

Rak trzustki stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Wyniki leczenia zaawansowanego raka trzustki są złe. Obecnie standardem leczenia choroby rozsiaanej jest stosowanie gemcytabiny (GEM) w monoterapii, co pozwala na lepszą kontrolę dolegliwości i nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z 5-fluorouracyłem. Zarejestrowany niedawno w tym wskazaniu erlotynib, inhibitor kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR), w połączeniu z GEM daje dalsze niewielkie wydłużenie czasu do progresji i czasu przeżycia. Niezadowolające wyniki leczenia rozsiaanego raka trzustki sprawiają, że jest on przedmiotem wielu badań klinicznych. W niniejszym artykule przedstawiono najważniejsze z nich. Spośród skojarzeń gemcytabiny z innymi lekami większość nie pozwala uzyskać lepszych wyników w porównaniu z aktualnym standardem leczenia. Najbardziej obiecujące schematy to GEM/kapecytabina i GEM/analogi platyny, zwłaszcza dla chorych o bardzo dobrym stanie sprawności. W związku z postępem wiedzy dotyczącej biologii raka trzustki, istnieje duże zainteresowanie leczeniem celowanym. Kluczową rolę w kancerogenezie raka trzustki odgrywa nadekspresja EGFR i aktywacja związanych z nim szlaków sygnałowych, co sprawia, że leki hamujące EGFR są szeroko testowane. W przeciwieństwie do wspomnianego wcześniej erlotynibu zastosowanie cetuksymabu, przeciwciała monoklonalnego przeciwko EGFR, nie przynosiło wydłużenia czasu przeżycia chorych na raka trzustki. Również dołączenie do GEM inhibitora angiogenezy – bewacizumabu – nie wydłużyło czasu przeżycia. Obecne kierunki badań to eskalacja dawki erlotynibu oraz jego kojarzenie z lekami o działaniu synergistycznym. Trwa badanie III fazy oceniające jednocześnie stosowanie gemcytabiny, cetuksymabu i bewacizumabu. Ocenia się także schematy niezawierające gemcytabiny w leczeniu I linii. Stosowanie leczenia II linii w zaawansowanym raku trzustki, zwłaszcza po uprzedniej terapii GEM, jest kontrowersyjne. Ze wstępnych badań wynika, że w leczeniu II linii pewną skuteczność wykazuje oksaliplatyna, a także skojarzenie docetakselu z kapecytabiną. Mimo pewnego postępu, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat, rak trzustki nadal pozostaje nowotworem trudnym do leczenia i konieczne są poszukiwania lepszych sposobów walki z tą chorobą.

Słowa kluczowe: rozsiaany rak trzustki, gemcytabina, inhibitory EGFR.

Leczenie rozsiaanego raka trzustki – stan obecny i perspektywy

Treatment of metastatic pancreatic cancer – present and future perspectives

Anna Świeboda-Sadlej, Piyush Vyas, Hubert Heleniak, Marzanna Staszewska-Skurczyńska, Janusz Kocik

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Warszawie

Wstęp

Rak trzustki stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Współczynniki zachorowalności na raka trzustki są właściwie równe współczynnikom umieralności, co świadczy o szczególnie niekorzystnym rokowaniu (przeżycie poniżej roku). Wynika ono z biologii samego nowotworu, rozpoznania choroby w stadium na ogół nieoperacyjnym oraz braku skutecznych metod leczenia choroby rozsiaanej.

Podstawową metodą leczenia raka trzustki jest doszczętny zabieg operacyjny, ale w chwili rozpoznania zaledwie 20% chorych kwalifikuje się do takiej operacji, ponadto po resekcji radykalnej mediana przeżycia wynosi jedynie 13–20 mies. Szczególnie złe rokowanie dotyczy chorych w pierwotnie zaawansowanym stadium choroby. Rozsiaany rak trzustki jest chorobą nieuleczalną, z przeżyciem 3–6 mies., a celem leczenia jest wyłącznie uzyskanie efektu paliatywnego. Ponieważ gemcytabina, standardowy lek w raku trzustki, zapewnia niewielkie korzyści w zakresie czasu przeżycia w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym, stale prowadzone są badania oceniające inne metody terapeutyczne.

W niniejszej pracy przedstawiono najważniejsze z nich, z pominięciem aspektów związanych z leczeniem objawowym i leczeniem powikłań.

