w tej grupie z wykorzystaniem możliwości chirurgii, radioterapii i chemioterapii. Należy podkreślić, że wprowadzenie do praktyki onkologii klinicznej nowych preparatów nie spowodowało wprawdzie przełomu w leczeniu raka trzustki, ale umożliwiło rozpoczęcie wielu badań klinicznych, których wyniki mogą posłużyć do opracowania nowych schematów leczenia skojarzonego. Faktem jest, co podkreślają autorzy, że obecnie brakuje zdecydowanych rekomendacji co do leczenia chorych na raka trzustki w różnych stadiach zaawansowania, ale wiele cytowanych prac nasuwa już pewne wnioski, które pozwalają na planowanie dalszych badań i sformułowanie pewnych zasad postępowania.

Interesujący jest pierwszy z omawianych przypadków dotyczący chorego, u którego możliwe było wykonanie zabiegu resekcyjnego, ale na pewno nie był on doszczętny z uwagi na przerzuty w węzłach chłonnych i wątpliwy margines resekcji w obrębie narządu. Uczestnicy dyskusji w zasadzie zgodzili się, że konieczne będzie zastosowanie chemioterapii uzupełniającej. Standardem w leczeniu tego nowotworu pozostają różne schematy lekowe, których zdecydowana większość opiera się na gemcytabinie. Doniesienia o korzystnych skutkach terapii skojarzonej z innymi lekami wprowadzonymi w ostatnich latach sygnalizują pewną poprawę wyników przeżywalności, ale na pewno nie jest to przełom. Stosunkowo najlepsze wyniki opisywano ostatnio po zastosowaniu schematu FOLFIRINOX, choć kosztem znaczących działań niepożądanych.² W wielu ośrodkach postępowaniem uzupełniającym operację R1 jest również radioterapia, ale niektórzy autorzy kwestionują jej skuteczność.

W tym miejscu warto zwrócić uwagę na celowość chemioterapii adiuwantowej po zabiegu R0, czyli w założeniu radykalnym. W wielu doniesieniach opisano poprawę odsetka przeżyć po podaniu 5-FU i/lub gemcytabiny w tej grupie chorych. Takie postępowanie jest obecnie przyjęte również w większości ośrodków w naszym kraju.

Przypadek drugi ilustruje sytuację tzw. granicznej resekcyjności (borderline resectable case). Przy braku ewidentnych przerzutów odległych lokalizacja zmiany obejmująca ponad połowę obwodu naczyń kręgowych górnych w zasadzie wyklucza sens zabiegu operacyjnego. W kilku badaniach klinicznych stwierdzono, że zastosowanie chemoterapii neoadiuwantowej z użyciem gemcytabiny i innych leków pozwala uzyskać zmniejszenie masy guza w stopniu umożliwiającym wykonanie resekcji R0 u 15-30% chorych i wyraźne wydłużenie czasu przeżycia. Podejmowane są również próby leczenia neoadiuwantowego z wykorzystaniem radioterapii. Były to postęp w leczeniu tej grupy chorych, gdyż wyniki dotychczasowego leczenia były niezadowolające. Z mojego doświadczenia wynika, że również brachyterapia okazała się nieskuteczna.³

Niestety, sytuację większości chorych na miejscowo zaawansowanego raka trzustki odzwierciedla trzeci z opisanych przypadków, dla którego w zasadzie pozostaje leczenie paliatywne. Podstawą jest chemioterapia. Trwają intensywne badania kliniczne nad przydatnością różnych schematów leczenia w większości opartych na gemcytabinie, a ostatnio schematu FOLFIRINOX.

Stabilizację nowotworu udaje się niekiedy osiągnąć dzięki zastosowaniu radioterapii.

Warto też zwrócić uwagę na poruszone w dyskusji zagadnienie zwalczania bólu, który jest jednym z najbardziej uciążliwych objawów raka trzustki. Prosty zabieg neurolyzy splotu

trzewnego u większości chorych eliminuje ból całkowicie lub znacząco go zmniejsza. Neurolizę splotu trzewnego alkoholem wykonuję u każdego operowanego chorego, u którego w trakcie zabiegu stwierdzam, że resekcja guza jest niemożliwa.⁴

Kolejny objaw, któremu w Polsce moim zdaniem poświęca się zbyt mało uwagi, to depresja. Występuje ona u większości chorych na nowotwory złośliwe, ale wśród chorych na raka trzustki jest szczególnie częsta i bardziej nasilona. Dlatego współpraca ze specjalistą z zakresu psychonkologii powinna być nieodzownym elementem leczenia tych chorych.

Jeszcze raz należy podkreślić konieczność poszukiwania nowych metod leczenia tego nowotworu na podstawie wy-

ników badań klinicznych, ponieważ dotychczasowy postęp na pewno nie jest zadowalający.

PIŚMIENNICTWO

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
2. Conroy TC, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX *versus* gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825.
3. Cichocki A, Łyczek J, Szawłowski A. Interstitial brachytherapy in the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Current Oncology* 1998;5: 241-243.
4. Cichocki A, Hilgier M, Jarosz J, et al. Intraoperative neurolytic coeliac plexus block for pain control in pancreatic cancer. *The Pain Clinic* 2000;12:87-91.