



Chemoterapie karcinomu pankreatu

Filip Janků
Bon Secours Hospital
Cork
Irská republika

ADJUVANTNÍ LÉČBA

Dlouhodobé výsledky „léčby“ u karcinomu pankreatu

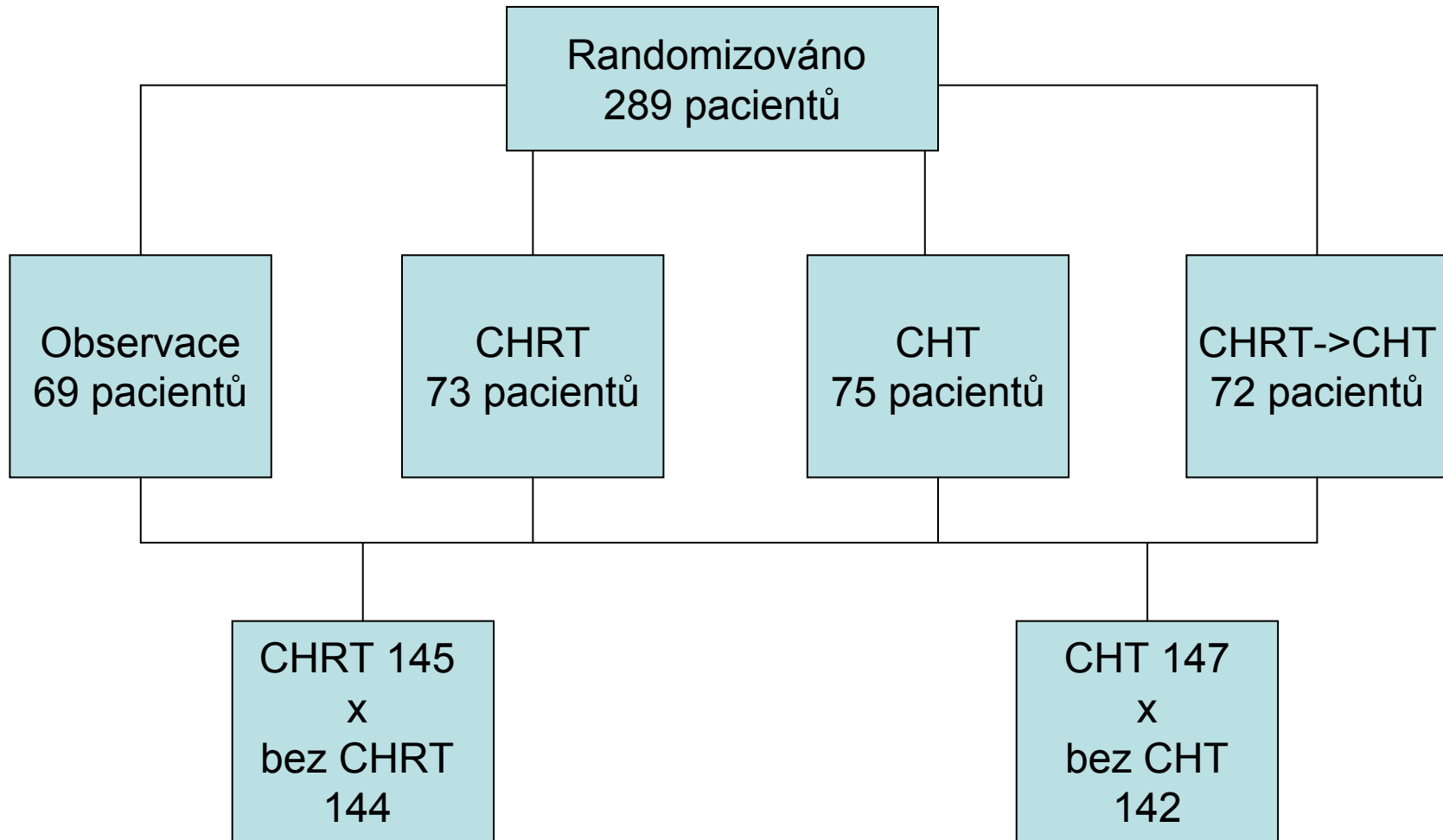
- 13 560 pacientů s karcinomem pankreatu diagnostikovaných v regionu West Midlands mezi 1957 a 1986 (1957-1976; 1977-1986)
- Explorativní laparotomie 19,7%- 14,5%
- By-pass operace 35%
- Podpůrná léčba 47%- 42,7%
- Resekce 2,6%
- Roční přežití u by-pass operace 12,4% - 14,9%
- 5-leté přežití 2,6%-9,7%
- Celkem po resekci přežilo 5 let
 - 4 pacienti za období 1957-1976
 - 20 pacientů za období 1977-1986

