

Postępowanie terapeutyczne w nowotworach części egzokrynnej trzustki – przegląd piśmiennictwa

Randomized trials in exocrine pancreatic cancer

Ake Andrén-Sandberg¹, Mats Hedberg¹, Katarzyna Winter², Ewa Małecka-Panas²

¹Department of Surgery, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

²Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przeгляд Gastroenterologiczny 2011; 6 (2): 85–96
DOI: 10.5114/pg.2011.21718

Słowa kluczowe: rak trzustki, leczenie adiuwantowe, leczenie neoadiuwantowe, chemioterapia, chemioradioterapia, gemcytabina, 5-fluorouracyl.

Key words: pancreatic cancer, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment, chemotherapy, chemoradiotherapy, gemcitabine, 5-fluorouracil.

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Winter, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel./faks +48 42 678 64 80, e-mail: katarzyna.winter@vp.pl

Streszczenie

Leczenie raka trzustki jest poważnym problemem współczesnej medycyny. Rak ten stanowi ok. 3% nowotworów wykrywanych corocznie na świecie i zajmuje 4. miejsce pod względem śmiertelności wśród nowotworów złośliwych. Agresywny przebieg, późne rozpoznanie oraz oporność na stosowane leczenie powoduje, że 5-letnie przeżycie nie przekracza 5%. Podstawową metodą terapii wczesnych postaci nowotworu jest radykalny zabieg, jednak w chwili rozpoznania u 80–90% chorych proces nowotworowy jest zaawansowany, a guz nieoperacyjny. Jedną z możliwości poprawy wyników leczenia raka trzustki jest stosowanie terapii uzupełniającej. W niniejszym artykule przedstawiono przegląd aktualnych badań z randomizacją dotyczących leczenia adiuwantowego, neoadiuwantowego, monoterapii, terapii skojarzonej oraz leczenia bólu czy roli odżywiania w terapii raka trzustki.

Wstęp

Leczenie raka trzustki jest poważnym problemem współczesnej medycyny. Stanowi on ok. 3% nowotworów wykrywanych corocznie na świecie i zajmuje 4. miejsce pod względem śmiertelności wśród nowotworów złośliwych. Agresywny przebieg, późne rozpoznanie oraz oporność na stosowane leczenie powoduje, że 5-letnie przeżycie nie przekracza 5%, a większość chorych umiera w ciągu 3–6 mies. od rozpoznania. Podstawową metodą

Abstract

Treatment of pancreatic cancer is a major oncological challenge. Pancreatic cancer remains a highly lethal disease and is the 4th leading cause of cancer-related deaths in the United States, with a 5-year survival of less than 5%. The poor prognosis of this cancer is due to its propensity for early local invasion and metastasis. Most patients present with advanced disease, precluding curative surgical resection, which remains the only potential curative approach. The adjuvant treatment may improve the prognosis in pancreatic cancer. This article presents a review of randomized clinical trials including adjuvant and neoadjuvant treatment, monotherapy and combination therapy, pain relief and the role of nutrition in pancreatic cancer treatment.

terapii wczesnych postaci nowotworu jest radykalny zabieg, jednak w chwili rozpoznania u 80–90% chorych proces nowotworowy jest zaawansowany, a guz nieoperacyjny [1]. Jedną z możliwości poprawy wyników leczenia raka trzustki jest stosowanie terapii uzupełniającej.

W niniejszym artykule przedstawiono przegląd aktualnych badań z randomizacją dotyczących leczenia adiuwantowego, neoadiuwantowego, monoterapii, terapii skojarzonej oraz leczenia bólu czy roli odżywiania w terapii raka trzustki.

Terapia adiuwantowa

Rola chemioradioterapii i chemioterapii adiuwantowej w przebiegu raka trzustki została oceniona w badaniach z randomizacją przez organizację *European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)* [2–7]. W badaniu ESPAC-1 porównywano adiuwantową chemioradioterapię z 5-fluorouracylem (5-FU), chemioterapię z 5-FU i leukoworyną (LV) oraz chemioterapię po chemioradioterapii z obserwacją bez leczenia uzupełniającego. Wyniki badania ESPAC-1 udowodniły, że u pacjentów z rakiem trzustki poddanych radykalnej operacji chemioterapia adiuwantowa z 5-FU jest korzystna i zwiększa przeżycie w porównaniu z pacjentami operowanymi bez leczenia uzupełniającego. Uzyskano statystycznie istotną różnicę w medianie przeżycia – 20,1 mies. vs 15,5 mies. ($p = 0,009$), natomiast chemioradioterapia adiuwantowa zmniejszyła czas przeżycia chorych w porównaniu z osobami bez leczenia uzupełniającego (15,9 mies. vs 17,9 mies.; $p = 0,05$). W badaniu ESPAC-3 porównywano terapię adiuwantową opartą na 5-FU i LV z terapią gemcytabiną. W 2-letniej analizie mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 23 mies. i 23,6 mies., a odsetek działań niepożądanych odpowiednio 14% i 7,5%. Pomiędzy badanymi grupami nie było istotnie statystycznych różnic dotyczących czasu wolnego od progresji choroby oraz jakości życia. Badanie to potwierdziło, że gemcytabina nie ma przewagi nad 5-FU w terapii adiuwantowej, lecz jest bardziej bezpieczna. W badaniach ESPAC-1, ESPAC-1 plus i ESPAC-3 wykazano znaczącą poprawę przeżycia u chorych, u których zastosowano chemioterapię adiuwantową i istotną redukcję ryzyka wystąpienia zgonu, rzędu 30%, w porównaniu z zastosowaniem jedynie leczenia operacyjnego.

Gemcytabinę jako środek adiuwantowy zastosowano w trzech wieloośrodkowych badaniach z randomizacją III fazy [8–10]. W pierwszym badaniu zastosowanie gemcytabiny istotnie wydłużyło okres wolny od nawrotu (11,4 mies. vs 5 mies.) w porównaniu z obserwacją, lecz nie wpłynęło istotnie na ogółne przeżycie (22,3 mies. vs 18,4 mies.). W drugim badaniu (CONKO-001) również udowodniono, że zastosowanie gemcytabiny istotnie opóźnia nawrót choroby (13,4 mies. vs 6,9 mies.), lecz nie wpływa na ogólne przeżycie (22,1 mies. vs 20,2 mies.). W trzecim badaniu (RTOG97-04) analizowano efekty włączenia gemcytabiny do chemioradioterapii z 5-FU, co ostatecznie wydłużyło przeżycia chorych z 16,7 mies. do 18,8 mies. ($p = 0,047$). W badaniu analizującym zastosowanie terapii AMF obejmującej 5-FU, dokсорubicynę i mitomycynę C w resekcyjnym raku trzustki w pierwszych 2 latach uzyskano istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia w porównaniu z obserwacją, jednak bez wpływu na ogólne przeżycie [11].

