

Neoadjuvantní terapie karcinomu slinivky břišní

Igor Richter¹, Josef Dvořák², Magda Macháňová¹, Jiří Bartoš¹

¹Onkologické oddělení Krajské nemocnice Liberec, a. s.

²Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Adenokarcinom pankreatu patří mezi onkologické onemocnění s výrazně špatnou prognózou. Hledají se proto nové léčebné možnosti, jak zlepšit tuto situaci. Jedinou nadějí na dlouhotrvající přežití je radikální resekce tumoru. Možným postupem jak zvýšit počet R0 resekci karcinomu slinivky břišní je neoadjuvantní léčba. Proběhla řada klinických studií, které hodnotily její účinnost. Bohužel nejsou k dispozici výsledky randomizovaných prospektivních multicentrických studií III. fáze hodnotících účinnost neoadjuvantní terapie. K širší indikaci neoadjuvantní léčby bude tedy potřeba vyčkat jejich výsledků. Neoadjuvantní léčbu proto zatím nelze standardně doporučit u primárně resekabilního onemocnění. Lze ji zvážit v léčbě hraničně operabilního onemocnění.

Klíčová slova: karcinom slinivky břišní, neoadjuvantní léčba, chemoterapie, radioterapie.

Neoadjuvant therapy of pancreatic adenocarcinoma

Pancreatic adenocarcinoma is one of the oncological disease with the markedly poor prognosis. A searching of the new treatment options are desirable to improve this fact. Only a radical resection of tumor is a chance of long-term survival. A possible procedure leads to this point is neoadjuvant treatment. There was a series of clinical trial that evaluated its efficacy. Unfortunately, the results from the third phases of the randomized multicenter clinical trials be missing today. Therefore the neoadjuvant treatment of (pancreas cancer) pancreatic adenocarcinoma is not recommended in primary treatment of the resectable disease. In the treatment of the borderline disease is neoadjuvant treatment possible procedure.

Key words: pancreatic adenocarcinoma, neoadjuvant treatment, chemotherapy, radiotherapy.

Onkologie 2012; 6(1): 28–30

Úvod

Adenokarcinom pankreatu se řadí mezi onkologická onemocnění s výrazně nepříznivou prognózou. Incidence v České republice byla v roce 2008 18,57/100 000 osob, mortalita 15,78/100 000 osob (1). Podle epidemiologických dat je patrný trvalý vzestup incidence i mortality. Jedná se o čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí na zhoubné onemocnění v České republice. Více než 50 % všech nemocných se diagnostikuje ve stadiu vzdálených metastáz. Jedinou nadějí na vyléčení je radikální chirurgická resekce onemocnění. Jenom 10–20 % všech nemocných lze považovat za primárně resekabilní. Šanci na dlouhodobou remisi onemocnění představuje hlavně R0 resekce (mikroskopicky negativní resekční okraje). Je proto snaha najít léčebné strategie, které by zvýšily procento R0 resekci s následným prodloužením intervalu přežití bez přítomnosti nemoci „disease free interval“ (DFI) a celkového přežití „overall survival“ (OS). Možností, jak zlepšit léčebné výsledky po chirurgické resekci karcinomu slinivky břišní, je podání adjuvantní terapie. Proběhla řada klinických studií, které hodnotily efekt přidání chemoradioterapie, eventuálně chemoterapie samotné po radikální operaci primárního tumoru. V Evropských zemích se doporučuje užití spíše samotné chemoterapie než kombinované chemoradioterapie (studie ESPAC-1, CONKO) (2, 3). Samotná radioterapie neprokázala zlepšení lé-

čebních výsledků. V USA se preferuje použití konkomitantní chemoradioterapie (GITSG studie). Studie retrospektivně hodnotily efekt 5-fluorouracilu (5-FU) (4). Mnohé radioterapeutické techniky ve výše zmíněných klinických studiích patří již mezi obsoletní (např. split technika 2x20 Gy, 2 protilehlé pole). Další klinické studie (RTOG9704, ECOG 4201) již hodnotily novější cytostatikum gemcitabin i nové radioterapeutické techniky s eskalací dávky (5). Celkové zlepšení mediánu přežití podle randomizovaných klinických studií při aplikaci adjuvantní terapie v porovnání se samotným chirurgickým výkonem je v rozmezí 2,6–4,5 měsíce. Procento 2letého přežití se zvýšilo o 6–10 %. Neoadjuvantní léčba představuje oproti adjuvantní léčbě odlišný přístup v léčebné strategii.