Standard

Obecnie *złotym standardem* stosowanym w terapii raka trzustki jest gemcytabina (GEM) w monoterapii podawana w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 1000 mg/m² p.c./kg m.c. w dniach 1., 8. i 15. Gemcytabina w porównaniu z 5-fluorouracyłem (5-FU) zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie (23,8 vs 4,8%), wydłuża czas przeżycia (5,7 vs 4,4 mies.; p=0,003), zwiększa odsetek chorych przeżywiających rok z 2 na 18%. Zwiększa także odsetek korzyści klinicznych (ang. *clinical benefits response* – CBR), takich jak łagodzenie bólu, poprawa stopnia sprawności i wzrost masy ciała (23,8 vs 4,8%; p=0,003), leczenie ma jednak wyłącznie charakter paliatywny [1].

Drugą możliwością w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego i rozsiaanego raka trzustki jest od niedawna zastosowanie erlotynibu, inhibitora kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w skojarzeniu z gemcytabiną. Podstawą rejestracji erlotynibu w tym wskazaniu były wyniki kanadyjskiego badania z randomizacją III fazy PA.3, prowadzonego przez *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group* (NCIC-CTG), w którym erlotynib w skojarzeniu z GEM porównano z GEM + placebo u ponad 500 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego lub uogólnionego raka trzustki, wcześniej nieleczonych chemioterapią. Głównym celem badania było wykazanie korzyści w zakresie czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS), co zostało osiągnięte [2]. Erlotynib w dawce 100 mg/dobę w połącze-

Pancreatic cancer is one of the most common causes of deaths related to cancer. Results of pancreatic cancer treatment are poor. At present, the standard treatment of metastatic pancreatic cancer hinges on gemcitabine monotherapy, which allows better symptomatic control and slight prolongation of survival time as compared to the treatment with 5-FU only. Erlotinib, a recently registered epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor, administered in combination with gemcitabine leads to further prolongation of survival time. Because results of treatment of metastatic pancreatic cancer are far from being satisfactory, they are a subject of various clinical trials. In this article the most important of them are reviewed.

Various combinations of gemcitabine with other cytostatic drugs have been evaluated, but the majority of them did not show increased activity when compared to the present standard treatment. The most promising combinations are GEM/capecitabine and GEM/platin analogues, especially for patients with a very good performance status. With the advancement of knowledge concerning biology of pancreatic cancer, significant interest was generated in targeted therapies for the treatment of this neoplasia. The key role in the carcinogenesis of pancreatic cancer seems to be played by overexpression of EGFR and activation of signal pathways related to EGFR. Therefore, drugs inhibiting EGFR are of special interest. In contrast to the drug mentioned earlier, i.e. erlotinib, cetuximab, a monoclonal antibody against EGFR, has not shown prolongation of survival of patients with pancreatic cancer. Moreover, addition of bevacizumab to gemcitabine did not increase its activity; nor did it prolong survival. Currently trials are being conducted investigating the escalation of erlotinib dosage as well as combination therapies of erlotinib with other synergistically acting drugs. Currently, a phase III trial evaluating the effect of simultaneous administration of gemcitabine, cetuximab and bevacizumab is running. Also under evaluation are trials regarding non-gemcitabine regimens as a first line treatment. Controversial is second line treatment in advanced pancreatic cancer especially after gemcitabine treatment failure. Initial results have shown that among 2nd line treatments, some efficacy has been demonstrated by oxaliplatin as well as by combination therapy of docetaxel-capecitabine. Despite some progress made within the last few years, pancreatic cancer is still a very difficult cancer to treat and it is necessary to search for new ways of fighting this disease.

