

# Využití infuzního vitamínu C v onkologii v rámci nutriční farmakologie (klinická studie PACMAN)



**MUDr. Pavel Kostiuk, CS.**  
Edukafarm, Praha

*V poslední době si řada odborníků pokládá otázku, jak je možné, že více jak 30 let se diskutuje o využití vitamínu C v onkologii bez toho, že by byl jeho obrovitý potenciál v tomto oboru adekvátně využíván. Odpověď na tuto otázku je velmi jednoduchá, jelikož dnes je zřejmé, že integrační vývoj pozastavila neznalost farmakokinetiky a z toho plynoucí neschopnost alespoň rámcově popsat účinek závislý na dávce. Tento proces byl úspěšně nastartován v posledním desetiletí, a proto dnes máme k dispozici informace, které překonávají znalosti získané v osmdesátých či devadesátých letech. Využitím těchto informací na poli nutriční farmakologické intervence, která je ve formě parenterální výživy součástí základní onkologické léčby, může dojít k jejímu posílení, a proto i ke značnému navýšení šance na uzdravení či prodloužení života u onkologických pacientů.*

## Zvýšená potřeba vitamínu C

Podle doporučení ESPEN je potřeba vitamínu C u onkologického pacienta zvýšena. V této souvislosti je zřejmé, že dávky vitamínu C musejí být vysoké, jelikož u malignit je ve zvýšené míře přítomný oxidativní proces a chronický zánět, které vytvářejí příznivé podmínky pro vznik nádorového bujení a negativně ovlivňují prognózu přežití onkologických pacientů. Samozřejmě nelze předpokládat, že by bylo pravděpodobné, aby deficit vitamínu C saturovala u onkologických pacientů na fyziologickou či dokonce farmakologickou úroveň denní dávka 100 - 200 mg. Tato denní dávka je určena výhradně pro zdravého jedince k zajištění fyziologických funkcí, tj. biochemických reakcí (eliminací reakce v játrech/CYP-450, biosyntéza neurotransmiterů, kolagenu, karnitinu, žlučových kyselin, resorpce Fe z GIT ad.) a k udržení rovnováhy na úrovni oxidačně-redukčního potenciálu v extra- a intracelulárních prostorech.

## Cytotoxická hladina

Z výše uvedeného bylo odvozeno, že k normalizaci drasticky snížené hladiny askorbátu v krvi a k redukcí prozánětlivých cytokinů je nutné podání vitamínu C v gramových množstvích (Du, Yuan, 2003; Long, Maull 2003). Například pro dosažení protizánětlivých účinků vitamínu C je nutné vytvořit v krvi téměř 15x vyšší koncentraci, což je možné dokázat pouze při nitrožilním podání vitamínu C, jelikož při podání vitamínu C ústy - díky omezeným transportním možnostem ve střevě - lze dosáhnout v krevní plasmě koncentrace, které jsou schopny zajistit pouze již uvedené fyziologické účinky (Wang, Mackenzie 2000; McDonald, Thum-

ser, 2002). Z farmakologického pohledu je tedy nutné respektovat závislost účinku vitamínu C na jeho dávce fyziologické (0,0027 g/kg těl. hm.), imunomodulační (0,1 g/kg), protizánětlivé (0,2 - 0,6 g/kg) a tumor-selektivně cytotoxické (1,0 g/kg). Ve farmakologii se jedná o běžnou situaci. Například ASA má v denní dávce 75-100 mg účinky antitrombotické, v dávce 325 - 650 mg účinky antipyreticko-analgetické a v dávce 1000 mg antimigrenózní. Podle užití dávky vitamínu C lze očekávat fyziologické či farmakologické účinky.

S ohledem na vysoké i.v. podávané dávky vitamínu C se často ozývají kritické hlasy, že taková dávka má svoje rizika související s tvorbou oxalátů. Jak ukazují poslední studie, u onkologicky nemocných s normální funkcí ledvin (a bez urolitiázy) při výchozím vyšetření je parenterální aplikace vitamínu C ve vysokých dávkách bezpečná, v žádné ze studií neuvádějí autoři vznik oxalátové urolitiázy jako následku podávání vitamínu C těmto pacientům. Nadbytek vitamínu C se eliminuje močí, ovšem s ohledem na dnes již známou farmakokinetiku se například u onkologických pacientů jedná o minoritní množství, jelikož gramové dávky vitamínu C jsou zužitkovány v rámci oxidačně-redukčních a dalších dějů na úrovni tkání, přičemž například buňky imunitního (monocyty, lymfocyty) a nervového (neurony) systému akumulují extrémně vysoká množství vitamínu C. Z hlediska eliminace vitamínu C v organismu tedy nelze na úrovni ledvinné clearance uplatnit lineární závislost vztahující se pouze k biologickému poločasu vitamínu C v krvi. Právě z této linearitě vychází obavy spojené s urolitiázou, které leží pouze v rovině teoretické, nicméně (jak ukázaly studie) prakticky u pacientů s normální funkcí ledvin

a bez urolitiázy nehrozí.

