

KEMOTERAPIJA RAKA TREBUŠNE SLINAVKE

Borut Štabuc

Izvleček

Zdravljenje raka trebušne slinavke, pa naj bo to kirurško zdravljenje, obsevanje ali kemoterapija, je dokaj neuspešno. Petletno preživetje vseh bolnikov je manjše od 5 %, preživetje radikalno operiranih bolnikov s stadijem I le 20 %. Vloga predoperativne, pooperativne in regionalne kemoterapije ni poznana. Kombinirano pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki lahko podaljša preživetje radikalno operiranih bolnikov. Srednje preživetje pooperativno zdravljenih bolnikov je 21 mesecev, pooperativno nezdravljenih 11 mesecev. Zdravljenje lokalno napredovalega neoperabilnega raka je le paliativno. Ob paliativnih kirurških posegih prideta v poštev še obsevanje z več kot 40Gy in kemoterapija s 5-fluorouracilom. Srednje preživetje tako zdravljenih bolnikov je 6 do 11 mesecev, nezdravljenih bolnikov pa 2 do 5 mesecev. Zaradi slabega splošnega stanja bolnikov je zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo možno le pri nekaterih bolnikih.

Uvod

Rak trebušne slinavke je bolezen z zelo slabo prognozo. Potem ko ga odkrijemo, lahko ugotovimo le to, da živi več kot 5 let manj kot 2 % bolnikov. Rak trebušne slinavke običajno odkrijemo v kasnem obdobju, zato večina bolnikov umre že v prvem letu. Najboljšo prognozo imajo bolniki z omejenimi tumorji in brez zasevkov v regionalnih bezgavkah (stadij I). Takih bolnikov je manj kot 20%. Radikalno kirurško zdravljenje, ki je najbolj učinkovit način zdravljenja, je možno le pri 20 % bolnikov. Od teh jih le 20 % preživi pet let, in to bolniki s tumorjem v glavi trebušne slinavke, ki je manjši od 2 cm in brez zasevkov v regionalnih bezgavkah. Bolniki s tumorjem v repu ali procesus uncinatusu, z zasevki v regionalnih bezgavkah, tudi po radikalni (R0) resekciji redko preživijo 5 let (1).

Zgodnji simptomi so neznačilni. Najpomembnejši so hujšanje, neznačilna bolečina v zgornjem delu trebuha in zlatenica. Ob odkritju raka ima več kot 50 % bolnikov že oddaljene zasevke, pri 30 % bolnikov pa je rak že tako razširjen v okolne bezgavke in druge organe, da radikalno kirurško zdravljenje ni več mogoče.

Pogosto so ob odkritju raka bolniki v zelo slabem splošnem stanju. So shujšani, zlatenični, otekli in imajo pogosto trebušno vodenico. V takem stanju radikalno kirurško zdravljenje in zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo ne pride več v poštev. Zaradi splošnega stanja bolnikov in zaradi lege tumorja je pogosto težko oceniti uspešnost zdravljenja. Še več, velikokrat je težko razlikovati stranske učinke zdravljenja od znakov, ki so posledica naravnega poteka bolezni.

Večini bolnikom z napredovalim rakom trebušne slinavke lahko le lajšamo bolezenske simptome. Z lajšanjem bolečine, preprečevanjem ileusa, zlatenice in hujšanja lahko izboljšamo kakovost življenja, ne moremo pa življenja podaljšati. Srednje preživetje teh bolnikov je od odkritja raka 4 mesece (2).

Ker je zdravljenje raka trebušne slinavke tako malo učinkovito in ker še vedno ne poznamo najboljšega načina zdravljenja večine teh bolnikov, moramo vse bolnike, ne glede na stadij raka, zdraviti v okviru kliničnih raziskav. Le tako lahko ločimo skupine bolnikov, kjer s kirurškim, obsevalnim, sistemskim in kombiniranim zdravljenjem lahko kakovostno podaljšamo življenje od skupine bolnikov, kjer je smiseln le paliativen način zdravljenja.

Kemoterapija lokalno napredovalega in metastatskega raka trebušne slinavke

Zdravljenje bolnikov z rakom trebušne slinavke je običajno individualno. Zaradi slabega splošnega stanja bolnikov, katerih povprečna starost je višja od 65 let, zaradi umestitve raka in zasevkov ter okvarjenega delovanja mnogih notranjih organov zaradi bolezni, je le redke bolnike z rakom trebušne slinavke mogoče zdraviti v okvirih kliničnih raziskav. Zdravljenje s citotoksičnimi učinkovinami v priporočenih odmerkih in v rednih časovnih presledkih je možno izvajati le pri majhnem številu bolnikov, ki so vključeni v raziskave. Pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapevtiki, je zaradi velikosti odmerkov citostatikov, trajanja zdravljenja in zaradi simptomov, ki so posledica naravnega poteka bolezni, velikokrat težko oceniti uspešnost kemoterapije.