Neoadjuvantní léčba karcinomu pankreatu

Cílem neoadjuvantní léčby karcinomu slinivky břišní je zvýšit procento radikální R0 resekce jako prognostického faktoru dlouhodobého přežití. Neoadjuvantní léčba má své výhody i rizika. U nemocných s recidivou po radikální operaci je problémem vzdálená diseminace onemocnění, kterou lze pozorovat v rozmezí 63–83 %. Neoadjuvantní chemoterapie nebo chemoradioterapie předpokládá eliminaci mikrometastatické nemoci s cílem snížit riziko rozvo-

je klinického metastatického onemocnění. Další výhodou neoadjuvantní léčby je i větší podíl nemocných, kteří tuto léčbu absolvují ve srovnání s adjuvantní léčbou. Až 25 % nemocných má výrazné komplikace po radikálním odstranění tumoru slinivky břišní, které nedovolují zahájení adjuvantní léčby v časném termínu po operaci nebo vůbec. Neoadjuvantní léčba je také lépe tolerovatelná s menším procentem redukce dávkové intenzity v porovnání s adjuvantní léčbou. Z hlediska plánování radioterapie lze předoperačně lépe definovat cílové objemy. Z hlediska radiobiologie jsou tkáně lépe oxygenované s vyšším účinkem na ozáření (kyslíkový efekt). Neoadjuvantní léčba také umožňuje otestovat senzitivitu tumoru in vivo. Důležitou skutečností je, že klinická pozorování některých autorů neprokázala vyšší morbiditu ani mortalitu chirurgických komplikací u nemocných podstupujících neoadjuvantní léčbu (6, 7). Nutno zmínit ale i rizika neoadjuvantní léčby. Při inadekvátním stagingu nemusí být zachycena časná stadia tumoru, kde by byl primárně indikován chirurgický výkon. Dále může dojít k progresi onemocnění, které se může stát inoperabilní. Podle různých dat je schopno podstoupit resekci 45–74 % nemocných po neoadjuvantní terapii primárního resekabilního onemocnění. Někteří autoři tuto skutečnost vysvětlují agresivní charakteristikou tumoru, kde by i v rámci primární chirurgické

Tabulka 1. NCCN kritéria operability adenokarcinomu pankreatu

Resekabilní	a) není přítomnost vzdálených metastáz b) není radiologický průkaz zavzetí horní mezenterické žíly (SMV) a portální žíly, není přítomen nádorový trombus c) není postižení tukové tkáně kolem
Hraničně resekabilní	a) není přítomnost vzdálených metastáz b) okluze krátkého segmentu SMV, když je nad a pod okluzí dostatečný segment žíly volný k resekci a následné rekonstrukci c) zavzetí horní mezenterické tepny (AMS) do poloviny jejího obvodu d) zavzetí a zapouzdření hepatální tepny (AH), je-li možná rekonstrukce
Neresekabilní	a) extrapankreatické postižení (vzdálené metastázy, postižení lymfatických uzlin mimo peripankreatickou tkáň, extenzivní postižení lymfatických uzlin) b) zavzetí AMS nad polovinu obvodu, okluze SMV a portální žíly c) postižení AMS, aorty, dolní duté žíly, truncus coeliacus, AH

Tabulka 2. Přehled klinických studií v rámci neoadjuvantní léčby karcinomu slinivky břišní

Studie	Onemocnění	Podíl resekovanych nemocných	R0 resekce	Přežití
Evans (7)	Resekabilní	64/86 (74 %)	57/64 (89 %)	44 % (3 roky)
Ohigashi (8)	Resekabilní	31/38 (82 %)	30/31 (96 %)	53 % (5 let)
Le Scodan (9)	Resekabilní	27/41 (67 %)	21/27 (80 %)	32 % (2 roky)
Turiny (10)	Resekabilní	62/101 (61 %)	57/62 (92 %)	32 % (3 roky)
Varadhachary (11)	Resekabilní	52/79 (66 %)	50/52 (96 %)	43 % (2 roky)
Lind (12)	Hraničně resekabilní	8/11 (73 %)	8/8 (100 %)	26 % (2 roky)
Brown (13)	Hraničně resekabilní	13/13 (100 %)	11/13 (85 %)	není známo
Satoi (14)	Hraničně resekabilní/pokroč.	27/35 (77 %)	14/27 (52 %)	39 % (3 roky)
Tinkl (15)	Pokročilé	38/120 (32 %)	35/38 (89 %)	36 % (3 roky)

