

Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma pankreasa Novelties in the systemic treatment of pancreatic carcinoma

Marija Ignjatović, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izveček

Rak trebušne slinavke je v 90% primerov pankreatični duktalni adenokarcinom (PDAC). Čeprav ta predstavlja 3% vseh malignomov, je odgovoren za 5% smrti zaradi rakavih bolezni. Je "tih" rak, zato ga po navadi odkrijemo v napredovali fazi bolezni, ko radikalna operacija ni več možna. Le 25% bolnikov ima ob postavitvi diagnoze potencialno ozdravljivo bolezen. Neoadjuvantna sistemska terapija je indicirana za zdravljenje bolnikov z mejno resektabilnim PDAC. Adjuvantna sistemska terapija se priporoča pri vseh bolnikih, vključno s tumorji stadija 1, ki niso bili zdravljeni z neoadjuvantno sistemsko terapijo in so po resekciji PDAC. Paliativna sistemska terapija je edina možnost zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim neresektabilnim in metastatskim PDAC.

Ključne besede: pankreatični duktalni adenokarcinom; epidemiološke značilnosti; neoadjuvantna sistemska terapija; adjuvantna sistemska terapija; paliativna sistemska terapija

Abstract

Pancreatic cancer is pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) in 90% of cases. Although it represents 3% of all malignancies, is responsible for 5% of cancer deaths. It's a "silent" cancer, so it is usually discovered in an advanced stage of the disease, when radical surgery is no longer possible. Only 25% of patients have a potentially curable disease upon diagnosis. Neoadjuvant systemic therapy is indicated for treatment of patients with borderline resectable PDAC. Adjuvant systemic therapy is recommended in all patients, including stage 1 tumors, who have not been treated with neoadjuvant systemic therapy and underwent surgical resection of PDAC. Palliative systemic therapy is the only treatment option for patients with local advanced unresectable and metastatic PDAC.

Keywords: pancreatic ductal adenocarcinoma; epidemiological characteristic; neoadjuvant systemic therapy; adjuvant systemic therapy; palliative systemic therapy

1. Uvod

Rak trebušne slinavke je v 90% primerov pankreatični duktalni adenokarcinom (PDAC). Čeprav je trenutno 12. najpogostejši rak (3% vseh rakavih bolezni, ~ 500.000 novih primerov na leto), je po umrljivosti na 7. mestu. (5% vseh smrti zaradi rakave bolezni, ~ 470.000 umrlih zaradi PDAC). Napovedi za prihodnost so slabe. Predvideva se, da se bo število na novo zbolelih bolnikov za PDAC skoraj podvojilo v naslednjih 20 letih ter da bo 2. najpogostejši rak glede umrljivosti bolnikov z rakom, takoj za rakom pljuč. 5-letno preživetje se počasi izboljšuje in trenutno iznaša 10%.

PDAC velja za "tih" rak. Simptomi in znaki bolezni so nespecifični. Po navadi se pojavijo pozno, ko je bolezen že toliko napredovala, da ozdravitev ni več možna. Le 25% bolnikov ima ob postavitvi diagnoze potencialno ozdravljivo bolezen. To so bolniki z resektabilnim (15%) in mejno resektabilnim (10%) PDAC. Preostali bolniki imajo lokalno napredovali neresektabilni (35-40%) ali metastatski (35-40%) PDAC, ki je neozdravljiv.

Sistemska terapija ima pomembno vlogo "pomočnika" v neoadjuvantnem in adjuvantnem zdravljenju PDAC, medtem ko je v paliativnem zdravljenju le-ta glavna.

2. Neoadjuvantna sistemska terapija (NAST)

Glavna indikacija za NAST je mejno resektabilni PDAC, vendar je v zadnjem času vse več mnenj, da prihaja v poštev tudi pri bolnikih z resektabilnim PDAC. Cilji prej omenjenega zdravljenja so:

- zmanjšanje velikosti tumorja in R0 resekcija,
- zmanjšanje števila pozitivnih bezgavk in uničenje morebitnih mikrometastaz,
- boljša selekcija bolnikov za operativno zdravljenje (pri določenih bolnikih bo prišlo do razsoja boleznih že med zdravljenjem z NAST).

Pred začetkom NAST je potrebno verificirati tumor. Po navadi se to opravi z biopsijo s tanko iglo (FNA) pod kontrolo endo ultrazvoka. V primeru obstruktivskega ikterusa, je potrebno le-tega razrešiti. Na voljo imamo več možnosti zdravljenja z NAST. Izbor je odvisen od starosti, fizične zmogljivosti bolnika in pridruženih boleznih.

	Objektivni odgovor na zdravljenje
Gemcitabin	10%
Gemcitabin + nabpaklitaksel	23%
mFOLFIRINOX	39%

Tabela 1: NAST in odgovor na zdravljenje

Ni enotnega mnenja glede NAST in sočasnega obsevanja. Podatki so si nasprotujoči, načeloma se ga ne svetuje. V prid slednjemu kažejo tudi rezultati klinične raziskave ALLIANCE (NAST vs NAST + RT), ki so bili objavljeni leta 2021. Bolniki, ki so bili zdravljeni le z NAST so imeli boljše rezultate (več bolnikov je bilo operiranih, več je bilo doseženih R0 resekcij, imeli so boljše 18-mesečno preživetje).

