

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Borut Štabuc

IZVLEČEK

Rak trebušne slinavke je zaradi hitre rasti, neuspešnega zdravljenja in ker ga običajno odkrijemo zelo pozno, bolezen s slabo prognozo. Petletno preživetje bolnikov z rakom trebušne slinavke je manjše od 5%. Redko se pojavi pred 50. letom starosti; povprečna starost bolnikov ob diagnozi je 69 let. Najpomembnejši dejavniki tveganja so kajenje cigaret, kronična vnetja trebušne slinavke in sladkorna bolezen. Kljub temu, da so se v zadnjih dveh desetletjih diagnostične možnosti bistveno izboljšale, ima ob postavitvi diagnoze večina bolnikov lokalno napredovalo ali metastatsko bolezen.

Po radikalni operaciji, ki je mogoča pri 20 % bolnikov, le 20% bolnikov preživi pet let.

Učinkovito, standardno zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem pri bolnikih z rakom trebušne slinavke ne poznamo. Z lajšanjem bolečine, preprečevanjem ileusa, zlatenice in hujšanja lahko izboljšamo kakovost življenja bolnikov, ne moremo pa življenja podaljšati. Prognozo bolnikov z rakom trebušne slinavke lahko izboljšajo le novi načini sistemskega zdravljenja ter genska in imunska zdravljenja.

UVOD

Trebušna slinavka je mešana žleza, težka 70 do 90 gramov, dolga 14 do 18 cm in široka 2 do 9 cm. Ima obliko tristranične prizme in je rahlo zavita v obliki črke S. Glava slinavke izpolnjuje krivino dvanajstnika. Telo poteka povprek pred hrbtenico v višini 1. do 2. ledvenega vretenca. Rep doseže vranico in levo ledvico. Žleza izloča pankreatični sok, ki je zaradi encimov, ki jih vsebuje, nujen pri presnovi hrane in številne hormone, med katerimi je najbolj poznan inzulin. Žlezno izvodilo, ki poteka v notranjosti žleze se v končnem delu združi z žolčnim izvodilom in se izlije v dvanajstnik.

Rak trebušne slinavke najbolj pogosto nastane v področju žleznega izvodila. Zelo redko nastane rak v celicah, ki proizvajajo inzulin in druge hormone. Incidenca raka trebušne slinavke se je v zadnjem desetletju ustalila pri 10 - 14/100.000 prebivalcev. V Sloveniji je bilo leta 1998 195 novo odkritih bolnikov; 82 moških in 113 žensk. Bolezen je pogostejša po 55. letu starosti. Povprečna starost bolnikov ob diagnozi je 69 let. Incidenca je skoraj enaka umrljivosti. Po poročilo Svetovne zdravstvene organizacije je v letu 1998 za rakom trebušne slinavke umrlo 214.000 ljudi, kar znaša 0,4 odstotka vseh umrlih v istem letu. Večina bolnikov umre v prvem letu in manj kot 5 odstotkov bolnikov živi več kot 5 let. ^(1,2)

Najbolj poznan dejavnik tveganja za nastanek raka trebušne slinavke je kajenje cigaret. Novejše raziskave so pokazale, da je 30 odstotkov rakov posledica kajenja cigaret. Tveganje za nastanek raka je odvisno od trajanja kajenja in od števila pokajenih cigaret. Deset let po prenehanju kajenja se tveganje za nastanek raka zmanjša za 30 odstotkov. Novejše raziskave so pokazale, da pitje kave ne poveča tveganja za nastanek raka. Ugotavljajo pa povezanost z uživanjem velike količine mesa in hrane z malo zelenjave in svežega sadja. Varovalni učinek zelenjave in svežega sadja povezujejo s posebnimi snovmi, kot so limonen in ditiotioni, ki povečajo v telesu koncentracijo zaščitnih snovi, kot je npr. glutation, ki nevtralizirajo kancerogene. Med bolnike z večjim tveganjem za nastanek raka uvrščamo tudi bolnike z alkoholnim in idiopatskim kroničnim vnetjem trebušne slinavke.