Key words: metastatic pancreatic cancer, gemcitabine, EGFR inhibitor.

niu z GEM wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu z monoterapią GEM. Odpowiednie mediany czasu przeżycia i odsetki przeżyć rocznych dla pacjentów otrzymujących obok GEM erlotynib vs *placebo* wynosiły odpowiednio 6,37 i 5,95 mies. (HR=0,82; p=0,03) oraz 23 i 17%. Znamienne statystycznie różnice na korzyść leczenia erlotynibem dotyczyły także czasu przeżycia do progresji choroby, odsetka odpowiedzi i czasu jej trwania. Nie stwierdzono korelacji między wynikami leczenia a stopniem ekspresji receptorów EGFR. Leczenie było dobrze tolerowane, nie zaobserwowano pogorszenia jakości życia w porównaniu z grupą leczoną samą gemcytabiną. Głównym działaniem niepożądanym w ramieniu badanym była wysypka skórna, przy czym jej nasilenie korelowało z lepszymi wynikami leczenia. W grupie leczonej erlotynibem obserwowano również częstsze występowanie biegunki i infekcji. Wyniki te stały się podstawą dopuszczenia leku w połączeniu z gemcytabiną w ramach terapii I linii osób z miejscowo zaawansowanym i rozsiałym rakiem trzustki, uprzednio nieleczonych chemioterapią.

Powstaje pytanie, czy uzyskana przy zastosowaniu erlotynibu korzyść w zakresie czasu przeżycia jest klinicznie istotna. Bez względu na korzyść kliniczną związaną z leczeniem skojarzonym GEM + erlotynib jest minimalna (wydłużenie mediany czasu przeżycia o 2 tyg.), ale HR=0,82 reprezentuje zmniejszenie o 18% ryzyka zgonu i poprawę całkowitego przeżycia o 22%, co lepiej oddaje korzyść z leczenia erlotynibem dla pojedynczego pacjenta niż różnice w medianach czasu przeżycia, zwłaszcza wobec wyjątkowo złego rokowania i braku skutecznego leczenia raka trzustki. Czynnikiem ograniczającym standardowe stosowanie erlotynibu w I linii leczenia rozsianego raka trzustki są oczywiście względy ekonomiczne, jak również brak czynników kwalifikacji chorych do tej formy leczenia. Niewątpliwie standard leczenia raka trzustki nie jest satysfakcjonujący, dlatego trwają badania oceniające nowe leki lub stare w nowych połączeniach.

Badania kliniczne

Podstawową strategią zmierzającą do poprawy wyników leczenia rozsianego raka trzustki jest kojarzenie GEM z innymi lekami, cytostatykami bądź coraz częściej lekami celowanymi. Spośród cytostatyków gemcytabinę kojarzono m.in. z pochodnymi fluoropirymidynowymi, pochodnymi platyny, taksanami, inhibitorami topoizomerazy. Większość badań III fazy oceniających GEM w tych połączeniach dało negatywne wyniki co do OS lub też uzyskane korzyści były niewielkie. Najbardziej obiecujące może być połączenie GEM z kapecytabiną (ang. *capecitabine* – CAP) lub pochodnymi platyny, zwłaszcza z oksaliplatyną. W przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii badaniu Cunnighama, obejmującym 533 chorych, porównano GEM podawaną w dawce 1000 mg/m² p.c. co tydzień, 7 razy w cyklu 8-tygodniowym, a następnie 3 razy w cyklu 4-tygodniowym z kapecytabiną w dawce 1660 mg/m² p.c. na dobę przez 21 dni w cyklu 4-tygodniowym + GEM 1000 mg/m² p.c. co tydzień, 3 razy w cyklu 4-tygodniowym [3]. Uzyskano znamienne wydłużenie czasu przeżycia (7,4 mies. w ramieniu skojarzonym vs 6 mies. przy samej GEM; p=0,026) oraz odsetka odpowiedzi (odpowiednio 14 vs 7%), ponadto w ramieniu GEM-CAP obserwowano pojedyncze przypadki całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *complete response* – CR) – 1% chorych. Zaobserwowano, że większą korzyść z chemioterapii GEM-CAP odnoszą chorzy w stanie sprawności (ang. *performance status* – PS) równym 0 wg WHO. Znamiennej korzyści z schematu GEM-CAP w zakresie wydłużenia OS nie uzyskano w badaniu Hermanna, niemniej obejmowało ono mniejszą grupę chorych i różniło się sposobem dawkowania obu leków [4].

Poszczególne badania, oceniające stosowanie gemcytabiny z pochodnymi platyny, nie wykazały wprawdzie znamiennej statystycznie przewagi tego połączenia nad samą GEM w zakresie wydłużenia OS, ale w licznych badaniach obserwowano tendencję do wydłużenia czasu przeżycia.

