

Zařazení režimu gemcitabin + nab-paklitaxel do 2. linie léčby pokročilého karcinomu slinivky břišní – první zkušenosti

The Inclusion of a Gemcitabine + Nab-paclitaxel Regimen as a 2nd Line Treatment for Advanced Pancreatic Cancer – First Experience

Vočka M., Petruželka L.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Karcinom slinivky břišní představuje čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění celosvětově. Při porovnání s ostatními solidními nádory jsou léčebné výsledky ve všech stádiích onemocnění nejhorší. **Soubor pacientů a metody:** Do hodnocení bylo zařazeno 19 pacientů léčených ve 2. linii paliativní terapie kombinací gemcitabin + nab-paklitaxel pro lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom slinivky břišní v období mezi říjnem 2014 a prosincem 2016 na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Všichni nemocní absolvovali kombinovanou chemoterapii gemcitabin (1 000 mg/m²) + nab-paklitaxel (125 mg/m²) týdně s týdenní pauzou po třech aplikacích. Byl hodnocen protinádorový účinek (počet objektivních léčebných odpovědí (disease control rate – DCR), doba do progresse onemocnění (time to progression – TTP) a celkové přežití (overall survival – OS)) a výskyt nežádoucích účinků. **Výsledky:** Kontroly onemocnění bylo dosaženo dle RECIST kritérií u 9 pacientů (56,3 %, u 2 pacientů došlo k partiální regresi). Bylo dosaženo mediánu TTP 5,5 měsíce a medián OS dosáhl 10,1 měsíce. **Závěr:** U pacientů ve velmi dobrém výkonostním stavu (0–1) s pokročilým karcinomem pankreatu může užití režimu gemcitabin + nab-paklitaxel ve 2. linii paliativní terapie vést k prodloužení TTP a OS při zachování dobré kvality života nemocných.

Klíčová slova

karcinom pankreatu – gemcitabin – nab-paklitaxel – účinnost – toxicita

Summary

Introduction: Pancreatic cancer is the fourth leading cause of cancer-related death worldwide. The outcomes at all stages of the disease are the worst among patients with solid tumors. **Patients and Methods:** Analyses were conducted on 19 patients treated with gemcitabine + nab-paclitaxel for locally advanced or metastatic pancreatic cancer as a second line treatment between October, 2014, and December, 2016, at Department of Oncology of First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague. Patients were treated with gemcitabine (1,000 mg/sqm) + nab-paclitaxel (125 mg/sqm) at days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle. Antitumor efficacy (disease control rate (DCR), time to progression (TTP), and overall survival (OS)) and adverse events were monitored. **Results:** Disease control according to RECIST criteria was achieved in nine cases (56.3%, two partial regressions were observed). The median TTP was 5.5 months and median OS was 10.1 months. **Conclusion:** In patients with advanced or metastatic pancreatic cancer with good performance statuses (0–1) gemcitabine + nab-paclitaxel as a second line treatment led to a prolongation in time to progression and higher overall survival with good quality of life.

Key words

pancreatic cancer – gemcitabine – nab-paclitaxel – efficiency – toxicity

Tato práce byla podpořena grantem PROGRES-Q-25/LF1, Ligou proti rakovině a AZV ČR 15-28188A.

This project was supported by grant PROGRES-Q-25/LF1, The League Against Cancer a AZV CR 15-28188A.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Michal Vočka
Onkologická klinika
1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 499/2
Praha 2
128 00
e-mail: michal.vočka@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 7. 2017
Přijato/Accepted: 20. 9. 2017

doi: 10.14735/amko2017452

Východiska

Karcinom slinivky břišní představuje čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění celosvětově [1]. V ČR je jich ročně diagnostikováno přibližně 2 200 (data SVOD 2014), s postupným mírným nárůstem incidence bez jakéhokoli náznaku zlepšení ve srovnání s ostatními solidními nádory v ČR [2]. Prognóza tohoto onemocnění zůstává velmi špatná, s 5letým přežitím 5 % a mediánem celkového přežití (overall survival – OS) u pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu 3–6 měsíců [3,4].

