

Tadeusz Popiela, Marek SierżęgaI Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Współczesne metody skojarzonego leczenia raka trzustki

Combined treatment of pancreatic cancer — current strategies

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Tadeusz Popiela
I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika
Chirurgii Gastroenterologicznej CMUJ
ul. Kopernika 40, 31-501 Kraków
tel./faks: (012) 421 35 83
e-mail: mspopiel@cyf-kr.edu.pl

STRESZCZENIE

Wśród chorób nowotworowych jedną z najczęstszych przyczyn zgonów jest rak trzustki. Współczynniki zachorowalności na raka trzustki są właściwie równe współczynnikom umieralności, co świadczy o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Obecnie jedyną szansą wyleczenia jest zabieg resekcyjny, jednak usunięcie nowotworu jest możliwe tylko u około 20–30% chorych. W ciągu ostatnich dziesięcioleci odsetki przeżyć 5-letnich po zabiegach resekcyjnych wykazywały tendencję wzrostową, ale nadal wynoszą jedynie około 10–30% z medianą przeżycia sięgającą 15–20 miesięcy. Poza wzrastającą liczbą zabiegów resekcyjnych, centralizacja leczenia operacyjnego chorych na raka trzustki w ośrodkach dysponujących odpowiednim doświadczonym personelem pozwoliła zmniejszyć ryzyko powikłań i współczynnik śmiertelności pooperacyjnej. W świetle wyników dotychczasowych badań klinicznych konieczne jest wdrożenie programu kompleksowego leczenia skojarzonego, w którym chemioterapia lub chemioradioterapia są nierozłącznym uzupełnieniem zabiegów chirurgicznych. Mimo wielu entuzjastycznych doniesień nadal nie opracowano optymalnego modelu leczenia skojarzonego chorych z rakiem trzustki, a różnice obserwowane między wynikami poszczególnych badań wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych, odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych z udziałem dużych populacji chorych.

Słowa kluczowe: rak trzustki, leczenie skojarzone, chemioterapia, radioterapia**ABSTRACT**

Pancreatic cancer is one of the most common causes of cancer-related death. The prognosis, as indicated by nearly equal incidence and mortality rates, is very poor. Although the only chance for cure is currently pancreatic resection, the tumour can be removed only in about 20–30% of patients. Five-year survival rates reported in recent decades have demonstrated an increasing trend, but the 5-year survival is still only about 10–30% with the median survival of 15–20 months. A rising number of pancreatic resections along with centralisation of pancreatic cancer surgery in hospitals with adequately trained personnel resulted in reduced rates of morbidity and postoperative mortality. Previous clinical trials have emphasised the need for a combined treatment where chemotherapy or chemoradiotherapy are inseparably associated with surgical interventions. Though many enthusiastic studies have been reported, the optimal regimen of the combined therapy has not been agreed. Moreover, the differences observed between individual studies suggest that further well-designed clinical trials involving large patient populations are necessary.

Key words: pancreatic cancer, combined therapy, chemotherapy, radiotherapy

Wstęp

Mimo że komórki przewodów trzustkowych stanowią jedynie 10–30% prawidłowego mięszu tego narządu, gruczolakorak przewodowy stanowi około 80–90% przypadków nowotworów złośliwych części zewnątrzwydzielniczej trzustki [1]. Standaryzowane współczynniki zapadalności na raka trzustki w populacji światowej właściwie są równe współczynnikom umieralności i wynoszą dla mężczyzn i kobiet odpowiednio 8–12 i 4–6/100 000/rok [2]. Biorąc pod uwagę zachorowalność, rak trzustki jest jednym z najczęstszych nowotworów przewodu pokarmowego, równocześnie jest czwartą w kolejności przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn oraz piątą u kobiet [3]. W latach 1960–1980 w większości uprzemysłowionych krajów odnotowano znaczący wzrost zapadalności na raka trzustki z zauważalnym ustabilizowaniem się tej tendencji w ciągu ostatnich dziesięcioleci [4–6]. Równocześnie obserwuje się wzrost częstości raka trzustki u kobiet. Według danych Instytutu Onkologii z 1999 roku zachorowalność na raka trzustki w Polsce wynosi obecnie około 3500 przypadków rocznie, co stanowi 2,8% wszystkich nowotworów złośliwych [7]. Podobnie jak w innych krajach uprzemysłowionych, również w Polsce odnotowano wzrost zachorowalności na ten nowotwór. Przy stosunkowo wysokiej częstości występowania rokowanie dotyczące gruczolakoraka przewodowego trzustki jest jednym z najgorszych. Odsetek przeżyć 5-letnich w całej populacji chorych na raka trzustki utrzymuje się na poziomie 1–3%, wykazując jedynie niewielkie wahania w ciągu kilku ostatnich dziesięcioleci. Obecnie jedyną szansą wyleczenia jest zabieg resekcyjny, jednak odsetek resekcyjności utrzymuje się na poziomie 20–30% [3]. Odsetki przeżyć 5-letnich po zabiegach resekcyjnych w ciągu ostatnich dziesięcioleci wykazywały tendencję wzrostową, ale nadal wynoszą jedynie około 10–20% z medianą przeżycia sięgającą 15–20 miesięcy [8]. Należy przy tym pamiętać, że optymistyczne doniesienia oparte na ocenie przeżyć przy użyciu modeli aktuarialnych pozostają w sprzeczności z oceną przeżyć rzeczywistych, sięgających 5–15%.

