

Systemová liečba karcinómu pankreasu

MUDr. Iveta Andrezálová Vochyanová, MUDr. Tomáš Šálek

Klinika klinickej onkológie SZU a NOÚ, Bratislava

Karcinóm pankreasu je štvrtá najčastejšia príčina úmrtia na nádorové ochorenie. Pri stanovení diagnózy má väčšina pacientov pokročilé, inoperabilné štádium ochorenia. Infaustná prognóza je spôsobená neskorou detekciou, včasným metastázovaním, ťažkým operačným prístupom a rezistenciou na systémovú chemo- a rádioterapiu. Približne iba 5 % pacientov bude prežívať 5 rokov po stanovení diagnózy. Kombinovaná liečba s gemcitabínom je štandardná liečba pokročilého pankreatického karcinómu. Kombinácia fluorouracilu, kyseliny folovej, irinotecanu a oxaliplatinu navodí medián prežívania 11 mesiacov. Neexistuje štandardná druholiniová liečba pankreatického karcinómu.

Kľúčové slová: pankreatický karcinóm, systémová chemoterapia, gemcitabín, oxaliplatin, irinotekan.

Systemic therapy of pancreatic cancer

Pancreatic cancer is the fourth commonest cause of cancer-related death in men. Most patients with pancreatic cancer are diagnosed at advanced, non-resectable stage. Late detection, early metastases, difficult surgical approach, cancer resistant to systemic chemo – and radiotherapy – all contribute to its infaust prognosis. Only about 5 % of patients will live 5 years after diagnosis. Gemcitabine – based combination treatments is the standard for advanced pancreatic cancer. The combination of fluorouracil, folinic acid, irinotecan and oxaliplatin led to median survival of 11 months. No standard second-line treatment exists for pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer, systemic chemotherapy, gemcitabine, oxaliplatin, irinotecan.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(3): 173–176

Celosvetovo má viac ako 2 % pacientov s novo-diagnostikovaným onkologickým ochorením adenokarcinóm pankreasu. Pri stanovení diagnózy má 80 % – 90 % pacientov metastatické alebo lokálne pokročilé ochorenie. Je to ochorenie rezistentné na systémovú chemoterapiu a rádioterapiu. Podľa údajov WHO z roku 2006 bola ročná incidencia a mortalita ochorenia u mužov 7 – 9 prípadov/100 000 a u žien 4,5 – 6 prípadov/100 000 obyvateľov. V Európe v roku 2006 zomrelo 64 000 pacientov s pankreatickým karcinómom. Prognóza pacientov je nepriaznivá, 5 rokov preživa 5 % pacientov bez ohľadu na inčiálne štádium ochorenia a len 15 % pacientov preživa 5 rokov po radikálnom operačnom zákroku – pankreatektómii. Adenokarcinóm pankreasu je na ôsmom mieste v počte úmrtí na všetky malígne ochorenia. (1). Na Slovensku bolo v roku 2007 diagnostikovaných 739 nových prípadov ochorenia.

Včasnú štádium ochorenia má diagnostikovaných 10 % pacientov, ktorí prežívajú priemerne 15 – 19 mesiacov, 30 % pacientov má lokálne pokročilé ochorenie a preživa 6 – 10 mesiacov a 60 % metastatické ochorenie s mediánom menším ako 6 mesiacov. Najčastejšou lokalizáciou tumoru je hlava pankreasu a processus uncinatus (70 – 80 %), zriedkavejšie sa vyskytujú v tele pankreasu (20 %) a vo chvoste pankreasu (10 %). Etiológia ochorenia nie je známa. Približne 90 % karcinómov má mutáciu K-RAS onkogénu. Rodinný výskyt je pozorovaný u 4 – 16 % pacientov. Niektoré z nich sú spôsobené mutáciami génov *BRCA2*, *p53*, *p16*, *DPC4*, *STK11*. Samostatnou nozologickou jednotkou je syndróm

familiárneho karcinómu pankreasu (mutácia génu *PALB2*) (2). Pacient s diabetom mellitus a poruchou glukózovej tolerancie má dvojnásobne vyššie riziko vzniku karcinómu pankreasu. Rovnaké riziko

predstavuje fajčenie. Karcinómy pankreasu sú podľa klinického štádia ochorenia rozdelené na resekabilné, hranične resekabilné, lokálne pokročilé a metastatické (tabuľka 1).