Tabulka 3. Léčebné výsledky dle metaanalýzy 111 klinických studií, která hodnotila neoadjuvantní léčbu karcinomu pankreatu

	Primárně resekabilní onemocnění	Hraničně resekabilní onemocnění
Kompletní remise	3,6 %	4,8 %
Parciální remise	30,6 %	30,2 %
Progrese onemocnění	20,9 %	20,8 %
Medián celkového přežití u nemocných s provedenou resekcí	23,3 měsíce	20,5 měsíce

terapie byla velká část nemocných radikálně inoperabilní. Za posledních 40 let proběhlo mnoho klinických pozorování s aplikací neoadjuvantní léčby. Mnoho klinických studií rozlišuje rozsah onemocnění na primárně resekabilní a hraničně (borderline) resekovatelné onemocnění podle nálezů zobrazovacích vyšetření. NCCN definice je uvedena v tabulce 1 (16).

Někteří autoři vycházejí právě z této klasifikace (12). Přehled některých klinických studií s výsledky je uveden v tabulce 2.

V roce 2010 Gillen a spolupracovníci publikovali rozsáhlou metaanalýzu 111 klinických studií zabývajících se neoadjuvantní léčbou karcinomu pankreatu (17). Údaje byly shromážděné pomocí databáze Medline, Embase a Cochrane z let 1966–2009. Autoři rozlišovali nemocné na resekabilní a hraničně resekabilní. Chemoterapie byla použita u 96,4 % studií. Nejčastěji byl aplikován 5-FU a gemcitabin. Méně často byl použit mitomycin

C a oxaliplatin. Radioterapie byla použita v 93,7 % studií. Dávka byla v rozmezí 24–63 Gy. Více než polovina prací hodnotila dnes standardní dávku 45–50,4 Gy. Nejčastějším frakcionačním režimem byla normofrakcionace dávkou 1,8–2 Gy/den. Léčebné výsledky jsou uvedeny v tabulce 3.

Toxicita stupně 3 a 4 byla pozorována u 29,4 % nemocných. Toxicita byla hodnocena pouze v 63 studiích. Ve skupině primárně resekabilního onemocnění (celkem 53,1 % hodnocených nemocných) bylo celkem 88,1 % nemocných po restagingu indikováno k resekci, kde následně u 85,7 % z této skupiny byla i resekce provedena. U hraničně resekabilních tumorů (celkem 46,9 % hodnocených nemocných) byla provedena resekce v 69,9 %. V této skupině však byla pozorována větší chirurgická morbidita i mortalita, která zřejmě souvisí s větším rozsahem chirurgického výkonu. Řada dalších studií prokázala podobné výsledky jako výše zmíněné studie.

