

Erlotinib v léčbě metastatického karcinomu slinivky břišní – naše zkušenosti

Martin Šafanda^{1,2}, Martin Oliverius², Kristina Trsková¹

¹Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

Rakovina slinivky břišní patří mezi zhoubné nádory s nejhorším přežitím. Typický medián celkového přežití (OS) u resekovaného onemocnění je 12–22 měsíců, u lokálně pokročilého 9–14 měsíců a u metastatického onemocnění do 8 měsíců. Od roku 1997, kdy se gemcitabin stal standardem terapie u metastatického onemocnění, byla učiněna pouze nepatrná zlepšení. Velmi slibné byly kombinace gemcitabinu s cílenou terapií. Bohužel cílení jak na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR), tak i na epidermální růstový faktor receptor I (EGFR/HER1) pomocí monoklonálních protilátek nepřineslo výsledky. Erlotinib (Tarceva®) je perorální selektivní inhibitor receptorové kinázy EGFR/HER1, který jako první prokázal zlepšení celkového přežití u pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu. Naše vlastní zkušenosti s léčbou potvrdily velmi dobrou snášenlivost, bezpečnost podání a efektivitu.

Klíčová slova: karcinom slinivky břišní, gemcitabin, erlotinib.

Erlotinib in the treatment of metastatic pancreatic carcinoma – a single-center experience

Pancreatic carcinoma has the poorest overall survival (OS) rate of any major cancer. The typical median OS for resectable disease is 12–22 months; for locally advanced 9–14 months; and for metastatic up to 8 months. Since 1997, when gemcitabin became the standard treatment in metastatic settings, only insignificant progress has been seen. The combination of gemcitabin with targeted therapy, a new modality in cancer treatment, has shown great potential. But the targeting of vascular endothelial growth factor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor I (EGFR/HER1) with monoclonal antibodies has been a failure. Erlotinib (Tarceva®) is an orally active, potent, selective inhibitor of the EGFR/HER1 tyrosine kinase, which has been the first to show a survival benefit for patients with metastatic pancreatic carcinoma. Our single-center experience has confirmed its tolerability, safety, and efficacy.

Key words: pancreatic cancer, gemcitabin, erlotinib.

Onkologie 2010; 4(1): 51–52

Úvod

Adenokarcinomy slinivky břišní patří mezi nádory s nejhorší prognózou. Každoročně je hlášeno přibližně 1 800 nových případů. Letalita se blíží 95 %. Nedostatek klinických příznaků v časných stádiích má za následek záchyt naprosté většiny nemocných v pozdních klinických stádiích III a především IV. Léčba těchto nádorů je v podstatě zklamáním. Chirurgická léčba zůstává stále jedinou modalitou, která vede k trvalému vyléčení nemocných. 5leté přežití po radikální operaci je však popisováno pouze u 25 % nemocných (1–4). Gemcitabin je v současnosti standardem léčby pokročilého a metastazujícího onemocnění (5). Lidský epidermální růstový faktor receptor I (EGFR/HER1) je ve zvýšené míře (overexprese) přítomen u 40–65 % pankreatických nádorů a je spojen s horší prognózou a rychlou progresí nádoru (5, 7). Inhibice této signální cesty způsobí pokles růstu, snížení metastatického potenciálu a zvýšení protinádorového účinku gemcitabinu (8–10). V naší práci hodnotíme své první vlastní zkušenosti s touto léčebnou modalitou.

Pacienti a metody

Nemocní s histologicky ověřeným lokálně pokročilým nebo generalizovaným adenokarcinomem slinivky břišní v klinicky uspokojivém výkonnostním stavu PS 0–1, byli léčeni erlotinibem 100 mg denně v kombinaci s gemcitabinem 1 000 mg/m² týdně 3x (týden pauza) do progresu nebo objevení se nežádoucích účinků. Použité statistické metody respektovaly cíl vyhodnocení: deskriptivní analýzu sledovaného souboru pacientů. Pro všechny spojitě parametry byly vy počteny základní deskriptivní statistiky (n, průměr, medián, minimum a maximum), pro kategoriální data byly stanoveny absolutní a relativní četnosti. Data doby do progresu onemocnění a celkového přežití byla hodnocena standardní metodou analýzy přežití, s využitím Kaplan-Meierovy metody. Pro srovnání přežití mezi skupinami pacientů byl použit logrank test.

Výsledky

Charakteristika souboru

Retrospektivně hodnocený soubor zahrnuje 11 pacientů léčených od listopadu 2007. Střední

doba sledování pacientů (medián follow-up od data primární diagnózy do úmrtí nebo posledního kontaktu s pacientem) byla 12,3 měsíce (min/max: 4/25).

Průměrný věk pacientů v době zahájení léčby byl 55,7 let (min/max: 42/68), 5 (45,5 %) pacientů byly ženy. V čase primární diagnózy bylo 10 (90,9 %) pacientů klinického stadia IV, 1 (9,1 %) stadia III. Performance status před zahájením léčby byl u 7 (63,6 %) pacientů PS = 1 a u 4 (36,4 %) PS = 0. Před zahájením léčby s kombinací gemcitabin + erlotinib předcházela diagnostická operace u 6 (54,5 %) pacientů. Žádný z nemocných neměl chemoterapii ani radioterapii. Ze symptomů se vyskytoval obstrukční ikterus u 5 (45,45 %) pacientů, abdominální bolest u 9 (81,8 %) pacientů, váhový úbytek (více jak 10 % za poslední 3 měsíce) u 8 (72,7 %) pacientů. U 9 (81,8 %) pacientů byla provedena histologická verifikace karcinomu slinivky břišní, u 2 (18,2 %) pouze cytologická. Onemocnění bylo lokalizováno v hlavě pankreatu u 7 (63,6 %) případů, v těle nebo ocase u 4 (36,4 %) pacientů. Diabetes mellitus jako první příznak karcinomu pankreatu byl přítomen u 4 (36,4 %) pacientů.

