

Cetuximab a irinotecan v léčbě chemorezistentního metastazujícího kolorektálního karcinomu

Ilona Kocáková, Ivo Kocák, Radim Němeček

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav

Odhaduje se, že u 50 % pacientů s kolorektálním karcinomem se objeví metastázy a pacienti zemřou na nádorové onemocnění. U kolorektálního karcinomu je často zvýšeně exprimován receptor pro epidermální růstový faktor, to je asociováno s vyšším klinickým stadiem, horším histologickým gradingem a horším přežitím. Cetuximab je chimerická monoklonální protilátka, která se váže na receptor pro epidermální růstový faktor a inhibuje buněčnou proliferaci, metastazování a angiogenezi. Cetuximab zvyšuje léčebnou odpověď v kombinaci s chemoterapií u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Zlepšená terapeutická účinnost zvyšuje počet jaterních resekcí po zmenšení iniciálně neresekabilních lézí. U předléčených pacientů může cetuximab obnovit citlivost na irinotecan, proto je registrován v kombinaci s irinotecanem pro léčbu pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR po selhání cytotoxické terapie zahrnující irinotecan.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, cetuximab, irinotecan.

Cetuximab and irinotecan in therapy of chemoresistant metastatic colorectal cancer

It is estimated that 50 % of colorectal cancer patients develop metastases and eventually die of the disease. Epidermal growth factor receptor is often overexpressed in colorectal cancer and is associated with increased tumor stage, worse histologic grade and lower survival rates. Cetuximab is a chimeric monoclonal antibody that binds to the epidermal growth factor receptor and thereby inhibits cell proliferation, metastasis and angiogenesis. Cetuximab improves tumor response when used in conjunction with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Improved treatment efficacy may help to increase the rate of hepatic resection after downsizing of initially unresectable lesions. In pretreated patients, cetuximab may restore the sensitivity to irinotecan and, therefore, has been registered in combination with irinotecan for the treatment of patients with EGFR-expressing metastatic colorectal cancer after failure of irinotecan-including cytotoxic therapy.

Key words: colorectal cancer, cetuximab, irinotecan.

Onkologie 2009; 3(5): 303–307

Úvod

Léčba kolorektálního karcinomu (CRC) se v posledních desetiletích radikálně změnila. 5- fluorouracil (5- FU) používaný v léčbě metastazujícího karcinomu již 5 dekad zaznamenal malé zlepšení přežití. Podávání dalších účinných systémových léčiv (oxaliplatin, irinotecan) v kombinaci s 5- FU a zavedení monoklonálních protilátek (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) do klinické praxe má za následek, že přežití je nyní oproti výchozímu čtyřnásobné!

Maximální přizpůsobení léčby zohledňující genetický profil pacienta a specifické charakteristiky jednotlivých nádorů (např. specifické receptory, poruchy signálních drah), tzv. „léčba na míru“, umožňuje dosahovat nejlepších terapeutických výsledků, ale také maximálně snížit počet či závažnost nežádoucích účinků a v neposlední řadě redukovat zbytečné finanční výdaje. Příkladem může být kombinace chemoterapie a cetuximabu- inhibitoru receptoru pro epidermální růstový faktor. Vznikají nová schémata, která nám umožňují efektivnější vedení terapie.

Cetuximab (Erbix) – monoklonální protilátka jako metoda cílené onkologické léčby – mechanismus účinku

Cílená léčba s použitím cetuximabu, chimerické, monoklonální protilátky třídy IgG1, je zaměřena proti extracelulární části receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Zvýšená exprese tohoto tyrozinkinázového receptoru označovaného též HER-1 (erbB-1) byla prokázána u většiny pacientů s metastatickým CRC (1–2). EGFR se skládá z extracelulární domény vázající ligand, transmembránového segmentu a intracelulární domény, se kterou je spojena tyrozinkinázová aktivita zodpovědná za přenos signálu. Vazbou ligandu (epidermální růstový faktor- EGF, transformující růstový faktor, amphiregulin, epiregulin, betacellulin a heparin-vázající EGF) na receptor dochází k tvorbě heterodimerických receptorových komplexů s následnou autofosforylací tyrozinkinázové domény (3–4) a cestou především dostředivé RAS-RAF-MEK-MAPKinázové dráhy a dráhy

PI3K-AKT-mTOR-S6K pak k ovlivnění transkripce v jádře (obrázek 1).

