

Előrehaladott hasnyálmirigy-rák kezelésének tapasztalatai Magyarországon

Bodoky György

Fővárosi Szent László Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest

Vizsgálataink első fázisában 34 előrehaladott pancreasrákos beteget kezeltünk gemcitabin/cisplatin illetve gemcitabin/5-fluorouracil(5-FU)/leucovorin kombinációkkal. (Gemzar: 900 mg/m², Cisplatin: 20 mg/m², 5-FU: 750 mg/m²). A kezelést a daganat progressziójáig folytattuk. A terápiás válasz vonatkozásában nem volt eltérés a két terápiás rezsim között (PR = 65%). Mellékhatások tekintetében azonban eltérést tapasztaltunk, mert a gemcitabin/5-FU tartalmú protokoll esetében jelentősen csökkent a neutropenia, thrombocytopenia és anaemia gyakorisága a hányinger/hányáshoz hasonlóan. Ezen adatok alapján 99 előrehaladott (st. III-T1-4, N1 és st. IV-T1-4, N0-1, M1) pancreasrákos betegen elemeztük a gemcitabin/5-FU kombináció hatékonyságát 364 ciklus során. A kezelés eredményeként a teljes válaszadási arány (ORR) 10% volt, míg a stabil állapot gyakorisága 52%. Az átlagos túlélési idő 8,33 hónap, míg a progresszióig eltelt idő 5,75 hónap volt. Ezen eredmények alapján előrehaladott pancreasrákos betegek kezelésére a gemcitabin/5-FU/leucovorin kombinációt ajánljuk. *Magyar Onkológia* 47:194-197, 2003

In the first phase of this study 34 patients with advanced pancreatic cancer have been treated either with gemcitabine/cisplatin or gemcitabine/5-fluorouracil (5FU)/leucovorin combination. (Gemzar: 900 mg/m², Cisplatin: 20 mg/m², 5-FU: 750 mg/m²). Treatments were continued till tumor progression. There was no difference observed between the two protocols in the clinical response rates (PR = 65%). On the other hand, a significant difference was found between the two protocols regarding the side effects. In the case of gemcitabine/5-FU neutropenia, thrombocytopenia and anaemia (as well as nausea and vomiting) were much less frequent compared to gemcitabine/cisplatin combination. Based on these data the efficacy of gemcitabine/5-FU combination was evaluated in 99 stage III, T1-4, N1 and stage IV, T1-4, N0-1, M1 pancreatic cancer patients throughout 364 treatment cycles. OR was achieved in 10% while stable disease in 52% of the cases. The average survival period was 8.33 months while the time to progression was 5.75 months. Based on these data we recommend gemcitabine/5-FU/leucovorin combination for the treatment of advanced pancreatic cancer. *Bodoky Gy. Experiences with the treatment of advanced pancreatic cancer in Hungary. Hungarian Oncology* 47:194-197, 2003



Bevezetés

A hasnyálmirigy-daganatok csak mintegy 10%-a operábilis a diagnózis felállításának időpontjában (1, 2). Ezért kiemelkedő jelentősége van ezen betegek gyógyításában a gyógyszeres kezelésnek, hiszen a betegek 90%-a számára a kezelés egyet-

len lehetősége a kemoterápiában rejlik. Korábban az 5-fluorouracil állt rendelkezésre, melyet a hasnyálmirigy-rák szisztémás kezelése ellátási standardjának tekinthetünk (3-6). A gemcitabin randomizált vizsgálatok alapján emeli az előrehaladott pancreasrák átlagos túlélését (7-10), tüneti javulást eredményez és javítja a betegek életminőségét (11, 12). A gemcitabinnal való kezelést a betegek jól tolerálják, alkalmazása egyszerű, ideális palliatív kemoterápiás szer (13). Irodalmi adatok alapján napjainkban a gemcitabin kezelés nemzetközileg ezen betegek standard kezelésének tekinthető (14). A kezelési eredmények to-

Közlésre érkezett: 2003. február 01.
Elfogadva: 2003. április 18.

Levelezési cím: dr. Bodoky György, osztályvezető főorvos,
Fővárosi Szent László Kórház, Onkológiai Osztály,
1097 Budapest, Gyáli út 5-7. Tel.: 455 8261

vábbi javulása a kombinált kezelések alkalmazásától remélhető (15–20).

Gemcitabin kombinációk összehasonlítása

Beteganyag és módszer

A Fővárosi Szent László Kórház Onkológiai osztályán a fentiek figyelembe vételével összehasonlító vizsgálatot végeztünk a gemcitabinnak cisplatin ill. 5-fluorouracillal történt kombinált alkalmazására (21).

