

W niniejszym artykule przedstawiono aktualne poglądy, kontrowersje oraz perspektywy dotyczące leczenia skojarzonego wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka trzustki. Rak trzustki jest nowotworem o szczególnie złym rokowaniu, w którym współczynnik śmiertelności wynosi 98%, a mediana przeżycia 3–6 mies. Podstawową metodą leczenia wczesnych postaci tego nowotworu jest radykalna operacja, jednak tylko 20–30% chorych kwalifikuje się do niej w momencie rozpoznania, ponadto wskaźniki przeżycia chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu są niezadowolające. Jedną z metod poprawy wyników leczenia resekcyjnego raka trzustki jest stosowanie leczenia uzupełniającego. Na podstawie badań ESPACE-1 i CONKO-001 wydaje się, że kooperacyjna chemioradioterapia (CHRT) nie wykazuje oczywistej przewagi nad wyłącznie chemioterapią, i że chemioterapia oparta na gemcytabinie (GEM) ma szansę stać się standardem w leczeniu adjuwantowym. Zachęcające są również wyniki stosowania chemioradioterapii z wykorzystaniem (GEM) oraz samej chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym, ale dane te wymagają potwierdzenia w badaniach z randomizacją. Optymalne postępowanie z chorymi na raka trzustki w stadium miejscowego zaawansowania pozostaje kontrowersyjne. Chemioradioterapia złożona z teleradioterapii i fluorouracylu (5-FU) jest postępowaniem standardowym w tym stadium zaawansowania raka trzustki w wielu krajach, chociaż nie jest powszechnie akceptowana. Wiele badań wskazuje na korzyści wynikające ze stosowania CHRT z GEM, ale ze względu na dużą toksyczność jest to opcja terapeutyczna dla pacjentów bardzo sprawnych. Obecne kierunki badań nad poprawą skuteczności chemioradioterapii obejmują zastosowanie nowych technik, takich jak modulacja intensywności wiązki promieniowania (ang. *intensity modulated radiation therapy* – IMRT) czy też radioterapia stereotaktyczna, oraz dołączenie do CHRT tzw. leków celowanych. W większości badań klinicznych chorzy w stadium rozsiewu i miejscowego zaawansowania raka trzustki są oceniani łącznie, co sprawia, że wnioski dotyczące wpływu chemioterapii, jak również skojarzenia gemcytabiny i erlotynibu na wskaźniki przeżycia są także aktualne w tej drugiej grupie chorych.

Słowa kluczowe: rak trzustki, leczenie adjuwantowe, leczenie neoadjuwantowe, chemioradioterapia.

Leczenie skojarzone resekcyjnego i miejscowo zaawansowanego raka trzustki – czy istnieje optymalny model terapeutyczny?

Combined management of resectable and locally advanced pancreatic cancer – is there an optimal therapeutic model?

Anna Świeboda-Sadlej, Hubert Heleniak

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wstęp

Rak trzustki jest nowotworem o szczególnie złym rokowaniu, w którym współczynnik śmiertelności wynosi 98%, a mediana przeżycia 3–6 mies. Zaawansowanie raka trzustki jest obecnie oceniane wg zaktualizowanej klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [1], ale implikacje terapeutyczne wynikają przede wszystkim z podziału chorych na trzy kategorie, które obejmują postać resekcyjną (guzy T1-T3), miejscowo zaawansowaną (T4) i rozsianą (M1). Podstawową metodą leczenia wczesnych postaci tego nowotworu jest radykalna operacja, ale jest ona możliwa tylko u 20% pacjentów, ponadto wskaźniki przeżycia chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu są niezadowolające. W pozostałych przypadkach nowotwór jest rozpoznawany w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu i w obu tych postaciach wyleczenia są w zasadzie kazuistyką. Stale poszukuje się możliwości poprawy wyników leczenia raka trzustki. Jedną z metod jest stosowanie leczenia uzupełniającego u chorych operowanych oraz próba poprawy resekcyjności poprzez stosowanie chemioradioterapii (CHRT) lub chemioterapii w rakach miejscowo zaawansowanych. Odpowiedź na pytanie, czy postępowanie takie wpływa na przeżycie całkowite, jest przedmiotem kontrowersji od ponad 20 lat. Obecnie nie ma optymalnego modelu leczenia skojarzonego chorych na raka trzustki. W niniejszym artykule przedstawiono aktualne poglądy na ten temat.

Resekcyjny rak trzustki

Zasadniczą metodą leczenia raka trzustki jest leczenie operacyjne. Do radykalnego leczenia chirurgicznego kierowani są pacjenci w stopniu I i II zaawansowania klinicznego, co w praktyce stanowi 20–30% chorych. Ocena zaawansowania raka trzustki i podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych bez wykonywania laparoskopii, w oparciu jedynie o obraz kliniczny i dostępne badania obrazowe jest trudne. Ponadto biologia nowotworu i brak na ogół swoistych wczesnych objawów choroby sprawiają, że tylko niewielki odsetek chorych kwalifikuje się do radykalnej operacji w momencie rozpoznania, a w czasie operacji duża część guzów okazuje się być nieresekcyjna.