Dlouhodobé výsledky „léčby“ u karcinomu pankreatu

- Medián přežití po resekci je 11-25 měsíců
- Dlouhodobé přežití (nad 5 let) 8%-21%

Bakkenvold (1993), Klinkenbijl (1999), Gastrointestinal Study Group (1985, 1987), Neopltolemos (2004)

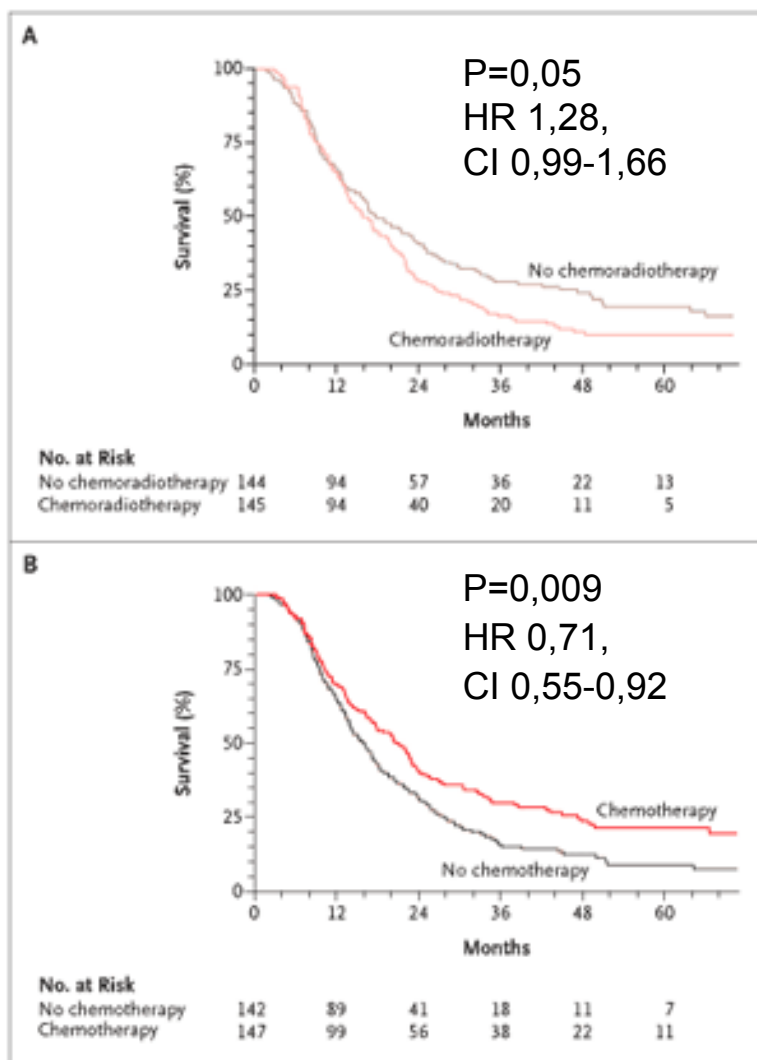
ESPAC-1



CHT: FUFA; CHRT: 20 Gy + 5 FU

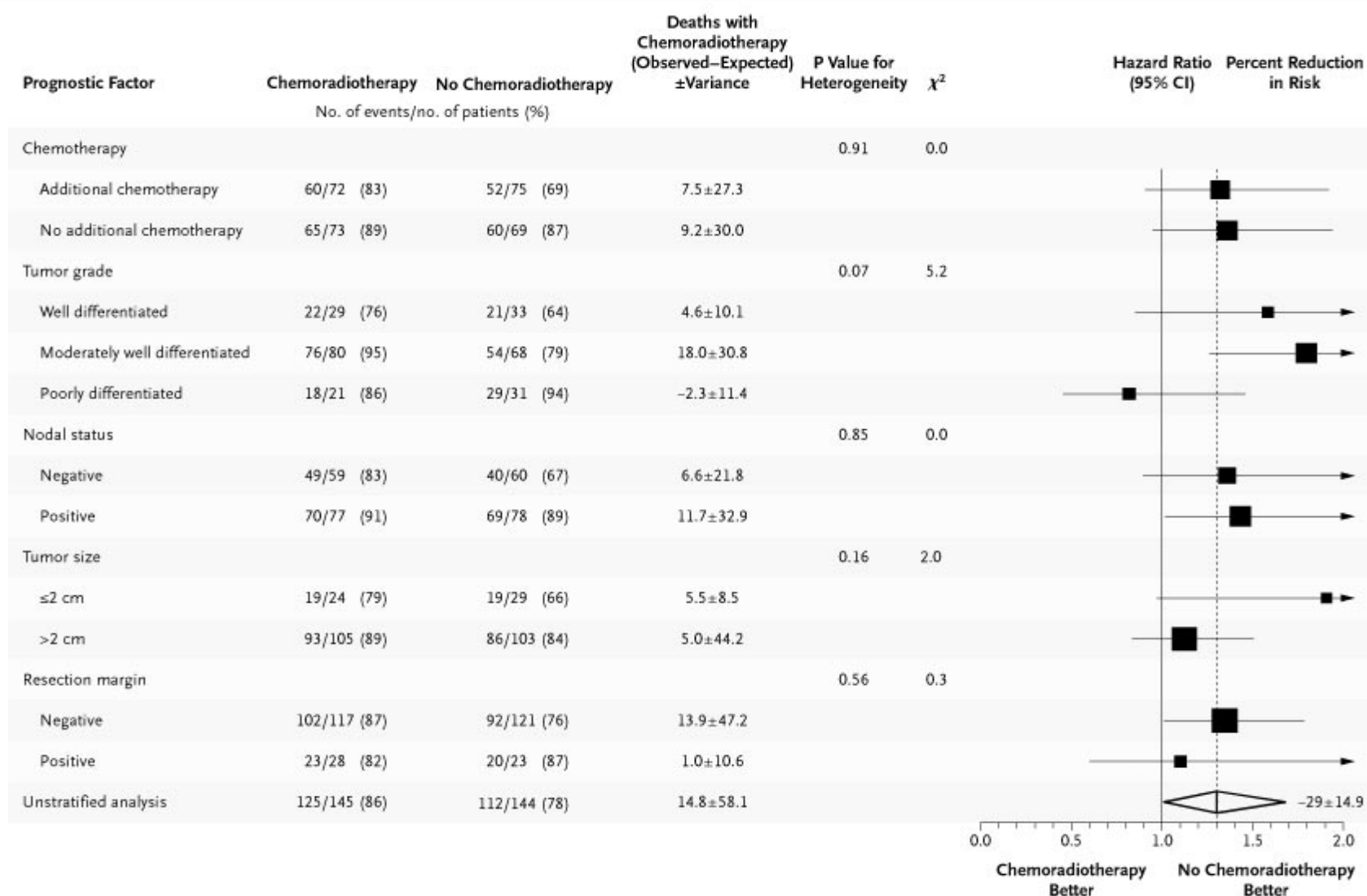
NEJM 2004

ESPAC-1: výsledky