W badaniu III fazy z randomizacją porównano monoterapię GEM ze schematem skojarzonym GEM + cisplatyna w dawce 50 mg/m² p.c. podawanych w dniu 1. i 15. 4-tygodniowego cyklu (ramię GEMCis). W ramieniu GEMCis

stwierdzono nieznamiennie wydłużenie PFS (5,3 vs 3,1 mies.; $p=0,53$) i OS (7,5 vs 6,0 mies.; $p=0,15$) [5]. Badanie III fazy francusko-włoskiej grupy GERCOR/GISCARD, obejmujące 326 pacjentów porównywało skuteczność gemcytabiny w monoterapii oraz skojarzenia gemcytabiny z oksaliplatyną (schemat GEMOX; w tym ramieniu gemcytabina była podawana w 100-minutowym wlewie) [6]. W grupie leczonej gemcytabiną i oksaliplatyną uzyskano lepszy odsetek odpowiedzi (26,8 vs 17,3%; $p=0,04$) oraz odsetek korzyści klinicznych, jak również wydłużenie czasu wolnego od progresji (ang. *progression free survival* – PFS) (5,8 vs 3,7 mies.; $p=0,04$) oraz OS (9,0 vs 7,1 mies.; $p=0,13$) w porównaniu z aktualnym standardem leczenia, ale jak widać – różnica w czasie przeżycia całkowitego była nieznamienna statystycznie. Schemat GEMOX był dobrze tolerowany, częstsze występowanie toksyczności stopnia 3.–4. dotyczyło małopłytkowości, wymiotów i neurotoksyczności.

Badanie przeprowadzone przez Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 6201) porównywało 3 schematy podawania GEM:

- w monoterapii w dawce 1000 mg/m² p.c. w standardowym 30-minutowym wlewie,
- w monoterapii w dawce 1500 mg/m² p.c. we wlewie 150-minutowym (ang. *GEM fixed dose rate* – GEM FDR),
- w schemacie GEMOX (gemcytabina 1000 mg/m² p.c. we wlewie 100-minutowym + oksaliplatyna).

Mimo istnienia przesłanek farmakokinetycznych do stosowania GEM w postaci przedłużonych wlewów, nie wykazano wyższości GEM FDR w tym badaniu. Mediana czasu przeżycia dla poszczególnych ramion wynosiła odpowiednio 4,96, 6,01 i 6,47 mies., przy czym różnice te nie były istotne statystycznie [7]. Natomiast metaanaliza 12 badań z randomizacją, obejmujących łącznie 3687 chorych i porównujących schematy skojarzone GEM z analogiem platyny i GEM w monoterapii, wykazała znamienne korzyść w zakresie wydłużenia przeżycia w ramieniu skojarzonym, zwłaszcza u pacjentów w bardzo dobrym stanie sprawności [8]. Również łączna analiza dwóch badań z randomizacją – opisanego wcześniej badania GERCOR/GISCARD i niemieckiego badania wielośrodkowego porównującego schemat GEM + cisplatyna vs GEM w monoterapii – sugerują jednak możliwą korzyść z dodania do GEM analogu platyny. Analiza ta wykazała mianowicie znamienne wydłużenie PFS i OS w grupie otrzymującej GEM z analogiem platyny. Największą korzyść odnieśli chorzy w stanie sprawności 0 i oni właśnie mogą być potencjalnymi kandydatami do takiego leczenia [9].

Obok gemcytabiny drugim lekiem aktywnym w raku trzustki jest 5-FU. Niestety, połączenie tych 2 cytostatyków nie przynosi spodziewanej poprawy wyników leczenia. W badaniu grupy ECOG porównano GEM±5-FU, stwierdzając niewielką przewagę leczenia skojarzonego w zakresie wydłużenia czasu przeżycia (5,4 vs 6,7 mies.), różnica ta nie była jednak istotna statystycznie [10]. Nie uzyskano również znamienności w przypadku skojarzenia gemcytabiny z irinotekaniem bądź pemetreksedem [11, 12].