Tabuľka 1. Štádium pankreatického karcinómu

Klinické štádium pankreatického karcinómu
Lokálny alebo resekabilný (približne 10 %, medián prežívania 17 – 23 mesiacov)
– Štádium 0 (Tis, N0, M0)
– Štádium IA (T1, N0, M0)
– Štádium IB (T2N0M0)
– Štádium IIA (T3N0M0)
– Štádium IIB (T1N1M0, T2N1M0, T3N1M0)
Hranične resekabilný (10 %, medián prežívania > 20 mesiacov)
– Štádium III s veľkosťou tumoru alebo < 180° okolia arteria mesenterica superior alebo arteria celiaca alebo krátky segment arteria hepatica alebo vena mesenterica superior, vena pulmonalis, confluence týchto vén
Lokálne pokročilý alebo inoperabilný (približne 30 %, medián prežívania 8 – 14 mesiacov)
– Štádium III (T4, akékoľvek N, M0)
Tumor okružujúci > 180° arteria mesenterica superior alebo celiackých artérií, akékoľvek nerekonštruovateľné venózne postihnutie
Metastatický (približne 60 %, medián prežívania 4 – 6 mesiacov)
– Štádium IV (akékoľvek T, akékoľvek N, M1)
TNM klasifikácia
T: primárny tumor
TX: primárny tumor nie je zistiteľný
T0: bez prítomnosti tumoru
Tis: carcinoma in situ
T1: tumor ohraničený na pankreas, ≤ 2 cm v najväčšom rozmere
T2: tumor ohraničený na pankreas, > 2 cm v najväčšom rozmere
T3: tumor rastúci mimo pankreasu, bez postihnutia coeliac osi alebo arteria mesenterica superior (alebo šírenie do portálnej vény alebo arteria mesenterica superior, avšak stále resekabilný)
T4: tumor infiltrujúci celiakálnu os alebo arteria mesenterica superior
N: regionálne lymfatické uzliny
NX: regionálne lymfatické uzliny nie sú detekovateľné
N0: bez postihnutia regionálnych lymfatických uzlín
N1: metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách
M: vzdialené metastázy
M0: bez vzdialených metastáz
M1: vzdialené metastázy

Systémová liečba

Od 70. rokov minulého storočia sa používa v liečbe metastatického a inoperabilného adenokarcinómu pankreasu 5-fluorouracil (5-FU) a od 90. rokov gemcitabín. Údaje o účinnosti 5-FU sú rôzne; Moertel v roku 1976 uvádza 20 % (4), Schnall koncom 90. rokov už len 15 % objektívnych odpovedí (3). Výsledky 3 randomizovaných klinických štúdií z nedávneho obdobia sú pesimistickejšie, väčšinou bola dosiahnutá stabilizácia ochorenia s preživaním 3,5 – 4,4 mesiaca. Prídanie leukovorínu k 5-FU má len malý vplyv na prežívania pacientov a kontrolu symptómov (4).