Klíčovou součástí této signalizační kaskády je GTP-vázající onkoprotein KRAS (resp. RAS), lokalizovaný na vnitřní straně buněčné membrány, který se vyskytuje ve dvou vzájemně v sebe přecházejících konfiguracích – aktivní GTP-RAS a inaktivní GDP-RAS. Navázáním ligandu na EGFR dojde k přeměně inaktivní GDP-formy na aktivní GTP-RAS a následnému přenosu signálu směrem k jádru buňky, což rezultuje v aktivaci transkripce genů regulujících negativně apoptózu a pozitivně proliferaci, angiogenezi a buněčnou migraci (metastazování).

Cetuximab je produkován pomocí rekombinantní DNA technologie s využitím buněčné linie savčích buněk. Jeho afinita k EGFR je přibližně 10krát vyšší ve srovnání s přirozenými ligandy. Vyblovování endogenních ligandů cetuximabem má za následek inhibici funkce receptoru, což na úrovni nádorových buněk inhibuje proliferaci, tkáňovou invazi a metastazování, inhibuje přežívání a indukuje apoptózu.

Na úrovni nádorového prostředí inhibuje angiogenezi. Mimo jiné je cetuximab schopný aktivovat imunitní systém proti nádoru. Týká se to aktivace komplementu, na komplementu závislé cytotoxicity a na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity (5–6).

V preklinických studiích cetuximab prokázal synergický protinádorový účinek při kombinaci s cytostatiky (především s irinotecanem) in vitro a in vivo a dokonce i možnost překonání rezistence k chemoterapii, na kterou již nebyla při předchozí léčbě zaznamenána žádná léčebná odpověď. Tento mechanismus je vysvětlován např. obnovením apoptózy, poškozením DNA-reparační aktivity či zabráněním úniku cytostatika z buňky (6–10).

Účinnost cetuximabu u solidních nádorů

Cetuximab je používán k léčbě pacientů s metastazujícím CRC exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru a vykazujícím gen KRAS divokého typu (wild-type). Používá se v kombinaci s chemoterapií, v monoterapii u pacientů, u kterých selhala léčba na bázi oxaliplatinu a irinotecanu a kteří irinotecan nesnáší. V České republice je cetuximab u metastatického CRC hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotecanem. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná.

Dalším maligním onemocněním, kde prokázal cetuximab účinnost je spinocelulární karcinom hlavy a krku. U lokálně pokročilého onemocnění se používá v kombinaci s radiační terapií, v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu je indikován k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění.

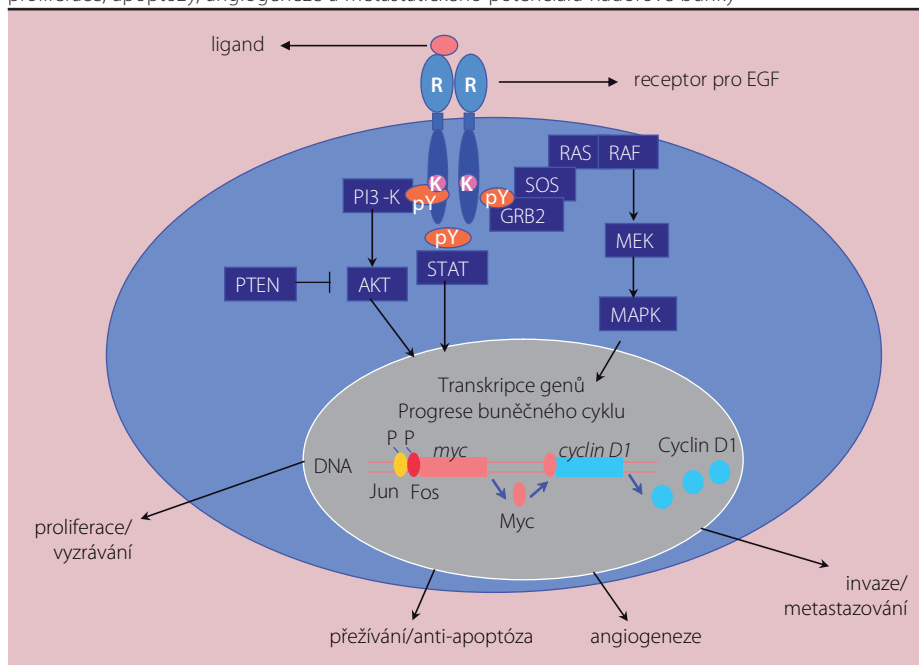
Na letošní výroční konferenci Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO 2009) byly představeny další studie, které ukazují, že cetuximab může být lékem pro další onkologická onemocnění (například karcinom žaludku a karcinom žlučových cest), může se kombinovat s dalšími chemoterapeutickými a radioterapeutickými režimy.

