

KASOS VĖŽIO GYDYMO STRATEGIJOS

Morta Mažeikaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: chemoterapija, kasos vėžys, radioterapija, pankreatoduodeninė rezekcija.

Santrauka

Europos šalyse ir Jungtinėse Amerikos Valstijose mirštamumas nuo kasos vėžio užima ketvirtą vietą tarp visų onkologinių ligų. Sergančiųjų kasos vėžiu 5 metų išgyvenamumas vidutiniškai siekia apie 5-10 procentų. Daugeliu atvejų ši liga aptinkama jau vėlyvose stadijose, tad chirurginis gydymas tėra galimas vos 15-20 proc. pacientų. Nustačius rezektabilų kasos vėžį, rekomenduojama gydymą pradėti skiriant neoadjuvantinę chemoterapiją, atlikti naviko rezekciją, po operacinio gydymo taikyti adjuvantinę chemoterapiją. Potencialiai rezektabilius navikus siūloma gydyti chemoterapijos preparatais. Naujaisi šaltiniai nurodo, jog gydymas chemoradioterapija pasižymi teigiamu klinikiniu atsaku, ypač tais atvejais, jei navikas kontaktuoja su didžiosiomis arterijomis. Lokaliai išplitusio kasos vėžio gydymo planas sudaromas skiriant chemoterapijos kursą, po kurio, įvertinus klinikinį atsaką, galima papildomai skirti chemoradioterapinį gydymą. Ligos stadijai pažengus, išsivysčius metastatinei ligai, priklausomai nuo pacientų būklės, jiems taikytinas paliatyvusis gydymas arba įvairaus agresyvumo chemo-preparatai.

Įvadas

Kasos vėžys Lietuvoje kasmet diagnozuojamas apie 400 pacientų. Europoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) mirštamumas nuo kasos vėžio užima ketvirtą vietą, lyginant visus onkologinius susirgimus [1]. Prognozuojama, kad 2030 metais JAV mirštamumas nuo šio vėžio užims antrą vietą [2,3]. Analizuojant ligos pasiskirstymą tarp lyčių, gauta, jog moterų ir vyrų sirgimo dažnumas panašus. Kasos vėžys užima aštuntą vietą tarp dažniausiai moterims diagnozuojamų navikų, o vyrams – dešimtą. Per pastaruosius tris dešimtmečius sergančiųjų kasos vėžiu 5 metų išgyvenamumas itin nekito ir išliko mažesnis nei 5 procentų [1]. Pagrindinis iššūkis – ankstyvoji ligos diagnozė, nes dauguma atvejų kasos vėžys aptinkamas vėlyvose stadijose, atsiradus simptomams

ir ligai išplitus organizme, todėl chirurginis gydymas galimas tik 15-20 proc. sergančiųjų [2,4]. Vos 10 proc. visų kasos vėžio atvejų sudaro genetiškai nulemtieji, kiti – sporadinių mutacijų sukelti atvejai. Išskiriami šie pagrindiniai rizikos veiksniai: rūkymas bei tabako dūmai aplinkoje, *Helicobacter pylori* infekcija, hepatito B (HBV), žmogaus imunodeficit virusas (ŽIV), cukrinis diabetas, nutukimas, gausus raudonos mėsos vartojimas, nesaikingas alkoholio vartojimas, lėtinis pankreatitas, nepakankamas vaisių ir folatų įtraukimas į kasdienę mitybą [4].

Tyrimo tikslas – pristatyti pastarųjų metų mokslinę literatūrą ir aptarti šaltinių duomenis, kuriuose pateikiami pagrindiniai radiniai, formuojant kasos vėžio gydymo rekomendacijas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma UpToDate, PubMed (MedLine), Google Scholar, ClinicalKey duomenų bazėse. Ieškoti straipsniai, publikuoti nuo 2015 metų. Iš viso atrinktos ir išanalizuotos 8 anglų kalba tarptautiniuose leidiniuose skelbtos mokslinės publikacijos. Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas nagrinėti šioje apžvalgoje.

Tyrimo rezultatai

Pagrindinis gydymo būdas – chirurginė operacija, naviko rezekcija. Priklausomai nuo kasos vėžio stadijos, šis gydymas yra taikomas, arba ne. Nors kasos navikų stadijos nustatomos naudojantis TNM klasifikacija, gydymo taktikos pasirinkimui svarbiausia nustatyti, ar navikas yra rezektabilus, potencialiai rezektabilus ar nerezektabilus [3]. Didžiausią įtaką rezektabilumo galimybei daro gretimų kraujagyslių peraugimo bei tolimųjų metastazių nebuvimas [3,4].