W ciągu ostatniego ćwierćwiecza dokonał się olbrzymi postęp w zakresie diagnostyki i leczenia raka trzustki. Duża liczba badań klinicznych dotyczących różnych aspektów leczenia chirurgicznego umożliwiła wiarygodną ocenę dotychczas stosowanych standardów postępowania i ich weryfikację wobec szybko rozwijających się metod leczenia o mniejszej inwazyjności. Gwałtowny postęp w dziedzinie badań molekularnych i zagadnień związanych z patologią raka trzustki w podobny sposób zaowocował powstaniem nowych koncepcji leczenia skojarzonego. Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnych zaleceń dotyczących skojarzonej terapii chorych z rakiem trzustki, dodatkowo uzupełniony obserwacjami opartymi na 30-letnim doświadczeniu klinicznym.

Leczenie chirurgiczne

Zabiegi resekcyjne

Obecnie jedynie zabieg resekcyjny stwarza realną szansę na wyleczenie chorego. Znajduje to potwierdzenie w dotychczas przeprowadzonych badaniach u chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka trzustki, w których wyniki zabiegów resekcyjnych porównywano ze stosowaniem radio- i/lub chemioterapii, uzyskując znamienne dłuższe przeżycie chorych po resekcji guza [9, 10]. Niestety, mimo postępu w zakresie metod obrazowania oraz większej dostępności badań diagnostycznych, nadal wykonanie zabiegu resekcyjnego u 70–80% chorych nie jest możliwe z uwagi na miejscowe zaawansowanie guza lub rozsiew procesu nowotworowego [3, 11]. Wyniki odległe leczenia wykazują jedynie niewielkie wahania w ciągu ostatnich lat, przy ogólnych odsetkach przeżyć 5-letnich sięgających 2–5% [8, 11]. W większości przypadków dochodzi do wznowy procesu nowotworowego, która w około 95% przypadków ma miejsce w okresie do 14–16 miesięcy od zabiegu operacyjnego, a mediana czasu do wystąpienia wznowy wynosi około 9–10 miesięcy. Przeżycia obserwowane po zabiegach resekcyjnych sięgają obecnie 15–25% i wykazują niewielkie zmiany w porównaniu z wynikami osiąganymi w poprzednich dekadach (tab. 1). W przypadku leczenia operacyjnego obserwuje się stały spadek odsetka śmiertelności pooperacyjnej oraz skracanie się czasu hospitalizacji po zabiegu, co wiąże się między innymi z poprawą opieki okołoperacyjnej oraz powstawaniem wyspecjalizowanych ośrodków zajmujących się chirurgią trzustki [3, 27, 28]. Na podstawie dotychczasowych doświadczeń można jednoznacznie stwierdzić, że tylko centralizacja leczenia operacyjnego raka trzustki w ośrodkach dysponujących odpowiednio doświadczonym personelem pozwala zmniejszyć ryzyko powikłań i osiągnąć poziom śmiertelności pooperacyjnej poniżej 5% [29–33].

Początkowo pankreatoduodenektomii z zachowaniem odźwiernika nie uznawano za właściwy rodzaj zabiegu operacyjnego u chorych z rakiem trzustki z uwagi na ryzyko nieradykalnej resekcji i brak możliwości wykonania limfadenektomii w odpowiednim zakresie. Opierając się na dotychczas opublikowanych pracach opisujących w pełni porównywalne wyniki pankreatoduodenektomii sposobem Whipple'a i Traverso, zarówno w odniesieniu do powikłań okołoperacyjnych, jak i przeżyć odległych, można przyjąć, że obie metody pozwalają uzyskać porównywalne wyniki leczenia w kategoriach onkologicznych [33–37]. Jednocześnie obecnie wydaje się, że poszerzone wycięcie układu chłonnego ma ograniczone zastosowanie u chorych z rakiem trzustki [23, 38, 39].

Tabela 1. Przeżycia odległe chorych po zabiegach resekcyjnych

Table 1. Long-term survival following pancreatic resections

Autor	Rok	Liczba chorych	Mediana przeżycia (miesiące)	Przeżycia 5-letnie (%)	Uwagi
Nakase [12]	1977	230	12,3	3,0	¹
Baumel [13]	1994	787	12,3	12,0	
Yeo [14]	1995	201	15,5	21,0	¹
Nitecki [15]	1995	174	17,5	6,8	
Klempnauer [16]	1995	150	—	16,0	¹
Kobari [17]	1996	3304	—	17,9	¹
Hirata [18]	1997	1001	—	10,3	²
Mukaiya [19]	1998	501	11,8	—	
Di Carlo [20]	1999	113	17,0	—	¹
Yamamoto [21]	1999	6187	—	18,2	
Wenger [22]	2000	158	13,8	11,8	
Popiela [23]	2002	136	16,7	14,8	
Lim [24]	2003	396	17,6	34,3	²
Richter [25]	2003	194	—	25,4	¹
Kuhlmann [26]	2004	160	17,0	8,0	

¹dane tylko dla raka głowy trzustki²przeżycia 3-letnie

Zabiegi paliatywne

Paliatywne zabiegi chirurgiczne u chorych na raka trzustki mają na celu zapobieganie i leczenie następstw związanych z progresją guza nowotworowego, czyli niedrożności dróg żółciowych, dużej niedrożności przewodu pokarmowego oraz dolegliwości bólowych.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej endoskopowej wstecznej cholangiopankreatografii (EWCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) połączonej z protezowaniem dróg żółciowych w znacznym stopniu zmniejszyło liczbę zabiegów operacyjnych powodowanych koniecznością wytworzenia zespolenia omijającego przewodowo-dwunastniczego lub przewodowo-czczego [40, 41]. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że metoda endoskopowa obciążona jest mniejszą liczbą powikłań i wymaga krótszej hospitalizacji, a w konsekwencji — niższych nakładów finansowych. Niestety, protezy wymagają okresowych badań kontrolnych i ewentualnej wymiany w przypadku, kiedy ich światło ulega zatkananiu przez zagęszczoną żółć lub rozrastający się nowotwór.