Med več kot 30 preizkušanimi citostatiki je 5-fluorouracil še vedno najbolj uspešna učinkovina, s katero dosežemo objektivni odgovor pri 20 % bolnikov. Prospektivne klinične raziskave, v katere je bilo vključenih le majhno število bolnikov, ki so se razlikovali po starosti, stanju prehranjenosti in velikosti tumorske mase, so pokazale, da je srednje preživetje bolnikov, zdravljenih s 5-FU, med 3 in 7 meseci. Danes se priporoča zdravljenje s 5-FU v odmerku 400 do 600 mg/m² telesne površine, pet dni zapored, vsake štiri tedne ali enkrat tedensko ali v več dnevni neprekinjenih infuzijah v odmerku 170 do 300 mg/m². Za sedaj klinične raziskave niso potrdile, da bi biokemični modulatorji 5-FU, kot so levkovorin, PALA in interferon alfa lahko pomembno izboljšali odstotek objektivnih odgovorov in vplivali na preživetje.

Tumorska odzivnost je pri večini drugih citostatikov, vključno z ifosfamidom, ki se je v dveh raziskavah pokazal kot zelo obetavna učinkovina, slabša kot pri 5-FU (1,3).

Rak trebušne slinavke uvrščamo med kemorezistentne tumorje. Neodzivnost raka trebušne slinavke na posamezne citostatike je posledica MDR1 (multi-drug resistance) fenotipa večine rakavih celic. Zato v novejših kliničnih raziskavah preizkušajo nove citostatike na katere učinkovitost MDR fenomen ne vpliva. V kliničnih raziskavah druge faze je ob paclitakselu in taksoteru, gemcitabin zelo obetavna učinkovina, pri kateri je odgovor na zdravljenje dober, daje pa se ga le enkrat tedensko in ima malo stranskih učinkov. Za potrditev predhodnih rezultatov so potrebne seveda še nadaljnje klinične raziskave.

Kombinirano zdravljenje z dvema ali več citostatiki so preizkušali v več kliničnih raziskavah in ga primerjali z zdravljenjem s samim 5-FU. V raziskavah druge faze so se za najbolj učinkovite izkazale kombinacije FAM (5-FU, doksorubicin, mitomicin), SMF (streptozomicin, mitomicin, 5-FU) in Mallinsonova kombinacija (5-FU, ciklofosamid, vinkristin, metotreksat, mitomicin). Objektivni odgovor na zdravljenje so ugotovili pri 30 do 40 % bolnikov. Srednje preživetje je bilo 6 do 10 mesecev (4,5,6). V prospektivnih randomiziranih raziskavah tretje faze se je izkazalo, da kombinirano zdravljenje statistično značilno ne izboljša srednjega preživetja in odstotka objektivnih odgovorov ter da nima boljšega paliativnega učinka kot zdravljenje s 5-FU (tabela 1). Zaradi tega in zaradi manj stranskih učinkov je zdravljenje s 5-FU ostalo standardno zdravljenje bolnikov z neresektabilnim rakom trebušne slinavke (7,8,9).

Zdravljenje raka trebušne slinavke z antiestrogeni (tamoksifenom) in modifikatorji biološkega odziva je neučinkovito.

Posamezni bolniki so bili uspešno zdravljeni z intraarterijsko kemoterapijo ali z ekstrakorporealno kemoterapijo, vendar v prospektivnih kliničnih raziskavah ta vrsta zdravljenja še ni bila ovrednotena. Ker ima več kot 40 % bolnikov zasevke po peritoneju, bi bila intraperitonealna kemoterapija lahko učinkovit način zdravljenja. Vendar pa do sedaj še ni bilo nobene prospektivne klinične raziskave, ki bi ugotovila pomen intraperitonealne kemoterapije pri raku trebušne slinavke (1,2,3).

Tabela 1. Kemoterapija raka trebušne slinavke

Raziskava	Št. bolnikov	Zdravljenje	Odgovor (%)	Srednje preživetje
Brennan (1)	273	F	0-28	3-6 mes.
Smith (4)	27	FAM	37	6 mes.
Wiggins(5)	23	SMF	43	6 mes.
Mallinson(6)	40	CFMtxVM	NN	10 mes.
NCCTG(7)	13	FAM	8	4 mes.
	10	FA	30	5,5 mes.
	10	F	30	5,5 mes.
GITSG(8)	29	FAM	14	3 mes.
	55	SMF	14	4 mes.
Cullinan(9)	59	FAP	15	3,5 mes.
	64	F	7	3,5 mes.
	61	CFMtxVM	21	4,5 mes.