Gemcitabín

Roku 1997 Burris a kol. publikovali údaje štúdie fázy III porovnávajúcej účinok gemcitabínu s 5-fluorouracilom u pacientov s metastatickým a lokálne pokročilým, inoperabilným adenokarcinómom pankreasu. Gemcitabín (GEM) je účinnejší v porovnaní s fluorouracilom, zvyšuje počet objektívnych odpovedí (14,3 % vs 5,4 %) a predlžuje prežívanie pacientov (5,7 mesiaca vs. 4,4 mesiaca). Jeden rok preživalo 18 % pacientov liečených gemcitabínom a 2 % pacientov liečených 5-FU. Liečbu tolerovali aj pacienti starší ako 65 rokov s komorbiditou. Na podklade uvedenej štúdie sa gemcitabín stal liekom voľby metastatického alebo lokálne pokročilého karcinómu pankreasu (5). Po poznaní farmakokinetiky lieku sa predpokladalo, že vyšší cytotoxický účinok môže mať aplikácia fixnej dávky gemcitabínu GEM 10 mg/m²/minútu i. v. (FDR – fixed-dose-rate infusion). Optimálny spôsob podávania gemcitabínu bol predmetom štúdií, ktoré porovnávali účinok a toxicitu gemcitabínu v dávke 800 – 1 000 mg/m² 30 minút v infúzii i. v. alebo GEM vo fixnej dávke podávanej 90 minút 10 mg/m²/min i. v. oproti štandardnej 30-minútovej infúzii. V Temperovej štúdií pacienti liečení fixnou dávkou gemcitabínu (FRD – GEM) preživali 7,8 mesiaca. Toxicita fixnej dávky gemcitabínu bola vyššia v porovnaní s 30-minútovou infúziou (6). Údaje o vyššej účinnosti fixnej dávky gemcitabínu však nepotvrdili výsledky klinickej štúdie ECOG 6201. Pacienti liečení fixnou dávkou GEM 1 500 mg/m²/150 minút alebo kombinovanou chemoterapiou gemcitabínom s platinovým derivátom oxaliplatinou (GEMOX = GEM 1 000 mg/m² + oxaliplatin 100 mg/m²) preživali priemerne o 1 mesiac dlhšie ako pacienti liečení 30-minútovou infúziou gemcitabínu 1 000 mg/m² i. v. (6,0 vs. 6,4 vs. 4,9 mesiaca, HR: 0,77, p = 0,031) (7). V klinickej praxi je štandardným režimom 30-minútová infúzia gemcitabínu 1 000 mg/m² i. v. podané v deň: 1, 8, 15 v 28-dňovom cykle. Podľa niektorých aktuálnych klinických údajov sa zdá, že GEM môže byť účinný

Tabuľka 2. Vybrané randomizované štúdie: Liečba pokročilého karcinómu pankreasu – monoterapia gemcitabínom verus dvojkombinácia cytostatík na báze gemcitabínu

Autor	Počet pacientov	Pacienti s metastatickým ochorením (%)	Medián prežívania mes	Kombinovaná terapia Medián prežívania mes	p hodnota
Berlin a kol.	322	90	GEM 5,4	GEM/5-FU 6,7	0,09
Colucci a kol.	107	58	GEM 5,4	GEM/cisplatina 7,0	0,43
Heinemann a kol.	195	80	GEM 6,0	GEM/cisplatina 7,5	0,12
Ocha Lima a kol.	342	80	GEM 6,6	GEM/irinotekan 6,3	NS
Louvet a kol.	313	70	GEM 7,0	GEMOX 9,0	0,13
Poplin a kol.	555	88	GEM 4,9	GEMOX 5,9	0,16
Abou-Alfa a kol.	349	78	GEM 6,2	GEM/exatekan 6,7	0,52
Hermann a kol.	319	80	GEM 7,2	GEM/kapecitabín 8,4	0,23

GEM = gemcitabín; 5-FU = 5-fluorouracil; GEMOX = FDR gemcitabín + oxaliplatin; NS = nesignifikantný. Pozn. Poplinova štúdia mala 3 ramená: štandardná 30 min.inf GEM, FDR gemzar, GEMOX, v tab. je uvedený rozdiel medzi štandard liečbou GEM a GEMOX.

Practice of Oncology, Cancers of the Gastrointestinal Tract, 2011

a lepšie tolerovaný, ak je podávaný v nižšej dávke ako 1 000 mg/m².

Kombinovaná chemoterapia

Medzi najúčinnnejšie cytostatiká patria fluorouracil, gemcitabín, cisplatina a novšie cytostatiká: oxaliplatin, paklitaxel, nab-paklitaxel, kapecitabín, irinotekán, docetaxel, pemetrexed. U pacientov s metastatickým a lokálne pokročilým karcinómom pankreasu kombinovaná liečba vedie k vyššiemu počtu kompletných a parciálnych remisí (8 – 26 %). Kombinácie gemcitabínu s platinovým derivátom: cisplatinou alebo oxaliplatinou (GP, GEMOX) alebo gemcitabínu s kapecitabínom (GEM + CAP) boli hodnotené vo viacerých štúdiách. The French Multidisciplinary Clinical Research Group (GERCOR)/Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Cancer (GISCAD) porovnávala kombinovanú liečbu gemcitabín/oxaliplatinou s monoterapiou gemcitabínom a German Multicentric study porovnávala kombináciu gemcitabín/cisplatina (GP) s gemcitabínom (G). Hodnotených bolo 503 pacientov, z nich 252 bolo liečených kombináciou gemcitabín/platinový derivát a 251 pacientov dostávalo iba samotný gemcitabín. Skupina pacientov liečená kombináciou GP dosiahla dlhší medián času do progresie (24 vs. 15 týždňov, HR 0,75; p = 0,003). Celkové prežívanie bolo signifikantne vyššie u pacientov liečených kombináciou gemcitabín/platinový derivát (36 vs. 29 týždňov, HR 0,81; p = 0,031). Táto analýza potvrdila, že kombinovaná liečba gemci-

