

Priporočila za sistemsko zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom trebušne slinavke

Martina Reberšek, Erik Škof, Zvezdana Hlebanja in Janja Ocvirk

Uvod

Čeprav rak trebušne slinavke predstavlja le okrog 2 % vseh rakavih boleznih, pa je četrti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka, saj ga navadno odkrijemo šele v napredovali fazi, ko radikalna operacija ni več mogoča. V Sloveniji je za rakom trebušne slinavke leta 2004 zbolelo 251 ljudi, v istem letu jih je za to boleznijo umrlo 243.¹

Radikalna operacija lahko omogoča ozdravitev, vendar ima le od 15 do 20 % bolnikov ob postavitvi diagnoze operabilno bolezen.² Tretjina bolnikov ima takrat že lokalno napredovalo bolezen, polovica bolnikov pa ima že razširjeno, metastatsko bolezen. Srednje preživetje bolnikov z lokalno napredovalim rakom trebušne slinavke je od 8 do 12 mesecev, bolnikov s sistemsko razširjeno boleznijo pa od 3 do 6 mesecev. Ko ozdravitev zaradi napredovale bolezni ni mogoča, lahko bolnike zdravimo s paliativnim sistemskim zdravljenjem – s kemoterapijo ali kemoterapijo v kombinaciji s tarčnimi zdravili. Zgodnje raziskave zdravljenja z gemcitabinom so pokazale, da izboljša simptome zaradi bolezni, poznejše raziskave pa, da lahko tudi podaljša preživetje.

Zdravljenje napredovale bolezni

Pri približno 80 % bolnikov odkrijemo bolezen, ko je že lokalno napredovala ali pa so se že pojavili oddaljeni zasevki. Pogosto se pri bolnikih, ki so bili radikalno operirani, bolezen ponovi in razširi. Manj kot 10 % bolnikov z razširjeno boleznijo preživi leto dni. Srednje preživetje nezdravljenih bolnikov je od 3 do 4 mesece, ob zdravljenju z gemcitabinom v monoterapiji pa se preživetje podaljša na 4 do 6 mesecev.²

Glavni cilj zdravljenja bolnikov z napredovalim rakom trebušne slinavke je izboljšanje preživetja in kakovosti življenja, večina bolnikov namreč trpi zaradi simptomov, povezanih z boleznijo, kot so bolečina, srbenje kože zaradi obstrukcijske zlatenice, utrujenost, anoreksija in zaprtje. Pri raku trebušne slinavke se je še toliko bolj kot pri drugih vrstah raka izkazalo, da je zdravljenje, ki ublaži simptome bolezni ali pa jih prepreči, enako pomembno kot podaljšanje preživetja.

Sistemsko zdravljenje z gemcitabinom v monoterapiji

Sistemsko zdravljenje z gemcitabinom v monoterapiji se je uveljavilo kot standardno zdravljenje napredovalega raka trebušne slinavke po rezultatih randomizirane raziskave, v kateri so primerjali učinkovitost gemcitabina s 5-FU v monoterapiji v prvem zdravljenju napredovalega raka trebušne slinavke.^{2,3,4} Bolniki, zdravljeni z gemcitabinom, so imeli pomembno boljši

klinični odgovor (manj bolečin, manj hujšanja, izboljšanje kliničnega stanja) kakor bolniki, zdravljeni s 5-FU (23,8 % vs. 4,8 %, $p = 0,0022$), in pomembno daljše srednje preživetje (5,65 meseca vs. 4,41 meseca, $p = 0,0025$); tudi enoletno preživetje je bilo pomembno daljše (18 % vs. 2 %, $p = 0,0022$).

Sistemsko zdravljenje z gemcitabinom v kombinacijah z drugimi citostatiki in tarčnimi zdravili

Še do nedavnega je bilo paliativno zdravljenje z gemcitabinom edino zdravljenje napredovalega raka trebušne slinavke. Pred kratkim pa so bili predstavljeni rezultati kliničnih raziskav, pri katerih so gemcitabin kombinirali z drugimi citostatiki ali tarčnimi zdravili.