Wyniki dwóch badań randomizowanych oraz kilka obserwacji retrospektywnych wskazują, że rutynowe wykonywanie zespolenia omijającego żołądkowo-jelitowego u chorych z rakiem trzustki zmniejsza ryzyko wysokiej

niedrożności przewodu pokarmowego [42, 43]. Równocześnie dotychczasowe doświadczenia kliniczne dotyczące endoskopowego udrażniania światła dwunastnicy przy użyciu stentów sugerują, że metoda ta może być szczególnie korzystna w niektórych grupach chorych [44].

Farmakologiczne metody leczenia bólu często okazują się nieskuteczne z uwagi na naciekanie przez raka trzustki struktur nerwowych przestrzeni zaotrzewnowej. W niektórych przypadkach wiąże się to z koniecznością interwencji chirurgicznej mającej na celu przerwanie szlaków przewodzenia bólu. Zabiegi chirurgiczne dotyczą najczęściej takich metod, jak neuroliza splotu trzewnego (śródooperacyjna, przezskórna, endoskopowa) lub torakoskopowa splachnictektomia [45].

Leczenie skojarzone

Leczenie wstępne (neoadiuwantowe)

Rozpoczęcie chemioterapii lub chemioradioterapii przed definitywnym zabiegiem operacyjnym wiąże się z kilkoma potencjalnymi korzyściami, które uzasadniają stosowanie terapii neoadiuwantowej u chorych na raka trzustki. Z pewnością uzyskanie częściowej regresji miejscowo zaawansowanego guza naciekającego naczynia

przeźreni zaotrzewnowej jest jednym z podstawowych wskazań dla tego typu leczenia [46]. Biorąc pod uwagę fakt, że u niektórych chorych kwalifikowanych do zabiegu resekcijnego występują przerzuty odległe, których nie można uwidocznić w badaniach obrazowych, w trakcie wstępnego leczenia w około 20–25% przypadków można zaobserwować pojawienie się tego typu zmian. W konsekwencji chorzy z rozsiewem nowotworowym mogą uniknąć rozległego zabiegu resekcijnego [47]. W przypadku stosowania radioterapii należy dodatkowo wziąć pod uwagę lepsze utlenowanie tkanek nowotworowych przed zabiegiem operacyjnym, co może zwiększać skuteczność tej metody leczenia. Kolejnym istotnym elementem przemawiającym za stosowaniem wstępnego leczenia w przypadku raka trzustki jest częstość powikłań pooperacyjnych i ich charakter uniemożliwiający rozpoczęcie właściwej terapii uzupełniającej [32, 34, 35, 48].

Pierwsze badania kliniczne dotyczące wstępnego leczenia chorych na raka trzustki przeprowadzono w latach 80. ubiegłego wieku [49, 50]. Dotychczasowe wyniki uzyskane w grupie chorych z guzami nieresekcijnymi wydają się potwierdzać zasadność tej metody leczenia skojarzonego (tab. 2). Natomiast do chwili obecnej nie przeprowadzono badań randomizowanych, w których porównywano by rolę wstępnego leczenia u chorych z potencjalnie resekcijnym rakiem trzustki, dlatego też nie ma właściwych podstaw do jednoznacznej oceny proponowanego schematu terapii w tej grupie chorych [63].

Leczenie uzupełniające (adiuwantowe)

Jednym z pierwszych badań dotyczących skojarzenia chemioterapii i radioterapii u chorych po resekcji raka trzustki było badanie przeprowadzone przez *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG), w którym obok radioterapii przezskórnej (40 Gy) stosowano 5-fluorouracyl (5-FU) [64]. Mimo znamiennej wyższej mediany przeżycia w grupie chorych, u których zastosowano chemioterapię adiuwantową (21 vs. 11 miesięcy), badanie GITSG było powszechnie krytykowane z uwagi na małą liczebność grup, długi okres rekrutacji chorych, przedwczesne zakończenie oraz czas od zabiegu operacyjnego do rozpoczęcia leczenia. Kolejne podobne badanie zostało przeprowadzone przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) [65]. Mimo widocznej tendencji na korzyść leczenia skojarzonego, przeżycia 5-letnie chorych nie różniły się znamienne (20% vs. 10%). Zdaniem wielu innych autorów mała liczebność grup chorych, brak podtrzymujących dawek 5-FU oraz fakt, że 20% chorych przydzielonych do grupy terapii skojarzonej nie otrzymało przewidzianego leczenia w negatywny sposób wpłynęły na uzyskane wyniki [66–68].