Klinická účinnost cetuximabu u chemorezistentního metastatického kolorektálního karcinomu

Léčba II. a další linie, přehled vybraných klinických studií

Klinická studie II. fáze EMR 62202-007 „BOND“ představovala zásadní studii v historii tohoto léku. U intenzivně předléčených pacientů

Obrázek 1. EGFR zprostředkovaný přenos signálu v nádorových buňkách. Po navázání ligandu na EGFR dojde k dimerizaci receptoru, autofosforylaci tyrozinkinázní domény a aktivaci signálních drah RAS-RAF-MEK-MAPK a PI3K-AKT-mTOR-S6. To má za následek ovlivnění transkripce v jádře a tím i ovlivnění proliferace, apoptózy, angiogeneze a metastatického potenciálu nádorové buňky



s metastatickým CRC byla ve 2 ramenech srovnávána léčba samotným cetuximabem s kombinací cetuximab a irinotecan (8). Podmínkou zařazení pacientů do studie byla pozitivní nádorová exprese EGFR a selhání předchozí léčby irinotecanem. V kombinovaném rameni bylo dosaženo celkové odpovědi (response rate- RR, tj. kompletní remise- CR a partiální remise- PR) u 23 % pacientů a klinického benefitu (CR+ PR+ stabilizace onemocnění- SD) u 56 % pacientů při mediánu času do progresu (time to progression- TTP) 4,1 měsíců a mediánu přežití od zahájení léčby cetuximabem (overall survival- OS) 8,6 měsíců. V rameni s monoterapií cetuximabem byly výsledky signifikantně horší- RR 11 %, TTP 1,5 měsíců a medián OS 6,9 měsíců.

Na základě těchto výsledků byl cetuximab kategorizován a zařazen do léčby pacientů s metastatickým onemocněním exprimujícím EGFR po selhání předchozí léčby irinotecanem nejprve ve Spojených státech amerických a od července 2005 se začal používat také v České republice.

BOND 2 studie prezentuje studii II. fáze, která kombinovala protilátky anti-EGFR (cetuximab) a anti-VEGF (bevacizumab). Nevýhodou této studie byl relativně malý počet zařazených pacientů (83). V jednom rameni dostávali pacienti irinotecan, cetuximab a bevacizumab, ve druhém jen biologickou kombinovanou léčbu cetuximab a bevacizumab. Ve skupině léčené chemioterapií bylo sice dosaženo zlepšení RR (37 % vs 20 %) a TTP (7,3 vs 4,9 měsíců), ovšem za cenu

navýšení toxicity (především průjem) stupně 3/4 u 28 % vs 0 %).

Výsledky byly pro nízký počet hodnocených pacientů statisticky nesignifikanční, pro pomalý nábor pacientů byla studie nakonec předčasně zastavena (11).

