

Novosti v zdravljenju raka trebušne slinavke

Janja Ocvirk in Martina Reberšek

Uvod

Čeprav rak trebušne slinavke predstavlja le dobra 2 % vseh rakavih bolezni, pa je peti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka, saj ga po navadi odkrijemo šele v napredovali fazi bolezni, ko radikalna resekcija ni več mogoča. V Sloveniji je za rakom trebušne slinavke leta 2003 zbolelo 235 ljudi, v istem letu jih je za to boleznijo umrlo 241.

Le radikalna operacija lahko vodi v ozdravitev, tako lahko pozdravimo 15 do 20 % bolnikov. Ko pa ozdravitev zaradi razširjenosti bolezni ni mogoča, lahko bolnike sistemsko zdravimo s kemoterapijo ali kemoterapijo v kombinaciji s tarčnimi zdravili. Zgodnje raziskave zdravljenja z gemcitabinom so pokazale, da tako zdravljenje vodi v izboljšanje simptomov zaradi bolezni, šele poznejše raziskave pa, da lahko tudi podaljša preživetje.

V letošnjem letu so bili predstavljeni rezultati več kliničnih raziskav, ki v zdravljenje napredovelega karcinoma trebušne slinavke vnašajo nekaj novosti, ki vodijo v podaljšanje preživetja teh bolnikov, pa tudi v boljšo kakovost življenja.

Pooperativno zdravljenje

Čeprav je velika večina onkologov, ki se ukvarjajo z zdravljenjem bolnikov s tumorji prebavil oziroma trebušne slinavke, menila, da naj bi bili bolniki po operaciji karcinoma trebušne slinavke deležni pooperativnega (adjuvantnega) zdravljenja, saj je preživetje teh bolnikov izredno slabo, število ponovitev pa veliko, rezultati starejših raziskav tega niso podpirali in tako bolniki po operaciji karcinoma trebušne slinavke niso bili standardno deležni dopolnilnega citostatskega zdravljenja. Na letošnjem srečanju Ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO) v Atlanti, ZDA, so bili predstavljeni rezultati raziskave faze III, v kateri so učinkovitost pooperativne radiokemoterapije v kombinaciji z gemcitabinom primerjali z učinkovitostjo same radiokemoterapije s 5-FU pri bolnikih po operaciji karcinoma glave trebušne slinavke.¹ Rezultati so pokazali, da se pri bolnikih, ki jih pooperativno zdravimo s kombinacijo 5-FU in obsevanja, temu pa dodamo še gemcitabin, preživetje pomembno podaljša. Njihovo srednje preživetje je bilo 20,6 meseca, 3-letno preživetje pa 32 %, medtem ko je bilo pri bolnikih, ki so bili pooperativno dodatno zdravljeni 5-FU in obsevanjem, a brez gemcitabina, srednje preživetje 16,9 meseca, 3-letno preživetje pa 21 %. Glede na pomembno razliko bodo spoznanja omenjene raziskave vodila k temu, da bodo bolniki po radikalni resekciji karcinoma trebušne slinavke deležni dodatnega zdravljenja s kemoradioterapijo, saj jim to v primerjavi s samo operacijo omogoča daljše preživetje.

Zdravljenje napredovele bolezni

Pri večini bolnikov odkrijemo bolezen, ko je že lokalno napredovala ali pa so se že pojavili zasevki, poleg tega se pri večini bolnikov, ki so bili radikalno operirani, bolezen ponovi in razširi. Manj kot 10 % bolnikov z razširjeno boleznijo preživi leto dni, srednje preživetje nezdravljenih bolnikov pa je bilo 3 do 4 mesece; ob uporabi gemcitabina v monoterapiji se je podaljšalo na 4 do 6 mesecev. Večina bolnikov trpi zaradi simptomov, povezanih z boleznijo, kot so bolečina, obstruktivna zlatenica, utrujenost, anoreksija in obstipacija. Glede na vse to so kliniki že zdavnaj spoznali, da je zdravljenje, ki izboljša simptome bolezni ali jih prepreči, ravno tako pomembno kot podaljšanje preživetja, kar se je pri karcinomu trebušne slinavke izkazalo še veliko bolj kot pri drugih vrstah raka. Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo smo pri raku trebušne slinavke uporabljali kot paliativno zdravljenje.