Tabulka 1. Základní charakteristika souboru pacientů

Počet pacientů	11
Medián follow-up	12,3 měsíce
Věk	
Průměr	55,7
Min/max	42/68
Pohlaví	
Ženy	5 (45,5 %)
Muži	6 (54,5 %)
Stadium (v době prim. diagnózy)	
III	1 (9,1 %)
IV	10 (80,9 %)
PS	
0	4 (36,4 %)
1	7 (63,6 %)

Tabulka 2. Léčebná odpověď

Počet pacientů	11 (100 %)
Léčebná odpověď	
CR	1 (9,1 %)
PR	2 (18,2 %)
SD (≥ 4týdny)	3 (27,3 %)
PD	4 (36,4 %)
Neurčeno	1 (9,1 %)
ODCR(CR+PR+SD)	6 (54,5 %)

Tabulka 3. Nežádoucí účinky

Počet pacientů	11 (100 %)
Rash	5 (45,5 %)
Průjem	4 (36,4 %)
Nauzea	3 (27,3 %)
Trombocytopenie	1 (9,1 %)
Neutropenie	1 (9,1 %)

Hodnocení účinnosti léčby

Medián doby zahájení léčby od data primární diagnózy byl 25 dnů, střední délka trvání léčby erlotinibem byla 3,2 měsíce.

Nejllepší dosažená odpověď po léčbě byla celková remise (CR) u 1 (9,1 %) pacienta, kdy následovala radikální operace. U 2 (18,2 %) pacientů bylo dosaženo parciální remise (PR) a stabilizace nemoci (SD) ≥ 4 týdny bylo dosaženo u 3 (27,3 %) pacientů. Progrese nemoci jako nejllepší dosažená odpověď byla stanovena u 4 (36,4 %)

pacientů. U jednoho pacienta nebylo možno léčebnou odpověď stanovit pro náhlé úmrtí na plicní embolii. Celková kontrola nemoci ODCR (tedy CR+PR+SD) byla dosažena u celkem 6 (54,5 %) pacientů. Medián doby do progrese onemocnění od data zahájení léčby byl 7,8 měsíců a medián celkového přežití od data zahájení léčby byl 10,9 měsíců.

V době posledního hodnocení, v lednu 2010, již zemřelo 7 pacientů, 3 pacienti žijí se známkami nemoci (u 2 probíhá další léčba). Jedna nemocná, která podstoupila radikální operaci, žije bez známek onemocnění.

Dále byly zjištěny rozdíly v celkovém přežití i době do progrese mezi skupinami pacientů podle výskytu rash, kdy výskyt rash znamenal lepší prognózu.

Hodnocení bezpečnosti léčby

Nežádoucí účinek v příčinné souvislosti s léčbou se vyskytl celkem u 6 (54,2 %) pacientů. Převládal rash u 5 (45,45 %) pacientů, průjem u 4 (36,4 %) pacientů, nauzea u 3 (27,3 %), trombocytopenie u 1 (9,1 %) a neutropenie u 1 (9,1 %). V případě rash převládal nejvyšší stupeň 1 (3 pacienti), stupeň 2 (1 pacient) a stupeň 3 (1 pacient). Ze čtyř případů průjmu se jednalo o nejvýše stupeň 1. Nauzea byla ve 3 případech stupně 1. Trombocytopenie byla stupně 3, jedna zjištěná neutropenie stupně 4. U jednoho pacienta bylo nutné léčbu předčasně ukončit při kombinaci nežádoucích účinků rash grade 3, trombocytopenie grade 3 a neutropenie grade 4.

Závěr

Na našem souboru nemocných jsme si ověřili bezpečnost podání erlotinibu i jeho efektivitě. Medián doby do progrese onemocnění od data zahájení léčby byl v našem souboru 7,8 měsíců a medián celkového přežití od data zahájení léčby byl 10,9 měsíců. Profil nežádoucích účinků se shodoval s již dříve definovanými. Míra nežádoucích účinků, především rash a průjem, se příznivě projevila v době do progrese a v cel-

kovém přežití nemocných. Kvalita života nebyla léčbou nijak ovlivněna. I přes mírný pokrok v léčbě, demonstrovány i touto prací, patří i nadále generalizovaný karcinom slinivky břišní mezi nejobávanější zhoubné nádory.

Literatura

1. 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.

2. 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: 324–329.

3. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Ann Surg 2006; 244: 10–15.

4. 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.

5. Burris HA III, 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.

6. Fja'llskog MLH, Lejonklou MH, O'berg KE, et al. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. Clin Cancer Res 2003; 9: 1469–1473.

7. Tobita K, Kijima H, Dowaki S, et al. Epidermal growth factor receptor expression in human pancreatic cancer: Significance for liver metastasis. Int J Mol Med 2003; 11: 305–309.

8. Xiong HQ. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2004; 54(suppl 1): S69–S77.

9. Ueda S, Ogata S, Tsuda H, et al. The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: Poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreas 2004; 29: E1–E8.

10. 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.

MUDr. Martin Šafanda
Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce,
Klinika transplantační chirurgie IKEM
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
martin.safanda@homolka.cz