Innym problemem jest fakt, że mimo coraz lepszych technik chirurgicznych wykonanie nawet resekcji R0 ma nadal niewielki wpływ na przeżycie. Mediana przeżycia chorych poddanych radykalnej operacji wynosi 13–18 mies., a odsetek 5-letnich przeżyć 10–20% [2]. Wiadomo, że u 80%

This article presents the current status, controversies, and future prospects for the treatment of resectable and locally advanced pancreatic cancer. When diagnosed, it is distinguished by bad outcome with death rate about 98% and median survival ranging from 3 to 6 months. The treatment of early stages includes complete tumour resection, but at the time of diagnosis only 20–30% of patients may be qualified for the operation. Even with surgery, the survival rate of such patients is poor. One of the methods potentially improving results is adjuvant treatment. Data provided by the ESPACE-1 and CONKO-001 trials suggest that postoperative chemoradiotherapy is not better than chemotherapy alone and that gemcitabine-based chemotherapy has a chance to become standard adjuvant treatment. There are promising results of combined chemo- and radiotherapy based on gemcitabine as well as chemotherapy alone as neoadjuvant chemotherapy, but it needs confirmation in randomized trials. The optimal approach to patients with locally advanced pancreatic carcinoma is not determined. Although not universally accepted, 5-fluorouracil-based chemoradiation is considered a standard treatment in many countries worldwide. There are multiple trials confirming the benefits from gemcitabine-based chemoradiation, but due to the high toxicity this therapeutic option is reserved for patients in good general condition. Recent strategies for improving the efficacy of chemoradiotherapy include the use of new radiation techniques such as intensity-modulated radiation therapy (IMRT), stereotactic radiotherapy or combination of new molecular targeted agents with chemoradiotherapy. Many phase III trials evaluating systemic therapy have included not only metastatic but also locally advanced patients; therefore conclusions regarding chemotherapy and gemcitabine combined with erlotinib apply also to this second group.

Key words: pancreatic cancer, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment, chemoradiotherapy.

chorych dojdzie do progresji choroby w ciągu 12 mies. od operacji. Oczywiście więc, że samo leczenie operacyjne jest niewystarczające do uzyskania wieloletnich przeżyć w tej chorobie. Teoretycznie, najprostszym sposobem poprawy tych wyników jest zastosowanie leczenia skojarzonego. Ponieważ u chorych po radykalnych operacjach jednakowo często dochodzi do wznowy miejscowej, jak i rozsiewu choroby [3], istnieją przesłanki teoretyczne do stosowania zarówno chemioterapii, jak i radioterapii uzupełniającej. Niestety, długo brak było przekonujących danych uzasadniających rutynowe podawanie takiego leczenia. W USA i Kanadzie przyjęto jako standardowe stosowanie chemioradioterapii w leczeniu uzupełniającym w oparciu o małe badanie wykonane przez *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GISTG), w którym pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej chemioradioterapię 40 Gy z 5-FU i z następową chemioterapią podtrzymującą 5-FU (21 chorych) oraz grupy nieleczonej (22 chorych) [4]. Obserwowano istotne wydłużenie mediany przeżycia z 11 do 20 mies. u pacjentów otrzymujących CHRT z 5-FU w porównaniu z chorymi bez leczenia uzupełniającego, jednak badanie to było krytykowane przede wszystkim ze względu na bardzo małą grupę badaną i długi czas rekrutacji (8 lat). Kolejne badanie zostało przeprowadzone przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) [5]. Było ono podobne do badania grupy GISTG, nie stosowano chemioterapii podtrzymującej. W badaniu tym nie stwierdzono znaczącego wpływu chemioradioterapii pooperacyjnej na przeżycie. W ostatnich latach wykonano kilka kolejnych badań z randomizacją, oceniających rolę leczenia uzupełniającego. Dwa z nich, mianowicie badanie prowadzone przez *European Study Group for Pancreatic Cancer* (ESPAC-1) oraz *Charité Onkologie* (CONKO-001) wykazały wpływ chemioterapii pooperacyjnej na wydłużenie przeżycia. Do badania ESPAC-1 włączono 541 chorych, których po resekcji radykalnej raka trzustki randomizowano do czterech ramion – wyłącznej chemioterapii złożonej z 5-FU z leukoworyną w schemacie Mayo Clinic przez 6 mies., wyłącznej chemioradioterapii (20 Gy przez 2 tyg. + 5-FU), chemioradioterapii z następowym podawaniem 5-FU lub obserwacji [6]. Ponadto dokonano dwóch oddzielnych porównań:

- grupy otrzymującej chemioterapię (wyłączną lub jako kontynuację po CHRT) vs niestosowanie chemioterapii (wyłączna CHRT lub obserwacja),
- grupy otrzymującej CHRT (wyłączną lub z następową chemioterapią) vs niestosowanie CHRT (chemioterapia lub obserwacja).

Stwierdzono statystycznie istotne wydłużenie mediany przeżycia w grupie otrzymującej chemioterapię w porównaniu z chorymi bez chemioterapii (19,7 mies. w grupie z chemioterapią vs 14 mies. pozostali, $p=0,0005$). U chorych, u których stosowano chemioterapię uzupełniającą, odsetek 2-letnich i 5-letnich przeżyć wynosił kolejno 43,4% i 23,3% vs 28,7% i 9,9% u chorych bez takiego leczenia. Nie stwierdzono natomiast korzyści z zastosowania chemioradioterapii pooperacyjnej (mediana przeżycia wynosiła 15,5 mies. u chorych z CHRT vs 16,1 mies. u chorych bez CHRT, $p=0,24$). Badanie ESPAC-1 było krytykowane za złożoność protokołu i związaną z tym trudność w interpretacji wyników. Biorąc pod uwagę marginalną rolę fluorouracylu w leczeniu paliatywnym raka trzustki, osiągnięta w tym badaniu korzyść przy zastosowaniu 5-FU w leczeniu adjuwantowym jest zaskakująca.