Řadu let byla monoterapie gemcitabinem jedinou účinnou možností systémové léčby [5,6]. Změnu terapeutických postupů přinesly až výsledky klinických studií PRODIGE 4/ACCORD 11 a IMPACT. V klinické studii PRODIGE 4/ACCORD 11 bylo v rameni s režimem FOLFIRINOX (oxaliplatin, irinotekan, leukovorin, 5-fluorouracil) dosaženo mediánu OS 11,1 měsíce vs. 6,8 měsíce při monoterapii gemcitabinem [7]. V klinické studii IMPACT byl prokázán efekt přidání nab-paklitaxelu ke gemcitabinu na prodloužení mediánu přežití 8,5 vs. 6,7 měsíce při monoterapii gemcitabinem (HR 0,72; 95% CI 0,62–0,83; $p < 0,0001$). Podobně signifikantní prodloužení bylo pozorováno u času do progresu (time to progression – TTP) – 5,5 vs. 3,7 měsíce při monoterapii (HR 0,69; 95% CI 0,58–0,82; $p < 0,0001$). Léčebným rizikem je profil nežádoucích účinků (neutropenie G3/4 38 %) [8]. V tab. 1 je uvedeno původní dávkování v uvedené klinické studii. V klinické praxi jsou v řadě indikací uplatňovány dávkové modifikace těchto kombinovaných režimů. Vliv dávkových modifikací na léčebnou účinnost není znám a je předmětem řady klinických analýz. Ukazuje se, že mírná modifikace dávky nemusí

být na úkor účinnosti při současném významném snížení toxicity, např. dříve publikovaná data účinnosti a toxicity modifikovaného FOLFIRINOXu [9,10].

Doporučení pro 2. linii paliativní léčby pacientů s karcinomem pankreatu vycházejí z použitých cytostatik v 1. linii terapie, tedy po selhání FOLFIRINOXu gemcitabin v monoterapii nebo po selhání kombinace gemcitabin + nab-paklitaxel režim založený na 5-fluorouracilu. Nejdůležitější roli při rozhodování o další terapii hraje celkový stav pacienta, předchozí terapie a reziduální toxicita. Dle dostupných dat pouze 40 % pacientů dostane po selhání 1. linie terapie 2. linii [11].

Randomizovaná klinická data pro účinnost kombinace gemcitabin + nab-paklitaxel ve 2. linii paliativní terapie po selhání režimu FOLFIRINOX nejsou k dispozici. Cílem této retrospektivní analýzy je zhodnocení účinnosti této kombinace po selhání FOLFIRINOXu u pacientů s lokálně pokročilým a metastazujícím karcinomem pankreatu na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze.

Pacienti a metody

Pacienti

V období mezi říjnem 2014 a prosincem 2016 bylo na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze pro karcinom slinivky břišní léčeno ve 2. linii paliativním režimem gemcitabin + nab-paklitaxel 19 nemocných (10 mužů a 9 žen) s mediánem věku 61,8 roku (39,4–72,4). V 1. linii byli všichni pacienti léčeni modifikovaným režimem FOLFIRINOX. Diagnóza byla stanovena na základě histologického vyšetření (v 11 případech, z toho materiál získán ve 2 případech během explorativní laparotomie a v 9 případech jehlovou jaterní biopsií pod CT kontrolou) nebo cytologického vyšetření (v 8 případech, materiál získán jehlovou aspirační biopsií

během endosonografického vyšetření). Základní charakteristiky nádoru jsou uvedeny v tab. 2. Všichni pacienti byli v dobrem výkonnostním stavu (8 pacientů ve výkonnostním stavu (performance status – PS) 0 a 11 pacientů v PS 1). U 6 nemocných předcházelo zahájení terapie zavedení stentu do žlučových cest. U všech byla provedena základní laboratorní vyšetření (krevní obraz, jaterní a renální parametry a nádorové markery – tab. 3).

Podávaný režim

Režim gemcitabin + nab-paklitaxel byl podáván ve schématu dle studie IMPACT. U všech nemocných byly během léčby pravidelně kontrolovány laboratorní hodnoty (krevní obraz, biochemický profil vč. nádorových markerů) s pravidelnými zobrazovacími vyšetřeními stran vývoje nemoci. Léčebné odpovědi byly hodnoceny podle RECIST 1.1 kritérií.