Najpogostejša genetska sprememba pri bolnikih z rakom trebušne slinavke je mutacija onkogene K-ras in zaviralnega gena p53. Ugotavljajo jo pri 90 odstotkih bolnikov. Določajo ga v pankreatičnem soku ali v blatu bolnikov. Ker se pojavi tudi pri bolnikih s kroničnim vnetjem trebušne slinavke, pri katerih je tveganje za nastanek raka zvečano, ga nekateri priporočajo kot presejalni test za odkrivanje rizičnih bolnikov⁽²⁾.

KLINIČNI ZNAKI

Bolezniški simptomi se pojavijo razmeroma pozno in so odvisni od lokalizacije tumorja v trebušni slinavki. Prvi simptom raka v glavi trebušne slinavke, ki se pojavlja v približno 75 odstotkih, je bolečina v trebuhu pod žličko, običajno kmalu po obroku. Pogosto izžareva pod levi rebrni lok, levo lopatico in v hrbet. Zlatenica je razmeroma kasen simptom, ki nastane zaradi preraščanja raka v žolčevod. Z zlatenico je povezan tudi tipljiv, malo boleč žolčnik, ki skoraj gotovo nakazuje maligni vzrok zlatenice. Pri lokalizaciji raka v trupu in repu trebušne slinavke so bolečine izrazitejšje pod levim rebrnim lokom in v hrbtu, kar pogosto povzroči zmotno zdravljenje lumbaga. Ob zlatenici se pojavi srbež, ki ga bolniki izredno slabo prenašajo. Bolniki izgubijo tek, hujšajo in tožijo zaradi hitre utrujenosti. Bolezen pogosto spremljajo tromboflebitisi in redkeje driska. Sladkorna bolezen se lahko pojavi kasneje v teku bolezni^(3,4).

DIAGNOSTIKA

Če želimo diagnozo postaviti čim bolj zgodaj, moramo pazljivo prisluhniti bolniku in ovrednotiti simptome, ki jih navaja.

S preiskavami krvi bolezni ne moremo ugotoviti. Vendar vsako nepojasnjeno zvišanje amilaze v krvi vzbuja sum za raka trebušne slinavke.

Ultrazvočna preiskava in računalniška tomografija sta najpogostejše uporabljani slikovni tehniki za prikaz in odkrivanje raka trebušne slinavke. Z njima ugotovimo velikost tumorja in morebitne oddaljene zasevke. S pomočjo barvne doplerske (ultrazvočne) preiskave, ki jo lahko izboljšamo s kontrastnim

sredstvom, lahko ugotovimo lokalno razširjenost raka na velike krvne žile, ki so v bližini trebušne slinavke. Tumorje v trebušni slinavki, ki so manjši od 1 cm, tudi s preiskavo z magnetno resonanco, ki je bolj natančna kot kompjuterska tomografija običajno ne moremo odkriti.

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) prikaže spremembe v žolčnih vodih, razširitve in zožitve, ki jih povzroča rakasta rašča v žlezem izvodu.

Endoskopski ultrazvok zmore odkrivati tumorje velikosti do 1 cm, prikaže pa tudi morebitno preraščanje tumorja in povečane bezgavke.

S pomočjo gastroduodenoskopije lahko ugotovimo preraščanje raka na dvanajstnik.

Z laparoskopijo lahko bolj natančno ocenimo razširjenost bolezni, saj površinskih zasevkov na jetrih in po peritoneju slikovna diagnostika običajno ne prikaže.

Histološka potrditev diagnoze je mogoča z ultrazvočno vodeno biopsijo. Žal pa so zaradi zgradbe tumorja, pogosti lažno negativni izvidi, zato je potrebno biopsijo večkrat ponoviti.

V novejšem času si pri oceni velikosti tumorja veliko obetamo od pozitronske emisijske tomografije (PET) in od serumske koncentracije tumorskega označevalca, karbohidratnega antigena - CA 19-9. Vrednost določanja tega označevalca je tudi v ločevanju kroničnega vnetja trebušne slinavke od raka. Povišanje vrednosti po zdravljenju napoveduje ponovitev raka ali pojav oddaljenih zasevkov^(6,7,8).

ZDRAVLJENJE

Radikalno kirurško zdravljenje, ki je najbolj učinkovit način zdravljenja, je mogoče le pri 20 odstotkih bolnikov. Od teh jih le ena četrtina preživi 5 let, in to bolniki s tumorji, ki so manjši od 2 cm in brez zasevkov v regionalnih bezgavkah. Srednje preživetje radikalno operiranih bolnikov je 16 mesecev⁽³⁾.