Powszechnie wiadomo na przykładzie innych nowotworów, jak chociażby rak piersi lub okrężnicy, że duża skuteczność danego cytostatyku w chorobie zaawansowanej stwarza szansę na jego aktywność w leczeniu uzupełniającym wczesnej postaci nowotworu. Jak wiadomo, lekiem powszechnie akceptowanym w leczeniu zaawansowanej i rozsianej postaci raka trzustki jest gemcytabina. Na podstawie badania CONKO-001 gemcytabina ma również szansę stać się standardem w leczeniu adjuwantowym. W wieloośrodkowym niemiecko-austriackim badaniu z randomizacją trzeciej fazy CONKO-001 stwierdzono istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) u chorych, którzy po makroskopowo radykalnej operacji raka trzustki otrzymywali chemioterapię adjuwantową w postaci 6 cykli gemcytabiny w porównaniu

z chorymi poddanymi jedynie obserwacji (13,4 mies. vs 6,9 mies.; $p < 0,001$) [7]. Korzyść odnosili zarówno chorzy po resekcji R0, jak i R1, a także N0 oraz N+ i niezależnie od wielkości guza. Wykazano także tendencję do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, aczkolwiek w tym przypadku nie stwierdzono znamienności statystycznej. Mediana czasu przeżycia w grupie leczonej gemcytabiną i kontrolnej wynosiła odpowiednio 22,1 mies. i 20,2 mies. Tak mała różnica była tłumaczona faktem, że – zgodnie ze standardem – prawie wszyscy chorzy z grupy kontrolnej otrzymali jednak gemcytabinę, ale w momencie wznowy choroby. W miarę upływu czasu obserwowano jednak tendencję do oddzielania się krzywych przeżycia, odsetek 3-letnich przeżyć wynosił 34% w grupie otrzymującej chemioterapię i 20,5% w grupie kontrolnej, podczas gdy po 5 latach przy życiu pozostawało blisko 2-krotnie więcej chorych leczonych gemcytabiną w porównaniu z nieleczonymi (odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł kolejno 22,5% i 11,5%). Dlatego wydaje się bardzo prawdopodobne, że różnice w czasie całkowitego przeżycia osiągną znamienność statystyczną po dłuższej obserwacji. Uderzający jest fakt, że DFS w grupie chorych z cechą N (-), czyli o najmniejszym ryzyku nawrotu wynosił u chorych nieleczonych tylko 12 mies., podczas gdy w grupie po resekcji R1, czyli najgorzej rokującej, osiągnął 15,8 mies. w przypadku leczenia gemcytabiną. Dane te potwierdzają, że rak trzustki jest chorobą systemową, nawet w niskich stadiach zaawansowania i użydatniają potrzebę opracowania skutecznego leczenia uzupełniającego.

Chemioterapię adjuwantową bez radioterapii porównano z wyłączną obserwacją w trzech innych badaniach z randomizacją. W jednym z nich stosowanie 5-FU, doksorubicyny i mitomycyny dało istotne wydłużenie mediany przeżycia (23 mies. vs 11 mies.; $p = 0,02$) [8]. W dwóch badaniach japońskich chorzy po resekcji raka trzustki nie odnieśli korzyści z zastosowania skojarzenia mitomycyny z 5-FU oraz cisplatyny z 5-FU w leczeniu uzupełniającym [9].

Na kongresie ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) w 2006 r. przedstawiono wyniki dużego badania z randomizacją *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 9704) [10]. Celem badania było ustalenie, czy dodanie gemcytabiny lub fluorouracylu do adjuwantowej chemioradioterapii opartej na 5-FU poprawia przeżycie chorych po radykalnej resekcji raka trzustki. Stosowano chemioterapię w postaci gemcytabiny lub 5-FU 3 tyg. przed i 12 tyg. po chemioradioterapii. W przeciwieństwie do ESPAC-1 w tym badaniu 5-FU był podawany w postaci wlewów ciągłych. Stwierdzono, że w grupie 381 pacjentów z rakiem głowy trzustki gemcytabina dodana do CHRT znamiennie wydłużała czas przeżycia (mediana przeżycia i odsetek przeżyć 3-letnich kolejno 20,6 mies. i 32% dla GEM vs 16,9 mies. i 21% dla 5-FU; $p = 0,03$). Nie stwierdzono natomiast poprawy DFS (11,4 vs 10,1 mies.; $p = 0,10$). Wyniki takie uzyskano dopiero po wyłączeniu z ocenianej populacji chorych z rakiem trzonu i ogona trzustki. W przypadku łącznej oceny całej grupy, tzn. chorych zarówno z rakiem głowy, trzonu, jak i ogona trzustki, nie stwierdzono znamiennych różnic w przeżyciu. Interesujący jest fakt, że osiągnięty w badaniu RTOG odsetek 3-letniego przeżycia równy 21% w grupie leczonej fluorouracyłem jest identyczny z wynikiem uzyska-

nym w grupie kontrolnej nieotrzymującej chemioterapii. Badanie to nie pozwoliło na ocenę wartości samej radioterapii w leczeniu adjuwantowym.