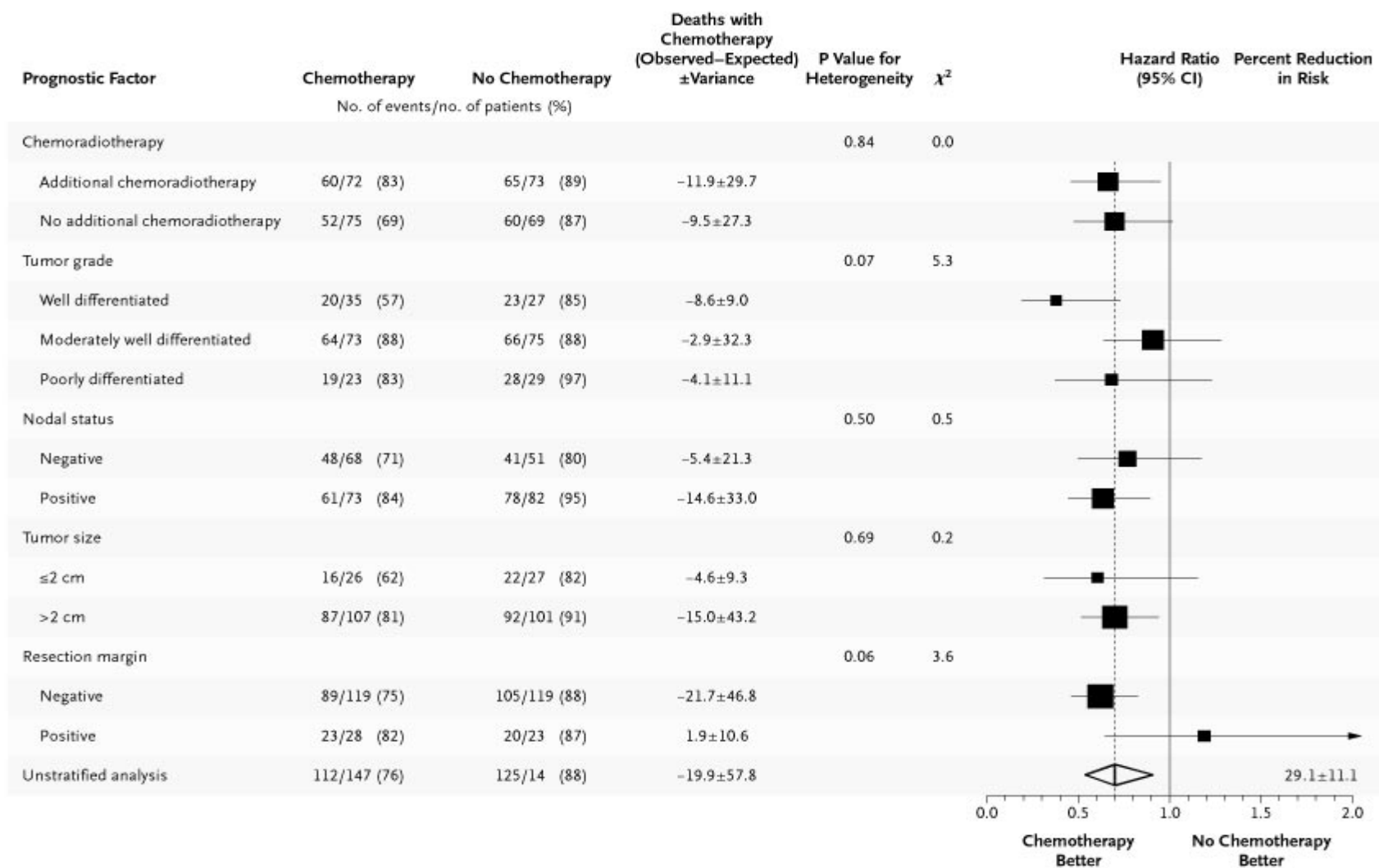


- Medián přežití
 - 16,9 měsíců bez léčby
 - 13,9 měsíců s CHRT
 - 21,6 měsíců s CHT
 - 19,9 měsíců CHRT + CHT
- 5-leté přežití
 - 11% bez léčby
 - 7% s CHRT
 - 29% s CHT
 - 13% CHRT + CHT

ESPAC-1: výsledky

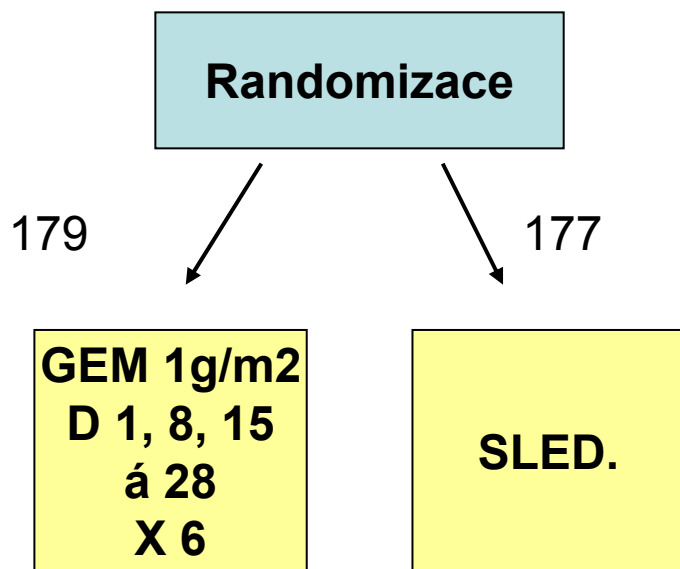


ESPAC-1: výsledky



Adjuvantní léčba karcinomu pankreatu

#LBA 4013, Neuhaus



	G sledování	
DFS v M	14,21	7,46 <i>p=0,001</i>
OS	NR	

Primární cíl: DFS

ZÁVĚRY

- nadějně výsledky
- nejsou dostupná data o přežití
- srovnání s FUFA (ESPAC 3)

PALIATIVNÍ LÉČBA

Gemcitabin v monoterapii byl standardem léčby od roku 1996

	Gemcitabin	5 FU	P value
Počet pacientů	63	63	
RR+SD	22%	5%	0,0022
RR	5,4%	0%	
Přežití	5,65 měsíců	4,4 měsíců	0,0025
TTP	2,1 měsíců	0,9 měsíců	
Roční přežití	18%	2%	0,0025

