

Erlotinib v léčbě pokročilého karcinomu pankreatu

Petr Karásek, Beatrix Bencsiková, Jiří Navrátil

Masarykův onkologický ústav Brno, Klinika komplexní onkologické péče, Brno

Karcinom pankreatu patří mezi nejzhoubnější nádory gastrointestinálního traktu. Snaha zlepšit léčebné výsledky přidáním dalších cytostatik do kombinace s gemcitabinem vedla ke zklamání. V cílené léčbě pouze tyrozinkinázový inhibitor EGFR erlotinib vykazuje protinádorovou aktivitu, která je klinicky významná u pacientů s rozvojem kožní vyrážky.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, erlotinib, cílená léčba.

Erlotinib in the treatment of advanced pancreatic cancer

Pancreatic cancer belongs to the most malignant gastrointestinal tumors. Efforts to improve survival outcomes with gemcitabine-based combination chemotherapy regimens have been largely disappointing. Among targeted therapies only the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib has shown activity, but clinically relevant in patients developing skin rash.

Key words: pancreatic cancer, erlotinib, targeted therapy.

Onkologie 2013; 7(2): 88–89

Úvod

Karcinom slinivky břišní je velmi zálným onemocněním, a to nejen z důvodu pozdních příznaků, ale také z důvodu vysoké rezistence na chemoterapeutickou léčbu. Méně než 10 % pacientů s pokročilým či metastatickým onemocněním se dožije jednoho roku od stanovení diagnózy. Lokálně pokročilé, nemetastatické onemocnění se vyskytuje u 15–20 % pacientů a medián přežití je 9–11 měsíců. Metastatické stadium v době diagnózy je u 60–70 % pacientů, kdy přežití dosahuje pouze 6–8 měsíce. Tyto výsledky vedou k názoru, že na lokálně pokročilé a na metastatické onemocnění je nutno pohlížet jako na prognosticky a pravděpodobně i biologicky odlišné subjekty, které vyžadují rozdílný léčebný algoritmus a tudíž by měly být zkoumány v samostatných klinických studiích (1, 7).

Paliativní chemoterapie v léčbě pokročilého karcinomu pankreatu

Intenzivní výzkum v minulých letech nepřinesl v léčbě této agresivní nemoci zásadních změn. Po éře paliativní léčby na podkladě 5-FU se stal standardem léčby v polovině 90. let gemcitabin, a to na základě studie fáze II, již se účastnilo 126 pacientů s lokálně pokročilým a metastatickým onemocněním. Srovnávána byla léčba gemcitabinem oproti léčbě 5-FU. Primárním měřítkem účinnosti léčby byl tzv. „klinický benefit“ či „klinicky výhodná odpověď“ (clinical benefit response) vyvinuté právě pro tuto studii, jež hodnotily míru bolesti, spotřebu analgetik, Karnofského výkonnostní stav (KPS) a hmotnost. Klinického benefitu dosáhl nemocný, u kterého se alespoň jeden z parametrů v průběhu léčby zlepšil, zlepšení trvalo

nejméně 4 týdny a ostatní symptomy nebyly zhoršeny. Výsledkem bylo 23,8 % odpovědí ve skupině s gemcitabinem a 4,8 % odpovědí ve skupině s 5-FU ($p = 0,0022$). Dalšími cíli studie byly četnost odpovědí, čas do progresu a celkové přežití. Statisticky významné zlepšení bylo zjištěno pouze v případě středního přežití ve skupině s gemcitabinem, a to s rozdílem přibližně 1 měsíce (5,65 vs. 4,41 měsíce u nemocných léčených 5-FU; $p = 0,0025$). Studie byla kritizována z důvodu řady metodologických omezení, nicméně gemcitabin byl schválen pro léčbu dospělých s lokálně pokročilým či metastatickým karcinomem slinivky břišní bez požadavku dalšího ověření dat formou dvojité zaslepené a randomizované studie fáze III. Další hledání vyšší účinnosti léčby vedlo ke zkoušení dalších látek přidávaných ke gemcitabinu, nicméně více než 10 nezávislých studií fáze III srovnávajících kombinace s monoterapií neprokázalo statisticky významné zlepšení účinnosti a navíc vedlo k vyšší toxicitě léčby (2, 3, 4).

Erlotinib v léčbě pokročilého karcinomu pankreatu – studie PA.3

Další kroky při hledání úspěchu vedly přirozeně k úvahám o použití biologické léčby, jejíž účinek je zprostředkovan ovlivněním specifických receptorů. Vysoká exprese EGFR (epidermal growth factor receptor) byla popsána u mnoha typů solidních nádorů včetně karcinomu slinivky břišní (40–65 % karcinomů pankreatu). Vysoké hladiny EGFR jsou také u tohoto onemocnění spojeny se špatnou prognózou a malou citlivostí na chemoterapii. Erlotinib, potentní inhibitor tyrozinkinázové aktivity EGFR, se stal součástí výzkumných aktivit v této oblasti. V roce