NCCTG-North Central Cancer Treatment Group, GITSG- Gastrointestinal Treatment Study Group, F=5-fluorouracil, A=doksorubicin, M=mitomicin, S=streptozomicin, MTX=metotreksat, C=ciklofosamid, V=vinkristin, NN=neznano.

Novejše klinične raziskave kažejo, da je kombinirano zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki najbolj učinkovit način zdravljenja. Ker 5-FU poveča občutljivost rakavih celic za obsevanje, se lahko celokupna obsevalna doza zmanjša. Moertel in sod. (10) so v prospektivni raziskavi pri 194 randomiziranih bolnikih ugotovili, da je srednje preživetje bolnikov, zdravljenih z obsevanjem s 60 Gy, statistično značilno krajše od preživetja bolnikov, ki so bili obsevani s 40 ali 60 Gy in so poleg tega prejeli še 5-FU (5,5 mes., 10,5 mes., 10 mes.). 5-FU (500 mg/m²) so dobivali prve tri dni obsevanja, po zaključenem obsevanju pa še dve leti v enakem odmerku enkrat tedensko.

ECOG skupina (Eastern Cooperative Oncology Group) je ugotovila, da je srednje preživetje bolnikov, zdravljenih z obsevanjem in s 5-FU enako preživetju bolnikov, zdravljenih samo s 5-FU (11). V nasprotju z ECOG skupino je GITSG skupina (Gastrointestinal Treatment Study Group) pri 43 bolnikih ugotovila boljše srednje preživetje pri skupini zdravljenih z obsevanjem s 40Gy in s kemoterapevtiki (streptozomicinom, mitomicinom in 5-FU), kot pa pri skupini bolnikov, ki poleg enake kemoterapije (9,7 mes., 7,4 mes.) niso bili tudi obsevani (11,12). Najdaljše srednje preživetje (12-14 mes.) so ugotovili pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo citostatikov FAP (5-FU, doksorubicin, cisplatin) in EP (epidoksorubicin, cisplatin) ter z obsevanjem s 40Gy (3) (tabela 2).

Tabela 2. Kombinirano zdravljenje bolnikov z rakom trebušne slinavke z obsevanjem in kemoterapevtiki

Raziskava	Št. bolnikov	Zdravljenje	Srednje preživetje
GITSG (10)	25	RT 60Gy	5,5 mes.
	83	RT 60Gy + F	10,5 mes.
	86	RT 40Gy +F	10 mes.
ECOG (11)	47	RT 40Gy +F	* 8,3 mes.
	44	F	8,2 mes.
GITSG (12)	22	RT 40Gy + F+ SMF	9,7 mes
	21	SMF	7,4 mes.
EORTC (3)	50	EP+RT 40Gy +EP	12 mes.
Wagener (3)	19	RT 40Gy + FAP	14 mes.

RT=obsevanje, F=5fluorouracil, S=streptozomicin, M=mitomicin, E=epidoksorubicin, A= doksorubicin, P=cisplatin, *=statistično neznačilno.

Predoperativna in pooperativna kemoterapija

Tudi po radikalni resekciji se rak trebušne slinavke zelo hitro ponovi. Najpogostejše so lokalne ponovitve bolezni in zasevki v jetrih in trebušni votlini. Zaradi slabe prognoze je pri teh bolnikih smiselno pooperativno zdravljenje. Bolniki imajo največ težav zaradi lokalne ponovitve raka, ki jo ugotavljamo pri

50 do 90 % bolnikov. Ker je rak trebušne slinavke kemorezistenten na večino citostatikov, je obsevanje najučinkovitejše pooperativno zdravljenje. Vloge adjuvantne kemoterapije ne poznamo, saj do sedaj še ni nobene prospektivne klinične raziskave, v katero bi bilo zajeto večje število bolnikov, ki so po operaciji dobivali adjuvantno kemoterapijo (1).