Dalszych informacji na temat skuteczności leczenia adjuwantowego oczekuje się po zakończeniu aktualnie trwających badań – EORTC 40013/22012 (gemcytabina przez 4 mies. vs gemcytabina 2 cykle + CHRT oparta na gemcytabinie), ESPAC-3 (5-FU vs gemcytabina w leczeniu uzupełniającym), CapRI (adjuwantowa chemioradioimmunoterapia z 5-FU, cisplatyną i interferonem α vs monoterapia 5-FU).

Podsumowując wyniki dotychczasowych badań dotyczących leczenia adjuwantowego, można powiedzieć, że chemioradioterapia pooperacyjna nie wykazuje oczywistej przewagi nad samą chemioterapią i powinna być rozważana głównie w przypadkach resekcji R1, chociaż nie ma jednoznacznej opinii ekspertów na ten temat [9]. Chemioterapia bazująca na gemcytabinie daje natomiast prawdopodobnie największe korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia spośród wszystkich opcji leczniczych i ma szansę stać się standardem w leczeniu uzupełniającym.

Mimo stopniowego postępu, jaki dokonuje się w dziedzinie leczenia pooperacyjnego, należy pamiętać, że tylko ok. 20% chorych kwalifikuje się do radykalnej resekcji. Dlatego, aby rzeczywiście móc istotnie wpłynąć na odległe przeżycie chorych na raka trzustki, należy przede wszystkim poszukiwać skutecznych metod wczesnego wykrywania tej choroby.

Leczenie neoadjuwantowe potencjalnie operacyjnych guzów trzustki budzi duże zainteresowanie, ale ma na razie charakter eksperymentalny. Ma ono wiele ogólnie znanych zalet, takich jak wczesne oddziaływanie na mikroprzerzuty, zmniejszenie ryzyka powstawania klonów chemioopornych czy też możliwość oceny skuteczności leczenia na podstawie badania histopatologicznego. Istnieją przesłanki teoretyczne sugerujące większą skuteczność CHRT przedoperacyjnej w porównaniu z pooperacyjną, wynikające z lepszego ukrwienia i utlenowania guza i mniejszej toksyczności takiej terapii. Leczenie przedoperacyjne jest lepiej tolerowane niż leczenie adjuwantowe – niemal wszyscy chorzy mogą być poddani takiej terapii, podczas gdy ok. 25% pacjentów po przebytej resekcji nie kwalifikuje się do leczenia uzupełniającego z powodu powikłań pooperacyjnych lub przedłużonej rekonwalescencji po zabiegu, ponadto kolejne 20% wstępnie zakwalifikowanych do operacji okazuje się mieć guz nieresekcyjny. To sprawia, że tylko 40–60% chorych planowanych do resekcji i adjuwantu otrzymuje pełne leczenie [11]. Poza tym progresja choroby w czasie leczenia neoadjuwantowego świadczy o dużej agresywności nowotworu i pozwala na uniknięcie u tych chorych operacji i związanych z nią powikłań. Miejsce leczenia neoadjuwantowego w postępowaniu dotyczącym wczesnego, potencjalnie resekcyjnego raka trzustki nie jest jeszcze określone, podobnie jak nie ma obecnie badań z randomizacją porównujących leczenie neoadjuwantowe z pooperacyjnym adjuwantem. Istnieje jednak kilka zachęcających doniesień, sugerujących korzystny wpływ leczenia przedoperacyjnego na zwiększenie odsetka resekcji R0 [12], zmniejszenie częstości nawrotów miejscowych [13] i odsetka zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych w porównaniu z pierwotnym leczeniem chi-

rurgicznym [14–16]. Większość badań to badania jednośrodkowe, największe pochodzi z M.D. Anderson Cancer Center w Houston i obejmuje 132 pacjentów, u których w latach 1990–1999 po chemioradioterapii neoadjuwantowej z zastosowaniem 5-FU, taksoidów lub gemcytabiny uzyskano 88% resekcji R0 i medianę czasu przeżycia całkowitego 21 mies. [12]. W innym badaniu wykonanym przez *Fox Chase Cancer Center* w Filadelfii uzyskano poprawę mediany przeżycia u chorych poddawanych leczeniu neoadjuwantowemu w porównaniu z adjuwantem (23 vs 16 mies.) [15]. Można przypuszczać, że protokoły zawierające gemcytabinę będą dawać większy odsetek odpowiedzi w porównaniu z chemioradioterapią opartą na 5-FU. W badaniu II fazy 86 pacjentów było leczonych przedoperacyjnie gemcytabiną i radioterapią 10 × 3 Gy [17]. Spośród nich 71 przeszło operację, przy czym u 74% guz był operacyjny, a u 54% stwierdzono odpowiedź histopatologiczną. Mediana przeżycia w grupie operowanej wynosiła 36 mies. vs 7 mies. u pozostałych. Z przytoczonych badań wynika, że stosowanie neoadjuwantowej CHRT jest bezpieczne, ale uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w badaniach z randomizacją.

Istnieją zachęcające doniesienia na temat stosowania samej chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym. W badaniu II fazy z randomizacją chorym z potencjalnie resekcyjnym rakiem trzustki podawano przed operacją gemcytabinę lub gemcytabinę z cisplatyną [18]. W grupie leczonej w sposób skojarzony uzyskano większy odsetek resekcji R0 (70 vs 38%), jak również przeżyć jednorocznych (62 vs 42%).