Zachęcające wyniki dało dodanie do GEM docetakselu. Podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) w 2007 r. przedstawiono wyniki wielo-

środkowego badania, w którym u 45 pacjentów stosowano połączenie GEM w dawce 1200 mg/m² p.c. z docetaksellem 50 mg/m² p.c. co 2 tyg., w leczeniu I linii zaawansowanego raka trzustki [13]. Obiektywną odpowiedź stwierdzono u 17,7% pacjentów, z tego u 4,4% była to odpowiedź całkowita, a stabilizację choroby u 40% chorych. Czas wolny od progresji wynosił 3,8 mies., średnie przeżycie 12 mies. Można uznać, że wyniki dołączenia docetakselu do GEM są obiecujące, ale konieczne są dalsze badania i porównanie tego połączenia z monoterapią gemcytabiną. Poza tym leczenie to było okupione dużą toksycznością. Najcięższym objawem niepożądanym była neutropenia. Neutropenia stopnia 3.–4., wymagająca podawania G-CSF wystąpiła u 24% badanych. Inne działania niepożądane występujące w stopniu 3. to zmęczenie, biegunka, anemia, małopłytkowość.

Podsumowując, można stwierdzić, że dodanie innego cytostatyku do gemcytabiny nie przynosi w większości przypadków żadnych korzyści w porównaniu z terapią wyłącznie gemcytabiną. Wyjątkiem jest kapecytabina i analogi platyny, chociaż i tu korzyści nie są jednoznaczne i dotyczą przede wszystkim chorych w bardzo dobrym stanie sprawności.

Wydaje się, że w zakresie łączenia GEM z innymi cytostatykami osiągnięto *plateau*, wobec tego poszukiwane są inne możliwości walki z rakiem trzustki. Jedną z opcji jest stosowanie schematów niezawierających gemcytabiny w leczeniu I linii. Dobre wyniki opisano przy zastosowaniu schematu FOLFIRI 3 (irinotekan 90 mg/m² p.c. w dniu 1., leucovoryna w dniu 1., 5-FU we wlewie 46-godzinny i irinotekan 90 mg/m² p.c. powtórzony w dniu 3.) u 40 chorych uprzednio nieleczonych chemioterapią. Odsetek odpowiedzi wynosił 37,5%, stabilizację choroby osiągnęło 27,5% pacjentów, odsetek przeżyć rocznych wynosił 51% [14]. W czasie kongresu ASCO w 2007 r. zaprezentowano obiecujące, porównywalne z GEM wyniki skojarzenia docetakselu z irinotekaniem oraz schematu FOLFIRINOX (5-FU/LV, irinotekan i oksaliplatyna) zastosowanych w leczeniu I linii.

W erze leków celowanych i udowodnionej roli nabytych zmian genetycznych w rozwoju raka trzustki, terapia celowana staje się kolejną, szeroko testowaną opcją terapeutyczną, która ma szansę stać się użyteczniejsza niż klasyczne cytostatyki. Na przykładzie chociażby raka nerki wiadomo, że oporność na klasyczną chemioterapię nie musi oznaczać oporności na leczenie celowane. Wprawdzie pierwsze badania nad zastosowaniem terapii celowanej w leczeniu raka trzustki dotyczyły inhibitorów transferazy farnesyli (tipifarnib) i metaloproteinaz (marimastat, tanomastat) w skojarzeniu z GEM i dały wyniki negatywne [15, 16], ale od tego czasu biologia molekularna raka trzustki jest lepiej poznana. Wiadomo, że kluczową rolę w kancerogenezie raka trzustki odgrywa nadekspresja EGFR i aktywacja związanych z nim szlaków sygnałowych, co sprawia, że właśnie ten receptor staje się głównym celem poszukiwań [17]. Wspomniano już o udowodnionej aktywności erlotynibu, inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR. Erlotynib jest obecnie jedynym lekiem celowanym, który uzyskał rejestrację w leczeniu I linii zaawansowanego raka trzustki w skojarzeniu z GEM. Duże nadzieje wiązano z cetuksymabem, przeciwciałem monoklonalnym przeciwko EGFR, zwłaszcza wobec zachęcających wyników badań II fazy. Wielośrodkowe badanie II fazy z randomizacją sugerowało