tabínom a platinovým derivátom – oxaliplatinou alebo cisplatinou môže oddialiť progresiu a predĺžiť celkové prežívanie pacientov s pokročilým karcinómom pankreasu. Gemcitabín však ostával naďalej referenčnou liečbou. (8) (tabuľka 2).

Gemcitabín a fluoropyrimidíny

V klinickej štúdií fázy 3, Berlina a kol. bolo liečených 327 pacientov buď gemcitabínom, alebo gemcitabínom s 5-FU. Skupina liečená GEM preživala 5,4 mesiaca a kombinovanou liečbou 6,7 mesiaca. Po zavedení perorálnej formy 5-FU – kapecitabínu bola jeho účinnosť zhodnotená v kombinácii s GEM. Klinická štúdia fázy 3 SAKK/CECOG potvrdila, že pacienti s dobrým výkonnostným stavom liečení kombináciou gemcitabínu a kapecitabínu (GEMCAP) preživali dlhšie v porovnaní s pacientmi liečenými monoterapiou gemcitabínom (8,4 vs. 6,7 mesiaca), avšak rozdiel nebol štatisticky signifikantný. Druhá štúdia fázy 3, britská štúdia NCRI potvrdila, že v ramene s kombináciou GEM + CAP na liečbu odpovedalo dvojnásobné množstvo pacientov a preživali dlhšie bez progresie ochorenia ako pacienti liečení gemcitabínom (10). Kombinácia gemcitabínu s kapecitabínom bola dobre tolerovaná. Z metaanalýzy štúdií s 935 pacientmi vyplýva, že pacienti liečení kombináciou GEM + CAP prežívajú dlhšie v porovnaní s pacientmi liečenými GEM (HR 0,86, 95 % CI: 0,75 – 0,98; p = 0,02). V súčasnosti je GEM + CAP považovaný za jednu z možností liečby pokročilého alebo metastatického karcinómu pankreasu.

Na neustále diskutovanú otázku, či kombinovaná cytostatická liečba gemcitabínom (GEM + iné cytostatikum) s iným cytostatikom v porovnaní s GEM predĺži prežívanie pacientov, odpovedala metaanalýza 15 randomizovaných štúdií s 4 465 pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým karcinómom pankreasu. Štúdie boli rozdelené do 3 skupín: GEM gemcitabín a platinový analóg (cisplatina alebo oxaliplatina), GEM a fluoropyrimidín (5-FU alebo kapecitabín) alebo GEM a iné cytostatiká (irinotekan, pemetrexed a exatecan). Kombinácia GEM a fluoropyrimidínu bola skúmaná v 6 štúdiách. Signifikantný rozdiel v liečebnej odpovedi bol potvrdený len v Cunnighamovej štúdii (10) a lepšie predĺženie času do progresie ochorenia v Berlinovej štúdii. Lieková forma fluoropyrimidínu – perorálneho kapecitabínu alebo intravenózneho 5-fluoropyrimidínu nemala vplyv na medián prežívania, avšak trend k lepšiemu prežívaniu bol pri liečbe GEM+ bolus 5-FU. Platinový režim a GEM v porovnaní s GEM zlepšil čas do progresie a liečebnú odpoveď len v 2 štúdiách, avšak nie v ďalších 3 štúdiách. Posledná skupina, kde boli pacienti liečení buď GEM, alebo GEM + irinotekanom, alebo exatekanom alebo pemetrexedom, nepreživala dlhšie v porovnaní so skupinou liečenou len gemcitabínom. Po zhromaždení všetkých údajov zo štúdií výsledky metaanalýzy ukázali, že dvojkombinácia cytostatík (GEM + platinový derivát alebo GEM + fluoropyrimidín) klinicky relevantne predĺži prežívanie pacientov s metastatickým a lokálne pokročilým karcinómom pankreasu. Kombinovaná liečba nie je vhodná pre skupinu pacientov so zlým výkonnostným stavom (Karnofsky index: 60–80%) a komorbídou. Táto skupina pacientov je indikovaná na monoterapiu gemcitabínom.