Trwają także badania nad zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu uzupełniającym resekcyjnego raka trzustki. Do nich należy badanie II fazy z randomizacją, prowadzone przez Uniwersytet Johnsa Hopkinsa, w którym stosowany jest przedoperacyjnie erlotynib w monoterapii, a w leczeniu adjuwantowym erlotynib w skojarzeniu z kapecytabiną, gemcytabiną i radioterapią.

Miejscowo zaawansowany rak trzustki

Pojęcie miejscowo zaawansowanego raka trzustki obejmuje przypadki w III stopniu zaawansowania klinicznego, czyli guzy T4, N0/1, M0 w klasyfikacji TNM, co oznacza zajęcie naczyń kręgowych lub biodrowych i tym samym decyduje o nieresekcyjności nowotworu. Średnie przeżycie chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki wynosi 9–11 mies. Naturalna ewolucja guza to rozsiew, przy czym w 60% przypadków wątroba jest pierwszym miejscem przerzutów. Poglądy na temat optymalnego leczenia pacjentów w tym stadium zaawansowania są zróżnicowane. Wiele badań klinicznych oceniających skuteczność chemioterapii lub chemioterapii skojarzonej z erlotynibem – inhibitorem kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) – w raku trzustki obejmuje przypadki zarówno rozsianego, jak i miejscowo zaawansowanego guza, co sprawia, że uzyskane wnioski odnoszą się także do tej drugiej postaci nowotworu [19, 20]. W badaniu II fazy grupy SWOG (S9700) u 50 chorych z nieresekcyjnym rakiem trzustki stosowano chemioterapię złożoną z wlewów ciągłych 5-FU, leukoworyny i mitomycyny, uzyskując odsetek odpowiedzi 26%, w tym u 2 chorych była to remisja

całkowita [21]. Spośród pacjentów, którzy zareagowali, 6 przeszło pomyślną resekcję guza. Współczynnik przeżyć jednorocznych wyniósł 54%. Chociaż autorzy pokusili się o śmiały wniosek, że w miejscowo zaawansowanym raku trzustki można uzyskać poprawę resekcyjności i przeżycia po zastosowaniu chemioterapii, to ta postać nowotworu jest również leczona z wykorzystaniem różnych technik radioterapii. Opcje terapeutyczne obejmują jednoczesną chemioradioterapię z zastosowaniem różnych cytostatyków jako radiouczulaczy lub też – rzadziej – samą radioterapię w postaci napromieniania ze źródeł zewnętrznych (ang. *external beam radiation therapy* – EBRT), brachyterapii, czy też radioterapii śródoperacyjnej (IORT). Optymalny schemat leczenia nie jest znany. Wyniki kilku badań potwierdziły istotny wpływ CHRT na przeżycie w porównaniu z samą radioterapią lub chemioterapią. Należą do nich badania grupy GITSG, z których wynika, że chemioradioterapia oparta na 5-FU poprawia przeżycie w porównaniu z samą chemioterapią, podobnie jak CHRT 40 Gy z 5-FU wydłuża przeżycie w porównaniu z samą radioterapią 60 Gy (10 mies. vs 6 mies.) [22, 23]. W przypadku schematów CHRT zawierających fluorouracyl nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciu w zależności od dawki promieniowania (60 Gy/5FU vs 40 Gy/5FU). W innym badaniu GITSG ani doksorubicyna użyta jako radiouczulacz, ani też chemioterapia wielolekowa złożona z mitomycyny, streptozotocyny i 5-FU stosowana samodzielnie lub jako kontynuacja chemioradioterapii nie wykazała wyższości nad CHRT opartą na 5-FU [24]. W przeciwieństwie do wyników uzyskanych przez GITSG badanie grupy ECOG sugerowało brak przewagi CHRT nad wyłączną chemioterapią złożoną z 5-FU (mediana przeżycia 8,3 mies. vs 8,2 mies.) [25]. W badaniu tym 5-fluorouracyl był podawany w bolusie. W kolejnych badaniach stosowano wlewy ciągłe 5-FU w celu zwiększenia jego potencjału radiouczulającego, co jednak w praktyce nie przełożyło się na wydłużenie przeżycia chorych w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez grupę GITSG [26].

Na kongresie ASCO w 2006 r. przedstawiono wyniki badania III fazy, prowadzonego przez francuską grupę *Federation Francophone de Cancerologie Digestive* (FFCD-SFRO), w którym 119 pacjentów randomizowano do leczenia indukcyjnego w postaci chemioradioterapii (60 Gy przez 6 tyg. z 5-FU i cisplatyną) lub chemioterapii GEM, po czym chorzy z obu grup otrzymywali leczenie podtrzymujące gemcytabiną do progresji lub nieakceptowanej toksyczności [27]. Stwierdzono wydłużenie OS w grupie chorych otrzymujących wyłącznie GEM (14,3 mies. w grupie GEM vs 8,4 mies. dla CHRT plus GEM; $p=0,014$). Ponadto, toksyczność związana z leczeniem w stopniu 3/4 występowała częściej w grupie CHRT plus GEM niż samej GEM i obejmowała leukopenię (17 vs 10%), trombopenię (8,5 vs 0%), biegunkę (7 vs 0%), a w dodatku w grupie tej wstąpił jeden zgon związany z leczeniem i spowodowany aplazją szpiku. Badanie zostało przerwane z powodu gorszego przeżycia u chorych otrzymujących leczenie skojarzone. W analizach *ex post* dopatrywano się przyczyn niepowodzenia CHRT w zbyt dużej dawce napromieniania w skojarzeniu z cisplatyną.