Również jedno z ostatnich badań dotyczących chemio/radioterapii raka trzustki (ESPAC-1, *European Study Group for Pancreatic Cancer*) nie było pozbawione niedociągnięć utrudniających jednoznaczną ocenę wyników [69]. Do badania włączono 541 chorych, u których stosowano chemioterapię (5-FU z biochemiczną modulacją folinianem wapnia), radioterapię (40 Gy) lub obie metody skojarzone. Porównanie chemioradioterapii z innymi schematami leczenia (chemioterapia i grupa kontrola) nie wykazało znamiennych różnic dotyczących przeżycia chorych (mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 15,9 i 17,9 miesiąca) [70]. Równocześnie stwierdzono znamienne dłuższą medianę przeżycia u chorych, u których zastosowano chemioterapię w porównaniu z pacjentami poddanymi innym schematom leczenia (radioterapia lub grupa kontrolna), wynoszącą odpowiednio 20,1 i 15,5 miesiąca. Projekt badania ESPAC-1 mimo obiecujących wyników wzbudził wiele kontrowersji [66, 67, 71]. Dotyczyły one między innymi możliwości wyboru przez lekarzy schematu randomizacji, a w niektórych przypadkach również leczenia uzupełniającego.

Badania dotyczące schematów leczenia adiuwantowego opartego jedynie na chemioterapii należą do rzadkości, mimo tego wskazują na potencjalną przewagę zabiegu operacyjnego w skojarzeniu z leczeniem uzupełniającym. Jednocześnie wprowadzenie gemcytabiny do nowych, aktualnie ocenianych schematów leczenia sugeruje możliwość dalszej poprawy w tej grupie chorych [72–74].

Leczenie paliatywne

Podobnie jak w przypadku innych schematów leczenia skojarzonego, 5-FU przez wiele lat stanowił podstawowy lek stosowany w terapii paliatywnej chorych na raka trzustki. Biorąc pod uwagę dotychczasowe wyniki badań, stwierdzono jednak, że monoterapia przy użyciu 5-FU oraz wiele schematów z udziałem tego leku nie pozwalają osiągnąć zadowalającej odpowiedzi na leczenie [3]. Dopiero wprowadzenie do praktyki klinicznej gemcytabiny nie tylko pozwoliło zwiększyć odsetek obiektywnych odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię, ale również poprawiło znacznie jakość życia chorych [75–77]. Dotyczy to zwłaszcza złagodzenia dolegliwości bólowych, co wpływa na zwiększenie przez to skuteczności innych form farmakoterapii. Znaczący wzrost odsetka pozytywnych odpowiedzi na leczenie sprawił, że obecnie gemcytabina jest podstawowym lekiem stosowanym w wielolekowych schematach u chorych z zaawansowanym rakiem trzustki (tab. 3).

Tabela 2. Wybrane badania kliniczne dotyczące terapii neoadiuwantowej raka trzustki
Table 2. Selected clinical trials on neoadjuvant therapy of pancreatic cancer

Autor	Rok	Liczba chorych			EBRT (Gy)	Chemioterapia	Progresja choroby (%) ^a	Resekcyjność (%)	Przeżycia chorych po zabiegach resekcyjnych
		Razem	Guz potencjalnie resekcyjny	Guz miejscowo zaawansowany					
Hoffman [51]	1998	53	53	—	50,4	5-FU, mitomycyna C	19	45	Mediana 15,7 miesiąca
White [52]	2001	111	53	58	45	5-FU, 5-FU + + mitomycyna C 5-FU + + cisplatyna, 5-FU + + mitomycyna-C + + cisplatyna	19	53 ^b 19 ^c	28% po 5 latach
Mehta [53]	2001	15	—	15	50,4–56	5-FU	13	60	Mediana 30 miesięcy
Kastl [54]	2000	27	—	27	55,8	5-FU, mitomycyna C	7	37	Mediana 11 miesięcy
Al-Sukhun [55]	2003	20	—	20	39,6 Gy + + 8 nGy	5-FU + cisplatyna + + cytarabina + + kofeina	30	15	67% po 2 latach
Todd [56]	1998	38	—	38	—	5-FU + leukoworyna + + mitomycyna C + + dipirydamol	bd	10	Mediana 28 miesięcy
Breslin [57]	2001	132	132	—	50,4 30,0 30,0 30,0	5-FU, 5-FU + + Paklitaksel + + Gemcytabina	—	—	Mediana 21 miesięcy
Snady [58]	2000	68	—	68	54	5-FU + cisplatyna + + streptozotocyna	10	29	Mediana 23,6 miesiąca
Wanebo [59]	2000	14	—	14	45	5-FU + cisplatyna	14	81	Mediana 16 miesięcy
White [60]	1999	25	25	25	45	5-FU, 5-FU + mitomycyna C, 5-FU + cisplatyna, 5-FU + + mitomycyna-C + + cisplatyna	32	25	Bd
Joensuu [61]	2004	28	28	—	50,4	gemcytabina	14	71	25 miesięcy
Moutardier [62]	2004	70	39	31	30 lub 45	5-FU + cisplatyna	38	59 ^b 0 ^c	Mediana 26,6 miesiąca

5-FU — 5-fluorouracyl; bd — brak danych; ^apojawienie się przerzutów odległych w czasie leczenia neoadiuwantowego; ^bdla guzów potencjalnie resekcyjnych w chwili rozpoczęcia badania; ^cdla guzów nieresekcyjnych w chwili rozpoczęcia badania

Tabela 3. Schematy chemioterapii z udziałem gemcytabiny u chorych z nieresekcyjnym rakiem trzustki (miejscowo zaawansowany lub przerzuty odległe)