Po roku 2004 sa skúšali trojkombinácie cytostatík: gemcitabín, docetaxel a kapecitabín (známa schéma GTX) (13), G-FLIP (gemcitabín, 5-FU, leukovorín, irinotekan a cisplatina), GOFL (gemcitabín, oxaliplatina, 5-FU, leukovorín). Tieto kombinácie cytostatík naznačovali vyššiu účinnosť a sľubné predĺženie prežívania pacientov, avšak pacienti v štúdiách boli vyberaní podľa prísnych vstupných kritérií.

Roku 2011 Conroy publikoval výsledky klinickej štúdie Prodigie 4 – ACCORD 11, ktorá porovnávala účinnosť kombinácie cytostatík, ktoré neobsahovali gemcitabín, proti monoterapii gemcitabínom. Pacienti s metastatickým karcinómom pankreasu dostávali buď oxaliplatínu, leukovorín, irinotekan a 5-fluorouracil (FOLFIRINOX), alebo boli liečení monoterapiou gemcitabínom (GEM). Najčastejším nežiaducim účinkom kombinovanej liečby bola hematologická toxicita, najmä neutropénia, trombocytopenia, febrilná neutropénia,

preto až 42 % pacientov v experimentálnom ramene potrebovalo stimuláciu hemopoézy granulocyty stimulujúcim rastovým faktorom: G-CSF (granulocyte – growth stimulate factor). Na druhej strane kombinácia cytostatík zvýšila liečebnú odpoveď na 31 % a v porovnaní s monoterapiou predĺži signifikantne čas do progresie ochorenia (5,9 mesiaca vs. 3,9 mesiaca (HR = 0,57, $p < 0,001$) a prežívanie pacientov (11 mesiacov vs. 6,8 mesiaca, $p < 0,05$). Podľa aktuálnych údajov 48 % pacientov preživalo 12 mesiacov, ak odpovedalo na liečbu FOLFIRINOX-om v porovnaní so skupinou 20 % pacientov s identickým rozsahom ochorenia po gemcitabíne. Autori potvrdili, že kombinovaná chemoterapia FOLFIRINOX je jedna z liečebných možností pre pacienta s výborným výkonnostným stavom, ktorý nemá kardiálnu komorbidity a nie je ohrozený cholangitídou.

Cholangitída vzniká častejšie u pacientov po zavedení biliárneho stentu pri obštrukčnom iktere, ktorý je typickejší pre karcinómy hlavy pankreasu (9).

Nová lieková forma paklitaxelu predstavuje alternatívu proti klasickým taxánom v liečbe karcinómu pankreasu. Nab-paklitaxel (nanopartikulový na albumin viazaný paklitaxel) obsahuje 130 nm nanopartikelu naviazané na albumín bez prítomnosti kremoformu ako vehikula. Svojimi vlastnosťami dokáže zvýšiť intratumorózne koncentrácie paklitaxelu. Zdá sa, že má vyššiu účinnosť a prijateľnú toxicitu oproti klasickému paklitaxelu. Jedným z dôvodov ako umožňuje zvýšenú koncentráciu nab-paklitaxelu v nádorovom tkanive, je prítomnosť špecifických receptorov SPARC (*secreted protein, acidic and rich in cysteine*), ktoré bývajú často exprimované na bunkách viacerých typov solidných nádorov. Tento proteín hrá dôležitú úlohu v procese angiogenézy aktiváciou AKT signálnej dráhy. Pri SPARC karcinómoch pri experimentálnych modeloch zistili vyššie koncentrácie a bola pozorovaná vyššia efektívnosť pri nab-paklitaxeli ako docetaxeli. Karcinómy pankreasu sú bohaté na SPARC receptory, a preto je pravdepodobné, že tento liek je účinnejší ako iné taxány. Navyše nab-paklitaxel zvyšuje účinnosť gemcitabínu, pretože 3,5-krát zvýši koncentráciu GEM v nádore znížením hladiny cytidin deaminázy. Dôkazy o pravdivosti tejto hypotézy vychádzajú z viacerých štúdií a jednou je štúdia CA-040, fáza I-II liečby pokročilého karcinómu pankreasu kombináciou gemcitabín plus nab-paklitaxel (11). V súčasnosti sa očakávajú výsledky klinickej štúdie fázy III, v ktorej pacienti s metastatickým a pokročilým karcinómom pankreasu sú liečení kombináciou gemcitabínu (1 000 mg/m²) a nab-paklitaxelu (125 mg/m²) alebo monoterapiou gemcitabínom.