Pacientams, kuriems nustatomas rezektabilus kasos galvoje lokalizuotas navikas, atliekama pankreatoduodenektomija (Whipple procedūra). Jos metu šalinama kasos galva, tulžies pūslė, dvylikapirštės žarnos dalis ir kartais piliorinė skrandžio dalis. Jei navikas kontaktuoja su *v. portae* ar

v. *mesenterica* superior, galima jų rezekcija ir rekonstrukcija, siekiant R0 (visiškas auglio chirurginis pašalinimas). Neretai po venų rezekcijos ir rekonstrukcijos stebimas didesnis pacientų pooperacinis mirštamumas. Arterijų rezekcija nerekomenduotina [2,4]. Kasos kūno ir uodegos navikai šalinami, taikant distalinę pankreatektomiją [2]. Standartinė limfadenektomija turėtų apimti bent 15 limfmazgių, išplėstinis limfmazgių šalinimas nerekomenduojamas. Pacientams po operacijos skiriama adjuvantinė chemoterapija gemcitabinu arba 5-fluorouracilu (5FU), papildomai skiriant imunomodulatoriaus folio rūgšties (leukovorino) preparatus. Atlikta studijų, lyginančių pacientų vidutinį išgyvenamumą, kuriems buvo skirta adjuvantinė chemoterapija ir kurie tokio gydymo po operacijos negavo: pirmojoje grupėje vidurkis buvo 19,5 mėnesių, antrojoje – 14 mėnesių [4,5]. Chemoradioterapija nerekomenduojama dėl sukeliama didelio toksiškumo, o statistškai reikšmingo pokyčio lyginant pacientų pooperacinį išgyvenamumą laikotarpį nestebėta [5]. Dažniausiai esant rezektabiliam kasos navikui, chirurginis gydymas yra pirminis pasirinkimas, tačiau vis daugėja įrodymų, jog neoadjuvantinės chemoterapijos taikymas ne tik pagerina rezekcijos rezultatus, bet ir suteikia laiko, per kurį atlikus tyrimus pakartotinai dinamikoje įvertinama naviko stadija ir identifikuojami pacientai, kuriems naviko rezekcija nebetikslinga (išsėtą naviką organizme) [2,5].

Pacientams, kuriems nustatomas potencialiai rezektabilus kasos navikas, rekomenduojama gydymą pradėti chemoterapijos kursu: gemcitabinu arba FOLFIRINOX (oksaliplatinos, 5-fluorouracilo, irinotekano ir leukovorino derinys) infuziniais preparatais, tęsiant chemoradioterapiją (gemcitabinu, 5FU arba cisplatinos preparatais). Operacija atliekama tik atlikus skirtus chemoterapijos ir chemoradioterapijos kursus [6]. Nurodoma, jog chemoradioterapija yra ypač naudinga, jei kasos navikas spaudžia aplinkines arterijas [3].

Pacientams, kuriems nustatomas nerezektabilus kasos vėžys, dažnai atliekamos paliatyviosios operacijos (pvz.: sten-tavimas tulžies nutekėjimui gerinti ar dvylikapirštės žarnos obstrukcijai mažinti). Jų tikslas – palengvinti varginančius simptomus, kiek įmanoma mažinti skausminį sindromą [7]. Gydymui skiriamas 6 mėn. trunkantis chemoterapijos kursas gemcitabinu. Pasirenkamos skirtingos gydymo strategijos pacientams, kuriems diagnozuota lokaliai išplitusi liga (t.y. tolimųjų metastazių nėra, tačiau navikas nerezektabilus) ir kuriems patvirtinama metastatinė liga. Standartiškai lokaliai išplitęs kasos vėžys gydomas skiriant 6 mėn. chemoterapijos kursą gemcitabinu. Chemoradioterapijos nauda šioje situacijoje diskutuotina, ji skiriama tik esant teigiamam klinikiniam atsakui į indukcinę chemoterapiją [5,7]. Pacientų, gydytų chemoterapija, bendro išgyvenamumo vidurkis buvo 16,4 mėn., palyginimui gydytų chemoradioterapija, šis rodiklis

siekė 15,4 mėn. [7]. Derėtų nepamiršti, jog kiekvienu atveju sprendžiama individualiai, bendru paciento ir gydytojo onkologo sprendimu. Diagnozavus metastatinę ligą, gydymas skiriamas remiantis ECOG (angl. The Eastern Cooperative Oncology group) skale:

- Pacientai, priskiriami 3 ir 4 grupėms pagal ECOG skalę – gydomi paliatyviai.

- Pacientai, priskiriami 2 grupei pagal ECOG skalę ir (arba) bilirubino koncentracija kraujo serume normos ribas viršija 1,5 karto ar daugiau – gydomi gemcitabino monoterapija. Pavieniais atvejais skiriama kombinuota terapija, pridodant nab-paclitaxel preparatus (Lietuvoje šis vaistas neregistruotas).