Table 3. Chemotherapy regimens with gemcitabine for patients with unresectable pancreatic cancer (locally advanced or distant metastases)

Autor	Schemat chemioterapii	Liczba chorych	Odsetek pozytywnych odpowiedzi (%)	Mediana przeżycia (miesiące)
Louvet i wsp. [78]	G + 5-FU	48	19,1	8,0
Hidalgo i wsp. [79]	G + 5-FU	26	19,2	10,3
Heinemann i wsp. [80]	G + cisplatyna	35	11,5	8,3
Colucci i wsp. [81]	G + cisplatyna	32	31	bd
Louvet i wsp. [82]	G + oksaliplatyna	32	31	62% chorych po 6 miesiącach
Rocha Lima i wsp. [83]	G + irynotekan	45	20	5,7
Jacobs i wsp. [84]	G + docetaksel	25	28	Nie osiągnięto mediany po 5 miesiącach
Kakolyris i wsp. [85]	G + docetaksel	38	7,4	7,0
Narimanov i wsp. [86]	G + mitomycyna C	—	33,8	8,2
Popiela i wsp. [87]	G + cisplatyna	30	10	7,4

G — gemcytabina; 5-FU — 5-fluorouracyl; bd — brak danych

Nowe metody leczenia skojarzonego

Współcześnie pojawia się coraz więcej opcji terapeutycznych dla chorych na raka trzustki. Jedną z nich jest z pewnością radioterapia śródoperacyjna z użyciem wiązki elektronów (IORT, *intraoperative radiation therapy*), której stosowanie w skojarzeniu z radiochemioterapią pooperacyjną może znamienne poprawić wyniki leczenia [88, 89]. Poza tym kontynuowanych jest wiele badań klinicznych dotyczących nowych leków przeciwnowotworowych oraz nowych schematów kojarzenia już istniejących leków. Równocześnie są prowadzone badania nad chemioterapią przetętniczą i różnymi formami terapii genowej.

Doświadczenia własne

W latach 1975–2004 w I Katedrze Chirurgii Ogólnej *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie hospitalizowano 1888 chorych z powodu przewlekłych chorób trzustki. Spośród 1207 chorych leczonych z powodu nowotworów trzustki i okolicy okołobrodawkowej u 924 chorych na podstawie weryfikacji histopatologicznej potwierdzono gruczolakoraka trzustki wywodzącego się z przewodów wyprowadzających (*adenocarcinoma ductale*). Zabiegi resekcyjne wykonano jedynie u 165 chorych (17,8%), co podkreśla olbrzymią rolę wczesnego rozpoznania raka trzustki. Niestety, niepokój budzi fakt,

że w dobie powszechnej dostępności do współczesnych metod obrazowania nawet obecność objawów żółtaczki mechanicznej nie jest równoznaczna z szybkim rozpoznaniem guza trzustki i skierowaniem chorego do ośrodka specjalistycznego. Mediana przeżycia chorych po resekcji raka trzustki wynosiła w materiale własnym 14,8 miesiąca, a odsetek przeżyć 5-letnich 14,3%. Wyniki te jednoznacznie wskazują na realną szansę dla chorych, u których rak trzustki zostanie rozpoznany odpowiednio wcześniej [23, 37]. Chemioterapia adiuwantowa stosowana u chorych z nowotworami w stopniu zaawansowania IIA lub wyższym według klasyfikacji UICC (*Union International Contra Cancer*) z 2002 roku nie wpływała znacząco na wyniki leczenia. Mediana przeżycia dla chorych leczonych bez udziału chemioterapii oraz chorych otrzymujących leczenie adiuwantowe była porównywalna i wynosiła odpowiednio 14,2 i 13,5 miesiąca. Przeżycia 5-letnie w obu grupach chorych były również zbliżone. W dodatkowej analizie, w której oceniano różnice między grupami chorych otrzymującymi chemioterapię adiuwantową opartą na gemcytabinie lub 5-FU oraz grupą chorych, u których nie stosowano żadnej chemioterapii, wykazano statystycznie znamienne różnice między 5-FU i gemcytabiną, dotyczące mediany przeżycia (odpowiednio 11,6 i 17,9 miesiąca) oraz odsetka przeżyć 5-letnich (odpowiednio 0% i 6,9%).

W grupie chorych, u których wykonanie zabiegu resekcyjnego nie było możliwe, mediana przeżycia chorych

wynosiła 174 dni, a 22,1% chorych przeżywało rok od rozpoznania nowotworu. W odróżnieniu od leczenia adiuwantowego, stosowanie chemioterapii u chorych z nieresekcyjnym rakiem trzustki pozwoliło osiągnąć znacznie dłuższą medianę przeżycia (218 vs. 70 dni) i wyższy odsetek chorych przeżywających rok (29,3% vs. 8,2%). Podobnie do obserwacji poczynionych przez innych autorów, wprowadzenie gemcytabiny do praktyki klinicznej zmieniło znacząco wyniki leczenia skojarzonego w tej grupie chorych. Wprowadzenie gemcytabiny w postaci chemioterapii jednolekowej znamienne zwiększyło w porównaniu z 5-FU odsetek chorych przeżywających rok od rozpoznania nieresekcyjnego raka trzustki [90]. Równocześnie stosowane obecnie schematy chemioterapii wielolekowej opartej na gemcytabinie oraz cisplatynie pozwoliły uzyskać medianę przeżycia przekraczającą 200 dni i odsetek chorych przeżywających rok powyżej 40%. Dotychczas leczenie neoadiuwantowe zastosowano u 36 chorych z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem trzustki, potwierdzonym w czasie laparotomii lub na podstawie badania obrazowego. Zmniejszenie masy guza umożliwiające późniejsze wykonanie zabiegu resekcyjnego odnotowano jedynie u 3 spośród wspomnianych chorych (8,3%).

