

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE RAKA ŠČITNICE S KEMOTERAPIJO, OBSEVANJEM IN OPERACIJO

Marija Auersperg

Pri bolnikih z diferenciranimi oblikami raka ščitnice v zdravljenju uspešno uporabljamo kombinacijo operacije, zdravljenja z ^{131}J , Levotiroksinom in v posameznih primerih tudi s perkutanim obsevanjem. S takimi kombinacijami dosežemo dobro lokalno kontrolo bolezni in 10-letna preživetja med 70 in 80%. Kemoterapija se uporablja pri diferenciranem raku ščitnice le redko, zato so izkušnje s tem načinom zdravljenja zelo omejene. Za razliko od diferenciranega raka so pri nediferenciranem, anaplastičnem tipu raka operacija, perkutano obsevanje in kemoterapija sama neuspešni načini zdravljenja. Povprečno preživetje bolnikov z anaplastičnim rakom je le 4 do 6 mesecev. Pri tej obliki raka skušamo kombinirati vse tri načine zdravljenja (kemoterapijo, obsevanje in operacijo).

Za bolnike, ki imajo diferencirano obliko raka, je poskus kemoterapije umesten v primerih, kjer je bolezen diseminirana in metastaze ne kopičijo ^{131}J . Ker je takih bolnikov relativno malo, se izkušnje s kemoterapijo nabirajo zelo počasi. Večina avtorjev meni, da kemoterapija pri diferenciranem raku ni uspešna. To stališče se ni bistveno spremenilo zadnjih dvajset let. Glede na majhno število bolnikov je tudi razumljivo, da so lahko proučevali le posamezne citostatike in še to na majhnem številu bolnikov. Edini citostatik, ki so ga proučevali pri večjem številu bolnikov, je bil doxorubicin (adriamicin). S tem citostatikom so dosegli delno zmanjšanje tumorjev pri približno tretjini primerov. Drugi derivati antraciklinov, npr. Novantron, so bili manj uspešni. Opisovali so tudi, da je pri diferenciranem raku ščitnice učinkovit bleomicin in cisplatinum, vendar temeljijo vsa poročila na majhnem številu bolnikov. Različni avtorji so poizkušali tudi kombinirati dva ali več citostatikov. V randomizirani študiji so npr. primerjali učinek adriamicina (Adria) proti kombinaciji cisplatinuma (CDP) in Adria. Kombinacija je bila boljša od samega Adria, saj je privedla do delnega odgovora tumorja v 26% bolnikov v primerjavi s 17% odgovora tumorja na Adria. Na splošno pa kombinacije več kemoterapevtikov niso bile boljše od monokemoterapije z Adria. V študijah proučujejo tudi druge citostatike in njihove kombinacije, vendar ostaja za diferencirani metastatski karcinom ščitnice standardna kemoterapija še vedno Adria sam ali v kombinaciji s CDP. Svetujejo visoke odmerke Adria 60 do 75 mg/m² v 48 do 72 urni intravenski infuziji zato, da bi zmanjšali nevarnost škodljivih vpliv Adria na srce. Problem pri uporabi tako visokih odmerkov Adria je, da so bolniki, ki bi sicer bili kandidati za tak način zdravljenja, večinoma stari in imajo pogosto spremljajoče obolenje srca. To pa je kontraindikacija za uporabo Adria v standardnih odmerkih. Nove možnosti so iskali različni avtorji v kombinaciji Adria z obsevanjem. Kim in

Leeper sta npr. poročala o uspešni uporabi nizkih odmerkov Adria 10 mg/m²-kombiniranih s hiperfrakcioniranim obsevanjem (5). Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo ugotovili, da je vinblastin (Velbe) v nizkih odmerkih 2 mg v 12- ali 24-urni intravenski infuziji učinkovit pri nekaterih diferenciranih rakih ščitnice (2). Učinkovita je bila tudi kombinacija nizkih odmerkov Velbe 1-krat tedensko s perkutanim obsevanjem 5 dni v tednu.

V nasprotju z diferenciranim rakom, kjer je operacija temeljni način zdravljenja, so pri nediferenciranem-anaplastičnem raku ščitnice sama operacija, prav tako pa samo obsevanje ali kemoterapija neuspešni. Večina avtorjev zato skuša pri tem raku kombinirati vse tri načine zdravljenja.