Jak již bylo zmíněno výše, vitamín C, podaný parenterálně ve farmakologických dávkách, významně přispívá ke zvýšení antioxidační ochrany tkání. U pacientů s některými onkologickými chorobami přispívá svým protinádorovým účinkem (selektivně prooxidativním působením na nádorové buňky) ke zvýšení účinnosti chemoterapie a zlepšení kvality života nemocných. Jak ukázaly preklinické modely, působí vysoké dávky vitamínu C příznivě i při léčbě karcinomu pankreatu. V roce 2013 byly v časopise *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* publikovány výsledky klinické studie I. fáze PACMAN (Pharmacological Ascorbate with gemcitabine for the Control of Metastatic And Node-positive pancreatic cancer), v které byla hodnocena účinnost a bezpečnost vitamínu C v kombinaci s gemcitabinem v léčbě pacientů s metastázuujícím karcinomem pankreatu (Welsh et al., 2013).<sup>1</sup> O této studii přinášíme základní informace.

## Možnosti léčby karcinomu pankreatu

Incidence karcinomu pankreatu vzrůstá, přičemž mortalita na tento nádor je vyšší než 80 %.<sup>2</sup> Přestože je v USA na 4. místě mezi onkologickými příčinami smrti, pokroky v léčbě tohoto tumoru nejsou tak rychlé, jako je tomu u jiných maligních tumorů.<sup>3</sup> Zavedení léčby gemcitabinem dle Burris<sup>4</sup> znamenalo značný pokrok v léčbě. Kombinační režim FOLFIRINOX (leukovorin + 5-fluorouracil + irinotecan + oxaliplatin) přinesl zvýšení celkového přežití pacientů oproti monoterapii gemcitabinem, ale za cenu zvýšené toxicity léčby.<sup>5</sup> Proto je potřebné hledání

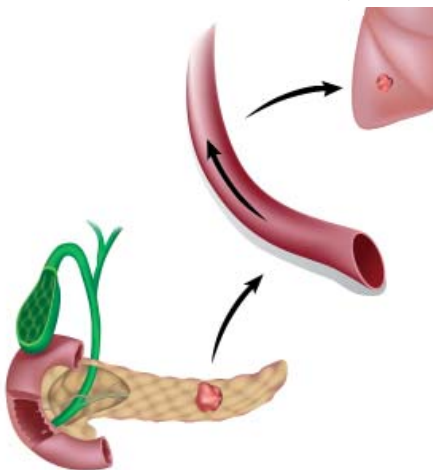
další terapeutických možností, které by byly pacienty lépe tolerovány. Jednu z takových možností by mohla představovat kombinace gemcitabinu s vysokodávkovaným vitamínem C, která byla testována ve studii I. fáze PACMAN.<sup>1</sup>

### Vitamin C – nová možnost v onkologické léčbě

Vitamin C (kyselina askorbová, askorbát) ve farmakologických koncentracích má schopnost v lidském organismu působit jako antioxidant i prooxidant. Jako antioxidant se uplatňuje v ochraně nenádorových buněk a tkání. K jeho prooxidativnímu působení v některých nádorových buňkách přispívají faktory, charakteristické právě pro nádorové buňky, například přítomnost tzv. katalytických kovů (například iontů dvojmocného železa) v jejich okolí.<sup>6</sup> Farmakologické plazmatické hladiny askorbátu (kterých je možno docílit intravenózní aplikací vysokých dávek vitamínu C) odpovídají řádově 100-1000násobku fyziologické hladiny. Při takto vysokých hladinách má askorbát schopnost v okolí nádorových buněk způsobit produkci peroxidu vodíku a přestup peroxidu do nitra těchto buněk. To je jeden z faktorů, kterým vzniká v těchto buňkách oxidativního stresu, jenž může tyto buňky poškodit a vést k jejich apoptóze. Askorbát ve farmakologických hladinách, dosažitelných u člověka intravenózním podáním, způsobuje tímto prooxidativním mechanismem selektivně zánik buněk karcinomu pankreatu.<sup>7-9</sup> Navíc preklinické modely ukázaly, že přidání vitamínu C ve farmakologické dávce ke gemcitabinu může přispět ke zlepšení výsledků léčby.<sup>10</sup>