Burris, JCO 1997

Paliativní léčba karcinomu pankreatu

Lék	Přežití kombinace s G (v měsících)	Přežití G monoterapie (v měsících)	Počet pacientů
5FU (Berlin 02)	6,7 ★	5,4	322
Marimastat (Bramhall 02)	5,5	5,5	239
cDDP (Heinmann 03)	7,6 ★	6	190
CPT 11 (Rocha Lima 04)	6,3	6,6	342
Exatekan (O'Reilly 04)	6,7	6,2	349
Pemetrexed (Richards 04)	6,3	6,2	565
Tipifarnib (Van Cutsem 04)	6,5	6	688
Oxaliplatina (Louvét 04)	9 ★	7,1	313
Erlotinib (Moore 05)	6,37 ★	5,91	530 $P=0,025$
Kapecitabin (Herrmann 05)	8,4	7,3	319
5FU + LV (Riess 05)	5,85	6,2	466
Kapecitabin (Cunningham 06)	7,4 PFS NA	6	533 $P=0,026$
Oxaliplatina (Poplin 06)	5,9	4,9 nebo 6 FDR	833
Platinový derivát (Louvét 06)	8,3 ★	6,7	503 $P=0,031$

Signifikantní rozdíl:



PFS



Přežití

Klíčové otázky I

- Vedou nové kombinace, byť jsou jejich výsledky statisticky signifikantní, k smysluplnému zlepšení natolik, aby se staly novým standardem léčby ?
- Je stále etické podávat gemcitabin v monoterapii?
- Vyváží přínos kombinované léčby zvýšenou toxicitou?
- Lze vytipovat pacienty vhodné ke kombinované léčbě?
- Jak by mělo vypadat kontrolní rameno v dalších klinických studiích fáze III ?
- Je nutné provést randomizované srovnání mezi gemcitabin/erlotinib a gemcitabin/kapecitabin (případně gemcitabin/oxaliplatina)?

Klíčové otázky II

G+E x G

- Lze identifikovat biomarkery s prediktivní hodnotou pro léčbu erlotinibem?
- Měl by se gemcitabin s erlotinibem stát kontrolním ramenem v budoucích klinických studiích III. klinické fáze?
- Jak lze vysvětlit účinnost při kombinaci s chemoterapií, která nebyla u NSCLC potvrzena?

G+KAP x G

- Data jsou nezralá, 30% pacientů stále přežívá, toxicita je vyhodnocena asi z poloviny!
- Doposud byly publikovány 3 negativní studie fáze III s kombinací gemcitabin a fluoropyrimidin, proč je najednou tato studie pozitivní?

Paliativní léčba karcinomu pankreatu

Lék	Přežití kombinace s G (v měsících)	Přežití G monoterapie (v měsících)	Počet pacientů
5FU (Berlin 02)	6,7 ★	5,4	322 $P=0,09$
Marimastat (Bramhall 02)	5,5	5,5	239
cDDP (Heinmann 03)	7,6 ★	6	190
CPT 11 (Rocha Lima 04)	6,3	6,6	342
Exatekan (O'Reilly 04)	6,7	6,2	349
Pemetrexed (Richards 04)	6,3	6,2	565
Tipifarnib (Van Cutsem 04)	6,5	6	688
Oxaliplatina (Louvet 04)	9 ★	7,1	313
Erlotinib (Moore 05)	6,37 ★	5,91	530 $P=0,025$
Kapecitabin (Herrmann 05)	8,4	7,3	319
5FU + LV (Riess 05)	5,85	6,2	466
Kapecitabin (Cunningham 06)	7,4 PFS NA	6	533 $P=0,026$
Oxaliplatina (Poplin 06)	5,9	4,9 nebo 6 FDR	832
Platinový derivát (Louvet 06)	8,3 ★	6,7	503 $P=0,031$

Signifikantní rozdíl:

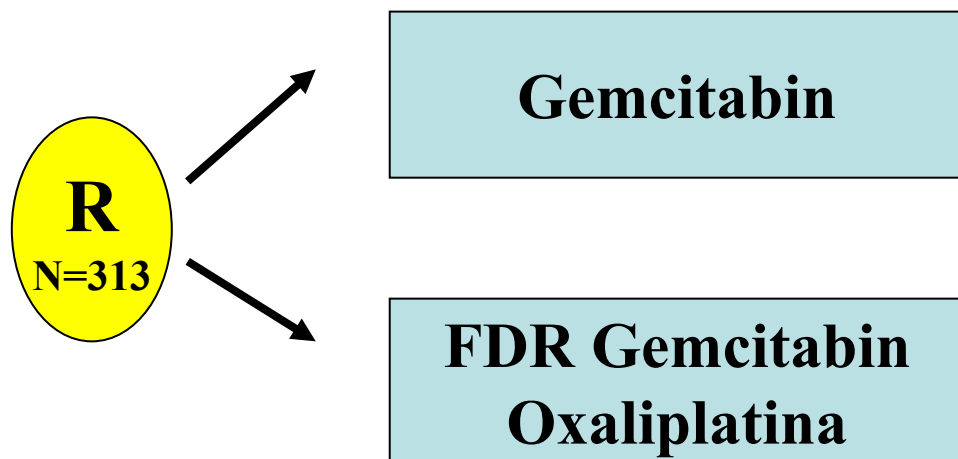


PFS



Přežití

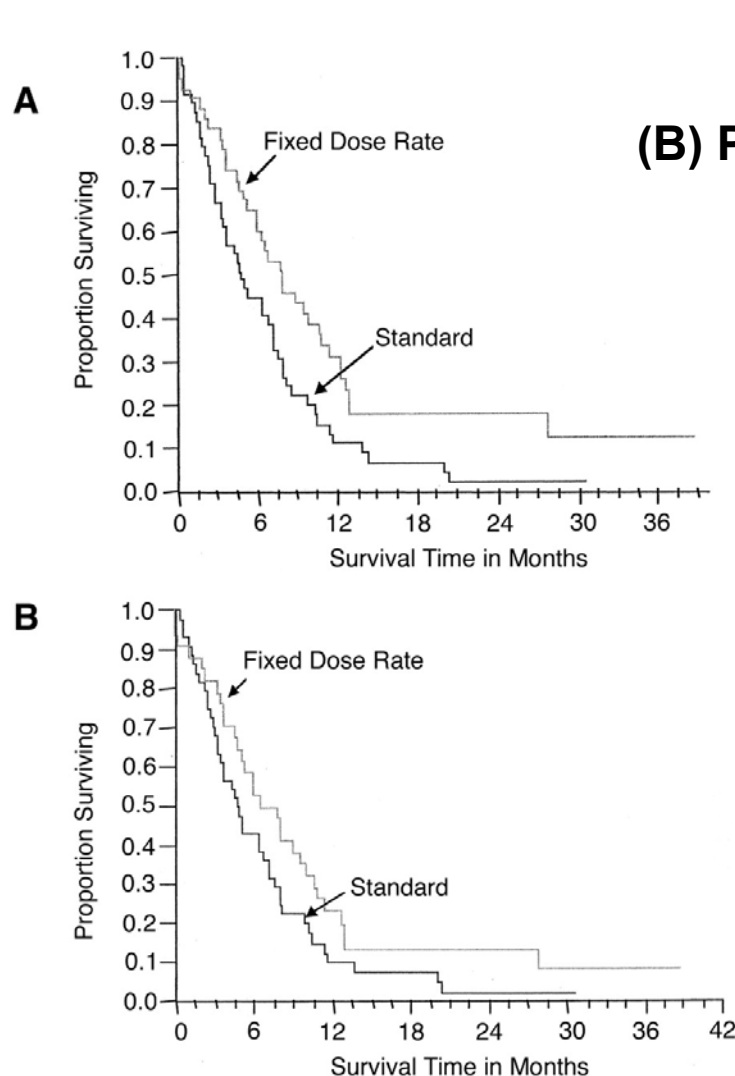
Klíčové otázky III: G x GemOx



	GO	G	P value
Pacienti	157	156	
RR	26,8%	17,3%	0,04
Přežití	9 M	7,1 M	0,13
PFS	5,8 M	3,7 M	0,038
Roční přežití	34,7%	27,8%	

- Není statisticky signifikantní rozdíl v přežití (velikost souboru?)
- Výsledky přežití mohl ovlivnit značný cross-over.
- Kromě přežití je v ostatních parametrech výrazné zlepšení ovšem za cenu vyšší neurotoxicity, trombocytopenie a zvracení.
- Podání gemcitabinu v obou ramenech není srovnatelné, nelze odlišit zda za lepšími výsledky stojí přidání oxaliplatiny nebo fixed dose rate gemcitabin.

