

Paliatywne leczenie systemowe chorych na raka trzustki, ze szczególnym uwzględnieniem polskiej praktyki klinicznej

WSTĘP

Zachorowalność na gruczołowego raka trzustki systematycznie wzrasta. Obecnie jest to 10. najczęściej występujący nowotwór złośliwy w Europie i Stanach Zjednoczonych) W Polsce notuje się ok. 3500 nowych zachorowań rocznie. Wśród nowotworowych przyczyn zgonu rak trzustki zajmuje 4. miejsce na świecie, a w Polsce 6. miejscu u mężczyzn (4,4%) i 5. miejscu u kobiet (5,4%). Ta dysproporcja jest związana z rozpoznawaniem choroby w stadium rozsiewu u ponad połowy chorych oraz ograniczonymi możliwościami leczenia zaawansowanej choroby. Szacuje się, że w 2030 roku rak trzustki będzie drugą najczęstszą przyczyną zgonów z powodów nowotworowych.

Na wczesnym etapie choroba przebiega bezobjawowo lub objawy są niespecyficzne. To powoduje, że zaledwie u około 10% chorych rak trzustki rozpoznawany jest we wczesnym stadium, umożliwiającym radykalne leczenie chirurgiczne. Jednak niemal u 80% operowanych chorych w ciągu 2 lat dochodzi do nawrotu choroby, najczęściej w postaci odległych przerzutów. Mediana czasu całkowitego przeżycia u chorych z przerzutami wynosi od 3 do 6 miesięcy, a 5 lat przeżywa jedynie od 0,5 do 9% chorych (w Polsce ok. 8%).

Standardowym leczeniem chorych na miejscowo zaawansowanego i uogólnionego raka trzustki jest chemioterapia. Pierwszym lekiem cytotoksycznym stosowanym w leczeniu chorych na raka trzustki był 5-fluorouracyl (5-FU). Przez wiele lat lek stosowano w monoterapii, prowadząc również wiele badań klinicznych z użyciem wielolekowych schematów z 5-FU. Schematy takie były zazwyczaj bardziej aktywne, zapewniając ok. 20% odsetki odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR), jednak pozostawało to bez wpływu na całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS) i kontrolę objawów zaawansowanej choroby, a wiązało się z wyższą toksycznością.

Pewien postęp odnotowano dopiero w 1997 roku, kiedy wykazano przewagę gemcytabiny w monoterapii nad 5-FU. Odnotowano wydłużenie mediany czasu OS oraz poprawę stanu sprawności, lepszą kontrolę bólu i poprawę jakości życia QoL (ang. *quality of life*, QoL). Na podstawie wyników powyższego badania gemcytabina stała się na wiele lat standardem leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki.

Warto podkreślić, że jakość życia chorych na zaawansowanego raka trzustki jest ogólnie zła z uwagi na rozbudowany obraz kliniczny (ból, wyniszczenie, przewlekłe zmęczenie) i niepożądane działania stosowanego leczenia, a ocena tej jakości jest szczególnie trudna, m.in. z uwagi na ogólną świadomość złego rokowania. Temat jakości życia w tej grupie chorych jest podejmowany przez badaczy niezwykle rzadko. Z nielicznych, jak dotąd, badań wynika, że QoL u chorych na raka trzustki jest obniżona już od początku choroby, a funkcjonowanie psychiczne chorych jest znacząco gorsze niż w przypadku innych nowotworów.

Na początku XXI w. przeprowadzono kilkanaście badań III fazy, w których oceniano skojarzenie gemcytabiny z innymi lekami o różnym mechanizmie działania. Tylko w jednym z tych badań (oceniającym połączenie gemcytabiny z erlotynibem) odnotowano przewagę leczenia skojarzonego nad gemcytabiną w monoterapii w zakresie OS i ORR, jednak leczenie skojarzone charakteryzowało się większą toksycznością.

Znaczący postęp w systemowym leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego (w tym z przerzutami) raka trzustki odnotowano dopiero w drugiej dekadzie XXI w., po przeprowadzeniu dwóch badań klinicznych III fazy: PRODIGE 4, w którym oceniano

skuteczność i bezpieczeństwo schematu wielolekowego FOLFIRINOX oraz MPACT z paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą (nab-P, nab-paklitaksel) w skojarzeniu z gemcytabiną. Obie te terapie – FOLFIRINOX oraz nab-P z gemcytabiną – weszły do codziennej praktyki klinicznej, w której również potwierdzono ich wartość.