Statistika

Statistická analýza byla provedena s užitím software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) a grafy byly vytvořeny za pomoci GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, CA). Pro měřené parametry v celém souboru byly počítány základní statistické údaje jako průměr, směrodatná odchylka, medián, maximum, minimum, TTP a OS, které byly též zpracovány graficky do tzv. Kaplan-Meyerových křivek. Hladina statistické významnosti α byla stanovena na 0,05.

Výsledky

Terapii kombinací gemcitabin + nab-paklitaxel absolvovalo 19 pacientů po předchozím selhání 1. linie léčby modifikovaným FOLFIRINOXem s mediánem TTP 5,2 měsíce (3,3–22,9).

Ve 2. linii bylo dosaženo mediánu TTP 6,5 měsíce (graf 1). Nejlepší dosaženou odpovědí (best overall response – BOR) byla u 2 pacientů parciální remise (zmenšení součtu nejdelších rozměrů známých nádorových ložisek o ≥ 30 %), u 7 pacientů stabilizace (zvětšení velikosti součtu nejdelšího rozměru známých nádorových ložisek o < 20 % nebo zmenšení tohoto rozměru o ≥ 30 %), u 7 pacientů progresu onemocnění (progressive disease – PD) (zvětšení velikosti součtu nejdelšího rozměru známých ná-

Tab. 1. Dávkovací schéma použité v klinické studii IMPACT.

režim	dávkovací schéma
gemcitabin + nab-paklitaxel	nab-paklitaxel 125 mg/m ² , i.v. 3× týdně + 1 týden pauza gemcitabin 1 000 mg/m ² , i.v. 3× týdně + 1 týden pauza
gemcitabin	gemcitabin 1 000 mg/m ² , i.v. 7× týdně + 1 týden pauza, potom dále 3× chemoterapie + 1× pauza

Tab. 2. Základní charakteristiky nádoru.

lokalizace tumoru (n = 19)	
• hlava	13 (68,4 %)
• tělo	2 (10,5 %)
• ocas	4 (21,1 %)
histologický typ (n = 19)	
• ductální adenokarcinom (8 500,3)	5 (26,3 %)
• adenokarcinom (8 410,3)	8 (42,1 %)
• karcinom, NS (8 010,3)	6 (31,6 %)
rozsah (n = 19)	
• stadium III	7 (36,8 %)
• stadium IV	12 (63,2 %)
metastatické postižení (n = 12)	
• játra	11 (91,67 %)
• plíce	0 (0,0 %)
• peritoneum	2 (16,7 %)

Tab. 3. Základní biochemické charakteristiky pacientů v době zahájení terapie.

	Medián	Referenční hodnoty
krevní obraz (n = 19)		
• leukocyty	7,4	4,00–10,70 × 10 ⁹ /l
• hemoglobin	123	116–163 g/l
• trombocyty	211	131–364 × 10 ⁹ /l
• neutrofilů absolutně	4,29	1,8–7,0 × 10 ⁹ /l
jaterní funkce (n = 19)		
• celkový bilirubin	8,4	2,0–17,0 μmol/l
• alaninaminotransferáza	0,77	0,1–0,78 μkat/l
• aspartátaminotransferáza	0,58	0,1–0,72 μkat/l
• gama-glutamyltransferáza	5,16	0,14–0,68 μkat/l
• alkalická fosfatáza	4,34	0,66–2,20 μkat/l
renální funkce (n = 19)		
• kalium	4,2	3,8–5,0 mmol/l
• kreatinin	40	44–104 μmol/l
nádorové markery (n = 19)		
• CEA	80,76	0–5 μg/l
• CA19–9	5805,7	0–37 kIU/l

dorových ložisek o ≥ 20 % nebo výskyt nového ložiska). U 3 pacientů nelze odpověď hodnotit, protože ještě nebylo provedeno první kontrolní CT vyšetření (standardně prováděno po 3 měsících terapie). Kontroly onemocnění tedy bylo dosaženo u 56,3 % hodnotitelných pacientů.