Istnieją dwa badania kliniczne [12, 13] analizujące przeżycie chorych po resekcji raka trzustki, po zastosowaniu radioterapii uzupełniającej i chemioterapii z 5-FU. Wyniki jednego badania pokazały, że zastosowanie terapii uzupełniającej nie przynosi korzyści, natomiast w drugim stwierdzono, że korzyści są zbyt małe, aby zalecać rutynowe jej stosowanie. Podobnie w przeprowadzonej metaanalizie wykazano brak korzyści z zastosowania chemioterapii uzupełniającej opartej na 5-FU [14], jak również terapii łączonej 5-FU z mitomycyną C [15] oraz cisplatyną [16].

W wieloośrodkowym badaniu z randomizacją porównującym zastosowanie w operacyjnym raku trzustki radiochemioterapii (z 5-FU) z zabiegiem, ta pierwsza wiązała się z gorszym przeżyciem w 1. roku po leczeniu, rzędu 32%, w porównaniu z 62-procentową przeżywalnością po operacji [17].

Oceniano także zastosowanie miejscowe uzupełniającej chemioterapii (gemcytabina, karboplatyna, mitomycyna C, 5-FU, kwas folinowy) i chemioimmunoterapii z interleukiną 2 (IL-2) u 128 pacjentów operowanych z powodu raka trzustki w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym. W celu miejscowego podania leków cewnik wprowadzono do tętnicy kręzkowej górnej (poprzez boczną gałąź tętnicy jelita czczego). Analizując m.in. przeżycie w poszczególnych latach i okres wolny od choroby, wykazano istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść leczenia uzupełniającego. Stwierdzono również, że chemioimmunoterapia podana miejscowo jest prosta, bezpieczna i efektywna [18].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym u 120 chorych badacze porównywali chemioterapię i radioterapię adiuwantową miejscową z samym zabiegiem i wykazali, że wspomniana terapia uzupełniająca nie ma istotnego wpływu na wystąpienie miejscowej wznowy oraz przerzutów w wątrobie, a tym samym na ogólne przeżycie [19].

W przeprowadzonej metaanalizie oceniono rolę chemioterapii adiuwantowej u 482 pacjentów w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym (grupa kontrolna licząca 469 osób). Mediana czasu przeżycia w grupie, w której zastosowano chemioterapię, była o 3 mies. dłuższa, a różnicę w 5-letnim przeżyciu w porównaniu z grupą kontrolną oszacowano na 3,1%. Znacząca różnica dotycząca przeżycia występowała jedynie w odniesieniu do mediany przeżycia, lecz nie dla przeżycia 5-letniego [20]. Ustalenie optymalnej chemioterapii adiuwantowej wymaga więc dalszych badań.

Terapia neoadiuwantowa

W badaniu II fazy z randomizacją porównano terapię neoadiuwantową opartą na gemcytabinie w monoterapii i w połączeniu z cisplatyną u 50 pacjentów z potencjalnie

resekcyjnym rakiem trzustki. Przeżycie 12 mies. w grupach z gemcytabiną i terapią łączoną wynosiło kolejno 42% i 62%, a odsetek resekcyjności po terapii neoadiuwantowej kolejno 38% i 70%. Tym samym chemioterapia może być bezpiecznie stosowana przed zabiegiem. Terapia łączona gemcytabiną z cisplatyną wiąże się ze zwiększeniem resekcyjności guzów i zachęcającym odsetkiem przeżyć, sugerującym konieczność dalszych badań [21]. W pierwszym populacyjnym badaniu obejmującym lata 1986–2006 porównano terapię neoadiuwantową z adiuwantową w resekcyjnym raku trzustki. Terapię neoadiuwantową charakteryzował istotnie mniejszy odsetek zajętych węzłów chłonnych (45% vs 65%) oraz istotnie dłuższy czas przeżycia (35 mies. vs 19 mies.) [22].

Gemcytabina w zaawansowanym raku trzustki

Istnieją dwa raczej rozczarowujące badania nad zastosowaniem gemcytabiny w zaawansowanym raku trzustki [23, 24]. W pierwszym badaniu porównywano standardową dawkę gemcytabiny (1000 mg/m²) z mniejszą jej dawką (rzędu 250 mg/m²). Mediana przeżycia wynosiła odpowiednio 5,2 mies. i 7,2 mies. Nie wykazano istotnych różnic w przeżywalności między grupami, a zastosowanie mniejszej dawki istotnie wpłynęło na zmniejszenie liczby działań niepożądanych. W drugim badaniu również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżywalności w grupie chorych leczonych gemcytabiną i u pozostałych osób. Porównywano również zastosowanie standardowej dawki gemcytabiny podawanej przez 30 min z lekiem podanym w stałym przepływie przez 150 min (*fixed dose rate* – FDR). Drugi sposób podaży preparatu zwiększył medianę przeżycia z 5 mies. do 8 mies. Przeżycia roczne i 2-letnie wyniosły kolejno: 9% vs 28,8% oraz 2,2% vs 18,3%. Stwierdzono również zwiększoną liczbę działań niepożądanych w drugiej grupie chorych [25].

Gemcytabina a inne cytostatyki w zaawansowanym raku trzustki

W dwóch próbach z randomizacją potwierdzono znaczące różnice między wynikami leczenia gemcytabiną i 5-FU u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki. Wyniki terapii gemcytabiną okazały się korzystniejsze, biorąc pod uwagę skuteczność jej działania oraz działania niepożądane [26, 27].

W przypadku zastosowania łącznie z radioterapią gemcytabina również była bardziej skuteczna w porównaniu z radioterapią z 5-FU, biorąc pod uwagę medianę przeżycia (14,5 mies. vs 6,7 mies.), jak również jakość życia, okres bez progresji choroby, kontrolę bólu oraz liczbę działań niepożądanych [28].