2006 byl erlotinib (Tarceva®) na podkladě výsledků studie fáze III (PA.3) v Evropě registrován pro léčbu nemocných s metastatickým karcinomem slinivky břišní. Multicentrická dvojité zaslepená studie PA.3 hodnotila u 569 nemocných s ne-resekovatelným lokálně pokročilým či metastatickým karcinomem slinivky břišní účinnost léčby po přidání erlotinibu ke gemcitabinu oproti léčbě gemcitabinem a placebem v první linii léčby. Účastnili se nemocní ve stavu výkonnosti PS 0–2 dle ECOG. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 a stratifikováni dle center, PS (0/1 vs. 2) a stadia nemoci (lokálně pokročilý vs. metastazující). V prvním (8týdenním cyklu) byl gemcitabin podáván v dávce 1 000 mg/m² první den 1.–7. týdne a další cykly (4týdenní) první den 1.–3. týdne. Erlotinib 100 mg tbl. denně nebo placebo byly podávány kontinuálně ode dne 1. až do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Většina nemocných trpěla metastatickým karcinomem pankreatu ($n = 397$) a v této skupině byl nalezen HR 0,80 (CI: 0,66 – 0,98; $p = 0,029$), což znamená 25 % zlepšení celkového přežití v rameni erlotinib + 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. Kombinací gemcitabinu s erlotinibem bylo dosaženo rovněž prodloužení mediánu doby přežití bez progresu onemocnění 3,81 vs. 3,55 měsíce v celé populaci (HR 0,76; CI 0,64 – 0,92; $p = 0,006$) a 3,58 vs. 3,22 měsíce u nemocných s metastazujícím onemocněním (HR 0,82; CI: 0,66 – 1,01; $p = 0,057$). Dalším sle-

dovaným parametrem byla četnost odpovědi dle RECIST, u nemocných léčených erlotinibem oproti placebu 59,0% vs. 49,4%, $p = 0,036$ (všichni pacienti) a 56,0% vs. 43,8%, $p = 0,023$ (nemocní s metastazujícím karcinomem). Četnost stabilizovaného onemocnění (CR+SD) nemoci byla v 59 vs. 49%, $p = 0,036$ v rameni s Tarcevou oproti placebu (celá populace) a 56% vs. 43,8%, $p = 0,023$ (skupina nemocných s metastatickým onemocněním). Tyto rozdíly v léčebné odpovědi nebyly statisticky signifikantní (5).

Erlotinibem indukovaná kožní toxicita

Důležitým ukazatelem při léčbě erlotinibem je rozvoj kožní toxicity. K jejímu rozvoji dochází většinou během prvních 4 až 8 týdnů terapie. Ve studii PA.3 se u 36% pacientů vyvinula toxicita stupně ≥ 2 . Tito pacienti měli medián přežití o 5 měsíců delší než pacienti bez kožní toxicity (10,5 měsíce vs. 5,3 měsíce, $p < 0,001$) (5). Rovněž četnost 1letého přežití byla téměř 3krát větší u pacientů s kožní toxicitou stupně ≥ 2 (43% vs. 16%, $p < 0,001$). Ve studii PA.3 měli častější kožní vyrážku pacienti v dobrém performace statusu a mladší než 65 let.

Ve španělské studii fáze II ($n = 156$) žili výrazně déle pacienti s kožní toxicitou stupně 1 než pacienti bez kožní toxicity (6,8 měsíce vs. 3,8 měsíce, $p < 0,001$). Také tato studie ukazuje, že kožní toxicita stupně ≥ 2 je spojena s delším přežitím ve srovnání s kožní toxicitou stupně < 2 (10,2 měsíce vs. 5,0 měsíce, $p < 0,001$) (6).

Vzhledem k tomu, že hodnocení kožní toxicity je do jisté míry subjektivní a může být závislé i na lokální či systémové léčbě kožního postižení, další autoři srovnávali jakoukoliv kožní toxicitu stupně 1–4 s žádnou kožní toxicitou (7).

V AIO studii pacienti s kožní toxicitou měli výrazně lepší léčebné výsledky než bez ní (8,7 měsíce vs. 3,7 měsíce, HR 0,54, $p < 0,001$) (8). Rovněž ve studii AVITA bylo u pacientů s erlotinibem indukovanou kožní toxicitou stupně ≥ 2 celkové přežití 8,3 měsíce oproti 4,3 měsíce u pacientů bez kožní toxicity (9).

Kožní toxicita je evidentně nejprůkaznější ukazatel pravděpodobnosti prodloužení přežití u pacientů léčených erlotinibem. Avšak v současné době nejsou dostačující data k rozlišení prognostického a prediktivního potenciálu tohoto parametru (7).

Dostupné údaje také ukazují, že doba přežití u pacientů bez kožní vyrážky (4–5 měsíců) je kratší, než je předpokládaná doba přežití u pacientů léčených gemcitabinem v monoterapii (7, 10).

Tato pozorování ústí do různých závěrů; za prvé, pacienti bez kožní vyrážky představu-

jí podskupinu pacientů s nejhorší prognózou; za druhé, nemůže být vyloučena negativní interakce mezi gemcitabinem a erlotinibem; za třetí, vzhledem ke krátkému přežití u podskupiny pacientů s velmi špatnou prognózou se vzhledem k agresivitě choroby nemůže projevít benefit této léčby (7, 10).