Biorąc pod uwagę niezadowolające wyniki klasycznych metod radioterapii, obecnie wiąże się duże nadzieje z wprowadzeniem do fazy badań klinicznych radioterapii śródoperacyjnej (IORT, *intraoperative electron beam radiotherapy*). Jak dotąd skojarzenie IORT z radiochemioterapią pooperacyjną zastosowano u 12 chorych bez negatywnego wpływu na powikłania pooperacyjne. Z uwagi na krótki okres obserwacji ocena tej metody leczenia, podobnie jak prób podejmowanej w kilku przypadkach chemioterapii przetętnicznej, nie jest jeszcze możliwa.

Podsumowanie

Zabieg operacyjny nadal stanowi podstawową metodę leczenia chorych na raka trzustki, a regionalizacja leczenia w wyspecjalizowanych ośrodkach pozwala zminimalizować zagrożenia związane z tym rodzajem zabiegów. Nowe możliwości leczenia skojarzonego umożliwiają osiągnięcie wymiernych korzyści w określonych grupach chorych, nadal jednak wiele zagadnień wymaga dalszych badań. Mimo licznych badań klinicznych obecnie nie można jednoznacznie określić optymalnego schematu leczenia przy zastosowaniu leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego. Z pewnością dotychczasowe wyniki napawają optymizmem, jednak konieczne jest prowadzenie dalszych badań z udziałem odpowiednio licznych grup chorych. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne pozwalają jednak jednoznacznie stwierdzić, że chemioterapia oparta na gemcytabinie przynosi wymierne korzyści u chorych z guzami nieresekcyjnymi.

Piśmiennictwo

1. Solcia E., Capella C., Klöppel G. Tumors of the pancreas. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1997.
2. Andrén-Sandberg A., Bäckman P. Demography and epidemiology of pancreatic cancer. W: Dervenis C., Bassi C. (red.). Pancreatic tumors. Thieme, Stuttgart 2000; 16–26.
3. DiMagno E.P., Reber H.A., Tempero M.A. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. Gastroenterology 1999; 117: 1464–1484.
4. Lowenfels A.B., Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 2004; 34: 238–244.
5. Simon B., Printz H. Epidemiological trends in pancreatic neoplasias. Dig. Dis. 2001; 19: 6–14.
6. Levi F., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C. Pancreatic cancer mortality in Europe: the leveling of an epidemic. Pancreas 2003; 27: 139–142.
7. Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Warszawa Centrum Onkologii — Krajowy Rejestr Nowotworów 2002.
8. Lillemoe K.D., Yeo C.J., Cameron J.L. Pancreatic cancer: state-of-the-art care. CA. Cancer J. Clin. 2000; 50: 241–268.
9. Imamura M., Doi R. Treatment of locally advanced pancreatic cancer: should we resect when resectable? Pancreas 2004; 28: 293–295.
10. Lygidakis N.J., Singh G., Bardaxoglou E. i wsp. Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion. A prospective randomized study. Hepatogastroenterology 2004; 51: 427–433.
11. Sener S.F., Fremgen A., Menck H.R., Winchester D.P. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985–1995, using the National Cancer Database. J. Am. Coll. Surg. 1999; 189: 1–7.
12. Nakase A., Matsumoto Y., Uchida K., Honjo I. Surgical treatment of cancer of the pancreas and the periampullary region: cumulative results in 57 institutions in Japan. Ann. Surg. 1977; 185: 52–57.
13. Baumel H., Huguier M., Manderscheid J.C., Fabre J.M., Houry S., Fagot H. Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the French Association of Surgery. Br. J. Surg. 1994; 81: 102–107.
14. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D. i wsp. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. Ann. Surg. 1995; 221: 721–731.
15. Nitecki S.S., Sarr M.G., Colby T.V., van Heerden J.A. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? Ann. Surg. 1995; 221: 59–66.
16. Klemprauer J., Ridder G.J., Pichlmayr R. Prognostic factors after resection of ampullary carcinoma: multivariate survival analysis in comparison with ductal cancer of the pancreatic head. Br. J. Surg. 1995; 82: 1686–1691.
17. Kobari M., Sunamura M., Ohashi O., Saitoh Y., Yusa T., Matsuno S. Usefulness of Japanese staging in the prognosis of patients treated operatively for adenocarcinoma of the head of the pancreas. J. Am. Coll. Surg. 1996; 182: 24–32.
18. Hirata K., Sato T., Mukaiya M. i wsp. Results of 1001 pancreatic resections for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. Arch. Surg. 1997; 132: 771–776.
19. Mukaiya M., Hirata K., Satoh T. i wsp. Lack of survival benefit of extended lymph node dissection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: retrospective multi-institutional analysis in Japan. World J. Surg. 1998; 22: 248–252.
20. Di Carlo V., Zerbi A., Balzano G., Corso V. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional Whipple operation. World J. Surg. 1999; 23: 920–925.
21. Yamamoto M. A general view of pancreatic cancer in Japan and a proposal for a more practical staging system. Int. J. Clin. Oncol. 1999; 4: 267–272.
22. Wenger F.A., Peter F., Zieren J., Steiert A., Jacobi C.A., Muller J.M. Prognosis factors in carcinoma of the head of the pancreas. Dig. Surg. 2000; 17: 29–35.
23. Popiela T., Kedra B., Sierzęga M., Kubisz A. Patienten mit nicht-fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen profitieren von der ausgedehnten Lymphadenektomie. Zentralbl. Chir. 2002; 127: 960–964.