Veľa pacientov s metastatickým ochorením rýchlo progreduje a nie sú schopní tolerovať ďalšiu cytostatickú liečbu. Preto nie je definovaná štandardná druholíniová liečba metastatického karcinómu pankreasu. Niektorí pacienti dostávajú fluoropyrimidín po progresii na gemcitabíne. Výsledky štúdie CONKO-003 potvrdili, že oxaliplatina s 5-FU a leukovorínom predĺži život pacientov v porovnaní s monoterapiou 5-FU a leukovorínom, ktorí progredovali počas liečby gemcitabínom. Na základe týchto výsledkov je možné podávanie tohto režimu v druhej línii liečby pokročilého karcinómu pankreasu u pacientov po predchádzajúcej liečbe gemcitabínom (12). Zdá sa, že oxaliplatina nie je taká efektívna v prvej línii ako monoterapia gemcitabínom, preto by mohla byť vhodným liekom v druhej línii u gemcitabín-refraktérnych pacientov.

Cielená biologická liečba

Vývoj nových liekov zmenil systémovú liečbu pacientov s pankreatickým karcinómom. Biologikami, ktorých účinnosť sa skúma v klinických štúdiách pre pacientov s inoperabilným a metastatickým pankreatickým karcinómom, sú erlotinib, bevacizumab, cetuximab, tipifarnib, sunitinib metalloproteinázové inhibítory. Skupina karcinómov pankreasu, ktorá exprimuje humánnu receptor pre epidermálny rastový faktor (HER1/EGFR), má horšiu prognózu a rýchlo progreduje. Stimulácia signálnej dráhy EGFR v nádorovej bunke spúšťa jej proliferáciu, metastázovanie a rast. Erlotinib je tyrozínkinázový inhibítory receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR) nádoru a blokádu signálnej dráhy inhibuje proliferáciu nádorových buniek, rast a metastázovanie tumoru, súčasne zvyšuje účinnosť gemcitabínu. Výsledky štúdie NCIC CTG PA.3 potvrdili, že erlotinib v kombinácii s gemcitabínom predlžujú prežívanie pacientov s metastatickým pankreatickým karcinómom v porovnaní s monoterapiou gemcitabínom (6,4 vs. 5,9, HR = 0,80, $p = 0,029$). Aj napriek štatisticky významnému rozdielu, absolútny rozdiel v prežívaní sú 2 týždne (14). Nežiaducim účinkom erlotinibu je dermatologická toxicita, najmä raš, ktorý je považovaný za možný klinický prediktívny klinický faktor liečebnej odpovede pacienta. Po vykonaní subanalýzy štúdie je zrejmé, že benefit v predĺžení prežívania majú pacienti s kožným rašom, ktorý sa objavuje u 70 % pacientov po 2 – 4 týždňoch liečby erlotinibom. Skupina pacientov s rašom G 1 alebo \geq G2 má lepšiu kontrolu choroby ($p = 0,05$) a dlhšie preživa v porovnaní s pacientmi, u ktorých raš nevznikne (HR = 0,74, $p = 0,037$). Navyše prežívanie pacienta sa predlžuje úmerne intenzite rašu. Gemcitabín plus erlotinib predlži prežívanie pacientov s rašom G1 na 5,7 mesiaca a pacientov s rašom \geq G2 až na