O tem, kakšno je najprimernejše zaporedje različnih načinov zdravljenja, še ni enotnih mnenj. Nekateri priporočajo najprej kirurško odstranitev ali vsaj zmanjšanje tumorja in takojšnje nadaljevanje zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem. Švedski avtorji npr. pa zagovarjajo začetek zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem, ki jima naj sledi operativna odstranitev ostanka tumorja (4). Enako stališče zagovarjamo tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Tako zaporedje načinov zdravljenja podpirajo poleg teoretskih razlogov (visok odstotek malignih celic v fazah S, G₂+M) tudi praktični razlogi. Večina bolnikov ima namreč že ob prvem pregledu velik tumor, ki prerašča meje ščitnice in ni odstranljiv brez obsežne, mutilantne operacije. Pogosto bi bilo treba za popolno odstranitev tumorja žrtvovati tudi grlo in požiralnik. Glede na neugodno biologijo nediferenciranega raka ščitnice, zgodnje lokalne recidive in oddaljene metastaze ter preživetje manj kot 6 mesecev, tak poseg ne bi bil smiseln.

Tudi kemoterapija sama pri nediferenciranem raku ščitnice ni uspešna. Z meritvami razporeditve DNA pri teh tumorjih pred kemoterapijo in po njej smo ugotovili, da pogosto uspemo znižati število celic, ki sintetizirajo DNA in se delijo, vendar je ta zavora zelo kratkotrajna, včasih manj kot en teden. Kemoterapijo v standardnih odmerkih je večinoma mogoče ponoviti šele po 3 do 4 tednih, ko izzveni učinek na kostni mozeg. Za anaplastični karcinom ščitnice bi bilo potrebno razviti učinkovito kemoterapijo v tako nizkih odmerkih, da bi jo bilo možno ponavljati vsak teden in da bi jo prenašali tudi starejši bolniki. Dodatno težavo za uspešno kemoterapijo anaplastičnega karcinoma predstavlja tudi heterogenost tumorjev. Populacijo tumorskih celic sestavljajo različni klonusi celic, ki imajo različne vrednosti DNA in so lahko različno občutljivi na kemoterapijo. Problemov pri razvoju kemoterapije za karcinome ščitnice smo se lotili tako, da smo v raziskovalni študiji proučevali vpliv posameznih citostatikov na posamezni tumor. V ta namen smo delali citološke punkcije pred in po uporabi posameznega citostatika ter sledili morfološke spremembe tumorskih celic ter spremembe v razporeditvi DNA z meritvami vzorcev na pretočnem citometru. V študijo smo vključili bolnike z anaplastičnim karcinomom in z diferenciranimi inoperabilnimi karcinomi ščitnice.

Ugotovili smo, da so bili nizki odmerki VLB in CDP učinkoviti in da so spremenili celično kinetiko tumorjev pri nekaterih bolnikih. Rezultate meritev DNA in sledenje morfoloških sprememb na tumorskih celicah smo uporabili za kombinacijo zaporednih infuzij Velbe z individualno načrtovanimi presledki med njimi

ali za kombinacijo Velbe s CDP in/ali obsevanjem. Tako kemoterapijo v nizkih odmerkih so bolniki odlično prenašali, stranski učinki so bili zanemarljivi, zato je bila uporabna tudi za starejše bolnike. Zato smo se odločili uporabiti VLB v kombinaciji s CDP ali obsevanjem kot prvi način zdravljenja, ne samo pri anaplastičnem, temveč tudi pri diferenciranih, lokalno napredovalih inoperabilnih tumorjih. Bolniki z velikimi tumorji, ki preraščajo mejo ščitnice, stiskajo dihalna pota in požiralnik ter povzročajo dihalno stisko, so namreč velik problem za zdravljenje. V nekaterih primerih bi bila sicer tehnično možna obsežna operacija z odstranitvijo sapnika in požiralnika s takojšnjo rekonstrukcijo, ker pa gre v večini za starejše bolnike, bi bilo tveganje tako obsežne operacije nesprejemljivo. Perkutano obsevanje z namenom zmanjšanja tumorja pred operacijo v takih primerih tudi ni primerno, ker je učinek obsevanja prepočasen. Infuzije nizkih odmerkov Velbe samega ali v kombinaciji s CDP so bile učinkovite in so privedle do zmanjšanja tumorja pri 24 od 26 bolnikov z diferenciranimi tumorji tako, da je bilo mogoče tumorje odstraniti. Popolna odstranitev tumorja brez mutilantne operacije je bila izvedljiva pri 21 bolnikih, stanje brez tumorja na vratu smo dosegli pri 24 od 26 bolnikov. Ocena vpliva kombiniranega zdravljenja na preživetje še ni možna zaradi premajhnega števila bolnikov in prekratkega časa opazovanja.