Diskuze

Jak bylo uvedeno, mnoho klinických studií hodnotilo neoadjuvantní léčbu karcinomu pankreatu. Největším problémem je, že chybí data randomizovaných multicentrických studií III. klinické fáze. Mnoho klinických studií hodnotících neoadjuvantní léčbu karcinomu slinivky břišní je monocentrických, jednoramenných, je pozorována široká diverzita vstupních kritérií a léčebných postupů, z nichž jsou dnes již mnohé považovány za obsolentní. Jediná dříve zahájená randomizovaná studie III. klinické fáze (NCT 00335543), která by hodnotila efekt neoadjuvantní léčby, byla pro extrémně pomalý nábor nemocných zastavena. Proto lze klinická data pozorovaná v rámci neoadjuvantních léčebných schémat pouze nepřímo porovnávat s léčebnými výsledky samotné chirurgické léčby, eventuálně kombinace chirurgické a adjuvantní léčby. Podle výsledků různých studií neoadjuvantní léčby byl pozorován medián celkového přežití nejčastěji v rozmezí 8–23 měsíců, 2leté přežití bylo pozorováno v 27–40 %. Samotná chirurgická léčba prokázala medián celkového přežití v rozmezí 11–17 měsíců, 2leté přežití 15–31 %. Adjuvantní terapie prodloužila medián celkového přežití na 14–25 měsíců, 2leté přežití bylo dosaženo v 29–53 % (2–5). Nepřímé srovnání studií neoadjuvantní a adjuvantní léčby není optimální. Práce hodnotící adjuvantní léčbu vycházejí z populace, ve které není zahrnuta skupina nemocných, u kterých se peroperačně nebo postoperačně potvrdila vzdálená diseminace onemocnění. Dále ve studiích s adjuvantní léčbou nejsou zahrnuti nemocní s horším celkovým stavem, kteří pro chirurgické komplikace nebyli schopni absolvovat adjuvantní léčbu nebo zemřeli na pooperační komplikace. Tito nemocní však byli léčeni neoadjuvantní léčbou. Další otázkou je nalezení optimálního léčebného schématu neoadjuvantní léčby. Chemoterapie se zdá být základním léčebným postupem v neoadjuvantní terapii. Další možností je také její kombinace s radioterapií. Pro samotnou chemoterapii svědčí možnost kombinace více cytostatik, které by v kombinaci s radioterapií byly neúměrně toxické. Racionálním podkladem kombinované chemoradioterapie je možnost současného zlepšení lokální kontroly a eliminace mikrometastatického onemocnění. Nevýhodou samotné radioterapie je, že nedokáže eliminovat mikrometastatické onemocnění. Mezi nejvíce hodnocená cystostatika v léčbě karcinomu pankreatu patří 5-FU a gemcitabin. Jejich léčebná odpověď v monoterapii je kolem 10 %, což je z hlediska neoadjuvantní terapie nízké procento. Zde je hlavním cílem právě dosažení co nejvyšší léčebné odpovědi. Proto monoterapie 5-FU nebo gemcitabinem není v neoadjuvantní indikaci vhodná.

Možností, jak zvýšit procento léčebné odpovědi je kombinace s radioterapií. Je nutné ale zmínit vyšší toxicitu léčby, zejména kombinace gemcitabinu a radioterapie. Doporučuje se proto zvážit redukci cílových objemů (např. lem CTV-PTV zmenšit na 0,5 cm nebo vynechání spádových lymfatických uzlin v cílovém plánovacím objemu). Další možností je použití kombinace cytostatik. V dřívějších studiích byly u pokročilého onemocnění nadějně hodnoceny kombinace cisplatiny a gemcitabinu nebo oxaliplatinu a gemcitabinu. Nicméně další rozsáhlejší studie neprokázaly výrazné zlepšení účinku (18–20). Procento léčebné odpovědi dle různých studií bylo v rozmezí 9–13 % s lepším výsledkem pro kombinaci oxaliplatinu s gemcitabinem. Lepší výsledky prokázaly triplet gemcitabin, 5-FU a platinový derivát s odpovědí 18–33 % (21–23), dále gemcitabin, 5-FU a docetaxel s odpovědí 29 % (24) nebo režim FOLFOXIRI (oxaliplatin, irinotekan, 5-FU) s odpovědí 26 % (25). Jako nadějný se jeví režim PEXG (cisplatina, epirubicin, 5-FU, gemcitabin). Ve studii II. klinické fáze byla pozorována léčebná odpověď v rozmezí 38–51 % (26). Toxicita léčby byla kupodivu dobře zvladatelná. 5-fluorouracil lze nahradit kapecitabinem. Nyní probíhají dvě klinické studie. Multicentrická studie III. fáze italských autorů porovnává adjuvantní léčbu gemcitabinem po dobu 6 měsíců, adjuvantní léčbu již výše zmíněným režimem PEXG po dobu 6 měsíců a perioperační terapii (3 měsíce aplikace režimu PEXG, následně operace, pak další 3 měsíce stejné chemoterapie). Heinrich a spol. představil randomizovanou studii III. fáze (NEOPAC, NCT01314027) hodnotící adjuvantní léčbu gemcitabinem s neoadjuvantním podáním kombinace oxaliplatinu a gemcitabinu s následným podáním i adjuvantně. Výsledky těchto studií jsou očekávány s velkým zájmem. Mnoho dalších výsledků klinických studií bude potřeba k hodnocení jednak nových léků (cílená léčba), dále k hodnocení ideálního trvání neoadjuvantní terapie. Je třeba dalších klinických studií k hodnocení nových léků, včetně cílené léčby, a hodnocení optimálního trvání neoadjuvantní léčby.