MABEL (Monoclonal Antibody erBitux in a European pre-Licence study) představuje evropskou studii, která opět potvrdila účinnost cetuximabu u metastatického chemorezistentního kolorektálního karcinomu. Ukázala, že přidání antihistaminik k běžným kortikosteroidům může snížit četnost alergických reakcí na 1 % při zachování účinnosti přípravku (12).

LABEL (Latin American erBitux pre-Licence study) vyhodnocovala účinnost kombinace cetuximab a irinotecan u intenzivně předléčených pacientů (24 % absolvovalo tři nebo více typů předchozí terapie), bylo dosaženo RR 27 % při mediánu TTP > 4 měsíce a mediánu OS 9,7 měsíců (13).

Studie 045 – se zaměřila na bezpečnost a účinnost Erbituxu v případech, že byl lék podáván ob týden. Výsledky ukazují, že je možné podávat bezpečně cetuximab každé dva týdny v dávce 500 mg/m² (14).

EVEREST (Evaluation of Various Erbitux REgimens by means of Skin and Tumour biopsies). Data získaná ze studie EVEREST ukazují, že pokud je dávkování upraveno podle kožní reakce, je možné dosáhnout u pacienta lepší terapeutické odezvy. U pacientů s metastatic-

kým CRC, u nichž nedocházelo k žádným nebo jen mírným reakcím může při léčbě standardní dávkou cetuximabu (250 mg/m²) po dobu třech týdnů, lze navýšováním dávky přípravku o 50 mg/m² týdně až do dávky 500 mg/m² docílit navýšení RR (ze 16 % až na 30 %) (15).

EPIC (The Erbitux Plus Irinotecan in Colorectal Cancer) se zaměřila na kvalitu života nemocných. Tato studie II. fáze randomizovala 1 298 pacientů s metastatickým CRC předléčených oxaliplatinou. V první skupině dostávali pacienti cetuximab a irinotecan, ve druhé skupině jen irinotecan. Primárním cílem studie byla doba přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival, PFS), sekundárním cílem pak kvalita života pacientů hodnocená pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30. Ve skupině kombinující chemoterapii s biologickou léčbou bylo dosaženo zlepšení RR (16,4 vs 4,2 %) i zlepšení PFS (HR 0,69, $p < 0,0001$), celkové přežití bylo srovnatelné. I přes očekávané výraznější nežádoucí účinky léčby v kombinovaném rameni (exantém, únava a průjem) však bylo při kombinaci irinotecanu s cetuximabem potvrzeno signifikantní zlepšení kvality života, a to především v parametrech zlepšení celkového zdravotního stavu, zmírnění bolesti a zmírnění nauzey (16).

NCIC CO.17 představuje randomizovanou studii III. fáze, ve které bylo 572 pacientů rozděleno do ramen: cetuximab + BSC vs BSC. V rameni s cetuximabem bylo opět dosaženo signifikantního zlepšení kvality života pacientů a zlepšení OS (6,1 vs 4,6 měsíců, HR 0,77, $p = 0,0046$), PFS zůstal nezměněn (1,9 vs 1,8 měsíců) (17).

Tyto studie léčby metastázujícího kolorektálního karcinomu nám přinesly značný objem dat a dávají nám odpověď na nejčastěji kladené otázky týkající se výběru vhodného pacienta pro podání cetuximabu, dávkování a způsobu podání přípravku.

Dávkování a způsob podání cetuximabu

Cetuximab aplikujeme v úvodní nasycovací dávce 400 mg/m² tělesného povrchu intravenózně po dobu 120 minut po předchozí premedikaci antihistaminikem a kortikoidy. Tato premedikace je doporučena i při všech následných týdenních aplikacích, kdy je dávka cetuximabu snížena na 250 mg/m² a doba aplikace zkrácena na 60 minut. Cetuximab lze také podávat každé dva týdny v dávce 500 mg/m². V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení je nutné pečlivé monitorování vitálních funkcí. Léčba probíhá do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.