Randomizovaná studie fáze II s FDR gemcitabinem



Přežití
(A) všech pacientů
(B) Pacientů s metastazujícím onemocněním

Standardní rameno:
(2200 mg/m²/ 30 minut)

Rameno s fixed dose rate:
(1500 mg/m²/ 150 minut)

Medián přežití v měsících		
FDR-G	8	p=0,013
G	5	

Tempero, M. et al. J Clin Oncol; 21:3402-3408 2003

Paliativní léčba karcinomu pankreatu

Lék	Přežití kombinace s G (v měsících)	Přežití G monoterapie (v měsících)	Počet pacientů
5FU (Berlin 02)	6,7 ★	5,4	322
Marimastat (Bramhall 02)	5,5	5,5	239
cDDP (Heinmann 03)	7,6 ★	6	190
CPT 11 (Rocha Lima 04)	6,3	6,6	342
Exatekan (O'Reilly 04)	6,7	6,2	349
Pemetrexed (Richards 04)	6,3	6,2	565
Tipifarnib (Van Cutsem 04)	6,5	6	688
Oxaliplatina (Louvet 04)	9 ★	7,1	313
Erlotinib (Moore 05)	6,37 ★	5,91	530 $P=0,025$
Kapecitabin (Herrmann 05)	8,4	7,3	319
5FU + LV (Riess 05)	5,85	6,2	466
Kapecitabin (Cunningham 06)	7,4 PFS NA	6	533 $P=0,026$
Oxaliplatina (Poplin 06)	5,9	4,9 nebo 6 FDR	833
Platinový derivát (Louvet 06)	8,3 ★	6,7	503 $P=0,031$

Signifikantní rozdíl:



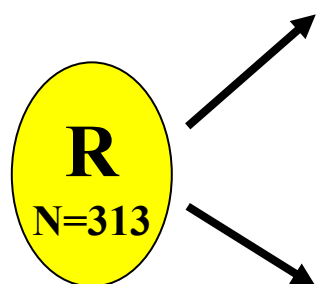
PFS



Přežití

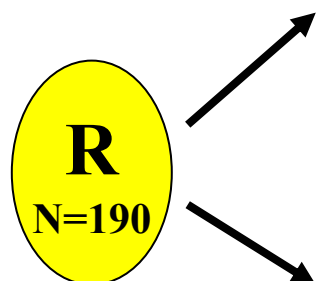
Metaanalýza:

Platinový derivát + Gemcitabin x Gemcitabin



Gemcitabin 1000 mg/m²/ 30 minut týdně x 7/8, týdně 3/4

**FDR Gemcitabin 1000 mg/m²/ 100 minut 1, 15 á 28 dnů
Oxaliplatina 100 mg/m²/ 120 minut 2, 16 á 28 dnů**



Gemcitabin 1000 mg/m²/ 30 minut 1, 8, 15 á 28 dnů

**Gemcitabin 1000 mg/m²/ 30 minut 1, 15 á 28 dnů
Cisplatina 50 mg/m²/ 30 minut 1, 15 á 28 dnů**

Metaanalýza:

Platinový derivát + Gemcitabin x Gemcitabin

	Kombinace	Monoterapie
RR v %	22	14 p=0,028
PFS v měsících	5,5	3,45 p=0,003 HR 0,66 (0,37-0,89)
Přežití v měsících	8,3	6,7 p=0,31 HR 0,77 (0,51- 0,98)