Obecnie wszystkie opisane schematy chemioterapii – gemcytabina w monoterapii, w skojarzeniu z nab-P oraz FOLFIRINOX – są stosowane w leczeniu pierwszej linii, a wybór schematu jest zazwyczaj podyktowany stanem sprawności chorych. Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) oraz Narodowa Sieć Ośrodków Wielospecjalistycznych (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) rekomendują zastosowanie schematów wielolekowych (FOLFIRINOX oraz nab-P z gemcytabiną czy innych, np. gemcytabina z erlotynibem) u chorych w bardzo dobrym i dobrym stanie sprawności (stopień 0 lub 1 w skali ECOG). Chorzy w gorszym stanie sprawności (stopień 2 wg ECOG) powinni otrzymywać monoterapię gemcytabiną, kapecytabiną lub fluorouracylem. Stan sprawności odpowiadający stopniom 3 i 4 w skali ECOG jest wskazaniem do zastosowania leczenia objawowego (*ang. symptom directed care*).

Praktyka kliniczna w Polsce odzwierciedla wytyczne ESMO, przy czym nab-P z gemcytabiną jest stosowany w ramach programu lekowego, co stanowi dodatkowe ograniczenie. Nadal duża grupa chorych (pozostających w gorszym stanie sprawności lub niespełniających kryteriów włączenia do programu lekowego) otrzymuje gemcytabiną w monoterapii i w tej grupie także obserwuje się długotrwałe korzyści z leczenia.

Postęp w zakresie systemowego leczenia pierwszej linii zwrócił uwagę na potrzebę określenia dalszego postępowania w przypadku niepowodzenia. Wyniki badań klinicznych wykazały uzasadnienie dla zastosowania w drugiej linii schematów opartych na 5-fluorouracylu.

U chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki z mutacją germinálną w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* (gBRCAm) przeżycie wolne od progresji poprawia zastosowanie podtrzymującego (po wcześniejszej chemioterapii z pochodnymi platyny) leczenie inhibitorem polimerazy poli-ADP-rybozy (*ang. poly- [ADP-ribose] polymerase*, PARP), olaparybem. W latach 2018 - 2019 możliwości leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki zostały poszerzone w wyniku rejestracji przez FDA larotrektynybu i entrektynybu do leczenia guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (*ang. neurotrophic receptor tyrosine kinase NTRK*) [19,20]. Prowadzone są też badania z wykorzystaniem immunoterapii.

W wielu badaniach podjęto próbę stworzenia modelu prognostycznego, umożliwiającego określenie rokowania u chorych na zaawansowanego raka trzustki. Jednym z częściej ocenianych parametrów jest stosunek bezwzględnej liczby neutrofilów do bezwzględnej liczby limfocytów (*ang. neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR), którego wartość prognostyczna została potwierdzona w kilku badaniach, jednak nie zdefiniowano punktu odcięcia. Wykazano również znaczący niekorzystny wpływ przedoperacyjnych ponadnormatywnych poziomów CA19-9 i CA125 na długoterminowe przeżycie chorych na raka trzustki. Stosunek bezwzględnej liczby płytek krwi do bezwzględnej liczby limfocytów (*ang. platelet-to-lymphocyte ratio*, PLR) to kolejny wskaźnik niekorzystnego rokowania w odniesieniu do OS i przeżycia wolnego od progresji (*ang. progression free survival*, PFS) u chorych na zaawansowanego raka trzustki, aczkolwiek punkt odcięcia dla tego parametru też nie został zdefiniowany. Względnie nowym narzędziem jest wskaźnik ogólnoustrojowej reakcji immunologiczno-zapalnej ((*ang. systemic immune-inflammation index*, SII), kalkulowany w oparciu o liczbę płytek krwi, neutrofilów i limfocytów. Wysoką ujemną wartość

prognostyczną SII zaobserwowano u chorych na różne nowotwory poddanych różnych metodom systemowego leczenia.