1999. augusztus és 2000. március között két csoportra osztva, összesen 34 beteg esetében végeztünk kombinált citosztatikus kezelést. Az 1.) csoport átlagéletkora 59,07 év (41 és 77 év között), a 2.) csoport átlagéletkora 60,35 év (31 és 78 év között) volt; közülük 18 férfi és 16 a nőbeteg. Az 1.) csoportban Gemzar és Cisplatin kombinációval, a 2.) csoportban pedig Gemzar, 5-FU és Leucovorin kombinációval végeztük a kezelést. Az első ciklusban a gyógyszereket az 1., 8., 15. és 21. napon alkalmazzuk, majd a második ciklustól az 1., 8. és 15. napon. A 28. napon újabb ciklus kezdődött. A Gemzar dózisa mindkét kombinációban 900 mg/m² volt, az 1.) csoportban a Cisplatin 20 mg/m², a 2.) csoportban az 5-FU-t 750 mg/m², a Leucovorint pedig 20 mg/m² adagban alkalmazzuk. A kezelést a progresszióig folytattuk. Az 1.) csoportban 14 beteget, a 2.) csoportban 20 beteget kezeltünk. A ciklusok száma az 1.) csoportban 163, a 2.) csoportban 184 volt (1. táblázat). A gyógyszereket iv. infúzióban, egymástól elkülönítve adagoltuk. A vizsgálat során hetente laborvizsgálat, havonta CA-19,9-meghatározás, 2 havonta hasi UH- vagy CT-vizsgálat, valamint minden 3. hónapban mellkasröntgen történt.

A vizsgálat során a válaszadási arányt és a mellékhatásokat értékeltük. Egyik csoportban sem észleltünk teljes remissziót. Az 1.) csoportban a válaszadási arány 64%, a 2.) csoportban 65% volt. Az 1.) csoportban 5 esetben részleges választ (PR 36%), 4 esetben pedig stabil állapotot észleltünk (SD 29%), a 2.) csoportban pedig 7 esetben részleges válasz (PR 35%), 6 esetben az állapot stabilizálása volt észlelhető (SD 30%). A vizsgálat során az ECOG státus javulását 10 (29%) betegnél regisztráltuk; az 1.) csoportban 21%-nál, míg a 2.) csoportban 35%-nál (2. táblázat).

A leggyakoribb mellékhatást a vérképzőrendszeri zavarok jelentették. Neutropenia az 1.) csoportban 9 (64%) esetben, a 2.) csoportban 6 (25%) esetben volt észlelhető, thrombocytopeniát az 1.) csoportban 5 (35%) esetben, a 2.) csoportban 2 (10%) esetben észleltünk. Az 1.) csoportban 11 (78%) beteg igényelt transzfúziót, a 2.) csoportban 4 (20%) beteg. Influenzaszerű tüneteket az 1.) csoportban 1 betegnél észleltünk, a 2.) csoportban nem észleltünk. Émelygés és hányás viszont gyakrabban, az 1.) csoportban 3 (21%) betegnél, a 2.) csoportban 2 (10%) betegnél fordult elő (3. táblázat).

A fenti mellékhatások és a terápiás hatások értékelése alapján a Fővárosi Szent László Kórház Onkológiai osztályán az előrehaladott hasnyálmirigy-

rigy-daganatos betegeknél rutinszerű kezelésként bevezettük a Gemzar és 5-Fluorouracilt tartalmazó kombinált kezelést.

Gemzar + 5-Fluorouracil + Leucovorin kombináció

A fenti eredményekre támaszkodva a következő vizsgálat az előrehaladott hasnyálmirigy-daganatos betegek Gemzar+5-FU kombinált kezelésének hatékonyságát elemezte (22).

A vizsgálat során hisztológiailag igazolt, lokálisan előrehaladott (Stage III, T1–4, N1), illetve metasztázáló (Stage IV, T1–4, N0–1, M1) hasnyálmirigyrákos betegek kerültek bevonásra. Az elváltozás minden esetben bidimenzionálisan mérhető volt, a legkisebb méret 1x1 cm-es volt. Korábbi kemo-, illetve sugárterápiában részesült betegek nem kerültek bele a vizsgálatba. A betegek életkora 18 év feletti, várható élettartamuk több mint 3 hónap volt. A beválasztás feltétele volt a 60% feletti Karnovsky-index és a kielégítő csontvelőműködés (fehérvérsejtszám 3,5×10⁹/l felett, thrombocytaszám 100×10⁹/l felett, a hemoglobinérték 100 g/l felett).