W innej wieloośrodkowej analizie, porównując efekt zastosowania radiochemioterapii z 5-FU z radiochemioterapią z gemcytabiną i cisplatyną łącznie, nie wykazano lepszych wyników terapii łączonej w porównaniu z zastosowaniem gemcytabiny w monoterapii w innych badaniach [29].

W trzech badaniach z randomizacją porównano zastosowanie inhibitora metaloproteiny o nazwie Marimastat z gemcytabiną w leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki. Wykazano, że stosowanie gemcytabiny przynosi znacznie lepsze wyniki niż stosowanie inhibitora metaloproteiny w zakresie mediany przeżycia, okresu bez progresji choroby i jakości życia oraz daje mniejszy odsetek działań niepożądanych [30–32]. Podobnie terapia FLEC (5-FU, leukoworyna, epirubicyna, karboplatyna) nie dała korzystniejszych wyników w porównaniu z gemcytabiną stosowaną w monoterapii [33, 34]. Terapia z zastosowaniem inhibitora syntetazy tymidylowej dała porównywalne wyniki jak z zastosowaniem gemcytabiny w monoterapii odnośnie do przeżycia, okresu bez progresji choroby oraz działań niepożądanych [35]. Z kolei w innym badaniu z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej – imatinibu – nie wykazano korzystniejszych w porównaniu z gemcytabiną efektów działania dotyczących czasu przeżycia i okresu bez progresji choroby [36].

Terapia łączona z zastosowaniem gemcytabiny w zaawansowanym raku trzustki

Dotychczasowe doniesienia nie potwierdzają korzyści z połączenia gemcytabiny z 5-FU w leczeniu zaawansowanego raka trzustki [37, 38]. Podobnie jak w przypadku 5-FU, istnieje niewiele dowodów, że terapia gemcytabiną w połączeniu z kapecytabiną daje pozytywne wyniki w zaawansowanym procesie chorobowym [39–42].

W dwóch największych badaniach (z czterech) wykazano nieznaczną poprawę w przeżywalności po zastosowaniu gemcytabiny z cisplatyną w porównaniu z monoterapią [43–46]. Ze względu jednak na bardzo dużą toksyczność tych preparatów nie zaleca się ich skojarzonego stosowania [47]. Połączenie gemcytabiny z oksaliplatyną przedłuża czas trwania choroby bez progresji, zwiększa odpowiedź na leczenie oraz poprawia stan kliniczny chorych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii. Taka terapia złożona jest ogólnie dobrze tolerowana, lecz nie ma istotnego statystycznie wpływu na medianę przeżycia [48–50].

Terapia łączona gemcytabiną i docetakselem jest dobrze tolerowana i przynosi korzyści w zaawansowanym raku trzustki, lecz połączenie to wymaga dalszych badań [51]. Dwa badania z randomizacją nad terapią

łączoną gemcytabiną z irinotekaniem wskazują także, że połączenie tych związków może być korzystne [52, 53]. Połączenie gemcytabiny z uracylem lub tegafurem nie miało przewagi nad stosowaniem gemcytabiny w monoterapii [54]. Podobne obserwacje dotyczyły połączenia z cetuksymabem i cisplatyną [55]. Z kolei terapia PEFG (cisplatyna, epirubicyna, 5-FU, gemcytabina) w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii przedłuża czas przeżycia i okres bez progresji, lecz wykazuje więcej działań niepożądanych [56]. Dodanie bewacizumabu do gemcytabiny z erlotinibem było nieskuteczne i kosztowne [57], podobnie jak VEGFR 1, VEGFR 2 i VEGFR 3 [58], a także innych preparatów hamujących angiogenezę [59]. Połączenie gemcytabiny z infliksymabem nie przyniosło dodatkowych korzyści [60]. Z kolei połączenie gemcytabiny i erlotinibu wydłużyło ogólny czas przeżycia oraz istotnie przedłużyło czas trwania choroby bez progresji. Te korzyści muszą być jednak rozważone wobec zwiększenia kosztów i liczby działań niepożądanych [61]. Dodanie farnesylotransferazy [62] czy pemetreksedu [63] do gemcytabiny okazało się nieprzydatne, podobnie jak topomerazy [64], inhibitora proteasomu [65], inhibitora deacetylacji histonów [66] i antagonisty receptora dla leukotrienu B₄ [67].

Istnieje przynajmniej 8 metaanaliz dotyczących terapii łączonej z zastosowaniem gemcytabiny [68–75]. Wszystkie razem potwierdzają fakt, że gemcytabina jest nadal złotym standardem w terapii zaawansowanego raka trzustki, a terapia skojarzona przynosi pewne korzyści, lecz w porównaniu z monoterapią zwiększa odsetek działań niepożądanych oraz koszty.

Terapia łączona z zastosowaniem 5-fluorouracylu w zaawansowanym raku trzustki

W badaniu II fazy z randomizacją wykazano, że terapia łączona 5-FU i oksaliplatyną jest efektywna (10-procentowa odpowiedź na leczenie, mediana przeżycia 9 mies.) i tym samym przewyższa monoterapię 5-FU [76]. Natomiast połączenie 5-FU z cisplatyną [77–79] oraz 5-FU z cisplatyną i interferonem [80] nie zwiększa przeżycia w porównaniu z samym 5-FU. Podobnie, terapie łączone obejmujące 5-FU i ifosfamid [81], 5-FU i CCNU [82] oraz 5-FU i mitomycynę C [83, 84] nie zwiększają przeżycia w porównaniu z 5-FU w monoterapii. Siedem badań o stosunkowo dobrej jakości [85–91] dowodzi, że terapia FAM (5-FU, doksorubicyna, mitomycyna C) nie przynosi korzyści w zaawansowanym raku trzustki, a wręcz wiąże się ze zwiększoną toksycznością. Początkowo wykazano, że kombinacja 5-FU i etopozydu dała pozytywne wyniki, lecz od 1995 r. nie kontynuowa-

no badań nad tym połączeniem [92]. Zastosowanie streptozotocyny wraz z 5-FU nie przedłużyło czasu przeżycia tak, aby zrównoważyć toksyczność i większe koszty terapii [93, 94]. Dwa niewielkie badania nad połączeniem 5-FU ze streptozotocyną i mitomycyną C dały dość obiecujące wyniki, lecz obejmowały one zbyt krótki czas obserwacji [95, 96]. Leczenie fluorouracylem z cyklofosfamidem, metotreksatem i winkrystyną wzbudziło spore zainteresowanie w 1980 i 1990 r., lecz od tego czasu nie podjęto dalszych badań [97, 98]. Wyniki zastosowania terapii FOLFOX (5-FU, FA, oksaliplatyna) nie są obiecujące zarówno jako terapia pierwszej, jak i drugiej linii w zaawansowanym raku trzustki [99–101].