aktywność połączenia GEM i cetuksymabu w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego i rozsiańego raka trzustki [18]. W badaniu tym, obejmującym 61 pacjentów, 12,5% chorych osiągnęło częściową odpowiedź (PR), a 63,4% stabilizację choroby (SD). Mediana przeżycia wyniosła 7,1 mies., odsetek rocznych przeżyć 31,7%. Te zachęcające wyniki były podstawą do podjęcia dalszych badań. Cetuksymab w połączeniu z GEM porównano z GEM + placebo w badaniu III fazy *Southwest Oncology Group* (SWOG S0205) obejmującym 735 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem trzustki, uprzednio nieleczonych. Głównym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego. Wyniki zaprezentowano w czasie kongresu ASCO w 2007 r. [19]. Nie potwierdziły one wcześniejszych oczekiwań. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między dwoma ramionami w zakresie odsetka odpowiedzi oraz przeżycia całkowitego (6 vs 6,5 mies. w ramieniu badanym; $p=0,14$) i wolnego od progresji (odpowiednio 3 i 3,5 mies.; $p=0,058$). Analogiczna sytuacja dotyczyła bewacizumabu, przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko czynnikowi wzrostu dla komórek śródbłonnka (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF).

W badaniach klinicznych II fazy obserwowano obiecujące odsetki odpowiedzi oraz zmniejszenie dolegliwości związanych z nowotworem po zastosowaniu bewacizumabu w I linii leczenia przerzutowego raka trzustki. Z kolei wyniki badania III fazy prowadzonego przez *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB 80303) są rozczarowujące [20]. W badaniu tym porównano GEM + bewacizumab vs GEM + placebo w leczeniu zaawansowanego raka trzustki, nie stwierdzając wpływu bewacizumabu na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji. Nie stwierdzono różnic w odsetku odpowiedzi w obu grupach. W grupie leczonej bewacizumabem nie obserwowano nasilenia toksyczności, za wyjątkiem częstszego występowania białkomoczu i nadciśnienia tętniczego. Zaobserwowano, że im lepszy stan sprawności chorych, tym większa korzyść w zakresie przeżycia całkowitego (0–8 mies. vs 1–4,8 mies. vs 2–2,8 mies.). Wykazano ponadto, że chorzy w stadium miejscowego zaawansowania mieli istotnie dłuższe OS w porównaniu z chorymi z chorobą rozsianą (9,9 mies. vs 5,7 mies., HR=1,4; $p=0,009$).

Badania przedkliniczne wskazują na synergizm działania inhibitorów EGFR i VEGF w raku trzustki. W trwającym obecnie badaniu III fazy AVITA oceniane jest jednoczesne zastosowanie gemcytabiny, erlotynibu i bewacizumabu vs gemcytabina + erlotynib w leczeniu I linii przerzutowego raka trzustki. Do badania planuje się włączyć 1000 chorych, głównym jego celem jest wykazanie korzyści w zakresie czasu całkowitego przeżycia. Wyniki powinny być znane na początku 2008 r.

Kolejnym nowym lekiem antyangiogennym, który w badaniu I fazy wykazał aktywność w raku trzustki, jest aksitinib, inhibitor kinazy tyrozynowej dla VEGFR. Trwa badanie II fazy oceniające aksitinib w skojarzeniu z GEM w leczeniu zaawansowanego raka trzustki [21]. Wiadomo już, że skojarzenie to jest dobrze tolerowane. Główne działania niepożądane to toksyczność hematologiczna – anemia, leukopenia, w tym neutropenia. Dane dotyczące przeżycia i uzyskanych odpowiedzi nie są jeszcze znane.

Innym lekiem celowanym, badanym w raku trzustki, jest sorafenib. Podstawą do tego jest fakt, iż w 90% przypadków raka trzustki występuje mutacja onkogenu *RAS*, co prowadzi do aktywacji szlaku *RAS-RAF-MAPK*. Sorafenib, inhibitor licznych kinaz tyrozynowych, m.in. *RAF*, *VEGFR* i *PDGFR*, wykazuje *in vitro* aktywność przeciwko liniom komórkowym raka trzustki. Niestety, w badaniu klinicznym II fazy sorafenib stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną w zaawansowanym raku trzustki nie potwierdził swojej skuteczności. W badaniu tym nie uzyskano obiektywnych odpowiedzi, jedynie u 23% chorych stwierdzono stabilizację choroby. Średnie przeżycie całkowite (OS) wynosiło 4 mies., a czas wolny od progresji (PFS) 3,2 mies. [22].