Wprowadzenie gemcytabiny do leczenia rozsianego raka trzustki i odkrycie jej właściwości radiouczulających skłoni-

ty do oceny skuteczności tego leku w skojarzeniu z EBRT w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka trzustki. Badano różne schematy podawania GEM w skojarzeniu z różnymi dawkami napromieniania, nie uzyskując jednoznacznych wyników. Istnieje kilka zachęcających badań jednoośrodkowych, które wskazują na dużą skuteczność i akceptowalną toksyczność takiego leczenia [28, 29]. Wśród większości autorów istnieje jednak zgodność, że CHRT z GEM jest leczeniem dającym dużo powikłań, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, gdy pole napromieniania obejmuje regionalne węzły chłonne. Przykładem jest badanie przeprowadzone przez *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB), w którym stosowano CHRT opartą na gemcytabinie podawanej w dawce 40 mg/m² 2 razy w tyg. i w którym to badaniu toksyczność 3. i 4. stopnia dotyczyła kolejno 35 i 50% chorych, a mediana przeżycia wynosiła tylko 8,5 mies. [30]. Dużą toksyczność CHRT opartej na GEM stwierdzano również w innych badaniach. W analizie retrospektywnej przeprowadzonej przez M.D. Anderson Cancer Center 53 chorych otrzymujących radioterapię (30 Gy) z GEM, a 61 chorych radioterapię (30 Gy) z 5-FU we wlewie ciągłym [31]. Grupy te były porównywalne pod względem stanu sprawności i ubytku masy ciała, ale chorzy leczeni GEM byli młodsi i mieli większą masę guza. W grupie lezonej gemcytabiną stwierdzono dłuższe całkowite przeżycie (11 mies. vs 9 mies.) i odsetek przeżyć jednorocznych (42 vs 28%) w porównaniu z grupą otrzymującą 5-FU, ale różnice te nie były znamienne statystycznie. Jednocześnie chorzy otrzymujący GEM mieli istotnie więcej ciężkich działań niepożądanych (23 vs 2%). Tylko 5 chorych leczonych chemioradioterapią z GEM i 1 chory leczony chemioradioterapią z 5-FU mogło przeżyć radykalną resekcję z uzyskaniem ujemnych marginesów chirurgicznych. Wysoka toksyczność i stosunkowo mały odsetek chorych kwalifikujących się do operacji po takim leczeniu sprawia, że CHRT z GEM może być opcją terapeutyczną jedynie dla wąskiej grupy chorych bardzo sprawnych.

Grupa francuska GERCOR (*French Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie*) zaproponowała odmienną, ale interesującą strategię leczenia polegającą na zastosowaniu wstępnej chemioterapii przez 3 mies., a następnie CHRT u chorych, u których nie doszło w tym czasie do progresji choroby [32]. Spośród 181 pacjentów włączonych do badania III fazy u 29,3% stwierdzono rozsiew choroby po 3 mies. leczenia chemioterapią i chorzy ci nie byli rozpatrywani pod kątem dalszej chemioradioterapii. Spośród pozostałych 128 chorych u 72 (56%) zastosowano CHRT (grupa A), podczas gdy reszta otrzymywała nadal chemioterapię (grupa B). W grupach A i B PFS wynosił kolejno 10,8 mies. i 7,4 mies. ($p=0,005$), a OS 15 mies. i 11,7 mies. ($p=0,0009$). Wyniki te wskazują, że po uzyskaniu kontroli choroby po wstępnej chemioterapii, chemioradioterapia może w sposób znamienny w porównaniu z samą chemioterapią przyczynić się do poprawy przeżycia chorych z lokoregionalnym rakiem trzustki. Dlatego u tego typu chorych interesującą jest koncepcja rozpoczęcia leczenia chemioterapią, np. GEM, GEM z erlotynibem czy też kapecytabiną i dodanie radioterapii po 3 mies. leczenia chorem bez cech progresji choroby i w dobrym stanie sprawności. Pozostaje sprawą kontrowersyjną kontynuowanie chemioterapii po zakończeniu CHRT.

Spośród innych cytostatyków stosowanych wraz z radioterapią w miejscowo zaawansowanym raku trzustki należy wspomnieć o doustnych pochodnych fluoropirymidynowych i taksoidach. Zachęcające są wyniki badań I fazy, w których stosowano jednocześnie z radioterapią w jednym kapecytabinę, a w drugim nową doustną fluoropirymidynę S-1 [33, 34]. Potwierdzenie tych danych w kolejnych badaniach może stworzyć korzystną dla chorych alternatywę leczniczą w porównaniu z dożylnymi wlewami 5-FU. Również pozytywne są dotychczasowe doniesienia na temat wykorzystania paklitakselu jako radiouczulacza. W badaniu II fazy przeprowadzonym przez RTOG na 122 pacjentach mediana przeżycia wynosiła 11,2 mies., a współczynnik przeżycia 1 i 2 lata, kolejno 43 i 13%, czyli uzyskane wskaźniki były lepsze niż w przypadku historycznych wyników stosowania CHRT z 5-FU [35].