Prvi obetavni rezultati **kombiniranega zdravljenja z gemcitabinom in erlotinibom** so bili predstavljeni že konec leta 2005. Zato je omenjeno kombinacijo v decembru 2005 Food and drug association (FDA) v Združenih državah Amerike že odobrila za prvo zdravljenje napredovalega raka trebušne slinavke.^{2,4,5,6,7} Tudi Evropska agencija za zdravila (EMA) je to zdravljenje odobrila v januarju 2007. V klinični raziskavi III. faze so kombinacijo gemcitabina in tarčnega zdravila erlotiniba primerjali z monoterapijo z gemcitabinom v prvem zdravljenju napredovalega raka trebušne slinavke.^{2,3,4,5} Srednje preživetje bolnikov, zdravljenih s kombinacijo, je bilo pomembno daljše (6,38 meseca vs. 5,95 meseca, $p = 0,02$); celokupno preživetje se je podaljšalo za 23 %, vendar je to časovno znašalo samo dva tedna. Tako zdravljenje daje bolnikom novo možnost, vendar pa zaradi kratkega podaljšanja preživetja kljub statistično pomembni razliki gemcitabin v monoterapiji še vedno ostaja možnost prvega zdravljenja.

David Cunningham s sodelavci je v raziskavi III. faze učinkovitost **kombinacije gemcitabina in kapecitabina** primerjal z učinkovitostjo gemcitabina v monoterapiji.^{2,4,8} S kombinacijo so dosegli pomembno daljše celostno preživetje ($p = 0,026$) in tudi daljše srednje preživetje (7,4 meseca). Enoletno preživetje bolnikov, zdravljenih s kombinacijo, je bilo 26-odstotno, bolnikov, zdravljenih z gemcitabinom v monoterapiji, pa 19-odstotno.

Tudi kombinacija **gemcitabina z oksaliplatinom** se je v raziskavi III. faze (raziskava GERCOR) izkazala za učinkovitejšo od monoterapije z gemcitabinom. Kombinacija sicer ni pomembno podaljšala celostnega preživetja (8,8 meseca vs. 6,9 meseca, $p = 0,15$), čas do napredovanja bolezni pa je bil pomembno daljši pri zdravljenju s kombinirano terapijo kakor

pri uporabi gemcitabina v monoterapiji (5,8 meseca vs. 3,7 meseca, $p = 0,04$). Tudi odgovor na zdravljenje s kombinirano terapijo je bil boljši (26,8 % vs. 17,3 %, $p = 0,03$).^{2, 4, 9, 10}

Vse tri kombinacije ponujajo nove možnosti zdravljenja za bolnike z napredovalim rakom trebušne slinavke, vendar ima kombinirano zdravljenje več neželenih učinkov od samega gemcitabina. Pri zdravljenju z gemcitabinom v kombinaciji z erlotinibom je najbolj izražen neželeni učinek kožni izpuščaj, večji kot pri zdravljenju z gemcitabinom v monoterapiji, tudi odstotek pojava driske. Ob sočasnem zdravljenju s kapecitabinom je pogostejše pojavljanje sindroma roka-noga. Najbolj izraženi pa so neželeni učinki kombinacije z oksaliplatinom in gemcitabinom, saj je zaradi oksaliplatina pričakovati več nevropenij, trombocitopenij in nevrološke toksičnosti.

Tudi kombinirano zdravljenje z gemcitabinom v kombinaciji z epidoksorubicinom, s cisplatinom in 5-FU, se je v randomizirani raziskavi III. faze izkazalo za učinkovito.^{4, 11} Preživetje je bilo pomembno daljše pri kombiniranem zdravljenju (5,4 % vs. 3,3 %, $p = 0,0033$), večji je bil delež odgovorov (38,5 % vs. 8,5 %, $p = 0,008$). Enoletno preživetje v skupini s kombinirano kemoterapijo je bilo 38,5-odstotno, v skupini z monoterapijo z gemcitabinom pa 21,3-odstotno. Vendar pa je bilo pri bolnikih, zdravljenih s kombinirano kemoterapijo, več neželenih učinkov, predvsem hematoloških, več je bilo nevropenij in trombocitopenij.