24. Lim J.E., Chien M.W., Earle C.C. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann. Surg.* 2003; 237: 74–85.
25. Richter A., Niedergethmann M., Sturm J.W., Lorenz D., Post S., Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J. Surg.* 2003; 27: 324–329.
26. Kuhlmann K.F.D., de Castro S.M.M., Wesseling J.G. i wsp. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 549–558.
27. Balcom J.H.T., Rattner D.W., Warshaw A.L., Chang Y., Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch. Surg.* 2001; 136: 391–398.
28. Janes R.H., Niederhuber J.E., Chmiel J.S. i wsp. National patterns of care for pancreatic cancer — results of a survey by the commission on cancer. *Ann. Surg.* 1996; 223: 261–272.
29. Parks R.W., Bettschart V., Frame S., Stockton D.L., Brewster D.H., Garden O.J. Benefits of specialisation in the management of pancreatic cancer: results of a Scottish population-based study. *Br. J. Cancer* 2004; 91: 459–465.
30. Ho V., Heslin M.J. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* 2003; 237: 509–514.
31. Bachmann M.O., Alderson D., Peters T.J. i wsp. Influence of specialisation on the management and outcome of patients with pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* 2003; 90: 171–177.
32. Andren-Sandberg A., Neoptolemos J.P. Resection for pancreatic cancer in the new millennium. *Pancreatol* 2002; 2: 431–439.
33. Sosa J.A., Bowman H.M., Gordon T.A. i wsp. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann. Surg.* 1998; 228: 429–438.
34. Stojadinovic A., Brooks A., Hoos A., Jaques D.P., Conlon K.C., Brennan M.F. An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; 196: 954–964.
35. Schafer M., Mullhaupt B., Clavien P.A. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 2002; 236: 137–148.
36. Alexakis N., Halloran C., Raraty M., Ghaneh P., Sutton R., Neoptolemos J.P. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* 2004; 91: 1410–1427.
37. Kedra B., Popiela T., Sierzega M., Precht A. Prognostic factors of long-term survival after resective procedures for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1762–1766.
38. Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D. i wsp. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann. Surg.* 2002; 236: 355–366.
39. Pedrazzoli S., DiCarlo V., Dionigi R. i wsp. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Lymphadenectomy Study Group. Ann. Surg.* 1998; 228: 508–517.
40. Popiela T., Kedra B., Sierzega M., Kubisz A. Surgical palliation for pancreatic cancer. The 25-year experience of a single reference centre. *Zentralbl. Chir.* 2002; 127: 965–970.
41. Taylor M.C., McLeod R.S., Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. *Liver. Transpl.* 2000; 6: 302–308.
42. Van Heek N.T., De Castro S.M.M., van Eijck C.H. i wsp. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer — A prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann. Surg.* 2003; 238: 894–902.
43. Lillemoe K.D., Cameron J.L., Hardacre J.M. i wsp. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann. Surg.* 1999; 230: 322–328.
44. Dormann A., Meisner S., Verin N., Wenk L.A. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy* 2004; 36: 543–550.
45. House M.G., Choti M.A. Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2004; 13: 491–503.
46. Raut C.P., Evans D.B., Crane C.H., Pisters P.W., Wolff R.A. Neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2004; 13: 639–661.
47. Wayne J.D., Abdalla E.K., Wolff R.A., Crane C.H., Pisters P.W., Evans D.B. Localized adenocarcinoma of the pancreas: the rationale for preoperative chemoradiation. *Oncologist* 2002; 7: 34–45.
48. Martin R.C., Brennan M.F., Jaques D.P. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann. Surg.* 2002; 235: 803–813.
49. Pilepich M.V., Miller H.H. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980; 46: 1945–1949.
50. 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: 205–208.
51. Hoffman J.P., Lipsitz S., Pisansky T., Weese J.L., Solin L., Benson A.B.R. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 317–323.
52. White R.R., Hurwitz H.I., Morse M.A. i wsp. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann. Surg. Oncol.* 2001; 8: 758–765.
53. Mehta V.K., Fisher G., Ford J.A. i wsp. Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. *J. Gastrointest. Surg.* 2001; 5: 27–35.
54. Kastl S., Brunner T., Herrmann O. i wsp. Neoadjuvant radiochemotherapy in advanced primarily non-resectable carcinomas of the pancreas. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2000; 26: 578–582.
55. Al-Sukhun S., Zalupski M.M., Ben-Josef E. i wsp. Chemoradiotherapy in the treatment of regional pancreatic carcinoma: a phase II study. *Am. J. Clin. Oncol.* 2003; 26: 543–549.
56. Todd K.E., Gloor B., Lane J.S., Isacoff W.H., Reber H.A. Resection of locally advanced pancreatic cancer after downstaging with continuous-infusion 5-fluorouracil, mitomycin-C, leucovorin, and dipyrindamole. *J. Gastrointest. Surg.* 1998; 2: 159–166.
57. Breslin T.M., Hess K.R., Harbison D.B. i wsp. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann. Surg. Oncol.* 2001; 8: 123–132.
58. Snady H., Bruckner H., Cooperman A., Paradiso J., Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 2000; 89: 314–327.
59. Wanebo H.J., Glicksman A.S., Vezeridis M.P. i wsp. Preoperative chemotherapy, radiotherapy, and surgical resection of locally advanced pancreatic cancer. *Arch. Surg.* 2000; 135: 81–7.
60. White R., Lee C., Anscher M. i wsp. Preoperative chemoradiation for patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Ann. Surg. Oncol.* 1999; 6: 38–45.
61. Joensuu T.K., Kiviluoto T., Karkkainen P. i wsp. Phase I-II trial of twice-weekly gemcitabine and concomitant irradiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy for locally advanced pancreatic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60: 444–452.
62. Moutardier V., Turrini O., Huiart L. i wsp. A reappraisal of preoperative chemoradiation for localized pancreatic head ductal adenocarcinoma in a 5-year single-institution experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2004; 8: 502–510.
63. Jeekel J. Adjuvant or neoadjuvant therapy for pancreatic carcinoma? *Digestion* 1997; 58: 533–535.
64. Kalsner M.H., Ellenberg S.S. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch. Surg.* 1985; 120: 899–903.
65. Klinkenbijn J.H., Jeekel J., Sahmoud T. i wsp. 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: 776–782.
66. Fogelman D.R., Chen J., Chabot J.A. i wsp. The evolution of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy and radiation for advanced pancreatic cancer: from 5-fluorouracil to GTX. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2004; 13: 711–735.
67. Zhu A.X., Clark J.W., Willett C.G. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: an evolving paradigm. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2004; 13: 605–620.
68. Regine W.F., Abrams R.A. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: back to the future. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 59–63.