Ponieważ jedną z przyczyn niepowodzeń w leczeniu raka trzustki jest wznowa miejscowa, interesująca jest koncepcja zastosowania większych dawek napromieniania bezpośrednio na komórki nowotworowe [36]. Radioterapię śródoperacyjną (IORT) w badaniach prowadzonych w ostatnich kilkudziesięciu latach stosowano w celu uzupełnienia radykalności zabiegu chirurgicznego w guzach resekcyjnych oraz z założeniem paliatywnym w guzach nieresekcyjnych. Jednoznaczne korzyści ze stosowania IORT nie zostały dotychczas udowodnione, niemniej niektóre badania kliniczne pokazują potencjalne zalety w postaci lepszej kontroli miejscowej, a nawet wydłużenia czasu przeżycia, czasu wolnego od nawrotu i czasu do progresji w porównaniu z EBRT [37]. W badaniu prowadzonym przez Willett i wsp. 150 pacjentów było leczonych IORT, EBRT i chemioterapią [38]. Przeżycia 3-letnie i 5-letnie u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem wynosiły kolejno 7 i 4%, ale u 8 chorych z guzami trzustki o niewielkich rozmiarach obserwowano wieloletnie przeżycia – stąd konkluzja autorów, iż IORT może być korzystne przede wszystkim dla chorych z nieoperacyjnymi, ale małymi guzami trzustki. Z kolei w badaniu RTOG-8505 nie stwierdzono przewagi IORT nad napromienianiem konwencjonalnym [39].

Inną opcją jest stosowanie brachyterapii. Zarówno izotop jodu ¹²⁵I, jak i palladu ¹⁰³Pd były wykorzystywane w brachyterapii śródtkankowej do leczenia miejscowo zaawansowanego raka trzustki samodzielnie lub w skojarzeniu z teleterapią i 5-FU [36]. Istnieją 3 małe badania opisujące leczenie pacjentów z lokoregionalnym, nieresekcyjnym rakiem trzustki aplikacją ¹²⁵I z następowym konwencjonalnym napromienianiem z pól zewnętrznych i 5-FU [40–42]. W dwóch pierwszych badaniach obserwowano wyraźny efekt przeciwbólowy u 60%, a w kolejnym badaniu kontrolę miejscową guza u 84% leczonych. Niestety, donoszono również o licznych powikłaniach takiego leczenia w postaci m.in. krwawienia z przewodu pokarmowego, powstaniu przetoki lub ropnia w jamie brzusznej, jak również zakrzepicy żył kończyn dolnych. Obecnie w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka trzustki coraz szersze zastosowanie mają nowoczesne techniki, takie jak modulacja intensywności wiązki promieniowania (IMRT) czy też radioterapia stereotaktyczna [36, 43]. W jednym z badań II fazy oceniającym ich skuteczność w tym wskazaniu chorzy byli napro-

mieniani obiema metodami w skojarzeniu z chemioterapią 5-FU. Autorzy postulowali, iż takie postępowanie zapewnia dobrą kontrolę miejscową i jest dobrze tolerowane, ale nie wpływa na wydłużenie przeżycia [44].

Kolejną kategorią leków, które wprowadzono do leczenia nowotworów są tzw. leki celowane. Badanie ich zastosowania w raku trzustki jest utrudnione przez niemożliwość weryfikacji obecności celu i jego zachowania w trakcie terapii u poszczególnych chorych. Leki te są więc poddawane badaniom empirycznym zgodnie z tą samą metodologią, co wcześniej wprowadzane cytostatyki. W badaniu I fazy oceniającym bewacizumab podawany co 2 tyg. w połączeniu z radioterapią (50,4 Gy) i kapecytabiną wykazano dobrą tolerancję takiego schematu [45]. Bewacizumab nie zwiększał toksyczności leczenia, chociaż w przypadku guzów naciekających dwunastnicę istniało większe ryzyko krwawienia. Spośród 30 chorych włączonych do badania u 3 wystąpiły powikłania krwotoczne związane z zajęciem dwunastnicy. Kormansky i wsp. przedstawili wyniki badania I fazy oceniającego skojarzenie erlotynibu i CHRT w miejscowo zaawansowanym raku trzustki. Spośród 8 chorych leczonych CHRT opartą na gemcytabinie, a następnie podtrzymującą erlotynibem 7 miało stabilizację choroby, a 1 mógł mieć wykonaną resekcję [46]. W innym badaniu I fazy erlotynib był kojarzony z podawaniem GEM, paklitakselu i radioterapii. Uzyskano bardzo zachęcające wyniki w postaci 15-miesięcznej mediany przeżycia i częściowej odpowiedzi u 46% chorych [47].

Podsumowanie

Jedyną metodą dającą potencjalnie szansę na wyleczenie raka trzustki pozostaje leczenie operacyjne, jednak mimo wykonania resekcji R0 wskaźniki przeżycia chorych poddanych operacji są złe i stale poszukuje się możliwości ich poprawy.

Istnieją obecnie mocne przesłanki do stosowania chemioterapii w leczeniu uzupełniającym u chorych poddanych radykalnej operacji. Na podstawie badania CONKO-001 gemcytabina ma szansę stać się standardem w leczeniu adjuwantowym. Rola chemioradioterapii w leczeniu zarówno neoadjuwantowym, jak i adjuwantowym potencjalnie resekcyjnego raka trzustki jest kontrowersyjna i wymaga dalszych badań. Istnieje natomiast niewątpliwie miejsce dla chemioradioterapii u wybranych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki, chociaż na zadane w tytule pytanie *Czy istnieje optymalny model leczenia skojarzonego?* nie można udzielić twierdzącej odpowiedzi. Konieczne są dalsze badania z randomizacją porównujące skuteczność CHRT vs chemioterapii w tym wskazaniu. Wyjaśnienia wymaga także rola chemioterapii z następową CHRT w zapewnieniu maksymalnej kontroli miejscowej i systemowej. Być może poprawę wyników leczenia miejscowo zaawansowanego raka trzustki przyniesie skojarzenie chemioradioterapii z lekami celowanymi. Istotne jest też poszukiwanie metod wczesnego wykrywania tego nowotworu.

