

12

 MOPE 2021

Мултидисциплинарни Онкологични Разговори и Екстракти

Начална и последваща системна терапия при метастатичен ПДАК

д-р Радослав Мангалджиев
СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов – София

Епидемиология

Авансираният или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) е четвъртата водеща причина за смърт, свързана с рак в световен мащаб¹

- Честотата на това заболяване варира от 1 до 10 случая на 100 000 души, като е по-висока в развитите страни и това е свързано с т.нар. „западен начин на живот“²
- По-често се среща при мъже, отколкото при жени и средната възраст на диагнозата е 71 години.
- Като цяло 5-годишната преживяемост е 3-5% , при средна преживяемост от 6 месеца³
- 90% от случаите диагностицират в напреднал стадий.

Увод

- Както е известно ракът на панкреаса има лоша прогноза и малко възможности при избор на терапия.
- За адекватно клинично поведение се разчита изключително на мултидисциплинарния подход.
- В настоящия обзор ще бъдат разгледани съвремените възможности и последователности за лечение на ПДАК.
- Съществуват голям брой рандомизирани клинични проучвания, включващи химиотерапия за лечение на авансирал или метастатичен ПДАК.

Първа линия химиотерапия

Мета-анализ ¹ изследва различни терапевтични подходи.

Сравнени са , както следва:

1. Химиотерапия срещу най-добри поддържащи грижи;
2. Fluorouracil (FU) срещу FU комбинирана химиотерапия; FU спрямо Gemcitabine;
3. MXT с Gemcitabine срещу комбинирана химиотерапия с Gemcitabine.

- ✓ Основната цел е била оценка на обща преживяемост /ОП/
- ✓ Идентифицирани са били **сто и тринадесет /113/ рандомизирани контролирани проучвания**, от които **петдесет и едно /51/ проучвания**, включващи **9 970 пациенти**, отговарящи на критериите за включване

Първа линия химиотерапия

- Химиотерапията подобрява преживяемост в сравнение с най- добри поддържащи грижи.¹
- Рискът от смърт е намален с **36%** при пациенти, получили химиотерапия (съотношение на риск [**HR**] = **0,64**; 95% CI, 0,42 до 0,98).
- Комбинираната химиотерапия, базирана на FU, **не води до по-добра обща преживяемост/ОП/** в сравнение само с FU (5 проучвания, 700 пациенти , **HR = 0,94**; 95% CI, 0,82 до 1,08).
- Няма достатъчно доказателства за разлика в преживяемост между ХТ с Gemcitabine и FU, порди широкият конфиденциален интервал/ CI/ , което не дава възможност за ясни изводи (**HR = 0,75**; 95% CI, 0,42 до 1,31).

Първа линия химиотерапия

- Комбинирана химиотерапия с Gemcitabine в сравнение с монотерапия с Gemcitabine повишава преживяемост (19 проучвания, 4697 пациенти – **HR = 0,91**; 95% CI, 0,85 до 0,97)¹
- Анализ на подгрупи за ОП
 - Оксалиплатин базираните режими (3 проучвания, 1077 пац. **HR 0,85**; 95% CI, 0,74 до 0,96) и
 - Capecitabine + Gemcitabine (3 проучвания, 935 пац. **HR 0,83**; 95% CI, 0,72 до 0,96) по- добри резултати от монотерапия с Gemcitabine
 - за разлика от Irinotecan (две проучвания, 486 пациенти; **HR 1,01**; 95% CI, 0,84 до 1,22) и FU-базирани комбинации (три проучвания, 879 пациенти; **HR 0,98** ; 95% CI, 0,86 до 1,11).

Първа линия химиотерапия

Има само едно рандомизирано контролирано проучване, което директно сравнява различни комбинации на Gemcitabine¹.

Установено е, че три режима :

- **Capecitabine и Gemcitabine**
срещу
- **Gemcitabine и Oxaliplatin**
срещу
- **Capecitabine и Oxaliplatin**

са сравними по отношение на общата преживяемост, ефикасност и данни за поносимост.

Първа линия химиотерапия

- В друг систематичен преглед и мета-анализ са включени двадесет и седем рандомизирани проучвания с общо 7343 пациенти¹
- Мета-анализът показва , че комбинираната терапия на базата на Gemcitabine:
 - ❖ значително подобрява **общата преживяемост (OS) (HR: 0,89; 95% доверителен интервал (CI): 0,85-0,94; P <0,0001)**, преживяемост без прогресия (PFS) (**HR: 0,80; 95% CI: 0,73-0,88; P <0,0001**)
 - ❖ обща степен на отговор (ORR) (**RR: 1,83; 95% CI: 1,62-2,07; P <0,0001**) в сравнение с монотерапия с Gemcitabine.

Първа линия химиотерапия

- Анализът на подгрупите предполага, че противотуморната активност се различава между комбинираните схеми на базата на Gemcitabine¹:
- ❖ дублетни схеми на **Gemcitabine** плюс **Таксан** и **Gemcitabine** плюс **Флуоропиримидин**, по-специално **перорален флуоропиримидин**, водят до значителна полза в OS за пациентите
- ❖ Комбинираната терапия води до по голяма токсичност степен 3/4, включително неутропения, тромбоцитопения, повръщане, диария и умора.