Večji pomen kot pri diferenciranem karcinomu, ima kemoterapija v kombinaciji s perkutanim obsevanjem in operacijo pri anaplastičnem raku. Vsak od teh načinov zdravljenja sam je povsem neuspešen in ni mogoče doseči kontrole bolezni na vratu. S kombinacijo vseh treh načinov zdravljenja so uspehi boljši. Tako poroča npr. Tallroth Ekman (4), da so v večini primerov dosegli s kombinacijo pre- in kooperativne kemoterapije v kombinaciji z obsevanjem lokalno kontrolo tumorja na vratu. Rezultat sta bila boljša kakovost življenja in preživetje več kot 6 let pri 4 od 34 bolnikov, kar je za to vrsto tumorja velik uspeh. O podobnih izkušnjah poroča tudi Kim (5). Žal pa pri anaplastičnem karcinomu, ki je že metastaziral, kemoterapija ni bila uspešna in ni podaljšala življenja bolnikom. Tudi izkušnje z anaplastičnim karcinomom na Onkološkem inštitutu so podobne: najboljši rezultati so pri bolnikih, ki imajo le lokoregionarni tumor brez zasevkov in pri katerih lahko tumor po predhodni kemoterapiji in obsevanju tudi operativno odstranimo. Prognoza bolnikov, ki imajo že ob prvem zdravljenju prisotne tudi oddaljene zasevke, pa ostaja še vedno infavstna.

Pri bolnikih z anaplastičnim karcinomom ščitnice teče sedaj na Onkološkem inštitutu randomizirana študija, v kateri primerjamo učinek nizkih odmerkov Adria in VLB, kombiniranih z obsevanjem. Za oceno rezultatov je število bolnikov v tej študiji še premajhno.

Povzetek

Rezultati kemoterapije pri diferenciranem raku ščitnice so slabi in malo raziskani. Standardna kemoterapija za diferenciranega raka je adriamicin 60 do 70 mg/m² v 48 do 72 urni intravenski infuziji na 3-4 tedne. Kemoterapija je indicirana pri bolnikih s tumorji in/ali zasevki, ki ne kopičijo ¹³¹J.

Zelo pomembno vlogo pa ima kemoterapija pri nediferenciranem raku ščitnice. Uporablja se v kombinaciji z obsevanjem in operacijo. Stališča o najprimernejšem zaporedju kemoterapije, obsevanja in operacije še niso enotna. Nekateri najprej odstranijo tumor, sledita mu kemoterapija in obsevanje, drugi avtorji pa priporočajo operacijo po predhodni kemoterapiji in obsevanju. Do sedaj so dosegli najboljše rezultate z nizkimi odmerki adriamycina na 20 mg enkrat na teden in hiperfrakcioniranim obsevanjem.

Literatura

1. Auersperg M, Us-Krašovec M, Petrič G, Pogačnik A, Bešič N. Results of combined modality treatment in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Wien Klin Wochenschr* 1990; 102: 267-70.
2. Auersperg M, Us-Krašovec M, Pogačnik A et al. Indukcijska kemoterapija pri primarno inoperabilnih diferenciranih karcinomih ščitnice. *Radiol Oncol* 1993; Suppl.6: 107G-91S.
3. Callender DL, Sherman SJ, Gagel RF, Burgess MA, Goepfert H. Cancer of the thyroid. In: Myers EN, Suen JY, eds. *Cancer of the head and neck*. 3d ed. Philadelphia: Saunders, 1996: 485-515.
4. Tallroth Ekman ET, Lundell G, Tennvall J, Wallin G. Chemotherapy and multimodality treatment in thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin N Amer* 1990; 23: 523-7.
5. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60: 2372-5.
6. Patwardhan NA, Edmiston KL. Chemotherapy for unresectable endocrine neoplasms. In: Clark OH, Duh Q-Y, eds. *Textbook of endocrine surgery*. Philadelphia: Saunders, 1997: 662-8.