69. Neoptolemos J.P., Dunn J.A., Stocken D.D. i wsp. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576–1585.
70. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H. i wsp. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1200–1210.
71. Brennan M.F. Adjuvant therapy following resection for pancreatic adenocarcinoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2004; 13: 555–566.
72. Allen A.M., Zalupski M.M., Robertson J.M. i wsp. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: phase I trial of radiation dose escalation with concurrent full-dose gemcitabine. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 1461–1467.
73. Kurosaki I., Hatakeyama K. The clinical efficacy of adjuvant systemic chemotherapy with gemcitabine in node-positive pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 634–637.
74. Van Laethem J.L., Demols A., Gay F. i wsp. Postoperative adjuvant gemcitabine and concurrent radiation after curative resection of pancreatic head carcinoma: a phase II study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 974–980.
75. Abbruzzese J.L. Phase I studies with the novel nucleoside analog gemcitabine. *Semin. Oncol.* 1996; 23: 25–31.
76. Burris H.A., Moore M.J., Andersen J. i wsp. 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: 2403–2413.
77. Carmichael J., Fink U., Russell R.C. i wsp. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 1996; 73: 101–105.
78. Louvet C., Hammel P., Andre T., Vanica R., Landi B., Balosso J. Multicenter Phase II study in advanced pancreatic adenocarcinoma patients treated with a combination of leucovorin, 5-FU bolus and infusion and gemcitabine (FOLFUGEM regimen). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18: 275a.
79. Hidalgo M., Castellano D., Paz-Ares L. i wsp. Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 585–592.
80. Heinemann V., Wilke H., Possinger K., Mergenthaler K., Clemens M., Konig H.J. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced and metastatic pancreatic cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18: 274a.
81. Colucci G., Giuliani F., Gebbia V. i wsp. 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: 902–910.
82. Louvet C., André T., Lledo G. Gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) combination in advanced pancreatic carcinoma (APC): a GERCOR multicenter phase II study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 20: 127a.
83. Rocha-Lima C.M., Savarese D., Bruckner H. i wsp. Irinotecan plus gemcitabine induces both radiographic and CA 19-9 tumor marker responses in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1182–1191.
84. Jacobs A.D., H. O., Picozzi V.J., Aboulafia D., Weiden P., Mason V. A Phase I/II study of gemcitabine (G) and docetaxel (D) in patients with unresectable pancreatic cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000; 19: 265a.
85. Kakolyris S., Stathopoulos G., Tsavaris N., Androulakis N., Kouroussis C., Samantas E. First line treatment with docetaxel (D) and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer: a multicenter Phase II study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18: 291a.
86. Narimanov M., Bazin I., Tryakin A. MMC based combinations in patients with advanced pancreatic cancer (APC). *Ann. Oncol.* 2000; 11: 68a.
87. Popiela T., Kulig J., Sierżęga M., Legutko J. A prospective randomized trial on two gemcitabine-based regimens of chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2005; 128: A-109.
88. Ma H.B., Di Z.L., Wang X.J., Kang H.F., Deng H.C., Bai M.H. Effect of intraoperative radiotherapy combined with external beam radiotherapy following internal drainage for advanced pancreatic carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10: 1669–1771.
89. Willett C.G., Del Castillo C.F., Shih H.A. i wsp. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann. Surg.* 2005; 241: 295–299.
90. Popiela T., Kędra B., Sierżęga M. Efficacy of gemcitabine in patients with non-resectable pancreatic cancer: prospective clinical study. *Nowotwory* 2001; 51: 117–121.