



RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Duktalni adenokarcinom trebušne slinavke je najpogostejša oblika raka trebušne slinavke, saj obsega 90 % vseh ugotovljenih primerov te bolezni.¹ Ta vrsta raka prizadene eksokrine celice trebušne slinavke, katerih naloga je izločanje encimov v prebavno cev, kjer pripomorejo k razgradnji maščob in beljakovin.²

Trenutno tako v Evropi kot drugod po svetu ni presejalnih programov za zgodnje odkrivanje raka trebušne slinavke, saj za zdaj še ni zanesljivega presejalnega testa, ki bi učinkovito prepoznal to bolezen.³ Pri številnih bolnikih se bolezen odkrije pozno, pri čemer se diagnoza postavi v času, ko je rak že napredoval (metastaziral), zaradi česar je njihova prognoza slaba.^{2,4} Pri zdravljenju raka trebušne slinavke v zadnjih letih ni bilo doseženega očitnega napredka. Klinične študije faze III, ki so potekale, niso dosegle zastavljenega cilja. S tem se je okrepila potreba po boljših načinih zdravljenja, ki bi učinkoviteje delovali na raka in naposled podaljšali življenje. Trenutni standard zdravljenja, gemcitabin, je bil uveden let 1997,⁵ v nadaljnjih dvajsetih letih se je le omejeno število učinkovin izkazalo kot boljše oz učinkovitejše v kombinaciji z gemcitabinom.

RAK TREBUŠNE SLINAVKE – KLJUČNI PODATKI

- Rak trebušne slinavke je sedma najpogostejša oblika raka v Evropi ter obsega 2,8 % vseh rakavih obolenj pri moških in 3,4 % teh obolenj pri ženskah.⁸
- Rak trebušne slinavke je četrti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka,¹⁰ pri čemer več kot 95 % obolelih za to boleznijo tudi umre.⁸
- Po podatkih European Cancer Observatory trenutno v Evropi živi 103.773 ljudi, ki so oboleli za rakom trebušne slinavke.¹¹
- Kot izhaja iz raziskave EURO CARE 4, splošna stopnja preživetja v Evropi znaša od 11,5 do 28,3 %.¹²
- Bolniki še vedno umirajo kmalu po diagnozi; raziskave kažejo, da je zgolj 5,7 % ljudi, pri katerih so odkrili raka na trebušni slinavki, še živih pet let po postavljeni diagnozi.¹² To pomeni, da med 20 bolniki, le eden lahko pričakuje preživetje naslednjih pet let po diagnozi.
- Visoka stopnja smrtnosti pri raku trebušne slinavke je pogojena zlasti z bolniki, pri katerih je bolezen že napredovala, zaradi česar operativni poseg ni več mogoč.¹
- Uvesti je potrebno nove oblike zdravljenja, ki bi lahko izboljšale preživetje. Rak trebušne slinavke je edini, ki v teh letih ni dosegel večjega napredka, glede stopnje preživetja bolnikov tako moških kot žensk.¹⁰
- Čeprav je bil dosežen napredek na področju razumevanja molekularne sestave raka trebušne slinavke, je prišlo le do neznatnega napredka pri iskanju učinkovitejšega zdravljenja, ki bi podaljšalo preživetje bolnikov.³

VZROKI IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Čeprav vzrok za nastanek raka trebušne slinavke še ni znan, pa so zanj značilni številni dejavniki tveganja:

- Tobak je edini vzročni dejavnik, ki je povezan s povečanim tveganjem za nastanek raka trebušne slinavke:
 - 25 % obolelih za rakom trebušne slinavke je ali pa so bili dolgoletni kadilci.²
- Debelost in prehrabene navade, ki denimo vključujejo pogosto uživanje predelanega mesa, povečujejo tveganje za nastanek raka trebušne slinavke.^{6,7}
- Določene genetsko pogojene bolezni, kot so dedni pankreatitis, Peutz-Jeghersov sindrom, družinski maligni melanom, dedni rak dojke in jajčnikov ter Lynchov sindrom, povečujejo tveganje za nastanek raka trebušne slinavke.²
- Tveganje za nastanek raka trebušne slinavke se povečuje s starostjo, pri čemer se bolezen največkrat pojavi pri ljudeh, starih več kot 65 let.⁸
- Znana dejavnika tveganja za nastanek raka trebušne slinavke sta tudi predhodni primer pankreatitisa in sladkorna bolezen.⁹