### Cíle studie PACMAN

Perorálním podáním vitamínu C nelze docílit potřebné plazmatické hladiny; k do-



sažení farmakologických hladin askorbátu je zapotřebí parenterální aplikace. S přihlédnutím k této skutečnosti a na základě uvedených preklinických výsledků se rozhodli autoři provést klinickou studii fáze I, v které byla ověřena účinnost a bezpečnost přidání vysokodávkovaného intravenózně podaného vitamínu C ke gemcitabinu u pacientů s adenokarcinomem pankreatu. Při stanovení dávek vitamínu C bylo kritériem dosažení plazmatické hladiny minimálně 350 mg/dl.<sup>9</sup> Hlavními sledovanými parametry byl profil toxicity při intravenózním podání vitamínu C a vliv podané dávky na plazmatickou hladinu, dále účinnost a bezpečnost léčby při podávání vitamínu C dvakrát týdně. Byla hodnocena zátěž způsobená onemocněním, hmotnost, performance status, laboratorní parametry, doba do progresu onemocnění a doba celkového přežití.

### Pacienti

Do studie bylo zařazeno 9 pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kterým byl komě gemcitabinu aplikován intravenózně vitamin C v dávce 50-125 g. Dávkování bylo řízeno Simonovou akcelerovanou titrací tak, aby byla dosažena cílová postinfúzní plazmatická hladina askorbátu 350 mg/dl.

Zařazení pacienti měli neresekabilní, histologicky nebo cytologicky potvrzený metastazující nebo rekurentní adenokarcinom pankreatu s postižením regionálních lymfatických uzlin. Vzhledem k tomu, že podání vysokodávkovaného vitamínu C je kontraindikováno u pacientů s deficiencí glukózo-6-dehydrogenázy (G6DP) a pacientů s poruchou funkce ledvin, byli do studie zařazení pouze pacienti s normální (nesníženou) aktivitou G6DP a normálními hodnotami kreatininu v plasmě či clearance kreatininu. K dalším kritériím pro zařazení byl performance status pacientů (hodnocení fyzické aktivity), s hodnotami 0, 1 nebo 2 (dle škály ECOG), a předpokládaná délka dožití nemocných (life expectancy) minimálně 3 měsíce. Zároveň byli vyloučeni pacienti s komorbiditami jako je městnavé srdeční selhání, nestabilní angina pectoris nebo infarkt myokardu v průběhu 6 měsíců zařazování do studie.

### Metodika léčby

Gemcitabin byl podáván podle metody Burris et al.<sup>4</sup> intravenózní infúzí v dávce 1000 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu v 30minutové infúzi v cyklu: 3 po sobě následující týdny aplikace 1krát týdně, poté jednotýdenní pauza. Pokud

jde o vitamin C, pacientům byla aplikována testovací dávka 15 g v 250 ml 5 % vodném roztoku dextrózy infúzí trvající 30 minut. Pokud byla tato dávka tolerována, následovala v průběhu kalendářního týdne druhá stejně vysoká dávka. Poté byla 2krát týdně podávána zvyšující se dávka až do dosažení plazmatické hladiny askorbátu 350 mg/dl. Infúze s vitamínem C byly podávány ve čtyřtýdenním cyklu (tj. i v týdnu, kdy nebyl aplikován gemcitabin). Protože cílem studie bylo sledování tolerance podávání vysokých dávek vitamínu C, byla definována toxicita limitující dávku (dose-limiting toxicity, DLT), a to jako nehematologická toxicita související s podáním askorbátu; výskyt DLT by byl důvodem pro přerušení aplikace vitamínu C. Při absenci DLT bylo v aplikaci vitamínu C pokračováno; důvodem k případnému přerušení byla progresse onemocnění dle kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Krev pro stanovení laboratorních parametrů byla odebírána před podáním infúzí a po jejich ukončení. Mezi tyto parametry patřila například hladina F2-isoprostanů jako kritéria endogenního oxidativního stresu. F2-isoprostany jsou látky podobné prostaglandinům a vznikají *in vivo* peroxidací kyseliny arachidonové, iniciovanou volnými radikály. Pro stanovení intracelulárního oxidativního stresu byl měřen poměr koncentrace GSH/GSSG (redukováno a oxidované formy glutathionu) v erythrocytech. Vyšetření CT bylo prováděno na počátku studie a pak po ukončení každých dvou cyklů léčby.