3. Adjuvantna sistemska terapija (AST)

5-letno preživetje radikalno operiranih bolnikov je slabo (~20%). Samo operativno zdravljenje ne zadošča za dolgotrajni nadzor boleznih, zato je potrebna še AST. Le-ta je indicirana pri vseh bolnikih, ki niso bili zdravljeni z NAST in so po resekciji PDAC, vključno s tumorji stadija 1.

Z AST je zaželeno začeti 4 do 8 tednov po operaciji, v primeru pooperativnih komplikacij, kar ni redkost, v 12 tednih po zaključenem operativnem zdravljenju.

Izbor AKT je ponovno odvisen od starosti bolnika in njegove fizične zmogljivosti ter pridruženih boleznih.

	5-letno celokupno preživetje
Brez KT	10%
Gemcitabin	21%
Gemcitabin + kapecitabin	28%
mFOLFIRINOX	43%

Tabela 2: AKT in 5-letno preživetje

Tudi pri adjuvantnem zdravljenju so si nasprotujoči podatki glede AST in sočasnega obsevanja. Smernice niso enotne. Zaradi lokalne kontrole pride mogoče v poštev pri bolnikih z R1 resekcijo in pozitivnimi bezgavkami.

4. Paliativna sistemska terapija (PST)

Večina bolnikov ima ob postavitvi diagnoze lokalno napredovalo bolezen ali so prisotni oddaljeni zasevki. Prav tako pri večini bolnikov, ki so bili zdravljeni z NAST ali AST, bo prišlo do ponovitve boleznih. Srednje

preživetje nezdravljenih bolnikov je le 3 do 4 mesece. Ob uporabi ST se je to skromno izboljšalo za 6 do 12 mesecev odvisno od uporabljene kemoterapije. Dezoplastična stroma in mikrookolje tumorja, "voznik" mutacije ter pomanjkanje biomarkerjev so eni izmed razlogov slabše uspešnosti zdravljenja PDAC.

	Odgovor na zdravljenje (%)	Čas do napredovanja bolezni (meseči)	Celokupno preživetje (meseči)
Gemcitabin	8	3.5	5.6
Gemcitabin + nabpaklitaksel	23	5.5	8.5
(m)FOLFIRINOX	32	6.4	11.1

Tabela 3: PST v 1. liniji zdravljenja

	Odgovor na zdravljenje (%)	Celokupno preživetje (meseči)
Nanoliposomalni irinotekan	16.2	6.1
Pembrolizumab (<i>MSI-H, dMMR, TMB > 10 mut/MB</i>)	18	
Larotrectinib/Entrectinib (<i>NTRK+</i>)	75	

Tabela 4: PST v 2. liniji zdravljenja

5. Zaključek

PDAC je veliki problem. Število na novo zbolelih bolnikov raste iz leta v leto, prav tako umrljivost. Še vedno ima večina bolnikov ob postavitvi diagnoze neozdravljivo bolezen. V zadnjem času vedno bolj poudarjajo pomen neoadjuvantnega zdravljenja v primeru lokalno napreodovalih, resektabilnih in mejno resektabilnih tumorjev. Zaradi agresivne narave tumorja se adjuvantno sistemsko zdravljenje priporoča pri vseh operiranih bolnikih s stadijem 1, 2 in 3. PST omogoča boljšo kakovost življenja bolnikov in daljše preživetje, ki je boljše ob uporabi kombinacije citostatikov, vendar na račun več neželenih sopojavnov. Rezultati kliničnih raziskav, ki so bili predstavljeni v letošnjem letu, žal, bistveno ne bodo spremenili sistemsko zdravljenje PDAC.

Literatura

- Prirejeno po Rahib L, et al. Cancer Res 2014;74:2913
- Ryan DP, et al. N Engl J Med 2014;371:1039; 2 Cascinu S, et al. Ann Oncol 2010;21(suppl 5):v55; 3 Wolfgang CL, et al. CA Cancer J Clin 2013;63:31.
- Pancreatic Cancer ESMO Patient Guide Series based on the ESMO Clinical Practice Guidelines, 2018
- Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, van Eijck CHJ, Groot Koerkamp B, Rasch CRN, van Tienhoven G; Dutch Pancreatic Cancer Group. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. Br J Surg. 2018 Jul;105(8):946-958. doi: 10.1002/bjs.10870. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708592; PMCID: PMC6033157.

- Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, Laheru DA, Zheng L, Narang AK, Fishman EK, Hruban RH, Yu J, Burkhart RA, Cameron JL, Weiss MJ, Wolfgang CL, He J. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Ann Surg.* 2019 Aug;270(2):340-347. doi: 10.1097/SLA.0000000000002753. PMID: 29596120; PMCID: PMC6985003.
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Mar 11;389(10073):1011-1024. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28129987.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on May 18, 2022)
- Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295. Erratum in: *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168. PMID: 26314780.
- Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, Mohile SG, Mumber M, Schulick R, Shapiro M, Urba S, Zeh HJ, Katz MH. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 20;34(21):2541-56. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5553. Epub 2016 May 31. PMID: 27247221.
- Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, Krishnamurthi S, Moravek C, O'Reilly EM, Philip PA, Ramanathan RK, Ruggiero JT, Shah MA, Urba S, Uronis HE, Lau MW, Laheru D. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 20;36(24):2545-2556. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9636. Epub 2018 May 23. PMID: 29791286; PMCID: PMC7504972.