10,5 mesiaca. NCIC CTG PA.3 je prvá štúdia, ktorá potvrdila, že inkorporácia biologika (cieľeného lieku) do systémovej liečby pokročilého karcinómu pankreasu predĺži prežívanie pacientov. Či môže zvyšovanie dávky erlotinibu zlepšiť prežívanie pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu, skúma klinická štúdia fázy 2-Rachel. V štúdiu sú pacienti liečení buď kombináciou gemcitabínu 1 000 mg/m² i. v. d.: 1, 8, 15 každé 4 týždne s 100 mg erlotinibom (ERL) denne alebo gemcitabínom + 150 mg erlotinibom (ERL) s postupnou eskaláciou dávky ERL. Pacienti, ktorí nemajú raš po 4 týždňoch kombinovanej liečby, pokračujú v liečbe identickou dávkou GEM a postupne sa zvyšujúcej dávkou erlotinibu o 50 mg p. o. do dosiahnutia kožnej toxicity. Priebežné výsledky štúdie nepotvrdili, že navodenie dermatologickej toxicity – rašu \geq G2 zvyšovaním dávky ERL vedie k predĺženiu prežívania pacientov (19,4 vs. 15,3, HR = 1,09, p = 0,62). Dávka ERL nad 100 mg denne v kombinácii s GEM 1 000 mg/m² i. v. nemá klinický benefit (17).

Cetuximab, monoklonálna protilátka receptora pre epidermálny rastový faktor, je skúmaný v štúdiách fázy II v kombinácii s gemcitabínom alebo trojkombinácii s gemcitabínom a oxalipatinou. Roku 2009 v Kullmannovej multicentrickej štúdiu fázy II 33 % z 64 pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu liečených cetuximabom v kombinácii s gemcitabínom a oxalipatinou (GEMOXET) odpovedalo na liečbu. Medián času do progresie bol 3,9 mesiaca a medián prežívania 7,1 mesiaca (15). Podľa výsledkov štúdií pridanie cetuximabu ku gemcitabínu a cisplatinou nepredlžuje prežívanie a čas do progresie ochorenia voči skupine pacientov liečených chemoterapiou. Aj výsledok štúdie fázy III SWOG S0205 potvrdil, že cetuximab v kombinácii s gemcitabínom nezvyší celkové prežívanie pacientov v porovnaní s gemcitabínom. Sedemstotridsaťpäť pacientov bolo randomizovaných, z nich 78 % malo metastatické ochorenie. Medián prežívania bol 6 mesiacov pri liečbe gemcitabínom a 6,5 mesiaca pri liečbe gemcitabínom plus cetuximabom, rozdiel nebol klinicky signifikantný.

V čase používania antiangiogénnej cieľenej liečby sa skúšal prínos bevacizumabu. Bevacizumab je monoklonálna protilátka proti vaskulárnemu rastovému faktoru a inhibuje angiogénu v nádore. V štúdiu van Cutsema pridanie bevacizumabu v dávke 5 mg/kg každé 2 týždne ku gemcitabínu (1 000 mg/m²/týždenne) a erlotinibu (100 mg/denne) v porovnaní s gemcitabínom + erlotinibom + placebom nepredlžilo prežívanie pacientov s metastatickým a lokálne pokročilým karcinómom pankreasu (16). Podobne bevacizumab s gemcitabínom

v porovnaní s gemcitabínom v monoterapii nepredlži prežívanie pacientov s lokálne pokročilým a metastatickým karcinómom pankreasu.

Do klinickej praxe sa zavádzajú nové triedy cieľených liekov, medzi ktoré patria aj napríklad inhibítory PARP. Inhibítory poly-(ADP-ribozo)-polymerázy – PARP inhibítory sa skúmajú v liečbe *BRCA1/2* – deficientných karcinómov pankreasu. Karcinómy pankreasu spojené s mutáciami *BRCA* majú poruchy vo svojej schopnosti reparácie DNA. PARP je používaný karcinómovými bunkami na opravu poškodenia DNA vrátane poškodenia spôsobeného cytostatikami. Lieky, ktoré inhibujú enzým PARP, môžu znížiť tento opravný mechanizmus, urobiť nádorové bunky citlivými na liečbu a navodiť apoptózu nádorovej bunky. Prebiehajúca randomizovaná štúdia skúma účinnosť inhibítora PARP-olaparibu a kombinovanej chemoterapie gemcitabínu a platinového derivátu u pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu.