Ciekawe badanie III fazy jest obecnie prowadzone w Niemczech, u chorych z zaawansowanym i przerzutowym rakiem trzustki wcześniej nieleczonych chemioterapią. Badanie to porównuje standardowe ramię GEM + erlotynib z eksperymentalnym schematem, jakim jest kombinacja kapecytabina + erlotynib, po czym w razie niepowodzenia następuje zamiana (ang. *crossover*) i chorzy otrzymują cytostatyk z drugiego ramienia bez erlotynibu. Badanie jest interesujące, ponieważ nie tylko porównuje 2 różne schematy w leczeniu I linii, ale też ocenia 2 różne strategie leczenia w razie niepowodzenia terapii I linii.

Ponieważ obecnie erlotynib jest jedynym lekiem celowanym o udowodnionej skuteczności w raku trzustki, przyszłe kierunki badań będą również obejmowały zwiększenie dawki erlotynibu w granicach akceptowalnej toksyczności, jak również jego połączenia z lekami o synergistycznym działaniu.

Leczenie II linii

Wiadomo, że stosowanie leczenia II linii w zaawansowanym raku trzustki, zwłaszcza po uprzednim stosowaniu GEM, jest kontrowersyjne. U tych chorych rozważa się czasem zastosowanie monoterapii 5-FU, jednak wyniki są na ogół niezadowolające. W ostatnich latach podjęto kilka badań oceniających skuteczność innych cytostatyków, stosowanych samodzielnie lub w kombinacji z gemcytabiną w drugim rzucie leczenia rozsianego raka trzustki. Opisano zachęcające wyniki dołączenia oksaliplatyny do 5-FU i folinianu wapnia. Trwa obecnie badanie III fazy CONKO 003 porównujące wyniki leczenia i toksyczność schematu oksaliplatyna/5-FU/folinian wapnia vs 5-FU/folinian wapnia [23].

Innym skojarzeniem, ocenianym w opornym na gemcytabiną raku trzustki, jest skojarzenie kapecytabiny i docetakselu. Prowadzone jest badanie II fazy oceniające ten schemat. Kapecytabina jest stosowana w dawce standardowej w dniach 1–14., natomiast docetaksel w dawce 30 mg/m² p.c. w dniach 1. i 8. w cyklu 21-dniowym. Ze wstępnych ocen wynika, że schemat ten jest aktywny i dobrze tolerowany. Do badania włączono dotychczas 24 pacjentów, z czego 12,5% osiągnęło PR, a 70,8% SD. Toksyczność 3.–4. stopnia wystąpiła u 17% pacjentów i obejmowała:

- zespół ręka-stopą,
- biegunkę,
- niedokrwistość,
- zapalenie błon śluzowych jamy ustnej [24].

Inne badanie II fazy oceniało korzyści z zastosowania irinotekanu w monoterapii w leczeniu II linii raka trzustki. Iri-

notekan w dawce 150 mg/m² p.c. co 2 tyg. był stosowany do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. Do badania włączono 28 pacjentów, z czego u 14% wystąpiła PR, u 43% SD, a u 42% doszło do progresji, przy czym średni czas do progresji wyniósł 4 mies. [25].

Wnioski

Rozsiany rak trzustki pozostaje nadal chorobą nieuleczalną, o złym rokowaniu, niemniej w jego leczeniu dokonał się pewien postęp w ciągu ostatnich lat, czego wyrazem jest poprawa przeżycia jednorocznego z poniżej 2 na 25% oraz poprawa przeżycia wolnego od choroby. Największą aktywność w leczeniu tego schorzenia wykazują dwa leki – gemcytabina i erlotynib. Pewną tendencją do wydłużenia OS charakteryzują się również doustne fluoropirymidyny oraz pochodne platyny w skojarzeniu z gemcytabiną, zwłaszcza u pacjentów w bardzo dobrym stanie sprawności – przede wszystkim tacy chorzy powinni być do tych schematów kwalifikowani.

Być może w zakresie chemioterapii nadszedł czas testowania w leczeniu I linii schematów niezawierających gemcytabiny. Aktywność wykazują tutaj m.in. irinotecan i oksaliplatina.

Ze względu na rosnące znaczenie leczenia celowanego konieczna jest identyfikacja czynników predykcyjnych odpowiedzi na to leczenie, co umożliwi optymalny dobór pacjentów do tej formy terapii. W przypadku raka trzustki może to być trudne, ze względu na krótkie przeżycie i brak odpowiedniego materiału histologicznego, gdyż u wielu chorych rozpoznanie jest stawiane na podstawie biopsji cienkoigłowej.