Първа линия химиотерапия

Комбинирани химиотерапевтични режими, които имат най - добра ефикасност и приемлива токсичност при начално лечение на напреднал или метастатичен рак на панкреаса (ПДАК) Мета-анализ¹ с **20 проучвания и 12 химиотерапевтични режима**

- Gemcitabine, S-1 (Tegafur), Gemcitabine+Cisplatin,
- Gemcitabine+Capecitabine, Gemcitabine+S-1,
- Gemcitabine+5-FU (5-fluorouracil), Gemcitabine+Exatecan,
- Gemcitabine+Irinotecan,
- Gemcitabine+Nab-paclitaxel,
- FOLFIRINOX (Oxaliplatin+Irinotecan+Fluorouracil+Leucovorin),
- Gemcitabine+Oxaliplatin
- Gemcitabine+Pemetrexed

Първа линия химиотерапия

- FOLFIRINOX се счита за стандарт при начално лечение на напреднал или метастатичен панкреасен карцином ¹
- Не може да се прилага при всички пациенти поради тежката си токсичност.
- Допълнителни доказателства показват , че :
 - краткосрочната ефикасност на **Gemcitabine+Cisplatin** / ORR 11-26,4% , медианата на преживяемост 7,1-8,2 месеца / и **Gemcitabine+Capecitabine** са сравнително по-добри.

Втора линия химиотерапия

- Все още е налице дилемата какво да бъде поведението след прогресия на първа линия химиотерапия
- Проведен е систематичен преглед и мета-анализ¹ за безопасност и ефикасност на FOLFOX при метастатичен рак на панкреаса след предшестваща терапия на базата на Gemcitabin при корекция на ефективност:
 - в зависимост от статус на пациента (PS) ,
 - оценка на общата преживяемост (OS) и
 - сравнение на резултатите при комбинирана терапия с Нанолипозомален Irinotecan

Втора линия химиотерапия

Включени са 282 проучвания, 11 рандомизирани контролирани проучвания (N = 454) в мета-анализа¹.

- Установена **средна OS от 6.3 месеца** (95% заден интервал, 5.4–7.4).
- След корекция по изходен перформанс статус / PS/
 - FOLFOX има подобен лечебен ефект (**медиана на OS, диапазон 2,6–6,7 месеца**) като
 - 5-FU / Leucovorin плюс Нанолипозомален Irinotecan (**медиана на OS, 6,1 месеца**; 95% доверителен интервал 4,8–8,9).

Втора линия химиотерапия

- **Изходният PS** е силен прогностичен фактор при интерпретиране на ефикасност на 5-FU и Oxaliplatin базирана терапия след прогресия на първа линия Gemcitabin съдържаща ХТ .
- Когато се разглежда изходен PS, **FOLFOX** има подобен терапевтичен ефект както **5-FU и Нанолипозомален Irinotecan** и сравним профил на безопасност.
- Това предполага, че терапиите, базирани на 5-FU и Oxaliplatin, остават приемлива алтернативна възможност за лечение от втора линия за пациенти с рак на панкреаса и адекватен PS (напр. ECOG 0–1) след лечение с Gemcitabine

Втора линия химиотерапия

- Направен е систематичен преглед и мета-анализ¹ на проучвания, използващи **Gemcitabine базирана химиотерапия след FOLFIRINOX** , за оценка на ефикасност и токсичност при лечението на пациенти с напреднал аденокарцином на панкреаса.
- Първичните резултати са за степен на обективен отговор (ORR), степен на контрол на заболяването (DCR), токсичност от степен 3/4 и преживяемост без прогресия (PFS).

Втора линия химиотерапия

Идентифицирани са шестнадесет/16/ проучвания които отговарят на критериите за допустимост¹.

- Като цяло **ORR е 10,8%** , **DCR е 41,1%** и всяка **токсичност степен 3/4 е 28,6%**.
- При анализи на подгрупите , Gemcitabine плюс nab-Paclitaxel се свързва с по-добри **ORR** (14,4 срещу 8,4%; **p = 0,038**) и **DCR** (53,5 срещу 30,5%; **p <0,001**)
- в сравнение с монотерапия с Gemcitabine. Медианата на PFS варира от 1,9 до 6,4 месеца
- и е доминантна при комбинация Gemcitabine плюс nab-Paclitaxel.