KLINIČNA SLIKA

Simptomi, ki se pogosto pojavijo pri ljudeh, pri katerih je bil ugotovljen rak trebušne slinavke, so odvisni od velikosti in mesta tumorja. Na simptome, ki jih kaže bolnik, pa vpliva tudi stopnja, na kateri je rak diagnosticiran.

- Bolečine v trebuhu: Pri bolnikih so pogosto prisotne nespecifične bolečine v trebuhu, kar je pogosto v primeru, ko je tumor v repu ali trupu trebušne slinavke.¹
- Slabost: Pogost simptom pri ljudeh, pri katerih se prvič pojavijo simptomi raka trebušne slinavke.²
- Izguba telesne teže: Pri večini bolnikov se pojavijo tudi splošni znaki bolezni, kot sta anoreksija in izguba telesne teže.¹
- Zlatenica: Pogost simptom pri ljudeh, za katere je značilen rak v glavi trebušne slinavke.¹

DIAGNOZA

V primeru suma na rak trebušne slinavke se opravi računalniška tomografija (CT) trebuha bolnika. To je diagnostični test, ki se navadno uporablja pri ljudeh, pri katerih se najprej pojavi zlatenica, ki je ne spremlja bolečina. CT-slike omogočajo prikaz primarnega tumorja glede na zgornjo mezenterično arterijo, zgornjo mezenterično veno in druge pomembne organe ter žile v bližini trebušne slinavke.¹⁴

Kadar CT-slike ne pokažejo tumorske mase, se lahko opravi še endoskopska ultrasonografija. S to vrsto diagnostičnega testa je mogoče najti tumorje, katerih premer znaša tudi zgolj tri milimetre.¹⁵

Po nekaterih podatkih naj bi bili pri spremljanju raka na trebušni slinavki klinično pomembni tudi določeni biomarkerji v krvnem serumu.¹⁶

Tako je denimo tumorski marker CA 19-9, ki se najpogosteje uporablja za spremljanje raka trebušne slinavke, dokazano pa naj bi bil učinkovit tudi pri bolnikih, pri katerih je bil ugotovljen rak trebušne slinavke, oziroma pri tistih, pri katerih se je ta bolezen po zdravljenju ponovno pojavila.¹⁵ CA 19-9 ima določene omejitve, saj je lahko njegova raven povišana tudi v primeru drugih bolezni, kot je na primer holestaza.¹³

PROGNOZA

Izsledki raziskav kažejo, da je tumor mogoče odstraniti (operirati) zgolj pri 15–20 % bolnikov, od katerih pa jih le okoli 20 % preživi naslednjih pet let.¹² Bolniki po diagnozi metastatske ali napredovale bolezni v povprečju živijo od tri do šest mesecev.¹⁷ Trenutni načini zdravljenja obsegajo operacijo, kemoterapijo, obsevanje in novo obliko kemoterapije.¹¹

KLINIČNE ŠTUDIJE PRI RAKU TREBUŠNE SLINAVKE

Področje raka trebušne slinavke je eno od najmanj uspešnih z vidika rezultatov kliničnih študij v onkologiji, hkrati pa je zanj značilna ena od najnižjih stopenj preživetja med vsemi vrstami raka. Vse od leta 1990 je bilo v EU/ZDA izvedenih več kot 30 študij faze III, ki niso pri zdravljenju napredovalega ali metastatskega raka trebušne slinavke pripomogle k napredku v zdravljenju.¹⁸ Trenutno je v fazi razvoja več kot 50 učinkovin, od tega manj kot 10 kliničnih študijah faze III, ki je zadnja stopnja pred predložitvijo zdravila v registracijski postopek pristojnim organom.¹⁹

