

LÉČBA KARCINOMU PANKREATU VE 21. STOLETÍ

Martin Šafanda^{1,2}, Martin Oliverius²

¹Oddělení klinické onkologie Nemocnice na Homolce, Praha

²Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika transplantční chirurgie, Praha

Adenokarcinomy slinivky břišní patří mezi nádory s nejvyšší smrtností (letalitou). Téměř 95 % nemocných s touto diagnózou zemře a více jak polovina do 6 měsíců. V roce 2005 bylo podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky v ČR nově diagnostikováno a hlášeno 1 777 případů. Ve stejném roce nemoci podlehl 1 808 nemocných. Léčba těchto nádorů je v podstatě zklamáním. Chirurgická léčba zůstává stále jedinou modalitou, které vede k trvalému vyléčení nemocných. 5leté přežití po radikální operaci je však popisováno pouze u 25 % nemocných. Gemcitabin je v současnosti standardem léčby pokročilého a metastazujícího onemocnění (1). Adjuvantní chemoterapie (CHT) prodlužuje bezpříznakové období (DFS) a celkové přežití (OS). Úloha chemoradioterapie (CHRT) zůstává kontroverzní. Integrace cílené biologické terapie (CBT) do léčebných schémat přinesla jen nepatrný pokrok.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, gemcitabin, adjuvantní léčba, chemoradioterapie, biologická léčba.

PANCREATIC CANCER TREATMENT IN THE 21. CENTURY

Pancreatic adenocarcinoma is one of the deadliest malignancies. Almost 95 % of patients diagnosed with the disease will die from it, more than half within 6 months. In the Czech Republic 1 777 cases were diagnosed in the year 2005. In the same year 1 808 patients died. Treatment outcomes are disappointing. Surgery remains the only modality with curative potential. Five years survival after radical resection is about 25 % of patients. Nowadays, Gemcitabine is a standard of care in locally advanced and metastatic disease. Adjuvant chemotherapy prolongs disease free and overall survival. The role of chemoradiation remains controversial. Novel targeted therapies are associated with modest improvement.

Key words: pancreatic adenocarcinoma, gemcitabine, adjuvant treatment, chemoradiotherapy, targeted therapy.

Onkologie 2008; 2(2): 103–106

Adjuvantní léčba

Chirurgická léčba je jedinou modalitou vedoucí k trvalému vyléčení. Jen malá skupina nemocných však profituje z radikálního chirurgického řešení. Je to především proto, že časně onemocnění se manifestuje pouze minimálními symptomy a jedná se o velmi agresivně se chovající nádory. 5leté přežití je popisováno v rozmezí 10–25 % (2, 3), extrémně 41 % (4). Z metaanalýz vyplývá, že přežití se nezlepší ani při zvýšení radikality operačního řešení ve smyslu rozšíření lymfadenektomie (5). Od roku 1980 bylo prováděno několik adjuvantních studií u nemocných po radikálním operačním řešení, bohužel, s velmi rozporuplnými výsledky (7–10).

V současnosti z hlediska dopadu do běžné klinické praxe je třeba zmínit výsledky studií ESPAC-1 (6), CONKO – 001 (11), dále předběžný výsledek studie RTOG 9704 (12) a nově publikovanou analýzu 1 045 nemocných léčených 5-FU (fluorouracil) a RT (13).

ESPA-1 je negativní studie ve smyslu přidání radioterapie k chemoterapii FUFA (bolusový režim fluorouracilu a leukovorinu). Nemocní léčení kombinovanou léčbou měli medián přežití 15,9 vs. 17,9 měsíců v porovnání s chemoterapií samotnou a dvouleté přežití 29 % vs. 41 % ve prospěch CHT samotné (tabulka 1). Radioterapie byla v této studii podrobena výrazné kritice, především pro nedostatečnou QA (zajištění kvality). 30 % nemocných nedokončilo pře-