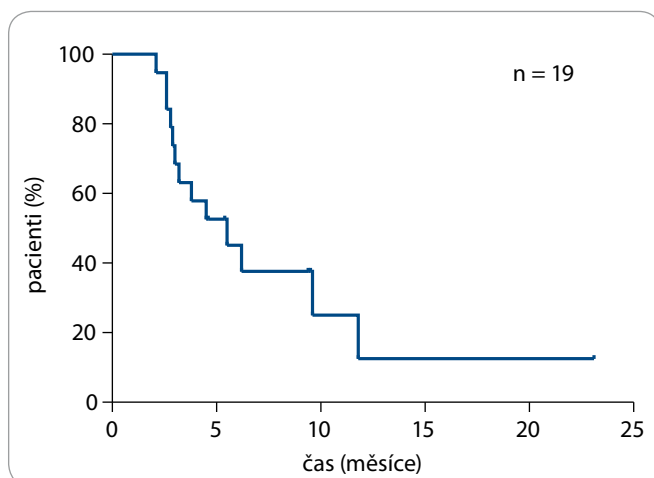
V současné době je 7 pacientů stále na léčbě gemcitabin + nab-paklitaxel. Medián OS dosáhl 10,1 měsíce (graf 2).

U pacientů byly zaznamenány očekávané nežádoucí účinky (NÚ) (tab. 4). Nejčastějším NÚ stupně 3 a více byla neutropenie (26,3 % pacientů). Dal-

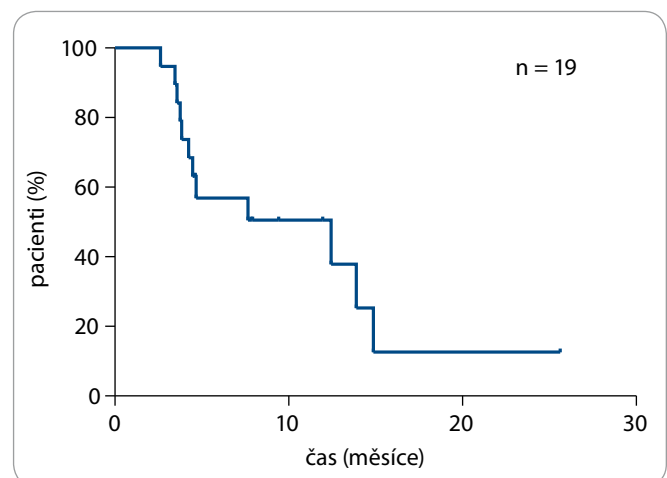
šími NÚ stupně 3 a více byla neuropatie (15,8 %), anémie (10,5 %) a průjem (5,3 %).

Diskuze

Užití režimu gemcitabin + nab-paklitaxel v paliativní terapii lokálně pokro-



Graf 1. TTP u pacientů léčených režimem gemcitabin + nab-paklitaxel ve 2. linii (medián 5,5 měsíce).
TTP – čas do progresse onemocnění



Graf 2. OS pacientů léčených režimem gemcitabin + nab-paklitaxel ve 2. linii (medián 10,1 měsíce).
OS – celkové přežití

Tab. 4. Vybrané nežádoucí účinky.

	G3/4
nausea	0 (0,0 %)
zvracení	0 (0,0 %)
průjem	1 (5,3 %)
neuropatie	3 (15,8 %)
neutropenie	5 (26,3 %)
febrilní neutropenie	0 (0 %)
anémie	2 (10,5 %)
trombocytopenie	0 (0 %)

čilého nebo generalizovaného karcinomu pankreatu u pacientů v dobrém výkonnostním stavu vedlo ke statisticky významnému prodloužení TTP i OS pacientů v 1. linii léčby. Nejčastějšími NÚ stupně 3–4 provádějí podávání tohoto režimu byla neutropenie (38 %, z toho 3 % febrilních neutropenií), leukopenie (31 %), únava (17 %), periferní neuropatie (17 %), trombocytopenie (13 %), anémie (13 %) a průjem (6 %) [8]. Současné možnosti volby léčby v 1. linii jsou kombinace FOLFIRINOX, gemcitabin + nab-paclitaxel nebo monoterapie gemcitabinem (NCCN 2017, ESMO doporučení). Léčba vyšší linie je používána u vybraného spektra pacientů (PS, komorbidita, složení chemoterapie použité v 1. linii léčby, odpověď na léčbu 1. linie, spolupráce pacienta). Optimální léčba 2. linie není známa a kromě monoterapie gemcitabinem nebo fluoropyrimidinů je v současnosti léčbou volby nanoliposomální irinotekan (v ČR nedostupný) + 5-FU nebo kombinace s oxaliplatinou. Po selhání chemoterapie FOLFIRINOX je novou možností kombinovaná léčba gemcitabin + nab-paclitaxel, která je u správně vybraných nemocných novou možností [12]. Při současné personalizaci léčby 2. linie nelze očekávat klinickou studii ve 2. linii porovnávací gemcitabin s nebo bez nab-paclitaxelu obdobně jako v 1. linii.