Še pred nekaj meseci je veljalo, da je paliativno zdravljenje z gemcitabinom edino zdravljenje napredovelega karcinoma trebušne slinavke, nato pa so bili pred kratkim sočasno predstavljeni rezultati kliničnih raziskav, pri katerih so gemcitabin kombinirali z drugimi citostatiki ali biološkimi zdravili.

Prvi obetavni rezultati kombiniranega zdravljenja z gemcitabinom in erlotinibom so bili predstavljeni že konec leta 2005, na njihovi podlagi pa je v decembru 2005 Food and drug association (FDA) v Združenih državah Amerike omenjeno kombinacijo že odobrila za prvo zdravljenje napredovelega karcinoma trebušne slinavke. V klinični raziskavi faze III so primerjali kombinacijo gemcitabina in tarčnega zdravila erlotinib ter monoterapijo z gemcitabinom v prvi liniji zdravljenja napredovelega raka trebušne slinavke.^{2, 3, 4, 5} Rezultati kažejo, da je srednje preživetje bolnikov, zdravljenih s to kombinacijo, pomembno daljše kot pri bolnikih, zdravljenih samo z gemcitabinom (6,38 meseca vs. 5,95 meseca, $p = 0,02$), s podaljšanjem celokupnega preživetja za 23 %, vendar pa časovno to znaša samo dva tedna. Omenjeno zdravljenje nudi novo možnost za te bolnike, vendar pa zaradi kratkega podaljšanja preživetja kljub statistično pomembni razliki gemcitabin v monoterapiji še vedno ostaja možnost zdravljenja.

Samo mesec dni pozneje so bili predstavljeni rezultati raziskave faze III Davida Cunninghama, v kateri so primerjali učinkovitost kombinacije gemcitabina in kapecitabina z učinkovitostjo gemcitabina v monoterapiji.^{2, 3, 6} S kombinacijo so dosegli pomembno daljše celokupno preživetje ($p = 0,026$), z daljšim srednjim preživetjem

(7,4 meseca) pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo, v primerjavi z gemcitabinom v monoterapiji. Enoletno preživetje v skupini bolnikov, zdravljenih s kombinacijo, je bilo 26 %, v skupini bolnikov, zdravljenih z gemcitabinom v monoterapiji, pa 19 %.

Obetavna je tudi kombinacija gemcitabina z oksaliplatinom.^{2, 7, 8} V nedavno predstavljeni raziskavi faze III (GERCOR raziskava) sicer kombinacija ni pomembno izboljšala celokupnega preživetja (8,8 meseca vs. 6,9 meseca, $p = 0,15$), čas do napredovanja bolezni pa je bil pomembno daljši pri zdravljenju s kombinacijo v primerjavi z gemcitabinom v monoterapiji (5,8 meseca vs. 3,7 meseca, $p = 0,04$), prav tako je bil boljši tudi odgovor na zdravljenje s kombinacijo (26,8 % vs. 17,3 %, $p = 0,03$).

Vse tri omenjene kombinacije zdravljenja nudijo nove možnosti zdravljenja za bolnike z napredovalim rakom trebušne slinavke. Kombinirano zdravljenje pa ima več neželenih stranskih učinkov od samega gemcitabina. Pri zdravljenju z gemcitabinom v kombinaciji z erlotinibom je najbolj izražen neželeni učinek kožni izpuščaj in tudi drisk je nekaj več kot pri zdravljenju z gemcitabinom samim. Dodatek kapecitabina vodi v večje število sindroma rok-noga. Najbolj izraženi pa so neželeni učinki kombinacije z oksaliplatinom in gemcitabinom: največ je nevtropenij, trombocitopenij in nevrološke toksičnosti.