depsanou RT, rozptýl dávek byl od 40–60 Gy, nebylo zde použito centrální plánování RT a především pro techniku RT (split). Na druhou stranu, je tato studie pozitivní z hlediska porovnání chemoterapie a observace samotné. Stejný problém, zda je CHT lepší než observace, řeší i studie CONKO-001. Ta porovnávala monoterapii gemcitabinem po dobu 6 měsíců s observací. Primární cíl studie DFS (bezpříznakové období) byl splněn. Bylo popsáno prodloužení mediánu DFS z 6,9 měsíců u skupiny neléčené vs. 13,4 měsíců skupiny léčené gemcitabinem ($p < 0,001$). Ještě zajímavější je porovnání DFS u R0 a R1 resekce. Zatímco u R0 resekce byl DFS 7,3 měsíců vs. 13,1 měsíců ve prospěch CHT, tak u R1 resekce to bylo 5,5 měsíců vs. 15,8 měsíců ve prospěch CHT. Tyto naděje výsledky se však nepromítly do celkového přežití. Medián přežití 20,2 vs. 22,1 ($p = 0,06$) je statisticky nevýznamný a celkově zrelabovalo 83 % nemocných. Studie RTOG 97–04 byla dvouramenná studie porovnávající fluorouracil a gemcitabin před a po CHRT s fluorouracilem. Přestože se jednalo o nově designovanou studii s jasně definovanou RT, výsledky porovnání obou ramen byly statisticky nevýznamné z hlediska mediánu přežití. Skupina nemocných s nádorem lokalizovaným v hlavě pankreatu statisticky významně profitovala z kombinace gemcitabinu a RT oproti fluorouracilu a RT s mediánem přežití 36,9 vs. 20,6 měsíců ($p < 0,047$). Posledně zmíněná analýza z Johns Hopkins kliniky a Mayo kliniky ukazuje na

statisticky významné prodloužení přežití nemocných léčených kombinovanou RT s CHT na základě fluorouracilu v porovnání s observací (pětileté přežití 22,3 % vs. 16,1 %). Dalším důležitým faktem je zjištění, že nebyl statisticky významný rozdíl mezi R0, R1 a R2 resekce z hlediska indikace radioterapie.

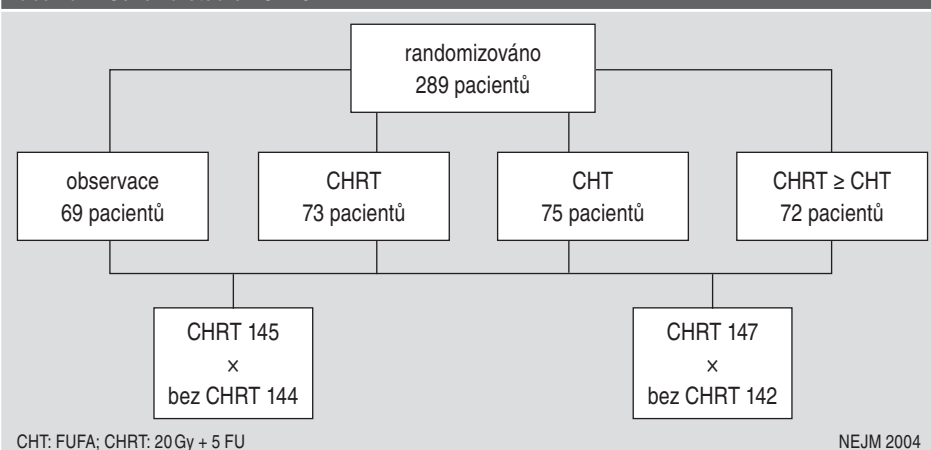
Shrnutí adjuvantní léčby není jednoduché. Je zřejmé, že chemoterapie je lepší než observace. Zdáli je lepší fluorouracil, nebo gemcitabin pravděpodobně rozhodne studie ESPAC-3, která porovnává právě tyto dva léky. Další probíhající studie ESPAC-4 porovnává kapecitabin+gemcitabin s gemcitabinem. Vychází z pozitivních dat této kombinace v paliativním podání. Pro použití lékových kombinací na bázi platinových derivátů nebo integraci CBT není dostatek dat. Integrace CBT do adjuvantního podání je předmětem studií. Velmi zajímavý design má studie fáze II E 2204, porovnávající sekvenci gemcitabin + cetuximab následně kapecitabin + cetuximab s RT a následně gemcitabin + cetuximab se stejnou sekvencí s bevacizumabem.

Úloha radioterapie není jasná, a to ani u R1 či R2 resekce. O indikaci RT bude spíše rozhodovat zkušenost a vybavení pracoviště, protože právě QA RT je klíčová.