V rámci této analýzy bylo sledováno 19 pacientů, kteří byli režimem gemcitabin + nab-paclitaxel léčeni na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze ve 2. linii paliativní terapie. U těchto pacientů bylo dosaženo mediánu TTP 5,5 měsíce. Kontroly onemocnění bylo dle RECIST kritérií dosaženo u 9 (56,3 %) z 16 hodnotitelných pacientů. Medián OS dosáhl 10,1 měsíce.

Srovnatelná randomizovaná data pro gemcitabin ve 2. linii nejsou k dispozici. Tři dostupné randomizované studie pro 2. linii terapie pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem pankreatu ukazují medián OS 4,8–6,1 měsíce. CONCO-01 a -003 srovnávají podání kombinace oxaliplatin + leukovorin + 5-fluorouracil (n = 23; n = 76) proti podpůrné terapii a kombinaci leukovorin + 5-fluorouracil po selhání gemcitabinu v monoterapii (medián OS 4,8 měsíce a 5,9 měsíce) [13,14]. Studie fáze III NAPOLI-1 srovnávala kombinaci nanoliposomálního irinotekanu + leukovorinu + 5-fluorouracilu vs. nanoliposomální irinotekan samotný vs. leukovorin + 5-fluorouracil samostatně s dosažením mediánu OS 6,1 vs. 4,9 vs. 4,2 měsíce (HR 0,67; 95% CI 0,49–0,92; p = 0,012) [15].

Přestože jsou výsledky limitovány malým počtem pacientů a krátkým časem sledování, potvrzují účinnost kombinace gemcitabin + nab-paclitaxel při zachování dobré kvality života pacientů. Z hlediska NÚ byly zaznamenány očekávané NÚ stupně 3–4 odpovídající datům z dostupné literatury (neuropatie 26,3 %, periferní neuropatie 15,8 % a anémie 10,5 %) a kombinace je klinicky použitelná při pečlivé monitoraci NÚ.

Závěr

U pacientů v dobrém výkonnostním stavu (0–1) s pokročilým nebo generalizovaným karcinomem pankreatu může zařazení režimu gemcitabin + nab-paclitaxel po selhání 1. linie chemoterapie vést k významnému prodloužení TTP

i OS při zachování dobré kvality života nemocných.

Literatura

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1): 5–29. doi: 10.3322/caac.21254.
2. Svod.cz. [online]. Dostupné na: www.svod.cz.
3. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1605–1617. doi: 10.1056/NEJMra0901557.
4. Carrato A, Falcone A, Ducreux M et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46(3): 201–211. doi: 10.1007/s12029-015-9724-1.
5. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7(6): 593–600.
6. Burris IHA, 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(6): 2403–2413. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403.
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817–1825. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
8. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369(18): 1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
9. Vočka M, Petruželka L. Zařazení režimu FOLFIRINOX do algoritmu léčby metastazujícího karcinomu slinivky břišní – první zkušenosti. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(5): 436–440. doi: 10.14735/amgh2014436.
10. Vočka M, Petruželka L. Modifikovaný FOLFIRINOX v léčbě karcinomu pankreatu – účinnost a toxicita. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(5): 413–417. doi: 10.14735/amgh2016413.
11. Smyth EN, Bapat B, Ball DE et al. Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Treatment Patterns, Health Care Resource Use, and Outcomes in France and the United Kingdom Between 2009 and 2012: A Retrospective Study. *Clin Ther* 2015; 37(6): 1301–1316. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.016.
12. Bertocchi P, Abeni C, Meriggi F et al. Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel as Second-Line and Beyond Treatment for Metastatic Pancreatic Cancer: a Single Institution Retrospective Analysis. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10(2): 142–145.
13. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011; 47(11): 1676–1681. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.011.
14. Oettle H, Riess H, Stieler JM et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(23): 2423–2429. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6995.
15. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10018): 545–557. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1.