Większość badań dotyczących stosowania radioterapii łącznie z 5-FU pochodzi sprzed 20–30 lat i ich wyniki powinny być oceniane ostrożnie. Wydaje się jednak mało prawdopodobne, by terapia ta miała znaczące pozytywne skutki w leczeniu zaawansowanego raka trzustki [102–107].

Metaanaliza wykazała także, że nie ma istotnej przewagi stosowania 5-FU w terapii łączonej (m.in. z cisplatyną, doksorubicyną, mitomycyną) w porównaniu z 5-FU w monoterapii [75].

Wpływ hormonów płciowych

W przeszłości przypuszczano, że hormony płciowe, m.in. testosteron, mogą stymulować wzrost nowotworów, a blokowanie receptora androgenowego może stanowić nową gałąź terapii raka trzustki. Uzasadnieniem dla tego postępowania było wykrycie obecności w preparatach tego nowotworu receptora dla androgenów oraz enzymów aromatazy i 5 α -reduktazy. Ponadto u pacjentów z rakiem trzustki stwierdzono małe stężenie testosteronu w surowicy. Badania kliniczne z randomizacją nad flutamidem [108, 109], tamoksyfenem [110–112] i luliberyną (LH–RH) [113] nie potwierdziły tych hipotez.

Leki stymulujące reakcję immunologiczną

Jedno badanie z użyciem interferonu α [114], dwa z interleukiną 2 [115, 116] i ich kombinacja [117] udowodniły, że u chorych na raka trzustki po podaniu interferonu α zachodzi bezpośrednia reakcja układu immunologicznego. Nie wiadomo natomiast, czy postępowanie to wpływa na przebieg choroby oraz czy połączenie tej metody z chemioterapią przyniosłoby efekt pozytywny czy negatywny.

Taurolidyna i jodopowidon podawane dootrzewnowo były rozpatrywane jako czynniki hamujące proces nowotworowy, jednak środki te nie przyniosły spodziewanych korzyści w leczeniu raka trzustki [118].

Radioterapia plus leki

Mimo znacznej liczby [119–126] dobrze zaplanowanych badań w małych grupach chorych przeprowadzanych w ciągu 30 lat rola radioterapii z zastosowaniem cytostatyków lub bez ich zastosowania nie została wystarczająco potwierdzona. Należy przypuszczać, że gdyby radioterapia miała istotne znaczenie w terapii raka trzustki, do tej pory znaleziono by na to dowody.

Dotychczas nie udowodniono w czterech badaniach [127–129], że radioterapia śródoperacyjna zwiększa przeżycie u chorych na raka trzustki. Jest nadzieja, że radioterapia miejscowa poprawi kontrolę miejscową nowotworu. Brachyterapia przy użyciu radioaktywnego fosforu wiązała się z poważniejszymi działaniami niepożądanymi i nie zwiększyła przeżycia w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym raku trzustki [130]. Śródoperacyjna brachyterapia przy użyciu jodu radioaktywnego w połączeniu z chemioterapią w zaawansowanym raku trzustki umożliwi kontrolę wzrostu guza, zmniejszy ból oraz poprawia jakość życia [131]. Wyniki te są bardzo interesujące, lecz nie zostały zauważone w większości krajów Zachodu (badania przeprowadzono w Chinach). Miejmy nadzieję, że autorzy przedstawią szerzej zakrojone badania i że będą napływać doniesienia z innych ośrodków.

Miejscowa chemioterapia

Istnieją doniesienia o pozytywnych skutkach miejscowej chemioterapii podanej dotętniczo w raku trzustki [132–135]. Korzyści z takiej terapii są jednak ograniczone, a zabieg kosztowny i trudny do przeprowadzenia. Powyższe zagadnienie jest omawiane od co najmniej 20 lat, na razie jest wątpliwe, aby takie postępowanie znalazło zastosowanie w terapii zaawansowanego raka trzustki.

Inne leki o działaniu cytotoksycznym

Epirubicyna [136, 137], irinotekan [138] i glufosfamid [139, 140] dotąd miały niewielki udział w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Istnieją inne leki i przeciwciała tej grupy testowane w badaniach z randomizacją, lecz dla żadnego z nich nie udowodniono korzyści klinicznych.

Pełna metaanaliza efektów chemioradioterapii

Na życzenie TNCD (francuskiego *National Thesaurus of Gastrointestinal Cancer*) opublikowano wyniki przeglądu literatury naukowej zawartej w bazie Medline (publikacje z lat 1980–2008) dotyczącej wszystkich badań z randomizacją III fazy. Do przeglądu włączono 19 publikacji: 2 metaanalizy, 11 badań z randomizacją,

5 bez randomizacji i 1 badanie z randomizacją opublikowane jedynie w postaci streszczenia. Stwierdzono, że chemioradioterapia w porównaniu z radioterapią zwiększa przeżycie, ale jest bardziej toksyczna. W porównaniu z chemioterapią nie zwiększa natomiast przeżycia i również zwiększa działanie niepożądane. Jeśli zaś chodzi o technikę leczenia za pomocą radioterapii, ostatnie doniesienia kładą nacisk na dostosowanie dawki napromieniania do objętości guza i stosowanie całkowitej dawki 50–60 Gy w skojarzeniu z 5-FU. Badania nad lekami stosowanymi w skojarzeniu z radioterapią wskazują, że zastosowanie 5-FU jest metodą referencyjną, a znaczenie gemcytabiny musi być udowodnione w badaniach klinicznych z randomizacją. Ostatecznie badania nad sekwencyjną chemioterapią i chemioradioterapią pokazały, że zastosowanie wstępnej chemioterapii poprawia przeżycie. Trzeba podkreślić, że stosowanie chemioradioterapii w miejscowo zaawansowanym raku trzustki poparte jest tylko kilkoma badaniami z randomizacją [141].