V této souvislosti prokazuje zajímavá práce z poslední doby vliv exprese fosforylovaného ERK (extracellular-regulated kinase) v nádorové tkáni na dobu přežití u pacientů s pokročilým karcinomem pankreatu léčených erlotinibem. Pacienti s vysokou expresí měli kratší přežití oproti pacientům s nízkou expresí (5,7 vs. 6,2 měsíce). Fosforylovaný ERK by tak mohl sloužit jako biomarker u pacientů léčených erlotinibem (11).

Výsledky z klinického registru Tarceva v České republice

Klinický registr Tarceva pro karcinom pankreatu je společný projekt České onkologické společnosti a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno. Do tohoto registru jsou zaznamenávány údaje pacientů s pokročilým karcinomem pankreatu, léčených s erlotinibem v onkologických centrech v ČR. Pacienti byli léčeni gemcitabinem 1 000 mg/m² v infuzi na 30 minut den 1., 8., 15. v 4týdenním cyklu v kombinaci s erlotinibem 100 mg p.o. denně do progresu nebo neakceptovatelné toxicity.

Od roku 2007 do konce roku 2011 bylo do registru zařazeno 61 pacientů, z toho do analýzy mohlo být zařazeno 58 pacientů s úplným záznamem. Medián celkového přežití (OS) byl 11,3 měsíce, 6měsíční přežití bylo dosaženo u 81,5% pacientů. Přežití bez známek progresu (PFS) bylo 5,3 měsíce (12).

Tyto léčebné výsledky v našem souboru jsou lepší oproti výsledkům v klinické studii PA.3, což lze vysvětlit pečlivým výběrem pacientů vhodných k této léčbě v onkologických centrech.

Závěr

Karcinom pankreatu je ve značné míře chemorezistentní onemocnění. Dle výsledků studie PA.3 přidání erlotinibu ke gemcitabinu přináší statisticky signifikantní prodloužení celkového přežití u pacientů s metastatickým stadiem karcinomu pankreatu. Toto prodloužení přežití je zvláště významné u pacientů s rozvojem kožní toxicity. Ke stanovení optimální léčby do budoucna může přispět hledání vhodných biomarkerů, jako se např. ukazuje význam exprese fosforylovaného ERK ve vztahu k přežití u pacientů s pokročilým karcinomem pankreatu léčených erlotinibem.

Literatura

1. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605–1617.
2. Burris HA III, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as a first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomised trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403–2413.
3. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 82.
4. Berlin JD, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: ECOG trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270–3275.
5. Moore M, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the NCI of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960–1966.
6. Manzano J, Rivera F, Galan M, Valladares M, Pericay C, Mendez MJ, et al. A phase II, open label study to evaluate the relationship between skin rash and survival in patients with unresectable and/or metastatic pancreatic cancer treated with erlotinib combined with gemcitabine. *J Clin Oncol* 2010; 28(15s): abstract 4094.
7. Heinemann V, Haas M, Boeck S. Systemic treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38(7): 843–853.
8. Boeck SH, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. Gemcitabine plus erlotinib (GE) followed by capecitabine (C) versus capecitabine plus erlotinib (CE) followed by gemcitabine (G) in advanced pancreatic cancer (APC): A randomized, cross-over phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 2010; 28(18s) LBA4011.
9. Verslype C, Verwonne W, Bannoun J, Humblet Y, Coesaert J, van Cutsem E. Rash as a marker for the efficacy of gemcitabine plus erlotinib-based therapy in pancreatic cancer: Results from the AVITA Study. *J Clin Oncol* 2009; 27(15s): abstract 4532.
10. Boeck SH, Heinemann V. Anti-epidermal growth factor receptor treatment strategies in advanced pancreatic cancer: success or failure? *J Clin Oncol* 2011; 29: e70–71; author reply e72–73.
11. Boeck SH, Ormanns S, Laubender RP, Jung A, Siveke JT, Haas M, Neumann J, Vehling-Kaiser U, Winkelmann C, Fischer L, Clemens MR, Gauler TC, Marten A, Klein S, Kojouharoff G, Geissler M, Greten TF, Kirchner T, Heinemann V. Phosphorylated ERK (pERK) as biomarker in patients with advanced pancreatic cancer treated with erlotinib within a randomized phase III trial (AIO-PK0104). *J Clin Oncol* 2013, Gastrointestinal Cancers Symposium, Vol 31, No 4_suppl (February 1 Supplement), 2013: 189.
12. Karásek P, Vyzula R, Melichar B, Petruželka L, Petera J, Fínek J, Bartoš J, Kubecová M, Abrahámová J, Janovský V, Bortlíček Z. Erlotinib (Tarceva®) v léčbě pokročilého karcinomu pankreatu – výsledky z klinického registru Tarceva Pankreas v České republice. XXXVI. Brněnské onkologické dny, 19.–21. 4. 2012. Číslo abstraktu: 088.

Článek přijat redakcí: 1. 3. 2013
Článek přijat k publikaci: 27. 3. 2013

MUDr. Petr Karásek

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
karasek@mou.cz