Ker kemoterapija lahko poveča občutljivost rakavih celic za obsevanje, v zadnjem času proučujejo vlogo pooperativnega kombiniranega zdravljenja z obsevanjem in kemoterapevtiki. Ugotovljeno je, da je kombinirano zdravljenje bolj učinkovito od obsevanja samega. Nekaj kliničnih raziskav je pri majhnem številu bolnikov z rakom trebušne slinavke pokazalo, da pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki pomembno podaljša preživetje in zmanjša število lokalnih ponovitev bolezni (13). GITSG skupina je v prospektivni raziskavi, v katero je zajela 43 radikalno operiranih bolnikov s stadiji I, II in III, pooperativno zdravila 21 bolnikov. Bolniki so bili obsevani s 40 Gy v dveh obrokkih. Prve 3 dni vsakega od obeh obrokov obsevanja so prejeli po 500 mg/m² 5-FU. Preživetje zdravljenih bolnikov je bilo statistično značilno daljše od preživetja nezdravljenih. Srednje preživetje zdravljenih bolnikov je bilo 21 mesecev, le operativno zdravljenih bolnikov pa 11 mesecev; dveletno preživetje je bilo 43 in 18 % (14).

V drugih raziskavah so ugotovili, da je srednje preživetje radikalno operiranih bolnikov 10 do 21 mesecev, odvisno od stadija bolezni in bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja. Zaradi tega kljub spodbudnim rezultatom GITSG raziskave in zaradi majhnega števila zdravljenih bolnikov ne moremo trditi, da je pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki učinkovitejši način zdravljenja bolnikov z resektabilnim rakom trebušne slinavke. Pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki ni standardno zdravljenje, vendar ga priporočajo v okvirih kliničnih raziskav.

V prospektivnih raziskavah je predoperativno obsevanje pomembno povečalo možnost resekcije tumorja in podaljšalo preživetje bolnikov z resektabilnim rakom trebušne slinavke. Zaradi majhnega števila tako zdravljenih bolnikov ter zaradi velikih razlik v stadijih in splošnem zdravstvenem stanju bolnikov je tovrstno zdravljenje umestno le v okviru kliničnih raziskav. Vloga predoperativne kemoterapije same ali skupaj z obsevanjem še ni dovolj poznana, saj do sedaj ni bilo še nobene raziskave, kjer bi bolniki predoperativno prejeli kemoterapevtike.

Zaključek

Danes je kemoterapija raka trebušne slinavke na takšni ravni, kot je bila kemoterapija raka širokega črevesa pred 10 leti. Nekaj kliničnih raziskav je pokazalo, da kemoterapija s 5-FU ali s kombinacijami več citostatikov le kratkotrajno podaljša preživetje. Še vedno ni klinične raziskave, ki bi pri velikem številu bolnikov potrdila, da adjuvantna kemoterapija in obsevanje pomembno podaljšata preživetje bolnikov z operabilnim rakom. Pri bolnikih z neoperabilnim, napredovalim rakom je kemoradioterapija edino zdravljenje, ki zmanjša bolečino in podaljša preživetje. Podaljšanje preživetja ni ravno dramatično, vendar le kakovost življenja bolnikov zaradi zdravljenja bistveno ni poslabšana. Morda bo-

mo v prihodnosti z novimi citostatiki z neoadjuvantno, perioperativno in pooperativno kemoterapijo, skupaj z brahiradioterapijo ter intraoperativnim obsevanjem izboljšali prognozo bolnikov z rakom trebušne slinavke.

Literatura

1. Brennan MF, Kinsela JT, Casper SE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles & practice of oncology*. Vol 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 849-82
2. Riess H, Htun P, Loffel J. Chemotherapy for patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Recent Results in Cancer Research*. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 1996: 142;415-24.
3. Wagener DH, Mulder PH, Wils JA. Multimodality treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5(Suppl.3):81-6.
4. Smith FP, Hoth DF, Levin B, et al. 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin C (FAM) chemotherapy for advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980;46:2014-8.
5. Wiggins RG, Wooley PV, MacDonald JS, et al. Phase II trial of streptozotocin, mitomycin C and 5-fluorouracil (SMF) in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1978;41:387.
6. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, et al. Chemotherapy in pancreatic cancer: Results of a controlled, prospective, randomized, multicenter trial. *Br Med J* 1980;281;1589.
7. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma: Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs. fluorouracil, doxorubicin and mitomycin. *JAMA* 1985;253;2061-7.
8. Gastrointestinal Tumor Study Group. Phase II studies of drug combinations in advanced pancreatic carcinoma: Fluorouracil plus doxorubicin plus mitomycin C and two regimens of streptozotocin plus mitomycin C plus fluorouracil. *J Clin Oncol* 1986;4;1794-8.
9. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, et al. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990;65;2207-12.
10. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil) and high dose radiation + 5-fluorouracil. *Cancer* 1981;48;1705-10.
11. Klaasen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil. An Eastern Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1985;3;373-8.

12. Gastrointestinal Treatment Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *JNCI* 1988;80:751-5.
13. Rich TA, Evans DB, Curley SA, Ajani JA. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for biliary and pancreatic cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5(Suppl.3):75-80.
14. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987;59:2006-10.