Leczenie bólu

W 6 badaniach [142–147] oszacowano skuteczność neurolizy splotu trzewnego w terapii raka trzustki. Wspomniane sześć badań z randomizacją oraz dwie metaanalizy pokazały, że u pacjentów z nieresekcyjnym rakiem trzustki blokada splotu trzewnego łagodzi ból i objawy zaparcia oraz zmniejsza konieczność przyjmowania leków narkotycznych i przeciwbólowych [147, 148]. Ponadto śródoperacyjna chemiczna splanchnectomia (zniszczenie pni i zwojów układu współczulnego) przy użyciu alkoholu znacząco zmniejsza ból lub zapobiega jego występowaniu u chorych z nieoperacyjnym rakiem trzustki [149]. Podobnie podanie dootrzewnowe lidokainy w sposób znaczący wpływa na zmniejszenie bólu, zwłaszcza w połączeniu z adrenaliną [150].

Odżywianie

Suplementacja β -karotenu i α -tokoferolu nie wpływa znamienne statystycznie na częstość występowania raka trzustki ani na odsetek umieralności z powodu tego nowotworu [151]. Terapia uzupełniająca enzymami trzustkowymi zapobiega w pewnym stopniu utracie masy ciała u chorych z nieresekcyjnym rakiem trzustki [152]. Kwasy tłuszczowe omega-3 ($n-3$), w szczególności kwas eikozapentaenowy, mogą mieć właściwości antykachetyczne. Analiza testem porównań wielokrotnych zależności dawka – odpowiedź wskazuje, że przyjmowane suplementy kwasów tłuszczowych $n-3$ (kwas eikozapentaenowy) wpływają istotnie statystycznie na zwiększenie masy ciała, suchej masy mięśniowej oraz poprawę jakości życia [153, 154].

Dotychczas przeprowadzono siedem badań z randomizacją nad zastosowaniem żywienia enteralnego wzbogaconego m.in. w argininę, glutaminę, RNA i kwasy omega-3 u chorych po zabiegach z powodu raka trzustki [155–161]. W badaniach tych porównywano nową metodę żywienia z żywieniem enteralnym standardowymi preparatami oraz z całkowitym żywieniem pozajelitowym. Wyniki badań są zachęcające, gdyż żywienie wzbogacone powoduje wystąpienie statystycznie mniej powikłań, w tym również infekcyjnych, septycznych, skraca hospitalizację i jest dobrze tolerowane. Są również odrębne badania, w których odnotowano brak korzyści w porównaniu z żywieniem standardowym, jednak dopiero w przyszłości dowiemy się, czy będzie to miało wpływ na przeżycie pacjentów i poprawę jakości ich życia.

Rola żywienia enteralnego nadal nie jest w pełni wyjaśniona. W jednym badaniu udowodniono pozytywny efekt żywienia enteralnego po zabiegach pankreatektomii [162], natomiast w innym kontrolowanym badaniu z randomizacją, przeprowadzonym u osób po poważnych zabiegach chirurgicznych na górnym odcinku przewodu pokarmowego, nie wykazano korzyści z zastosowania żywienia dojelitowego w porównaniu z całkowitym żywieniem pozajelitowym. Ponadto żywienie enteralne nie wpłynęło na funkcjonowanie bariery jelitowej w okresie pooperacyjnym [163]. Badania nad cyklicznym żywieniem enteralnym są bardzo interesujące [164], lecz nadal nie wiadomo, czy wpłyną one na praktykę kliniczną.

Suplementacja glutaminy drogą pozajelitową w małych dawkach u chorych po pankreatoduodenektomii z powodu guzów okolicy okołobrodawkowej nie przynosi znaczących korzyści [165]. Kolejnym wnioskiem było również to, że wczesne żywienie dojelitowe wraz z suplementacją mieszanki probiotyków (*Lactobacillus*) i błonnika zmniejsza odsetek infekcji bakteryjnych i konieczność terapii antybiotykowych po zabiegach pankreatoduodenektomii z zaoszczędzeniem odźwiernika [166].

Uwagi końcowe

Imponujące jest, jak wiele dobrych kontrolowanych badań z randomizacją poświęconych nowotworom części egzokrynnej trzustki przeprowadzono do tej pory. Z drugiej jednak strony należy podkreślić, że wiele zagadnień pozostaje niewyjaśnionych i wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 699-708.
2. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-85.
3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001; 234: 758-68.
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 1200-10.
5. Bassi C, Stocken DD, Olah A, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC). Influence of surgical resection and post-operative complications on survival following adjuvant treatment for pancreatic cancer in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Dig Surg* 2005; 22: 353-63.
6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer* 2009; 100: 246-50.
7. Neoptolemos J, Buchler M, Stocken DD, et al. A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (18 Suppl.): Abstract LBA4505.
8. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 908-15.
9. 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.
10. 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.
11. Bakkevold KE, Arnesjö 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.
12. 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.
13. Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 2007; 246: 734-40.
14. Khanna A, Walker GR, Livingstone AS, et al. Is adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 689-97.

15. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685-95.
16. Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, et al. Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP). A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 159-65.
17. Imamura M, Doi R, Imaizumi T, et al. A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery* 2004; 136: 1003-11.
18. Lygidakis NJ, Sgourakis G, Georgia D, et al. Regional targeting chemioimmunotherapy in patients undergoing pancreatic resection in an advanced stage of their disease: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2002; 236: 806-13.
19. Morak MJ, van der Gaast A, Incrocci L, et al. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008; 248: 1031-41.
20. Boeck S, Ankerst DP, Heinemann V. The role of adjuvant chemotherapy for patients with resected pancreatic cancer: systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Oncology* 2007; 72: 314-21.
21. 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.
22. Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2010 Nov 18. [Epub ahead of print] PMID: 21089103.
23. Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, et al. Comparison of standard-dose and low-dose gemcitabine regimens in pancreatic adenocarcinoma patients: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2006; 41: 70-6.
24. Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Karanikas I, et al. Gemcitabine as palliative treatment in patients with unresectable pancreatic cancer previously treated with placement non a covered metal stent. A randomized controlled trial. *J Buon* 2008; 13: 341-7.
25. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3402-8.
26. 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* 1998; 16: 803-4.
27. Burris H, Storniolo AM. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 1997; 33 Suppl 1: 18-22.
28. 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.
29. Wilkowski R, Boeck S, Ostermaier S, et al. Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer – a multi-centre randomised phase II study. *Br J Cancer* 2009; 101: 1853-9.
30. Moore MJ, Hamm J, Dancey J, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3296-302.
31. Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al. Marimastat Pancreatic Cancer Study Group. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3447-55.
32. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. 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.
33. Cantore M, Fiorentini G, Luppi G, et al. Gemcitabine versus FLEC regimen given intra-arterially to patients with unresectable pancreatic cancer: a prospective, randomized phase III trial of the Italian Society for Integrated Locoregional Therapy in Oncology. *J Chemother* 2004; 16: 589-94.
34. Cantore M, Fiorentini G, Luppi G, et al. Randomised trial of gemcitabine versus flec regimen given intra-arterially for patients with unresectable pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22 (4 Suppl): 51-7.
35. Smith D, Gallagher N. A phase II/III study comparing intravenous ZD9331 with gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1377-83.
36. Chen J, Röcken C, Nitsche B, et al. The tyrosine kinase inhibitor imatinib fails to inhibit pancreatic cancer progression. *Cancer Lett* 2006; 233: 328-37.
37. Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer* 2005; 93: 185-9.
38. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-5.
39. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Swiss Group for Clinical Cancer Research; Central European Cooperative Oncology Group. 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.
40. Scheithauer W, Schüll B, Ulrich-Pur H, et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 97-104.
41. Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W et al. Central European Cooperative Oncology Group. Clinical benefit and quality of life

- in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial – SAKK 44/00-CECOG/PAN.13.001. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3695-701.
42. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5513-8.
 43. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3946-52.
 44. Wang X, Ni Q, Jin M, et al. Gemcitabine or gemcitabine plus cisplatin for in 42 patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2002; 24: 404-7.
 45. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 94: 902-10.
 46. Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5506-12.
 47. Xie de R, Liang HL, Wang Y, et al. Meta-analysis of inoperable pancreatic cancer: gemcitabine combined with cisplatin versus gemcitabine alone. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 49-54.
 48. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. GERCOR; GISCAD. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509-16.
 49. Heinemann V, Labianca R, Hinke A, et al. 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.
 50. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin 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.
 51. Lutz MP, Van Cutsem E, Wagener T, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. Docetaxel plus gemcitabine or docetaxel plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: randomized phase II study 40984 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9250-6.
 52. 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.
 53. Neri B, Cipriani G, Grifoni R, et al. Gemcitabine plus irinotecan as first-line weekly therapy in locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer *Oncol Res*. 2009; 17: 559-64.
 54. Yoshitomi H, Togawa A, Kimura F, et al. Pancreatic Cancer Chemotherapy Program of the Chiba University Department of General Surgery Affiliated Hospital Group. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer* 2008; 113: 2448-56.
 55. Cascinu S, Berardi R, Labianca R, et al. Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 39-44.
 56. Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 369-76.
 57. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2231-7.
 58. Spano JP, Chodkiewicz C, Maurel J, et al. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study. *Lancet* 2008; 371: 2191-8.
 59. Friess H, Langrehr JM, Oettle H, et al. A randomized multicenter phase II trial of the angiogenesis inhibitor Cilengitide (EMD 121974) and gemcitabine compared with gemcitabine alone in advanced unresectable pancreatic cancer. *J BMC Cancer* 2006; 6: 285.
 60. Wiedenmann B, Malfertheiner P, Friess H, et al. A multicenter, phase II study of infliximab plus gemcitabine in pancreatic cancer cachexia. *J Support Oncol* 2008; 6: 18-25.
 61. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-6.
 62. 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.
 63. 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.
 64. Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, et al. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. *Clin Oncol* 2006; 24: 4444-7.
 65. Alberts SR, Foster NR, Morton RF, et al. PS-341 and gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) randomized phase II study. *Ann Oncol* 2005; 16: 1654-61.
 66. Richards DA, Boehm KA, Waterhouse DM, et al. Gemcitabine plus CI-994 offers no advantage over gemcitabine alone in the