### Výsledky

9 pacientů absolvovalo minimálně jedno-měsíční cyklus léčby. Šest z nich si v průběhu léčby udrželo stabilní performance status, nebo se u nich tento status zlepšil. Průměrně trvání léčby bylo 6 měsíců (177 dní, v rozmezí 69-556 dní). Podané dávky vitamínu C k dosažení cílové plazmatické hladiny askorbátu 350 mg/dl se pohybovaly mezi 50 a 125 g na jednu infúzi. U typického pacienta z této skupiny se po podání dávky 75 g vytvořily hladiny kolísající mezi 350 a 630 mg/dl, přičemž u všech pacientů i při největším poklesu hladin mezi infúzemi byla plazmatická hladina askorbátu významně vyšší než výchozí hladina před zahájením léčby.

Uvedená cílová hladina, dosažená ve studii během jedné hodiny po infúzi, má podle preklinických studií protinádorový účinek.<sup>9</sup> Doba do progresu odpovídala ve skupině v průměru 26 týdnů (SD=7), celkové přežití u pacientů, kteří dokončili nejméně dva cykly léčby, odpovídalo v průměru 13 měsícům (SD=2 měsíce).

## Literatura

1. Wels JL, Wagner BA, van't Erve TJ, et al. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:765–775.

2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10–29.

3. Winstead ER. *Pancreatic cancer report urges changes in clinical trials*. *NCI Cancer Bulletin* 2009.

4. Burris HA 3rd, 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 1997;15(6):2403–2413.

5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for

metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–1825.

6. Buettner GR, Jurkiewicz BA. Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid. *Radiat Res* 1996;145(5):532–541.

7. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver

hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(38):13604–13609.

8. Chen Q, Espey MG, Sun AY, et al. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively

generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(21):8749–8754.

9. Du J, Martin SM, Levine M, et al. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in

pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(2):509–520.

10. Espey MG, Chen P, Chalmers B, et al. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in

preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med* 2011;50(11):1610–1619.

11. Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 2008;19(11):1969–1974.

12. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS ONE* 2012;7(1):e29794.

Hmotnostní pokles pacientů za dobu léčby odpovídal v průměru 5,3 kg.

Pokud jde o bezpečnost a toxicitu vysokodávkovaného vitamínu C, nebyly zaznamenány žádné projevy toxicity limitující dávku (dose-limiting toxicity, DLT), ani žádné závažné nežádoucí účinky vitamínu C. Nežádoucí účinky se ve studii vyskytly jen vzácně, a byly srovnatelné s projevy doprovázejícími monoterapií gemcitabinem, zaznamenanými v publikovaných studiích.<sup>4</sup> Tyto nežádoucí účinky lze tedy připsat gemcitabinu, nikoli askorbátu. Možnou souvislost s podáním vitamínu C mohl mít jen výskyt konstitučních nezávažných projevů, jako nauzea (n=6), průjem (n=4). S askorbátem pravděpodobně souvisel pocit žízně a suchosti v ústech (n=4); tyto přechodné projevy vymizely během stejného dne po ukončení infuze.

Byla hodnocena i bezpečnost podávání askorbátu z hlediska možného ohrožení organismu oxidativním stresem. Stanovení F2-izoprostanů (biomarkerů oxidativního stresu) v krvi ukázalo, že jejich hladina po infuzích vitamínu C spíše klesá, což znamená, že podaný askorbát nezpůsobuje systémový oxidativní stres. Hodnocení glutathionového systému (GSH/GSSG), jehož úkolem v organismu je kompenzování systémového oxidativního stresu, ukázalo, že aplikace vysokých dávek askorbátu nevede k depleci redukované formy (GSH). Nesnížená hladina GSH svědčí o tom, že podání askorbátu ve farmakologické dávce (přes své prooxidativní působení na nádorové buňky) neohrožuje zdravé erytrocyty oxidativním stresem, a glutathionový systém v erytrocytech zůstává stabilní.

## Diskuze

Výsledky studie PACMAN autoři porovnali s jinými studiemi, které se zabývali rolí farmakologických hladin askorbátu v léčbě maligních onemocnění. Např. ve studii toxicity I. fáze Hoffer et al.<sup>11</sup> podávali pacientům s pokročilými maligními tumory a maligními hematologickými chorobami askorbát v dávce 0,4–15 g/kg

hmotnosti 3krát týdně, přičemž 5 pacientů dostávalo nejvyšší dávku. Všichni pacienti askorbát dobře tolerovali. Samotný askorbát k léčbě onemocnění nepostačoval, autoři předpokládají, že k efektivním výsledkům by mohlo vést jeho kombinování s cytotoxickými nebo jinými redox-aktivními molekulami.