Az ampulláris, periampulláris és epeúti daganatok illetve a hasnyálmirigy endokrin daganatai és lymphomái nem kerültek a vizsgálatba bevonásra. Ugyancsak kizárási feltétel volt a központi idegrendszeri elváltozás, illetve második rosszindulatú betegség jelenléte. Az elégtelen májfunkció (normálérték három-öttszörösét meghaladó érték) szintén kizárási feltétel volt. Nem kerülhetett a vizsgálatba terhes, illetve szoptató anya, heveny gyulladásos vagy fertőző betegségben szenvedő beteg.

	Gem+Cis	Gem+5-FU
Betegszám	14	20
Átlagéletkor	59 év	60 év
Ciklusok száma	163	184

	Gem+Cis	Gem+5-FU
CR+PR	0+5	0+7
SD	4	6
Klinikai válasz (PR+SD)	64%	65%
ECOG PS javulás	21%	35%

CR= komplett remisszió, PR= részleges remisszió, SD= stabil betegség

	Gem+Cis	Gem+5-FU
Neutropenia	64%	25%
Thrombocytopenia	35%	10%
Transzfúzióigény	78%	20%
Émelygés, hányás	21%	10%

1. táblázat.

Gem + Cis és Gem + 5-FU kombinációs kezelésnek alávetett hasnyálmirigyrákos betegek adatai

2. táblázat.

Hasnyálmirigyrákos betegek kemoterápiájára adott válaszok értékelése

3. táblázat.

Vérképzőrendszeri mellékhatások gyakorisága hasnyálmirigyrákos betegek kemoterápiája során

A vizsgálat a Fővárosi Szent László Kórház helyi Etikai Bizottságának jóváhagyásával történt.

Valamennyi beteg 1000 mg/m² Gemzar 30 perces, valamint 500 mg/m² 5-Fluorouracil és 20 mg/m² Leucovorin 4 órás intravénás infúziójában részesült. A kezelések során az infúzió adására az 1., 8., 15. és 21. napon került sor az első ciklusban, majd az 1., 8. és 15. napon történt a második, harmadik és negyedik ciklusban, a ciklusok 28 napig tartottak. Az esetleges dózismódosítások a hetente meghatározott vérkép alapján történtek: a dózis 50%-os csökkentésére kisebb mint 0,5–1×10⁹/l fehérvérsejtszám, vagy 50×10⁹/l thrombocitaszám esetén került sor.

A kezelés megkezdése előtt a betegeknél anamnézis, fájdalomcsillapító-igény, általános állapot és a betegséggel összefüggő tünetek felmérése történt. Valamennyi betegnél mellkasröntgenre, valamint a mérhető tumorparaméterek képalakító eljárással történő vizsgálatára került sor. A betegekkel EORTC QLQ-C30 életminőség-kérdőív kitöltését végeztük. Minden betegnél teljes vérképet, valamint EKG-vizsgálatot végeztünk.

A kezelés hatékonyságának megítélése minden ciklust megelőzően klinikai vizsgálattal, testsúlyméréssel, fájdalomcsillapító-igénnyel, valamint az általános állapot felmérésével történt. A ciklusokat megelőzően a mellkas röntgenvizsgálatát, valamint az elváltozás képalakító vizsgálatát végeztük. A képalakító vizsgálat UH-, CT-, vagy MR-vizsgálat volt. A daganat méretének értékelése, valamint a kezelés toxicitása a WHO kritériumai alapján történt.

Teljes remissziót (CR) a daganat teljes eltűnése esetén, partialis remissziót (PR) a tumor-massza 50%-os megkisebbedése esetén véleményeztünk, melynek időtartama legalább 4 hét volt. A betegség stabilnak (SD) volt tekinthető a tumor 50%-os megkisebbedése és 25%-os növekedése között. Progresszív betegségről beszélünk, ha a tumor mérete több mint 25 %-kal növekedett.

A vizsgálatba 2000. április 1. és 2001. április 30. között 99 beteget vontunk be. A betegek átlag-

életkora 61 év volt (40–74). A betegek között 58 férfi és 41 nő volt. A betegség elhelyezkedése 61 esetben a hasnyálmirigy fejében, míg 38 esetben a pancreastest, illetve -farkterületére lokalizálódott. A betegek jelentős többségénél (87 beteg) távoli metasztázis volt észlelhető. A metasztázis helye 70%-ban a máj volt, 12%-ban nyirokcsomók, 6%-ban a tüdő. A betegek 44%-ánál egy, 39%-ánál két helyen volt kimutatható áttét. A betegek 41%-ánál került sor palliatív műtéti beavatkozásra, 35%-ánál pedig exploratív laparotomiára. A kezelés során a betegeknek leadott terápiás ciklusok száma összességében 364 volt, átlagosan a betegek négy ciklus kezelésben részesültek (1–9) (4. táblázat).