Pri operabilnem raku v glavi trebušne slinavke naredijo subtotalno duodenopankreatektomijo. Poleg glave in dela trupa trebušne slinavke odstranijo še več kot polovico želodca, ves dvanajstnik, večji del žolčevodov in regionalne bezgavke. Da bi ob operaciji ohranili čimveč organov, vendar ne na račun radikalnosti posega, se v zadnjem desetletju veliko kirurgov odloča za pilorus ohranjajočo duodenopankreatektomijo. Pri tej operaciji ne odstranijo želodca s pilorusom. Pri raku v trupu ali v repu trebušne slinavke odstranijo večji del žleze skupaj z vranico. Preostali del trebušne slinavke slepo zaprejo ali povežejo z ozkim črevesom^(2,3,4).

Pri 40 odstotkih bolnikov z lokalno napredovalim rakom (večji tumorji, zasevki v regionalnih bezgavkah, vraščanje v sosednje organe) in pri 40 odstotkih

bolnikov z oddaljenimi zasevki, predvsem v jetrih, pljučih ali abdominalnih bezgavkah radikalno kirurško zdravljenje ni mogoče ^(2,5,6). Včasih pri takih bolnikih naredijo paliativen kirurški poseg, s katerim omogočijo odtekanje žolča mimo ovire (biliodigestivna anastomoza) ali pa povežejo želodec s črevesom, da omogočijo prehod želodčne vsebine. Običajno pa take bolnike lahko zdravimo z obsevanjem in kemoterapevtiki. Cilj tovrstnega zdravljenja je izboljšati preživetje, predvsem pa izboljšati kakovost življenja ⁽⁷⁾.

Pogosto so bolniki ob odkritju raka v zelo slabem splošnem stanju. So shujšani, zlatenični, imajo edeme in ascites. V takem stanju zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki ni mogoče. Takim bolnikom lahko le lajšamo bolezenske simptome.

Zaradi slabih uspehov zdravljenja raka trebušne slinavke in ker še vedno najboljši način zdravljenja pri večini bolnikov ni poznan, onkologi večinoma prepuščajo obravnavo takih bolnikov zdravnikom splošne medicine. Z uporabo novih kemoterapevtikov, ki pri nekaterih bolnikih z napredovalo boleznijo izboljšajo kakovost življenja in preživetje, se je zanimanje onkologov za zdravljenje raka trebušne slinavke ponovno povečalo. Novejše klinične raziskave kažejo, da s sistemskim ali s kombiniranim zdravljenjem lahko nekaterim bolnikom z napredovalo boleznijo kakovostno podaljšamo življenje ⁽¹⁰⁾.

Zaradi slabega splošnega stanja bolnikov, katerih povprečna starost je višja od 65 let, umestitve raka in zasevkov in zaradi bolezni okvarjenega delovanja mnogih notranjih organov, je le malo bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke mogoče zdraviti s kemoterapevtiki in obsevanjem. Zaradi hitrega napredovanja bolezni je velikokrat težko razlikovati neželene učinke zdravljenja od simptomov, ki so posledica bolezni. 15-30 odstotkov objektivnih odgovorov na zdravljenje s posameznimi kemoterapevtiki ali njihovimi kombinacijami je v novejših kliničnih raziskavah, kjer uporabljamo nove kemoterapevtike in je njihove kombinacije težko doseči, kar kaže na to, da je zelo pomemben izbor bolnikov, ki jih vključimo v raziskavo. Ob tem je zaradi lege tumorjev pogosto zelo težko izmeriti velikost tumorja pred in po zdravljenju. Kljub uporabi novih diagnostičnih preiskav, kot je magnetna resonanca, je težko zamejiti tumor od okolnih organov. Ker tumor v trebušni slinavki vsebuje veliko fibroznega tkiva, ki se po uspešnem zdravljenju ne zmanjša, lahko podcenimo učinek zdravljenja. Obratno, pa lahko učinek zdravljenja precenimo, če v meritvi tumorja pred kemoterapijo upoštevamo tudi okolno vnetje.