Druga področja raziskav se osredotočajo na tanjšanje opornega tkiva – goste, slabo ožiljene mase, ki obkroža rakave celice v tumorju trebušne slinavke. Sodeč po nekaterih raziskavah, naj bi bilo oporno tkivo okrog tumorja trebušne slinavke izjemno trdoživo, kar naj bi tako rekoč onemogočalo prehod kemoterapevtskih učinkovin in preprečevalo delovanje bolnikovega imunskega sistema.²⁰

Znanstveniki se še naprej ukvarjajo z razvojem učinkovitejšega ciljnega zdravljenja in učinkovitejših sistemov prenosa učinkovin do tumorskih celic, kar bi privedlo do večje učinkovitosti z ugodnejšim varnostnim profilom.

Trenutno je na tem področju opazno izrazito pomanjkanje ciljnega zdravljenja raka trebušne slinavke. V primerjavi s kemoterapijo, ki prizadene zdrave celice, so ciljne oblike zdravljenja zasnovane tako, da so usmerjene na tumorske celice, pri čemer preprečujejo njihovo razmnoževanje in povzročajo manj škode zdravim celicam.²¹

Trenutne raziskave na področju kliničnih preiskav skušajo ljudem, obolelim za rakom trebušne slinavke, zagotoviti zdravljenje, ki bi bilo ustrezneje prilagojeno njihovim potrebam. Vse več pozornosti se usmerja k povezavi različnih oblik zdravljenja, kot so na primer nove, kombinirane oblike kemoterapije.

Viri:

1. Cascinu S et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21 (suppl 5): v55–v58. doi:10.1093/annonc/mdq165.
2. European Society for Medical Oncology. Pancreatic Cancer: a guide for patients – Information based on ESMO Clinical Practice Guidelines – v. 2013. 1.
3. Shin et al. Pancreatic Cancer Screening. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012, marec; 41 (1): 143–157.
4. Klapman J, Malafa MP. Early detection of pancreatic cancer: why, who, and how to screen. *Cancer Control* 2008, oktober; 15 (4): 280–287. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18813195>. Citirano 22. oktobra 2013.
5. Von Hoff DD et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1691–1703.
6. Li D et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *Jama* 2009; 301: 2553–2562.
7. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*. 2012; 106: 603–607.
8. Seufferlein et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol* 23 (Supplement 7): vii 33–vii 40, 2012.
9. Sharma et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990–2010. *World J Gastroenterol*. 2011, 21. februar; 17 (7): 867–897.
10. Malvezzi M et al. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Annals of Oncol*. 2013; 24: 792–800.
11. European Cancer Observatory. Pancreatic cancer. Dostopno na: <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=15>. Citirano 22. oktobra 2013.
12. Malvezzi M et al. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009; 45 (6): 931–991.
13. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1605–17.
14. Li D et al. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2004; 363.
15. EUS Imaging. Organs of the body: Pancreas. Dostopno na http://www.eusimaging.com/main_pancreas_index.html. Citirano julija 2013.
16. Berger C et al. Postresection CA 19-9 Predicts Overall Survival in Patients With Pancreatic Cancer Treated With Adjuvant Chemoradiation: A Prospective Validation by RTOG. 9704. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26 (36).
17. Huggett MT et al. *Practitioner*. 2011; 255 (1742): 21–23.
18. Clinical Trials.gov. Dostopno na: http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=adenocarcinoma+of+the+pancreas&recr=Active%2C+not+recruiting&no_unk=Y&rslt=&type=&cond=%22Adenocarcinoma%22&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&locn=&gndr=&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e. Citirano februarja 2014.
19. Clinical Trials.gov. Dostopno na: http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=adenocarcinoma+of+the+pancreas&recr=Active%2C+not+recruiting&no_unk=Y&rslt=&type=&cond=%22Adenocarcinoma%22&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&locn=&gndr=&phase=2&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e. Citirano februarja 2014.
20. Garber K. Stromal depletion goes on trial in pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102 (7): 448–450.
21. Maitra et al. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol*. 2008; 3: 157–188.