Neoadjuvantní léčba

Lokálně pokročilé onemocnění neboli neresekalibilní je jakékoli, kde nelze technicky provést radikální

Tabulka 1. Schéma studie ESPAC-1



Tabulka 2. Nejnovější studie s cílenou léčbou u karcinomu pankreatu

Lék	Cíl	Chť	Fáze	indikace
KU-0059436	PARP	gemcitabine	I	LPKP
AZD0530	Scr/Abl	gemcitabine	I/II	MKP
MGCD0103	HDAC	gemcitabine	I/II	MKP
Imatinib	Abl	gemcitabine	II	MKP
ISIS-2503	Ha-Ras	gemcitabine	II	MKP
Triapine (3-AP)	Ribonukleotid reduktáza	gemcitabine	II	MKP
WX-671	UPA	gemcitabine	II	MKP
Dasatinib	Scr/Abl	monoterapie	II	MKP
Everolimus	mTOR	monoterapie	II	MKP

Vysvětlivky: HDAC Histon deacetyláza; mTOR mammalian target of rapamycin
 PARP poly-ADP ribosa polymeraza; UPA aktivátor plazminogenové urokinazy
 LPKP lokálně pokročilý karcinom pankreatu; MKP metastazující karcinom

chirurgický výkon a nebyla prokázána generalizace. Léčba lokálně pokročilého onemocnění je ještě více kontroverzní než adjuvantní léčba. Je otázka, zda je správné používat termín neoadjuvantní léčba u karcinomu pankreatu při léčebné odpovědi většiny CHT pod 10 %. Historicky existují studie z 80. let, kde základním lékem je fluorouracil s nebo bez RT (15, 16). Zda je, nebo není odstraněn nádor, je však klíčový prognostický faktor (14). Neoadjuvantní léčba by tedy teoreticky mohla snížit frekvenci pozitivních resekčních okrajů, potlačit mikrometastatickou nemoc před operací a v neposlední řadě vyloučit nemocné s agresivní formou nádoru resp. s rychle progredující chorobou (17). Pravděpodobnost resekability je však minimální. Sekundární operability je spíše dílo překvapivé parciální či dokonce celkové odpovědi než primárně plánovaný výstup léčby. V literatuře najdeme pouze ojedinělé zmínky. Studie GERCOR porovnávala kombinaci oxaliplatinu a gemcitabinu (GEMOX) s gemcitabinem samotným. Nemocní s lokálně pokročilým onemocněním, kteří byli po iniciálních 3 měsících léčby hodnoceni jako stabilizovaní (SD) nebo s částečnou odpovědí (PR) podstoupili dále RT+ infuzní fluorouracil. Následně byli 2 nemocní v rameni s gemcitabinem druhotně operováni i přesto, že frekvence odpovědi (RR) byla signifikantně vyšší v rameni kombinačním (18). Další francouzská studie fáze III. SFRO/FFCD 2000–2001

prezentovaná Rougnierem, porovnávala iniciální RT + kombinace cisplatina + gemcitabin s gemcitabinem bez RT. Bylo zjištěno, že CHT + RT neprodlužuje přežití v porovnání s gemcitabinem samotným. Medián přežití byl 8 vs. 14,5 měsíce u skupiny bez RT. Sekundární cíl, tj. resekability, byl dosažen u 3 nemocných s gemcitabinem a 2 nemocných na kombinační léčbě. Zajímavý je i údaj o přežití operovaných nemocných. V rameni CHT + RT bylo celkové přežití 16 a 25 měsíců v porovnání s gemcitabinem samotným, kde bylo popsáno celkové přežití 33, 43 a 72 měsíců (19).

Základem je tedy podání chemoterapie. Monoterapie gemcitabinem je logickou volbou. Kombinace RT + CHT se zdá nevýhodná. Pokud dojde k odpovědi (PR + SD), je možno pokračovat s RT + CHT. Je však mnoho nejasností. Další nevyřešenou částí je RT samotná. Je zde možná úvaha o stereotaktické RT nebo Cyberknife®. Zatím nejsou data, která by tyto techniky podporovala.

Léčba metastatického onemocnění

Standardem léčby je od roku 1997 gemcitabin v monoterapii (1). Mezi roky 1997 a 2005 byl gemcitabin kombinován s mnoha léky v rámci klinického zkoušení. Bohužel i přes obvykle stoupající frekvenci léčebných odpovědí na kombinační léčbu nedošlo u většiny dubletů ke zlepšení celkového