Záver

Metastatický a lokálne pokročilý karcinóm pankreasu je malígne ochorenie, ktoré sa ešte stále nedá efektívne liečiť a prežívanie pacientov je krátke aj napriek súčasným pokrokom v systémovej liečbe. Preto musíme pochopiť biologický mechanizmus, ktorý sa podieľa na vzniku a progresii pankreatických nádorov. Výber liečby pre jednotlivého pacienta ako aj príprava nových štúdií závisí od niekoľkých faktorov. Sú to pacientova tolerancia liečby, prediktívne molekulové znaky tumoru, ale aj synergizmus nových liekov, najmä cieľenej liečby u pacientov s adenokarcinómom pankreasu. Doteraz máme výsledky len malého počtu štúdií, ktoré potvrdili, že kombinovaná liečba predlži prežívanie pacienta. Sú to kombinácia gemcitabínu s erlotinibom alebo trojkombinácia cytostatík – FOLFIRINOX. Podľa výsledkov metaanalýzy štúdií porovnávajúcich gemcitabín proti kombinácii gemcitabínu a iného cytostatika sa zdá, že prežívanie pacientov môže predlžiť aj kombinácia gemcitabínu a platinového derivátu alebo gemcitabínu a fluoropyrimidínu. Kombinovaná chemoterapia zvyšuje resekabilitu inoperabilného tumoru o 20 % v porovnaní s monoterapiou u pacientov s iniciálne neresekabilným karcinómom pankreasu. Zvyšíť účinnosť systémovej liečby pankreatického karcinómu môžu nové kombinácie cytostatík, kombinácia cytostatika a nových cieľených liekov alebo nové liekové formy cytostatík.

Literatúra

- DeVita V, Hellman, Lawrence Th. and Rosenberg S. Cancer, principles and practice of oncology 9th Edition, Cancer of the pancreas 2011; 961–989.
- Xie K, Wolff R, et al. Pancreatic cancer. Lancet 2004; 363: 1049–1057.

- Schnall, SF. Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas. Semin Oncol Rev 1996 Apr 23(2): 220–228.
- Šálek T, Kavečanská J. Chemoterapia adenokarcinómu pankreasu. Gastrointestinálna onkológia 2008; 251–254.
- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2403–2413.
- Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, Hainsworth J, Hochster H, Lenzi R, Abbruzzese J. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2003; 21: 3402–8.
- Poplin E, Levy DE, Berlin J, Rothenberg ML, O'Dwyer PJ, Cella D, et al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion [FDR]) versus gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). J Clin Oncol 2006; 24(18S, Part I): LBA4004. ASCO Annual Meeting. Heinemann V, Lebianca R, Hinc A, et al. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. Ann Oncol 2007; 18: 1652–1659.
- Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. J Clin Oncol 2005; 23: 3509–16.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1817–25.
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 5513–18.
- Von Hoff D, Ramanathan E, Borad M, et al. SPARC correlation with response to gemcitabine (G), plus nab-paclitaxel (nab-P) in patients with advanced metastatic pancreatic cancer: a phase I-II study (Abstract 4525). J Clin Oncol 2009; 27 (Suppl): 15.
- Pelzer U, Kubica K, Stieler J et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer: final results of the CONKO 003 study. Presented at the 2008 ASCO Annual Meeting Chicago, IL USA; May 30-June 3, 2008. Abstract 4508.
- Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. Cancer Chemother Pharmacol 2008; 61: 167–175.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial at the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. J Clin Oncol 2007; May 20, 25(15): 1960–6 Epub apr 23.
- Kullmann F, Hollerbach, Dollinger M, et al. Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOXET) in first line metastatic pancreatic cancer: multicentre phase II study. British Journal of Cancer, 2009; 100, 1032–1036.
- Van Cutsem E, Vervenne W.L, Bannoun J. Phase III Trial of Bevacizumab in Combination With Gemcitabine and Erlotinib in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer J.Clin Oncol 2009 May 1, 2009; 27, 13: 2231–2237.
- Van Cutsem E, Nowara E, Ciuleanu T. et al, Dose escalation to rash for erlotinib plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer: The phase II RACHEL (B02128) study, Ann of Oncol, 2012; Vol 23, Suppl 4: iv5-iv18 ESMO 14 The World Congress on Gastrointestinal Cancer

MUDr. Iveta Andrežalová Vochyanová
Klinika klinickej onkológie SZU a NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
iveta.andrezalova@nou.sk