Rozpoznanie raka trzustki w zaawansowanym stadium, niska skuteczność leczenia zaawansowanej choroby, złe rokowanie i znaczne pogorszenie jakości życia chorych wskazują na potrzebę oceny tego problemu klinicznego nie tylko w ramach badań klinicznych, ale także w warunkach rzeczywistej praktyki.

CELE

Cel główny:

- 1) Przedstawienie aktualnej sytuacji epidemiologicznej dotyczącej raka trzustki oraz możliwości leczenia choroby zaawansowanej.
- 2) Analiza wybranych opcji terapeutycznych oraz osiąganych wyników leczenia w codziennej praktyce klinicznej,

Cele szczegółowe:

- 1) Przedstawienie sytuacji epidemiologicznej dotyczącej raka trzustki w Polsce i na świecie określającej skalę problemu klinicznego.
- 2) Przedstawienie dotychczasowych oraz będących w fazie badań klinicznych możliwości systemowego leczenia u chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego raka trzustki.
- 3) Przedstawienie aktualnego poziomu wiedzy nt. jakości życia chorych na raka trzustki w zależności od zastosowanego leczenia.
- 4) Analiza wyników leczenia chorych na przerzutowego raka gruczołowego trzustki w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki”.
- 5) Ocena wyników leczenia gemcytabiną w monoterapii w warunkach praktyki klinicznej w Polsce oraz próba określenia cech wskazujących na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi pod wpływem tego leczenia.
- 6) Ocena wybranych klinicznych markerów predykcyjnych i prognostycznych u chorych na zaawansowanego raka trzustki poddawanych monoterapii gemcytabiną.

MATERIAŁ I METODY

Materiał:

- 1) Piśmiennictwo dotyczące epidemiologii, diagnostyki i leczenia chorych na raka trzustki.
- 2) Dane dotyczące chorych na gruczołowego raka trzustki leczonych nab-P w ramach programu lekowego B.85 LECZENIE PACJENTÓW Z GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI (ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9) znajdujących się w bazie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).
- 3) Dane kliniczne chorych na gruczołowego raka trzustki leczonych w:
 - Klinika Onkologii, Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego, Opole;
 - Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie;
 - Oddział Onkologii Klinicznej Zachodniopomorskie Centrum Onkologii, Szczecin;
 - Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Diennej, Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Białymstoku;
 - Klinika Onkologii i Radioterapii, Oddział Chemioterapii Diennej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk;

Metody badawcze:

- 1) Analiza dostępnego piśmiennictwa;
- 2) Analiza rejestru NFZ obejmującego chorych na raka trzustki leczonych nab-P od stycznia 2017 r.;
- 3) Analiza danych klinicznych chorych na raka trzustki leczonych w okresie od stycznia 2017 r. do grudnia 2021 r. w 5 w/w ośrodkach onkologicznych w Polsce.

Metody statystyczne:

W ocenie wyników leczenia chorych w warunkach praktyki klinicznej w Polsce zastosowano metody analiz przeżycia, testy log-rank oraz metody statystyki opisowej. Przeprowadzono wieloczynnikową analizę w celu zidentyfikowania zmiennych wpływających na kwalifikację do leczenia oraz uzyskiwanie długotrwałych odpowiedzi.

W części dotyczącej analizy wybranych klinicznych czynników predykcyjnych i prognostycznych zastosowano testy Manna-Whitney'a-Wilcoxon'a dla danych ciągłych oraz testy Fishera i χ^2 dla danych kategorycznych. Do sprawdzenia hipotez o normalności wykorzystano test Shapiro-Wilka. W analizie przeżycia wykorzystano estymator Kaplana-Meiera oraz zastosowano model nieparametryczny Coxa. Rozważano jedynie modele z każdą zmienną analizowaną indywidualnie ze względu na związki występujące między zmiennymi.