A kezelés eredményességét illetően komplett remissziót 1 (1%) betegnél lehetett kimutatni, partialis remissziót 9 (9%) betegnél észleltünk, a teljes válaszadási arány (ORR) ezek alapján 10%-ban volt igazolható, stabil állapotot pedig 51 (52%) betegnél mutattunk ki. A betegség előrehaladása 38 (38%) betegnél volt megfigyelhető. A betegek átlagos túlélése 8,33 hónap volt. A progresszióig eltelt idő 5,75 hónapnak mutatkozott (5. táblázat).

Mindezen eredményeket figyelembe véve és összehasonlítva korábbi irodalmi eredményekkel megállapítható, hogy a vizsgált kombinációs kezelés a korábban alkalmazott kemoterápiás kezelésekkel szemben javuló átlagos túlélést eredményez. A Fővárosi Szent László Kórházban elvégzett klinikai vizsgálat alapján a standardnak számító Gemzar kezelés mellett, előrehaladott hasnyálmirigyrákban a Gemzar-5-FU-Leucovorin kombinációs kezelés rutinszerű alkalmazása ajánlható.

Irodalom

- Gudjonsson B. Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 60: 2284-2303, 1987
- Sarr MG, Cameron JL. Surgical palliation of unresectable carcinoma of the pancreas. *World J Surg* 8:906-918, 1984
- Palmer KR, Kerr M, Knowles G, et al. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic cancer. *Br J Surgery* 81: 882-885, 1994
- Mallinson CN, Rake MO. Chemotherapy in pancreatic cancer. Results of a controlled prospective randomised multicentre trial. *BMJ* 281:1589-1591, 1980
- Alter CL. Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer. *Semin Oncol* 23:229-240, 1996
- Slevin M. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ* 300:1458-1460, 1990
- Burris HA, Moore MJ, Anderson J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomised trial. *J Clin Oncol* 15:2403-2413, 1997
- Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 7:347-353, 1997
- Casper ES, Green MR, Kelsen DP. Phase II trial of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 12:29-34, 1994
- Carmichael J, Fink U, Russell RCG, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 73:101-105, 1995

4. táblázat.
Gem + 5-FU + LV kezelt
hasnyálmirigyrákos
betegek adatai

	Gem+5-FU+LV
Betegszám	99
Átlagéletkor	61 év
Távoli áttét	88%
Ciklusok száma	364

5. táblázat.
Gem + 5-FU + LV
kezelés hatékonysága
előrehaladott
hasnyálmirigyrákos
betegekben

	Gem+5-FU+LV
CR+PR	1+9
SD	51
Klinikai válasz (CR+PR+SD)	62%
Progressziómentes idő	5,75 hónap
Átlagos túlélés	8,33 hónap
CR= komplett remisszió, PR= részleges remisszió, SD= stabil betegség	

11. Aapro MS, Martin C, Gatty S. Gemcitabine - a safety review. *Anticancer Drugs* 9:191-201, 1998
12. Tonato M, Mosconi AM, Martin C. Safety profile of gemcitabine. *Anticancer Drugs* 6(Suppl 6): 27-32, 1995
13. Storniolo AM, Enas MH, Brown CA, et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine. *Cancer* 85:1261-1268, 1999
14. Heinemann V. Gemcitabine: Progress in the treatment of pancreatic cancer. *Oncology* 60:8-18, 2001
15. Cascinu S, Silva RR, Barni S, et al. A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 80:1595-1598, 1999
16. Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 17:585-592, 1999
17. Pur HU, Kornek GV, Raderer M, et al. Phase II trial of high-dose gemcitabine in patients with metastatic pancreas adenocarcinoma. *Onkologie* 22(s1):81, 1999
18. Ducreux M, Rougier P, Pignon JP, et al. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 13:1185-1191, 2002
19. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94:902-910, 2002
20. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 20:3270-3275, 2002
21. Horváth A, Bodoky Gy. Előrehaladott hasnyálmirigyrák gyógyszeres kezelése *LAM* 11:20(Suppl. 1), #48, 2001
22. Tamás K, Nagy T, Bodoky Gy. Előrehaladott hasnyálmirigyrák kombinált gyógyszeres kezelése. *Magyar Onkológia* 45:309, #213, 2001