Ker je pogosto težko izmeriti objektivni odgovor na zdravljenje, se danes za oceno učinkovitosti zdravljenja uporablja klinični odgovor na zdravljenje. O kliničnem odgovoru na zdravljenje govorimo takrat, če se po zdravljenju bolečina in/ali dnevna poraba analgetikov zmanjša za več kot 50 odstotkov, če se izboljša stanje zmogljivosti po Karnofskem za več kot 20 odstotkov in to izboljšanje traja več kot 4 tedne, ali se poveča telesna teža za več kot 7 odstotkov ⁽⁹⁾.

Srednje preživetje bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke, zdravljenih s kemoterapijo, je le redko daljše od 5 mesecev. Med vsemi kemoterapevtiki sta najbolj učinkovita 5-fluorouracil in gemcitabin⁽¹⁰⁾.

Ker na preživetje bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke vplivajo številni dejavniki, so v randomiziranih raziskavah primerjali zdravljenje s kemoterapijo in dobro simptomatsko zdravljenje. Tri od štirih kliničnih raziskav so pokazale, da kemoterapija podaljša preživetje in tudi izboljša kakovost življenja. Glede na rezultate teh raziskav se pri bolnikih z metastatskim rakom trebušne slinavke priporoča monokemoterapija, saj dosedanje raziskave niso potrdile, da je zdravljenje s kombinacijo več kemoterapevtikov učinkovitejše^(2,11).

Z obsevanjem in kemoterapijo lahko pri bolnikih z lokalno napredujočim, neresektibilnim rakom preprečimo nastanek lokalnih simptomov, izboljšamo kakovost življenja in preživetje. Pri bolnikih z lokalno napredujočim rakom trebušne slinavke, ki so zmožni prenašati zdravljenje, je zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki standardni način zdravljenja⁽²⁾.

Kljub temu, da se rak trebušne slinavke ponovi pri 80 odstotkih bolnikov v prvih dveh letih po radikalni operaciji, novejša klinična raziskava niso potrdile, da pooperativno, dopolnilno (adjuvantno) zdravljenje z obsevanjem in/ali kemoterapevtiki izboljša preživetje oziroma podaljša čas brez znamenj bolezni. Zato lahko zdravimo take bolnike le v okvirih kliničnih raziskav^(2,11).

Pri veliki večini bolnikov je zaradi razširjene bolezni in slabega psihofizičnega stanja mogoče le simptomatsko zdravljenje. V simptomatskem zdravljenju je najpomembnejše lajšanje bolečine. Ne oziraje na morebitne stranske učinke zdravljenja za lajšanje bolečine moramo bolniku telesno bolečino odpraviti.

ZAKLJUČEK

Radikalno operativno zdravljenje je mogoče le pri eni četrtini bolnikov z rakom trebušne slinavke. Zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki je smiselno le pri nekaterih bolnikih z lokalno neresektibilnimi tumorji ali z metastatskim rakom. Ker je zdravljenje raka trebušne slinavke z obsevanjem in kemoterapevtiki malo učinkovito, se v novejšem času uporabljajo novi načini zdravljenja. Spodbudni so rezultati zdravljenja z zaviralci angiogeneze, predvsem pa z zaviralci farnesil transferaze in tumorskimi vakcinami.

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji, 1998. Poročilo RR št.40. Onkološki inštitut v Ljubljani. Ljubljana, 2001.
2. Evans DB, Abbruzzese JL, Wilet CG. Cancer of the Pancreas In: Cancer Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Philadelphia: JB Lippincott Co 2001;1126-61.
3. Pegan V. Rak trebušne slinavke. 11 Onkološki vikend, Bled 1997;57-66.
4. Repše S. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: ministrstvo za zdravstvo R Slovenije 1997;53-9.
5. Štabuc B. Zdravljenje raka trebušne slinavke z obsevanjem in kemoterapijo. Gastroenterolog. 2001; 5: 47-52.
6. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996;7:593-600.
7. Ahlgren JD. Chemotherapy for pancreatic carcinoma. Cancer 1996;78:653-63.
8. Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, et al. A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma. Cancer 1996;78:627-32.
9. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, Linne T, Svensson C: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996;7:593-600.
10. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-13.
11. Riel JMGH, Groenigen CJ, Pinedo HM, Giaccone G: Current chemotherapeutic possibilities in pancreaticobiliary cancer. Ann Oncol 1999;10:157-61.