- treatment of patients with advanced pancreatic cancer: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Ann Oncol* 2006; 17: 1096-102.
67. Saif MW, Oettle H, Vervenne WL, et al. Randomized double-blind phase II trial comparing gemcitabine plus LY293111 versus gemcitabine plus placebo in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer J* 2009; 15: 339-43.
 68. Heinemann V, Boeck S, Hinkel A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 82.
 69. Banu E, Banu A, Fodor A, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer. *Drugs Aging* 2007; 24: 865-79.
 70. Bria E, Milella M, Gelibter A, et al. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials. *Cancer* 2007; 110: 525-33.
 71. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2607-15.
 72. Xie DR, Liang HL, Wang Y, et al. Meta-analysis on inoperable pancreatic cancer: a comparison between gemcitabine-based combination therapy and gemcitabine alone. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6973-81.
 73. Yip D, Karapetis C, Strickland A, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002093.
 74. Fung MC, Takayama S, Ishiguro H, et al. Chemotherapy for advanced or metastatic pancreatic cancer: analysis of 43 randomized trials in 3 decades (1974-2002). *Gan To Kagaku Ryoho* 2003; 30: 1101-11.
 75. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. *Br J Cancer* 2008; 99: 6-13.
 76. Ducreux M, Mitry E, Ould-Kaci M, et al. Randomized phase II study evaluating oxaliplatin alone, oxaliplatin combined with infusional 5-FU, and infusional 5-FU alone in advanced pancreatic carcinoma patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 467-73.
 77. Ducreux M, Rougier P, Pignon JP, et al. Groupe Digestif of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Digestif. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1185-91.
 78. Duffour J, Bouché O, Rougier P, et al. Safety of cisplatin combined with continuous 5-FU versus bolus 5-FU and leucovorin, in metastatic gastrointestinal cancer (FFCD 9404 randomised trial). *Anticancer Res* 2006; 26: 3877-83.
 79. Huguier M, Barrier A, Valinas R, et al. French University Association for Surgical Research. Randomized trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterol* 2001; 48: 875-8.
 80. Wagener DJ, Wils JA, Kok TC, et al. Results of a randomised phase II study of cisplatin plus 5-fluorouracil versus cisplatin plus 5-fluorouracil with alpha-interferon in metastatic pancreatic cancer: an EORTC gastrointestinal tract cancer group trial. *Eur J Cancer* 2002; 38: 648-53.
 81. Di Costanzo F, Tagliaventi M, Carlini P, et al. High-dose folinic acid and fluorouracil with or without ifosfamide is an inactive combination in advanced pancreatic cancer. A randomized phase II study of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 307-10.
 82. Frey C, Twomey P, Keehn R, et al. Randomized study of 5-FU and CCNU in pancreatic cancer: report of the Veterans Administration Surgical Adjuvant Cancer Chemotherapy Study Group. *Cancer* 1981; 47: 27-31.
 83. Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3130-6.
 84. Buroker T, Kim PN, Groppe C, et al. 5 FU infusion with mitomycin-C vs. 5 FU infusion with methyl-CCNU in the treatment of advanced upper gastrointestinal cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1979; 44: 1215-21.
 85. Takada T, Kato H, Matsushiro T, et al. Prospective randomized trial comparing 1/2 FAM (5-fluorouracil (5-FU) + adriamycin + mitomycin C) versus palliative therapy for the treatment of unresectable pancreatic and biliary tract carcinomas (the 2nd trial in non-resectable patients). Japanese Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; 23: 707-14.
 86. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, et al. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994; 81: 882-5.
 87. Takada T, Kato H, Sasaki M, et al. Prospective randomized trial comparing modified FAM (5-fluorouracil (5-FU) + adriamycin + mitomycin C) versus 5-FU alone for the treatment of non-resectable pancreatic and biliary tract carcinomas (the 1st trial in non-resectable patients). Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992; 19: 1295-301.
 88. Trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2020-6.
 89. Takada T, Kato H, Matsushiro T, et al. Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Oncology* 1994; 51: 396-400.
 90. Oster MW, Gray R, Panasci L, et al. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer. A comparison of 5-fluorouracil, adriamycin, and mitomycin (FAM) with 5-fluorouracil, streptozotocin, and mitomycin (FSM). *Cancer* 1986; 57: 29-33.
 91. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985; 253: 2061-7.
 92. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593-600.
 93. Moertel CG, Engstrom P, Lavin PT, et al. Chemotherapy of gastric and pancreatic carcinoma: a controlled evaluation of combinations of 5-fluorouracil with nitrosoureas and "lactones". *Surgery* 1979; 85: 509-13.

94. Moertel CG, Douglas HO Jr, Hanley J, et al. Treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas with combinations of streptozotocin plus 5-fluorouracil and streptozotocin plus cyclophosphamide. *Cancer* 1977; 40: 605-8.
95. Kelsen D, Hudis C, Niedzwiecki D, et al. A phase III comparison trial of streptozotocin, mitomycin, and 5-fluorouracil with cisplatin, cytosine arabinoside, and caffeine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 965-9.
96. Bukowski RM, Balcerzak SP, O'Bryan RM, et al. Randomized trial of 5-fluorouracil and mitomycin C with or without streptozotocin for advanced pancreatic cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1983; 52: 1577-82.
97. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, et al. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J* 1980; 281: 1589-91.
98. Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS, et al. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. Evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer* 1990; 65: 2207-12.
99. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1658-63.
100. Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, et al. Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice. *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 6: vi124-7.
101. Ghosn M, Farhat F, Kattan J, et al. FOLFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 15-20.
102. Shintchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 146-50.
103. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the 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.
104. Earle JD, Foley JF, Wieand HS, et al. Evaluation of external-beam radiation therapy plus 5-fluorouracil (5-FU) versus external-beam radiation therapy plus hycanthone (HYC) in confined, unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 207-11.
105. 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.
106. The Gastrointestinal Tumor Study Group. A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1979; 189: 205-8.
107. Hazel JJ, Thirlwell MP, Huggins M, et al. Multi-drug chemotherapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and pancreas: a prospective randomized trial. *J Can Assoc Radiol* 1981; 32: 164-5.
108. Greenway BA. Effect of flutamide on survival in patients with pancreatic cancer: results of a prospective, randomised, double blind, placebo controlled trial. *Br Med J* 1998; 316: 1935-8.
109. Negi SS, Agarwal A, Chaudhary A. Flutamide in unresectable pancreatic adenocarcinoma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Invest New Drugs* 2006; 24: 189-94.
110. Taylor OM, Benson EA, McMahon MJ. Clinical trial of tamoxifen in patients with irresectable pancreatic adenocarcinoma. The Yorkshire Gastrointestinal Tumour Group. *Br J Surg* 1993; 80: 384-6.
111. Bakkevold KE, Pettersen A, Arnesjö B, et al. Tamoxifen therapy in unresectable adenocarcinoma of the pancreas and the papilla of Vater. *Br J Surg* 1990; 77: 725-30.
112. Keating JJ, Johnson PJ, Cochrane AM, et al. A prospective randomised controlled trial of tamoxifen and cyproterone acetate in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1989; 60: 789-92.
113. Huguier M, Samama G, Testart J, et al. Treatment of adenocarcinoma of the pancreas with somatostatin and gonadoliberin (luteinizing hormone-releasing hormone). The French Associations for Surgical Research. *Am J Surg* 1992; 164: 348-53.
114. Schmidt J, Jäger D, Hoffmann K, et al. Impact of interferon-alpha in combined chemoradioimmunotherapy for pancreatic adenocarcinoma (CapRI): first data from the immunomonitoring. *J Immunother* 2007; 30: 108-15.
115. Uggeri F, Caprotti R, De Grate L, et al. Short-term preoperative IL-2 immunotherapy in operable pancreatic cancer: a randomized study. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 861-5.
116. Caprotti R, Brivio F, Fumagalli L, et al. Free-from-progression period and overall short preoperative immunotherapy with IL-2 increases the survival of pancreatic cancer patients treated with macroscopically radical surgery. *Anticancer Res* 2008; 28: 1951-4.
117. Lygidakis NJ, Ziras FA, Kyriakou E, et al. Combined immunopharmaceutical therapy of patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 1039-52.
118. Braumann C, Gutt CN, Scheele J, et al. Taurolidine reduces the tumor stimulating cytokine interleukin-1beta in patients with resectable gastrointestinal cancer: a multicentre prospective randomized trial. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 32.
119. Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. 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.
120. Chung HW, Bang SM, Park SW, et al. A prospective randomized study of gemcitabine with doxifluridine versus paclitaxel with doxifluridine in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1494-501.
121. Shi YS, Xu SJ, Zheng XK, et al. Therapeutic effect of three-dimensional conformal radiotherapy on locally advanced pancreatic carcinoma. *Di Yi Jun Da Xue Xue Bao* 2004; 24: 213-5.
122. Thomas FJ, Krall J, Hendrickson F, et al. Evaluation of neutron irradiation of pancreatic cancer. Results of a randomized