(DCR) степен на контрол на заболяването

(ORR) степен на обективен отговор

Таргетна терапия

- Въпросът за ефективност на таргетна тераипя при локално авансирал и метастатичен аденокарцином на панкреаса е оценен в извършен систематичен преглед и мета-анализ¹ на различни литературни бази данни.
- Идентифицирани са двадесет и седем рандомизирани клинични проучвания с общо 8205 пациенти, които са включени в крайния анализ.
- При **23 от 27 проучвания има данни за ОС анализ** (8 с антиангиогенен агент; 4 с анти-EGFR агент; 3 с анти-IGFR1 агент и 2 със стратегия за имуномодулация; 6 единични проучвания,изследващи anti-PI3K, FTASE инхибитор, anti-MEK, anti-PI3K,, c-KIT инхибитор и инхибитор на апоптозата, съответно)

Таргетна терапия

- Намерена е полза върху **общата преживяемост/ OS/** в подгрупа на лечение с анти-EGFR агенти (**HR = 0,880**; 95% доверителен интервал (CI) 0,797–0,972; **p = 0,011**).
- В сборния анализ обаче **няма полза за общата преживяемост** (OS-сборна **HR = 0,957**; 95% CI 0,900–1,017; **p = 0,153**) или преживяемост без прогресия (PFS- сборна **HR = 0,908**; 95% CI 0,817–1,010; **p = 0,075**) за таргетни терапии в сравнение с конвенционалните лечения.
- Не се съобщава за предимство и в степента на отговор (**OR за RR = 1.210**; 95% CI 0.990–1.478; **p = 0.063**).

Таргетна терапия

Последни данни от фаза III рандомизирано клинично изпитване POLO при 154 пациенти с носителство на патогенни герминативни мутации в BRCA 1/2 и поддържащо лечение с olaparib

- статистически значимо удължаване на **ПБП с 3.6 месеца** (7.4 срещу 3.8 месеца; **HR 0.53**; 95%CI 0.35-0.82, **p = 0.004**) при липса на влошаване на качеството на живот.¹
- От междинен анализ **липсва полза** за удължаване на ОП – 18.9 срещу 18.1 месеца (**HR 0.91**; 95%CI 0.56-1.46, **p = 0.68**)¹,
- при средно проследяване от 31.3 месеца се отчита незначима промяна – 19.0 срещу 19.2 месеца (**HR 0.83**; 95%CI 0.56-1.22, **p = 0.3487**);
- тригодишната ОП е 33.9% срещу 17.8%

Таргетна терапия

При пациенти на olaparib е регистрирано:

- числово, но статистически недостоверно удължение на **ПБП2 / PFS2/** (16.9 срещу 9.3 месеца)¹
- време до прекъсване на лечение – **24.3%** срещу **3.3%** на 24-ти месец и **17.2%** срещу **3.3%** на 36-и месец¹
- честотата на странични явления от степен ≥ 3 е по-висока в рамото с olaparib (**49%** срещу **25%**)¹

Изводи

- ✓ Има значителна полза за преживяемост от **химиотерапията** в сравнение с **най-добрите поддържащи грижи** и **комбинираните режими с Gemcitabine** спрямо **само Gemcitabine**. Няма достатъчно доказателства за разлика в преживяемост между терапия с **Gemcitabine** и **FU**.
- ✓ Различни комбинации, базирани на Gemcitabine, показват различна антитуморна активност, а **дублетните схеми на Gemcitabine** в комбинация с таксан или флуоропиримидин, по-специално **орален флуоропиримидин**, осигуряват значителна полза за преживяемост при лечението от първа линия на авансирал или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК), но са свързани с повишена токсичност.

Изводи

- ✓ Комбинираната терапия с **GemCap** има добра активност и може да бъде по-добра стратегия за лечение в сравнение с Gemcitabine монотерапия при лечението на първа линия за пациенти с напреднал или метастатичен ПДАК.
- ✓ За пациенти в добро общо състояние, **FOLFIRINOX** или **Gemcitabin комбинирани режими** са предпочитани терапии на първа линия. Комбинацията **Gemcitabine+Capecitabine** може да се разглежда като стандартна първа линия за лечение на пациенти **неподходящи за FOLFIRINOX** , показваща забележителна тенденция за подобряване на общата преживяемост.

Изводи

- ✓ **Изходният PS е силен прогностичен фактор** при лечение със схеми на базата на 5-флуороурацил (5-FU) (напр. FOLFIRI, OFF или FOLFOX).
- ✓ Те **имат подобен терапевтичен ефект** както 5-FU + Нанолипозомален Irinotecan и сравним профил на безопасност.
- ✓ Остават приемлива алтернативна възможност за лечение от втора линия за пациенти с напреднал или метастатичен ПДАК и адекватен PS (напр. ECOG 0–1), които преди това са получавали лечение с Gemcitabin.

Изводи

- ✓ Химиотерапията, базирана на **Gemcitabine след FOLFIRINOX**, вероятно превъзхожда най-добрите поддържащи грижи при напреднал рак на панкреаса. Също така, **Gemcitabine плюс nab-Paclitaxel** изглежда по-активна от **монотерапия с Gemcitabine**.
- ✓ **Употребата на таргетни агенти не води до клинична полза с изключение** на пациенти с метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином и носителство на **герминативна мутация в BRCA 1/2** и липса на прогресия след първа линия системна платина-базирана терапия, при които може да се обсъжда **поддържащо лечение с Olaparib**.



БЛАГОДАРЯ