Monti et al.<sup>12</sup> podávali ve své studii 14 pacientům s metastazujícím karcinomem pankreatu intravenózně vitamin C v kombinaci s gemcitabinem a erlotinibem. Dávku askorbátu zvyšovali až do cílové dávky 100 g třikrát týdně. Závažnější nežádoucí účinky, pokud se vyskytly, vznikly podle autorů ve spojitosti s onemocněním či chemoterapií, nikoli s askorbátem. Montio studie byla však příliš krátká (8 týdnů), aby mohla definitivně zhodnotit snášenlivost askorbátu. U osmi z devíti pacientů došlo ke zmenšení primárních tumorů.

Monti et al.<sup>12</sup> uvádějí, že u jejich pacientů odpovídal průměrná doba bez progresu 12,7 týdnům a celková doba přežití 6 měsícům. Ve studii PACMAN<sup>1</sup> byl vitamin C podáván až do okamžiku progresu (podle kritérií RECIST). Průměrná doba do progresu byla v této studii 26 týdnů a celková doba přežití 12 měsíců (n=9). Přestože žádná z dosavadních studií nebyla dostatečně velká, aby bylo možno činit závěry ohledně terapeutické účinnosti askorbátu, je třeba zdůraznit délku doby do progresu a dobu přežití ve studii PACMAN (kombinace askorbátu s gemcitabinem), např. oproti studii Burris et al.,<sup>4</sup> v které byla použita monoterapie gemcitabinem; doba do progresu byla v Burrisově studii 9 týdnů a celková doba přežití přibližně 6 měsíců, což jsou výrazně kratší časové úseky než při kombinaci gemcitabinu s askorbátem než ve studii PACMAN. Připomeňme znovu, že režim FOLFIRINOX zvyšoval v multicentrické studii<sup>5</sup> oproti monoterapii gemcitabinem také délku přežití, a to o 4,3 měsíců; komplikací ovšem byla signifikantně nižší kvalita života a závažné nežádoucí účinky, spojené s relativně vysokou toxicitou režimu FOLFIRINOX.

K ověření účinnosti a bezpeč-

nosti vysokodávkovaného vitamínu C v kombinaci s chemoterapií bude samozřejmě třeba dalších studií, ale je třeba již nyní zdůraznit, že ve studii PACMAN přidání intravenózního askorbátu ke gemcitabinu nebylo zdrojem žádných závažných nežádoucích účinků. Navíc infuze vysokodávkovaného vitamínu C vedly ke zvýšení plazmatické hladiny askorbátu i v období mezi infuzemi (oproti výchozí hladině před zahájením léčby). I tento dlouhodobý efekt intravenózního podávání vitamínu C je důležitým zjištěním, především vzhledem k prospěšnému působení askorbátu v organismu. Redukční potenciál intracelulárního pufovacího glutathionového systému si ve studii PACMAN v průběhu léčby zachoval stabilitu. Plazmatické hladiny F2-izoprostanů po infuzích vitamínu C klesaly, což naznačuje protektivní funkci askorbátu vůči normálním, nenádorovým tkáním. Právě tato ochranná funkce askorbátu by mohla vysvětlovat zjevný pokles nežádoucích účinků při kombinaci askorbát/gemcitabin oproti monoterapii gemcitabinem, navíc i nižší snížení hmotnosti a stabilnější skóre pro performance status během této léčby kombinací askorbát/gemcitabin.

**Na závěr lze shrnout, že intravenózní aplikace vitamínu C v dávce 50-125 g dvakrát týdně ve studii PACMAN vedla k plazmatickým hladinám askorbátu minimálně 350 mg/dl, aniž by toto zvýšení hladiny bylo doprovázeno jakýmkoli významnějšími nežádoucími účinky nebo zvýšením toxicity léčby. Léčba kombinací vysokodávkovaného intravenózního vitamínu C a gemcitabinu u pacientů s metastatickým či neresekabilním adenokarcinomem pankreatu byla bezpečná a dobře pacienty tolerovaná. Na tuto studii fáze I by měla navazovat studie fáze II, která by dále ověřovala protinádorovou účinnost této kombinace.**