Raziskave II. faze z gemcitabinom v kombinaciji z biološkimi zdravili, kot so inhibitorji EGFR (cetuximab), inhibitorji VEGF (bevacizumab), so že končane.² V raziskavi II. faze so dosegli objektivni odgovor v 12,2 %, če je šlo za kombinacijo gemcitabina in cetuximaba, v 19 % pa, če so gemcitabin kombinirali z bevacizumabom. Potekajo že tudi raziskave III. faze, kjer primerjajo učinkovitost in varnost gemcitabina v kombinaciji s cetuximabom ali z bevacizumabom, pa tudi že raziskava II. faze z gemcitabinom in bevacizumabom, ki sta kombinirana s cetuximabom ali z erlotinibom.

Prvi red sistemskega zdravljenja pri napredovalem raku trebušne slinavke

GEMCITABIN
ali
GEMCITABIN + ERLOTINIB

Drugi red in ostali redi sistemskega zdravljenja napredovalega raka trebušne slinavke

Drugi red terapije ni standardno zdravljenje. Priporočamo ga le pri bolnikih, ki so še v dobrem stanju zmogljivosti, in pri tistih, pri katerih smo v prvem redu dosegli odgovor na zdravljenje.

GEMCITABIN + ERLOTINIB (če bolnik ni prejemal erlotiniba v prvem redu)
ali
GEMCITABIN + KAPECITABIN
ali
GEMCITABIN + OKSALIPLATIN

ali
GEMCITABIN + CISPLATIN + EPIDOKSORUBICIN + 5-FU

Sklep

Zdravljenje z gemcitabinom v monoterapiji še vedno ostaja standardno zdravljenje napredovalega raka trebušne slinavke po mednarodnih smernicah zdravljenja in po naših priporočilih. Kot standardno možnost zdravljenja moramo upoštevati tudi kombinacijo gemcitabina z erlotinibom. Bolnikom v dobrem splošnem kliničnem stanju pa lahko ob napredovanju bolezni priporočamo zdravljenje z gemcitabinom v kombinaciji s kapecitabinom ali z oksaliplatinom ali v kombinaciji z drugimi citostatiki. Vendar lahko glede na rezultate kliničnih raziskav II. faze upamo, da bodo rezultati III. faze spremenili standardno zdravljenje teh bolnikov, tako da bodo deležni vsaj kombinacije dveh, morda tudi treh zdravil, ki jim bo zagotovila boljšo kakovost življenja in daljše preživetje.

Viri

1. Žakelj-Primic M et al. Incidenca raka v Sloveniji 2004: Onkološki inštitut, 2007.
2. Hochster HS et al. ISGIO on Pancreatic cancer. *Cancer*, Vol. 107, No. 4, 2006: 676–685.
3. Howard A, Burris I, Malcom JM in sod. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol*, Vol 15, No 6, 1997: 2403–2413.
4. Chua YJ, Cunningham D. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer. *Best practice and Research Clinical Gastroenterology*, Vol. 20, No. 2, 2006: 327–348.
5. Moore MJ. Brief Communication: A new combination in the treatment of advanced pancreatic cancer.
6. De Jager J, Stebbing J. Erlotinib or capecitabine with gemcitabine in pancreatic cancer? *Future Oncol.* (2006) 2(2), 161–163.
7. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *JCO* May 20 2007: 1960–1966.
8. Cunningham D, Chau I, Stocken D in sod. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM- CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. Citation: *Eur J Cancer Suppl* 2005; 4 abstr PS II.
9. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O in sod. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 15, 2004: 1339–1343.
10. Louvet C, Labianca R, Hammel P et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 23: 3509–3516.
11. 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(6): 369–376.