Piśmiennictwo

1. Exocrine pancreas. In: American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch ChM, Haller DG, Morrow M (eds). Springer, New York 2002; 157-64.
2. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1996; 223: 273-9.
3. Evans DB, Abbruzzese JL, Rich TA. Cancer of the pancreas. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1997; 1054-87.
4. Kalsner MM, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903.
5. Klinkenbijn 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 trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230: 776-82.
6. 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; 350: 1200-10.
7. 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.
8. Bakkevold KE, Arnesjø B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater – results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993; 29: 698-703.
9. Verslype C, Van Cutsem E, Dicato M, et al. The management of pancreatic cancer. Current expert opinion and recommendations derived from the 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006. *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 7: 1-10.
10. Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18S): (Abstr 4007).
11. Wayne JD, Wolff RA, Pisters PW, Evans DB. Multimodality management of localized pancreatic cancer. *Cancer J* 2001; 7 suppl 1: 535-46.
12. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 121-30.
13. 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.
14. White RR, Xie HB, Gottfried MR, et al. Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 214-21.
15. Sasson AR, Wetherington RW, Hoffman JP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: analysis of histopathology and outcome. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 34: 121-8.
16. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer I. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcome trial. *Cancer* 2000; 89: 314-27.
17. Wolff R, Evans D, Crane C, et al. Initial results of preoperative gemcitabine based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 130a (Abstr 516).
18. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2088-96.
19. 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 Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-6.

20. Burris HA 3rd, 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.
21. Isacoff WH, Bendetti JK, Barstis JJ, Jazieh AR, Macdonald JS, Philip PA. Phase II Trial of Infusional Leucovorin, Mitomycin, and Dipyridamole in Locally advanced Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: SWOG S9700. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1665-9.
22. 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.
23. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751-5.
24. Radiation therapy combined with Adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1985; 56: 2563-8.
25. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil – An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 373-8.
26. Ishii H, Okada S, Tokuyue K, et al. Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1516-20.
27. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: A FFCD-SFRO study. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18): Abstr 4008.
28. Wilkowski R, Thoma M, Bruns C, Wagner A, Heinemann V. Chemoradiotherapy with gemcitabine and continuous 5-FU in patients with primary inoperable pancreatic cancer. *JOP* 2006; 7: 349-60.
29. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, Eckhauser FE, Greenon JK, Dimick J, Lawrence TS, McGinn CJ. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 766-72.
30. Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, Hollis DR, Mayer RJ, Tempero MA. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 34: 107-16.
31. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1293-302.
32. 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: 326-331.
33. 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.
34. Ikeda M, Okusaka T, Ito Y, et al. A phase I trial of S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 1650-5.
35. Rich T, Harris J, Abrams R, et al. Phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for nonmetastatic, unresectable pancreatic cancer: RTOG-98-12. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 51-6.
36. Russo S, Butler J, Ove R, Blackstock AW. Locally advanced pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 2007; 34: 327-34.
37. Shipley WU, Wood WC, Tepper JE, Warshaw AL, Orlow EL, Kaufman SD, Battit GE, Nardi GL. Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1984; 200: 289-96.
38. Willett CG, Del Castillo CF, Shih HA, et al. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2005; 241: 295-9.
39. Tepper JE, Noyes D, Krall JM, et al. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1145-9.
40. Dobelbower RR Jr, Merrick HW 3rd, Ahuja RK, Skeel RT. 125I interstitial implant, precision high-dose external beam therapy, and 5-FU for unresectable adenocarcinoma of pancreas and extrahepatic biliary tree. *Cancer* 1986; 58: 2185-95.
41. Mohiuddin M, Cantor RJ, Biermann W, Weiss SM, Barbot D, Rosato FE. Combined modality treatment of localized unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 79-84.
42. Peretz T, Nori D, Hilaris B, et al. Treatment of primary unresectable carcinoma of the pancreas with I-125 implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 931-5.
43. Crane CH, Varadhachary G, Pisters PWT, Evans D, Wolff R. Future chemoradiation strategies in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2007; 34: 335-46.
44. Koong AC, Christofferson E, Le QT, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 320-3.
45. Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL, et al. Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1145-51.
46. Kortmansky J, O'Reilly E, Minsky B, et al. A phase I trial of erlotinib, gemcitabine and radiation for patients with locally-advanced, unresectable pancreatic cancer. ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium, Miami, FL, 2005; abstr 133.
47. Iannitti D, Dipetrillo T, Akerman P, et al. Erlotinib and chemoradiation followed by maintenance erlotinib for locally advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 570-5.

Adres do korespondencji

dr med. **Anna Świeboda-Sadlej**
 Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych
 Warszawski Uniwersytet Medyczny
 ul. Banacha 1a
 02-097 Warszawa
 tel. +48 22 599 28 98
 faks +48 22 599 14 18
 e-mail: asadlej@amwaw.edu.pl