- Radiation Therapy Oncology Group clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 283-9.
123. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751-5.
 124. Linstadt D, Quivey JM, Castro JR, et al. Comparison of helium-ion radiation therapy and split-course megavoltage irradiation for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. Final report of a Northern California Oncology Group randomized prospective clinical trial. *Radiology* 1988; 168: 261-4.
 125. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2563-8.
 126. 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 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1592-9.
 127. Johnstone PA, Sindelar WF. Patterns of disease recurrence following definitive therapy of adenocarcinoma of the pancreas using surgery and adjuvant radiotherapy: correlations of a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 831-4.
 128. Johnstone PA, Sindelar WF. Lymph node involvement and pancreatic resection: correlation with prognosis and local disease control in a clinical trial. *Pancreas* 1993; 8: 535-9.
 129. Cromack DT, Maher MM, Hoekstra H, et al. Are complications in intraoperative radiation therapy more frequent than in conventional treatment? *Arch Surg* 1989; 124: 229-34.
 130. Rosemurgy A, Luzardo G, Cooper J, et al. 32P as an adjunct to standard therapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 682-8.
 131. Wang DM, Liu YH, Yu SP, et al. Intraoperative 125I brachytherapy combined with chemotherapy for pancreatic cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2004; 26: 433-6.
 132. Han GH, Yin ZX, Meng XJ, et al. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 45-8.
 133. Aigner KR, Gailhofer S, Kopp S. Regional versus systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a randomized study. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 574-9.
 134. Jin C, Yao L, Long J, et al. Effect of multiple-phase regional intra-arterial infusion chemotherapy on patients with resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Chin Med J* 2009; 122: 284-90.
 135. Mambrini A, Bassi C, Pacetti P, et al. Prognostic factors in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma treated with intra-arterial chemotherapy. *Pancreas* 2008; 36: 56-60.
 136. Topham C, Glees J, Coombes RC. Comparison of single-agent epirubicin and 5-fluorouracil/epirubicin/mitomycin in patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Oncology* 1993; 50 Suppl 1: 78-80.
 137. Topham C, Glees J, Rawson NS, et al. Randomised trial of epirubicin alone versus 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin C in locally advanced and metastatic carcinoma of the pancreas. *Br J Cancer* 1991; 64: 179-81.
 138. Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G, et al. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2003; 88: 1180-4.
 139. Ciuleanu TE, Pavlovsky AV, Bodoky G, et al. A randomised Phase III trial of glufosfamide compared with best supportive care in metastatic pancreatic adenocarcinoma previously treated with gemcitabine. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1589-96.
 140. Briasoulis E, Pavlidis N, Terret C, et al. Glufosfamide administered using a 1-hour infusion given as first-line treatment for advanced pancreatic cancer. A phase II trial of the EORTC-new drug development group. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2334-40.
 141. Azria D, Seblain-El-Guerche C, Girard N, et al. The value of chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma: systematic review. *Bull Cancer* 2008; 95: 1116-30.
 142. Süleyman Ozyalçın N, Talu GK, Camlica H, et al. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain. *Eur J Pain* 2004; 8: 539-45.
 143. Staats PS, Hekmat H, Sauter P, et al. The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pain Med* 2001; 2: 28-34.
 144. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1092-9.
 145. Polati E, Finco G, Gottin L, et al. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 199-201.
 146. Ischia S, Ischia A, Polati E, et al. Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. *Anesthesiology* 1992; 76: 534-40.
 147. Zhang CL, Zhang TJ, Guo YN, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block guided by computerized tomography on pancreatic cancer pain. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 856-60.
 148. Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 430-8.
 149. Lillemoie KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993; 217: 447-55.
 150. Calvo B, Pedraz JL, Gascón AR, et al. The influence of adrenalin on the pharmacokinetics of interpleurally administered lidocaine in patients with pancreatic neoplasia. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 426-31.
 151. Rautalahti MT, Virtamo JR, Taylor PR, et al. The effects of supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene on the incidence and mortality of carcinoma of the pancreas in a randomized, controlled trial. *Cancer* 1999; 86: 37-42.
 152. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, et al. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998; 42: 92-6.

153. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52: 1479-86.
154. Bauer J, Capra S, Battistutta D, et al. Cancer Cachexia Study Group. Compliance with nutrition prescription improves outcomes in patients with unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24: 998-1004.
155. Heller AR, Rössel T, Gottschlich B, et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 111: 611-6.
156. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, et al. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg* 1999; 16: 320-6.
157. Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998; 26: 24-30.
158. Heslin MJ, Latkany L, Leung D, et al. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 1997; 226: 567-77.
159. Braga M, Vignali A, Gianotti L, et al. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1996; 162: 105-12.
160. Braga M, Vignali A, Gianotti L, et al. Benefits of early postoperative enteral feeding in cancer patients. *Infusionsther Transfusionsmed* 1995; 22: 280-4.
161. Klek S, Kulig J, Sierzega M, et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery – a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2008; 27: 504-12.
162. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, et al. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001; 29: 242-8.
163. Reynolds JV, Kanwar S, Welsh FK, et al. 1997 Harry M. Vars Research Award. Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery? *J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 196-201.
164. van Berge Henegouwen MI, Akkermans LM, et al. Prospective, randomized trial on the effect of cyclic versus continuous enteral nutrition on postoperative gastric function after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1997; 226: 677-85.
165. Jo S, Choi SH, Heo JS, et al. Missing effect of glutamine supplementation on the surgical outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *World J Surg* 2006; 30: 1974-82.
166. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2007; 246: 36-41.