- Pacientai, priskiriami 1 ar 0 grupei pagal ECOG skalę ir, kurių bilirubino koncentracija kraujo serume normą viršija mažiau nei 1,5 karto nuo normos ribos – gydomi FOLFIRINOX arba gemcitabinu ir nab-paclitaxel preparatais.

Gydymo efektyvumas vertinamas kas 2 mėnesius, atliekant kompiuterinės tomografijos tyrimą [5,7]. Pažymima, jog ilgiausias vidutinis išgyvenamumas stebėtas gemcitabinu gydytų pacientų grupėje – 9,5 mėn., taikant chemoradioterapiją – 8,5 mėn., radioterapiją – atitinkamai 6,1 mėnesio [8].

Išvados

1. Net ir tobulėjant diagnostiniams metodams, operacinei technikai bei skiriant agresyvią chemoterapiją, kasos vėžio prognozė išlieka viena iš blogiausių tarp piktybinių susirgimų.

2. Diagnozavus rezektabilų kasos naviką, dažniausiai pasirenkama gydymo strategija yra neoadjuvantinės chemoterapijos skyrimas, naviko rezekcija, adjuvantinė chemoterapija.

3. Potencialiai rezektabilūs kasos navikai gydomi chemoterapija. Chemoradioterapinis gydymas papildomai taikomas lokaliai išplitusiam kasos vėžiui.

4. Metastatinė liga gydoma paliatyviai arba, atsižvelgiant į bendrą ligonio būklę, skiriami agresyviai veikiančios chemopreparatai.

5. Kasos vėžiu sergančių pacientų gydymo planą sudaro daugiadalykė gydytojų specialistų komanda.

Literatūra

1. Luberice K, Downs D, Sadowitz B, Ross S, Rosemurgy A. Has survival improved following resection of pancreatic adenocarcinoma? *American Journal of Surgery* 2017;214(2):341-346. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.05.007>
2. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(8):1028-1061. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0131>

3. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollabecque A, Burtin P, Goere D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015;26(5).
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295>
4. Tsai S, Erickson BA, Dua K, Ritch PS, Tolat P, Evans DB. Evolution of the management of resectable pancreatic cancer. *Journal of Oncology Practice* 2016;12(9):772-778.
<https://doi.org/10.1200/JOP.2016.015818>
5. Tsai S, Christians KK, Ritch PS, George B, Khan AH, Erickson B, et al. Multimodality therapy in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *Journal of Oncology Practice* 2016;12(10):915-923.
<https://doi.org/10.1200/JOP.2016.016162>
6. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(17).
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>
7. Spadi R, Brusa F, Ponzetti A, Chiappino I, Birocco N, Ciuffreda L, et al. Current therapeutic strategies for advanced pancreatic cancer: A review for clinicians. *World Journal of Clinical Oncology* 2016;7(1):27-43.
<https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.27>
8. Qian C-N, Mei Y, Zhang J. Cancer metastasis: issues and challenges. *Chinese Journal of Cancer* 2017;36(1):38-47.
<https://doi.org/10.1186/s40880-017-0206-7>

**CURRENT TREATMENT STRATEGIES FOR
PANCREATIC CANCER
M. Mažeikaitė**

Keywords: chemotherapy, pancreatic cancer, pancreaticoduodenal resection, radiotherapy.

Summary

Pancreatic cancer is one of the most common causes of cancer death in Europe and United States. Five-year relative survival rate for is about 5-10%. If resectable pancreatic cancer is diagnosed, it is highly recommended to administer neoadjuvant chemotherapy before the surgery and afterwards it is followed by adjuvant chemotherapy. Borderline resectable pancreatic cancer is usually treated with chemotherapy before the possible surgery. However, there is some data showing the possible advantage of chemoradiotherapy instead of chemotherapy in those patients who had arterial abutment due to cancer masses. Locally advanced disease should be treated by chemotherapy and possibly, if there was a positive response to treatment, adding the chemoradiotherapy. If metastatic disease is diagnosed, patients are either treated by palliative care only or by administering aggressive chemotherapy agents, depending on patients' performance status. The Eastern Cooperative Oncology group scale is used to evaluate patients' physical capability of overcoming aggressive chemotherapy.

Conclusions: 1) Despite new biomolecular knowledge and the efforts to define new therapeutic approaches pancreatic cancer remains one of the deadliest cancers worldwide. 2) Management of resectable pancreatic cancer consists of neoadjuvant chemotherapy, resection surgery and followed by adjuvant chemotherapy. 3) Chemotherapy together with chemoradiotherapy are applied for borderline resectable pancreatic cancer. Mainly used chemotherapy agents are FOLFIRINOX, gemcitabine and nab-paclitaxel. 4) The weakest patients are treated by palliative care nursing. 5) Multidisciplinary team is crucial to rapidly and effectively identify clinical and preclinical findings and translate them into valuable and applicable data for the clinical setting.

Correspondence to: mazeikaite.morta@gmail.com

Gauta 2021-12-28