Elementy oryginalne pracy

- 1) Analiza wyników leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki w Polsce w warunkach praktyki klinicznej.
- 2) Określenie czynników umożliwiających uzyskanie długotrwałych odpowiedzi na monoterapię gemcytabiną.
- 3) Określenie wpływu na wyniki leczenia wybranych klinicznych czynników prognostycznych i predykcyjnych

WYNIKI

W swojej pracy badawczej dokonałem szerokiej oceny problemu klinicznego jakim jest zaawansowany rak trzustki, sięgając po dane z badań klinicznych i codziennej praktyki. W cyklu publikacji poświęconych temu problemowi klinicznemu zebrałem informacje na temat epidemiologii, biologii, diagnostyki, kliniki, leczenia, rokowania oraz jakości życia chorych na zaawansowanego (w tym z przerzutami) raka trzustki. Ocenilem wybrane aspekty kliniczne dotyczące leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki w Polsce, łącznie z próbą zdefiniowania czynników klinicznych wpływających na prawdopodobieństwo uzyskania długotrwałych odpowiedzi na chemioterapię oraz oceną wybranych indeksów prognostycznych. Według mojej wiedzy nie publikowano jak dotąd tak obszernych analiz dotyczących chorych na zaawansowanego raka trzustki w polskiej populacji.

Pierwsza praca ma charakter poglądowy i stanowi przegląd piśmiennictwa nt. jakości życia chorych na zaawansowanego raka trzustki.

W drugiej pracy przedstawiłem epidemiologię raka trzustki ze szczególnym uwzględnieniem danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz dokonałem oceny ewolucji systemowego leczenia tego nowotworu w ostatnich dziesięcioleciach.

Trzecia praca jest pracą badawczą i stanowi retrospektywną analizę wyników leczenia nab-P w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w warunkach praktyki klinicznej na podstawie danych pochodzących z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia.

Kolejne dwie prace mają charakter badawczy i są efektem wieloosrodkowej współpracy, w ramach której oceniono retrospektywnie przebieg leczenia pierwszej linii gemcytabiną w monoterapii w pięciu ośrodkach onkologicznych w Polsce. W czwartej pracy podjąłem próbę opracowania modelu prognostycznego, umożliwiającego określenie profilu chorych mających szansę na uzyskanie co najmniej 6 miesięcznej odpowiedzi (obejmującej także stabilizację choroby). Do predykcji prawdopodobieństwa, że chory uzyska taką korzyść skonstruowałem równanie, które jest niewątpliwie innowacyjnym elementem moich analiz.

W piątej pracy oceniłem znaczenie rokownicze wskaźników NLR, PLR i SII u chorych na zaawansowanego raka trzustki leczonych w pierwszej linii gemcytabiną w monoterapii.

WNIOSKI

- 1) U większości chorych rozpoznanie raka trzustki ustala się w zaawansowanych stadiach, a jedyną dostępną terapią jest leczenie systemowe. W związku z tym postępowanie w leczeniu systemowym może mieć kluczowe znaczenie dla poprawy rokowania tej grupy chorych.
- 2) W ostatnich latach pojawiły się nowe możliwości leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki – wielolekowe schematy chemioterapii oraz leki ukierunkowane molekularnie i immunoterapia, możliwe do zastosowania w wybranych kohortach chorych
- 3) Wykazano związek pomiędzy QoL i OS u chorych na zaawansowanego raka trzustki. Wyjściowy poziom QoL w skojarzeniu z wybranymi demograficznymi i klinicznymi danymi może mieć znaczenie prognostyczne. Optymalne leczenie objawowe u chorych na zaawansowanego raka trzustki poprawia komfort ich życia oraz przestrzeganie zaleceń. Podczas podejmowania decyzji terapeutycznych należy uwzględniać oceny QoL ponieważ koreluje ona z nasileniem objawów klinicznych.
- 4) Nab-P w skojarzeniu z gemcytabiną pozwala w warunkach praktyki klinicznej uzyskać podobne wyniki jak osiągnięte w badaniach klinicznych. Terapia ta ma uzasadnione miejsce w algorytmie terapeutycznym.
- 5) Gemcytabina w monoterapii nadal ma zastosowanie w leczeniu pierwszej linii. Odpowiedni dobór chorych do tego leczenia pozwala uzyskać długotrwałe odpowiedzi, aczkolwiek optymalny model predykcyjny nie jest znany. Zaproponowany model oparty o czynniki kliniczne i laboratoryjne ($NLR = 2,5$, płeć męską, brak przerzutów w wątrobie i prawidłowe stężenie hemoglobiny) wymaga potwierdzenia w dalszych prospektywnych badaniach z większą liczbą chorych.
- 6) Wskaźniki laboratoryjne - NLR i SII korelują z wynikami leczenia i mogą stanowić cenne uzupełnienie kryteriów klinicznych, wchodzących w skład modeli rokowniczych.