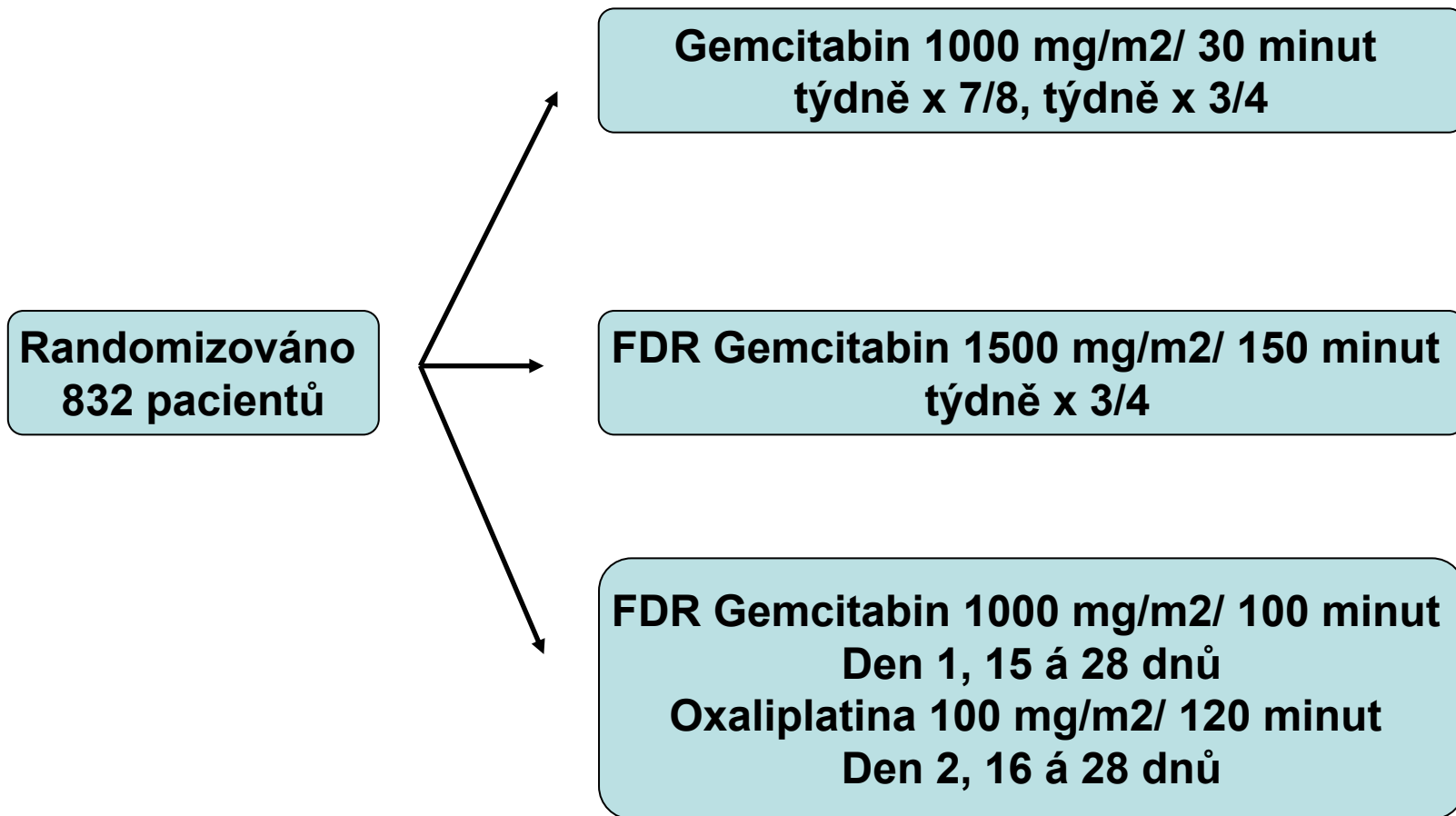
- Lepší efekt u pacientů v dobrém PS

4003 ASCO 2006

Limitace metaanalýzy

- Různé podání gemcitabinu v ramenech s kombinací
- Rozdílná dávková intenzita gemcitabinu v rameni s kombinací a monoterapií
- Rozdílné platínové deriváty v rameni s kombinovanou léčbou

ECOG 6201: ASCO 2006



Poplin, LBA 4004 ASCO 2006

Toxicita

- FDR Gemcitabin
 - Vyšší hematologická toxicita
- GemOx
 - Více nevolnosti, zvracení, periferní neuropatie

ECOG 6201: výsledky

	GEM	FDR GEM	GEMOX
CR/PR v %	5	10	9
SD v %	29	29	29
Nehodnoceno	41	37	38
Přežití v měsících	4,9	6	5,9
Roční přežití %	17	21	21
	HR	95% CI	P
FDR G x G	0,83	0,69-1,00	0,05
GemOx x G	0,88	0,73-1,05	0,16

Budoucí vývoj

- SWOG S0205
 - 704 pacientů
 - Gemcitabin/Cetuximab
 - Gemcitabin
- CALGB 80303
 - 590 pacientů
 - Gemcitabin/Bevacizumab
 - Gemcitabin/Placebo

Nábor do 4/06

Závěry: adjuvantní léčba karcinomu pankreatu

- **Adjuvantní chemoterapie** signifikantně prodlužuje přežití, její efekt je zřejmě výraznější u R0 resekcí.
- Standardem léčby je kombinace FUFA, gemcitabin je možnou alternativou.
- **Chemoradioterapie** konzistentně v několika studiích neprokázala žádný přínos, její úloha u R1 resekcí by měla být ověřena v randomizovaných studiích.

Závěry: metastatický karcinom pankreatu

- V současnosti monoterapie gemcitabinem, gemcitabin + erlotinib a gemcitabin + kapecitabin jsou možné léčebné režimy pro metastazující/lokálně pokročilý karcinom pankreatu.
- Nové režimy přinášejí mírné prodloužení přežití.
- Úkolem do budoucnosti je vytipovat skupinu, která může více profitovat z kombinované léčby.
- Je nutné provést farmakoekonomické analýzy kombinované léčby.
- Standard se pravděpodobně bude opět měnit se zralejšími daty z recentních i očekávaných klinických studií.