Závěr

Karcinom slinivky břišní patří mezi onkologická onemocnění s nejhorsími léčebnými výsledky. Je snaha hledat nové léčebné postupy, které by mohly zlepšit tuto skutečnost. Jediným léčebným postupem, který dává šanci na vyléčení, je radikální chirurgické odstranění primárního tumoru. Po radikální resekci karcinomu slinivky břišní je pozorován medián přežití kolem 20 měsíců, 5leté přežití v rozmezí 15–25 %. Proto je chirurgická terapie doplněna adjuvantní léčbou. V současnosti je u nás indikovaná adjuvantní chemoterapie

nebo adjuvantní chemoradioterapie (především u R1 resekci). Samotná radioterapie není vhodnou léčebnou metodou v adjuvantní indikaci. Cílem neoadjuvantní léčby je zvýšit procento R0 resekci. Přehled výsledků některých prací byl zmíněn výše. Problémem je nedostatek randomizovaných klinických studií III. klinické fáze. Mnoho prací je jednoramenných, užívajících různé chemoterapeutické i radioterapeutické režimy, které jsou mnohé již dnes obsolentní. Z praktického hlediska je důležité rozlišovat nemocné s primárně resekalibilním onemocněním a nemocné s hraničně resekalibilním onemocněním. Doporučené postupy NCCN nyní nedoporučují užití neoadjuvantní léčby u nemocných s primárně resekalibilním onemocněním, kromě účasti v klinických studiích (26). U nemocných s hraničně resekalibilním onemocněním lze zvážit užití neoadjuvantní léčby jako optimální postup (doporučení 2B podle NCCN). K dalším poznatkům zřejmě povedou probíhající randomizované multicentrické klinické studie.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2011–11–20]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
2. Neoptolemos J, 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 Engl J Med* 2004; 350: 1200–1210.
3. 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: 267–277.
4. Corsini M, Miller R, Haddock M, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma/the Mayo Clinic experience (1975–2005). *J Clin Oncol* 2008; 26: 3511–3516.
5. William FR, et al. Fluorouracil-based Chemoradiation with Either Gemcitabine or Fluorouracil Chemotherapy after Resection of Pancreatic Adenocarcinoma: 5-Year Analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 Phase III Trial; *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1319–1326.
6. 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: 2088–2096.
7. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3496–3502.
8. Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, et al. Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* 2009; 250: 88–95.
9. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: Feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFROFFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol* 2009; 20: 1387–1396.
10. Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, et al. Neoadjuvant 5 fluorouracil-cisplatin chemoradiation effect on survival in patients with resectable pancreatic head adenocarcinoma: A ten-year single institution experience. *Oncology* 2009; 76: 413–419.

11. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3487–3495.
12. Lind PA, Isaksson B, Almstro M, et al. Efficacy of preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Acta Oncol* 2008; 47: 413–420.
13. Brown KM, Siripurapu V, Davidson M, et al. Chemoradiation followed by chemotherapy before resection for borderline pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2008; 195: 318–321.
14. Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, et al. Surgical results after preoperative chemoradiation therapy for patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2009; 38: 282–288.
15. Tinkl D, Grabenbauer GG, Golcher H, et al. Downstaging of pancreatic carcinoma after neoadjuvant chemoradiation. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 557–566.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology; <http://www.nccn.org>.
17. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Buschenfelde C, et al. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages. *PLoS Med* 2010; 7(4): e1000267.
18. Heinemann V, Wille H, Mergenthaler HG, et al. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 1399–1403.
19. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1645–1651.
20. 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: 3778–3785.
21. Correale P, Montagnani F, Miano S, et al. Biweekly triple combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, levofolinic acid and 5-fluorouracil (GOLF) is a safe and active treatment for patients with inoperable pancreatic cancer. *J Chemother* 2008; 20: 119–125.
22. Novarino A, Chiappino I, Bertelli GF, et al. Phase II study of cisplatin, gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 474–477.
23. Wagner AD, Buechner-Steucl P, Wein A, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and weekly high-dose 5-FU as 24-h infusion in chemonaive patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a multicenter phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Ann Oncol* 2007; 18: 82–87.
24. Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 167–175.
25. Conroy T, Paillet B, François E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer – a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1228–1236.
26. 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: 369–376.

Článek přijat redakcí: 21. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2012

MUDr. Igor Richter

Onkologické oddělení Krajské nemocnice Liberec, a. s.
Husova 10, 460 63 Liberec 1
igor.richter@seznam.cz