Končane so že raziskave faze II v kombinaciji gemcitabina z biološkimi zdravili, kot so inhibitorji EGFR (cetuximab), inhibitorji VEGF (bevacizumab).² V raziskavi faze II zdravljenja z gemcitabinom v kombinaciji s cetuximabom so dosegli odgovor v 12,2 %, mirovanje bolezni brez napredovanja pa pri 63,4 % bolnikov. V raziskavi faze II zdravljenja z gemcitabinom v kombinaciji z bevacizumabom so dosegli objektivni odgovor v 19 %. Potekajo že tudi raziskave faze III, kjer primerjajo učinkovitost in varnost gemcitabina v kombinaciji s cetuximabom ali z bevacizumabom, pa tudi že raziskava faze II z gemcitabinom in bevacizumabom v kombinaciji s cetuximabom ali z erlotinibom.

Na pohodu so tudi nova tarčna zdravila, ki delujejo na različne tarčne molekule znotraj celice: lapatinib, vatalanib, pamitumumab, matuzumab in druga.⁹ Nova tarča zdravljenja pa bo verjetno tudi tkivni faktor, katerega povečano izražanje se pojavi že zgodaj v razvoju raka trebušne slinavke in je povezano s pogostejšim kliničnim pojavljanjem venske tromboze.¹⁰

Omenjene kombinacije različnih citostatikov ali tarčnih zdravil z gemcitabinom omogočajo izboljšanje v primerjavi z zdravljenjem z gemcitabinom samim, zaradi česar nudijo bolnikom nove možnosti zdravljenja, vendar pa gemcitabin v monoterapiji še vedno ostaja standardno zdravljenje, vsaj dokler ne bodo opravljene farmakoekonomske raziskave, ki bodo pokazale, da vse te, na videz razmeroma majhne razlike, upravičujejo stroške zdravljenja.

Sklep

Če povzamemo po mednarodnih smernicah zdravljenja in glede na rezultate kliničnih raziskav, za zdaj ostaja standardno zdravljenje napredovelega raka trebušne slinavke zdravljenje z gemcitabinom v monoterapiji, kot standardno možnost zdravljenja pa moramo upoštevati tudi kombinacijo gemcitabina z erlotinibom ali kapecitabinom ali oksaliplatinom. Vendar pa lahko glede na rezultate kliničnih raziskav faze II pričakujemo, da se bo v prihodnje standardno zdravljenje teh bolnikov spremenilo in bodo deležni vsaj kombinacije dveh, če ne celo treh zdravil, ki jim bo zagotovila tako boljšo kakovost življenja kakor tudi daljše preživetje.

Viri

1. Regine WF, Winter KW, Abrams R et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5- FU vs. Gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. ASCO 2006, Abstract 4007.
2. Chua YJ, Cunningham D. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer. Best practice and Research Clinical Gastroenterology, Vol. 20, No. 2, 2006: 327–348.
3. De Jager J, Stebbing J. Erlotinib or capecitabine with gemcitabine in pancreatic cancer? Future Oncol. (2006) 2(2), 161–163.
4. Moore MJ. Brief Communication: A new combination in the treatment of advanced pancreatic cancer. Semin Oncol 32 (suppl 8): S5–S6.
5. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). J Clin Oncol 2005; 23 (16s June I supplement): 1s (abstr).
6. Cunningham D, Chau I, Stocken D et al. 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.
7. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. Ann Oncol 15, 2004: 1339–1343.
8. 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.
9. Kleespies A, Jauch KW, Bruns CJ. Tyrosine kinase inhibitors and gemcitabine: New treatment options in pancreatic cancer? Drug Resistance Updates 9 (2006) 1–18.
10. Khorana AA, Francis CW, Ryan CK et al. Tissue factor, angiogenesis and thrombosis in pancreatic cancer. ASCO 2006 (abstr 4001).