Podkreśla się także konieczność prowadzenia odrębnych badań klinicznych dla chorych z miejscowo zaawansowanym i osób z rozsianym rakiem trzustki lub przynajmniej badań ze stratyfikacją pacjentów wg stopnia zaawansowania nowotworu. Wynika to z faktu, że choroby te mają prawdopodobnie inną charakterystykę molekularną i inne rokowanie i w związku z tym wymagają odrębnych strategii leczniczych [26].

Mimo pewnego postępu, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich lat, rak trzustki nadal pozostaje nowotworem trudnym do leczenia, toteż konieczne są poszukiwania lepszych sposobów walki z tą chorobą.

Piśmiennictwo

- Burriss 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.
- 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.
- Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2005; 3: 4 (suppl. 2005).
- Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter. Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2212-7.
- Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of advanced gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3946-52.
- Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509-16.
- Poplin E, Levy D, Berlin J, et al. Phase III trial of gemcitabine (30 min infusion) versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion [FDR]) versus gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *J Clin Oncol* 2006; 24 Suppl.: 18S (abstr 4004).
- Heinemann V, Hinke A, Boeck S, et al. Meta-analysis of randomized trials: Evaluation of benefit of chemotherapy from combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 308A (suppl 9; abstr 1073).
- Heinemann V, Labianca R, Hinke A, Louvet C. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol* 2007; 18: 1652-9.
- Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-5.
- 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.
- Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1639-45.
- Des Guetz G, Chauvenet L, Paraiso D, et al. Docetaxel (Do) and gemcitabine (Gem) in advanced pancreatic cancer (APC) patients (pts): A multicenter study. *J Clin Oncol*. 2007 (2007 ASCO Proceedings Part I); 25 Suppl. (18S): 15065.
- Taieb J, Lecomte T, Aparicio T i wsp. FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Enterologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2007; 18: 498-503.
- Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1430-8.
- Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 161-7.
- Xiong HQ, Abbruzzese JL. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy for pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 31-7 (5 suppl. 14).
- Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, Schmidt W, Wolff RA, Deutsch J, Needle M, Abbruzzese JL. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2610-6.
- Philip PA, Benedetti C, Fenoglio-Preiser C, et al. Phase III study of gemcitabine (G) plus cetuximab (C) versus gemcitabine in patients (pts) with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma (PC): SWOG S0205 study. *J Clin Oncol* 2007 (2007 ASCO Proceedings Part I); 25 Suppl. (18S): LBA4509.
- 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). *J Clin Oncol* 2007; (2007 ASCO Proceedings Part I); 25 Suppl. (18S): 4508.
- Spano J, Chodkiewicz C, Maurel J, et al. A randomized phase II study of axitinib (AG-013736) and gemcitabine versus gemcitabine in

- advanced pancreatic cancer, preceded by phase I component. *J Clin Oncol* 2007; (2007 ASCO Proceedings Part I); 25 Suppl. (18S): 4551.
22. Wallace JA, Locker G, Nattam S, Kasza K, Wade-Oliver K, Stadler WM, Vokes EE, Kindler HL. Sorafenib (S) plus gemcitabine (G) for advanced pancreatic cancer (PC): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol* 2007; (2007 ASCO Proceedings Part I); 25 Suppl. (18S): 4608.
23. Riess H, Pelzer U, Stieler J, Schwaner I, Heil G, Görner M, Mölle M, Hilbig A, Dörken B, Oettle H. A randomized second line trial in patients with gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer-CONKO 003. *J Clin Oncol* 2007; (2007 ASCO Proceedings Part I); 25 Suppl. (18S): 4517.
24. Blaya M, Lopes GL, Roman E, et al. Phase II trial of capecitabine and docetaxel as second line therapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; (2007 ASCO Proceedings Part I); 25 Suppl. (18S): 15029.
25. Park Y, Yi S, Kim H, et al. Irinotecan monotherapy as second-line treatment in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; (2007 ASCO Proceedings Part I); 25 Suppl. (18S): 1511.
26. Van Cutsem E, Verslype C. Lessons Learned in the management of advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1949-52.

Adres do korespondencji

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