přežití. Naopak často došlo k navýšení nežádoucích účinků přidáním dalšího léku (20). Jedinou výjimkou efektivního dubletu 2 cytostatik jsou předběžná data kombinace gemcitabin + capecitabin, kdy došlo k prodloužení mediánu přežití o 6 týdnů. Konečné výsledky se teprve očekávají (21). Přínos cílené biologické léčby je spíše zklamáním. Velké randomizované studie fáze III. CALGB 80303 (n = 602) a SWOG S0205 (n = 735) byly prezentovány s negativními výsledky. Studie CALGB 80303 porovnávala gemcitabin + bevacizumab (monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru-VEGF) s gemcitabinem samotným. Primární cíl, zlepšení celkové přežití, nebyl potvrzen. Výsledek 5,8 vs. 6,1 měsíce pro monoterapii gemcitabinem. Studie SWOG S0205 porovnávala gemcitabin + cetuximab (monoklonální protilátka proti receptoru epitelálního růstového faktoru-EGFR) s gemcitabinem samotným. Primární cíl, zlepšení celkové přežití, opět nebyl potvrzen. Výsledek 5,9 vs. 6,4 měsíce pro kombinaci (p = 0,14). Zatím jedinou pozitivní studií s integrací CBT je studie NCIC PA (3). fáze III. (n = 569) porovnávala kombinaci erlotinib + gemcitabin s gemcitabinem samotným. Erlotinib je tyrozin kinázový inhibitor EGFR-1 receptoru. Přidáním erlotinibu ke gemcitabinu došlo k mírnému prodloužení mediánu přežití z 5,91 na 6,24 měsíce a ročnímu celkovému přežití 17 % vs. 23 % (22). V neplánované analýze pacientů pouze s metastatickým onemocněním bylo nalezeno 25 % zlepšení celkového přežití v rameni Tarceva + gemcitabin oproti srovnávacímu rameni. Průměrné přežití zde dosáhlo 8,1 měsíce v rameni s erlotinibem a 6,7 měsíce v rameni s placebem; střední přežití dosáhlo 5,93 měsíce v rameni s erlotinibem a 5,06 měsíce v rameni s placebem. Jeden rok přežívalo 21 % nemocných léčených erlotinibem a 15 % nemocných ve srovnávacím rameni. Přínos Tarcevy v prodloužení přežití byl statisticky významný nezávisle na statistické metodě, která byla použita pro výpočet. Podle citovaných dat je možné v současnosti jako 1 linii léčby použít monoterapii gemcitabinem, gemcitabin + capecitabin a gemcitabin + erlotinib. V poslední době probíhá více jak 2 desítky studií integrující CBT a gemcitabin na jejichž výsledky si musíme počkat.

Budoucnost je ve hledání biologicky významných cílů a hledání konkrétní léčby pro konkrétního nemocného (tabulka 2). V nejbližších letech zůstane karcinom slinivky i nadále jako jeden z nejobávanějších zhoubných onemocnění na světě.

MUDr. Martin Šafanda

Oddělení klinické onkologie Nemocnice na Homolce
 Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
 e-mail: martin.safanda@homolka.cz

Literatura

1. Burris HA, 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.
2. Vagner M, Redaelli C, Lietz M et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004; 91: 586–594.
3. Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW et al. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 2003; 27: 3, 24–29.
4. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244: 10–15.
5. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br. J. Surg* 2007; 94: 265–273.
6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1200–1210.
7. Takada T, Amano H, Yasuda H et al. Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer.* 2002; 95: 1685–1695.
8. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periaampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999; 230: 776–782.
9. Bakkeved KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater—results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer.* 1993; 29A: 698–703.
10. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* 1985; 120: 899–903.
11. Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs. Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer. *JAMA* 2007; 297: 267–277.
12. Regine WF, Winter KW, Abrams R et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S,* 2006: 4007.
13. Hsu CC, Herman M, Corsini M et al. Benefit of adjuvant chemoradiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: The John Hopkins Hospital – Mayo Clinic Collaborative study of 1045 patients. *The 2008 Gastrointestinal cancers symposium Proceedings book,* 2008: 124.
14. Katz MHG, Hwang R, Fleming JB et al. Tumor-Node-Metastasis Staging of Pancreatic Adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 111–125.
15. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 48: 1705–1710, 1981.
16. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil – An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3: 373–378, 1985.
17. Huguet F, André T, Hammel P et al. Impact of Chemoradiotherapy After Disease Control With Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in GERCOR Phase II and III Studies. *J Clin Oncol* 2007; 25: 326–331.
18. Louvet C, Labianca R, Hammel P 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: 3509–3516.
19. Rougier P, Mornex F, Chauffert B et al. Unresectable Pancreatic Cancer: Survival and secondary resections after chemoradiotherapy followed by gemcitabine compared to gemcitabine alone (SFRO/FFCD 2000-01 PHASE III TRIAL). *Proceedings from the Ninth World Congress on Gastrointestinal Cancer. Barcelona, Spain. 2007. Abstract # 08.*
20. Burris H, Rocha-Lima C, New Therapeutic Directions for Advanced Pancreatic Cancer: Targeting the Epidermal Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Pathways. *Oncologist* 2008; 13: 289–298.
21. Cunningham D, Chau I, Stocken D et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2005; 3: 4.
22. 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 of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960–1966.