Důvodem pro ukončení léčby je závažná reakce z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4 podle stupnice National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria, NCI-CTC). Pokud se u pacienta vyskytne kožní reakce stupně 3 (exantém postihující více než 50 % tělesného povrchu), musí být léčba cetuximabem přerušena a může být znovu zahájena bez jakékoli změny dávky v případě, že dojde ke zmírnění reakce na stupeň 2. Při dalším výskytu závažných kožních reakcí je nutné léčbu opět přerušit a po zlepšení na stupeň 2 lze pokračovat v nižším dávkování cetuximabu (200 mg/m² po druhém výskytu a 150 mg/m² po třetím výskytu závažné kožní reakce).

Nežádoucí účinky přípravku

Biologická léčba má některé zásadní odlišnosti od konvenční chemoterapie, jiný mechanismus účinku, jiné spektrum toxicity.

K nejčastějším nežádoucím účinkům patří akneformní exantém, vyskytuje se až u 80 % pacientů, přičemž vyšší grade predikuje klinický efekt cetuximabu (obrázek 2). Méně často bývá pruritus, suchá kůže, deskvamace, hypertrichóza nebo poruchy nehtů (např. paronychie), změny kvality vlasů a hyperpigmentace v místech původních akneformních ložisek. Kožní projevy většinou vznikají v typické časové posloupnosti. V průběhu 1.–3. týdne po zahájení léčby se tvoří akneformní exantém, který je od 5.–6. týdne následován vznikem suché kůže s tendencí k ekzematizaci. V průběhu 8.–9. týdne léčby můžeme pozorovat i tvorbu hyperkeratotických ložisek, vznik ragád na konečcích prstů a vznik paronychii. Kožní reakce bývají převážně mírné, nebo středně těžké a jejich průběh lze dobře ovlivnit odpovídající léčbou.

Z dalších nežádoucích reakcí lze zmínit ještě iontové dysbalance (především hypomagnesémii), mukositu a konjunktivitu. Mohou se objevit závažné alergické reakce, které vznikají do 1 hodiny po první infuzi léčiva a projevují se rychlou obstrukcí dýchacích cest (bronchospasmus, stridor, chraptot), kopřivkou, hypotenzí až ztrátou vědomí. Pokud se objeví, vyžadují okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem.

Kritéria pro výběr vhodného pacienta pro podání cetuximabu

V úvodních studiích využívajících cílenou anti-EGFR léčbu byla účast omezena na pacienty s EGFR-pozitivními nádory. Nemocní s vyšší expresí EGFR však nedosáhli z léčby většího prospěchu než skupina s nižší expresí EGFR. Navíc

se ukázalo, že léčba může být přínosná i pro pacienty s EGFR-negativními nádory. Nedávné výzkumy u pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem identifikovaly mutaci genu KRAS jako zásadní prvek predikující neúspěch léčby anti-EGFR protilátkami. Produktem mutace genu KRAS identifikována u 30 % až 50 % pacientů s pokročilým CRC (především v kodonech 12 a 13) je funkčně alterovaný onkoprotein RAS, který se vyskytuje pouze v GTP-formě, je tedy trvale aktivní a vysílá stimulační signál k jádru buňky nezávisle na stavu EGFR. Blokáda EGFR monoklonální protilátkou je v tomto případě zcela nadbytečná a neúčinná.

Statut onkogenu KRAS se jeví zřetelným prediktivním parametrem odpovědi na anti-EGFR terapii. Onkogen bez přítomnosti mutace označujeme jako „wild type“ KRAS (wtKRAS), s mutací mKRAS. Studuje se i jeho potenciálně prognostický význam – přítomnost mutace KRAS totiž ve většině případů znamená horší prognózu nádorového onemocnění (18, 19).

Retrospektivní analýza dat o genu KRAS ve studii BOND ukázala, že u pacientů bez mutace KRAS vedla kombinace cetuximabu a irinotecanu v léčbě

Obrázek 2. Kožní reakce spojené s léčbou cetuximabem, akneformní exantém na obličeji, trichomegalie



třetí linie k přežití bez progresu 34 týdnů oproti 12 týdnům u pacientů s mutací KRAS.

Výskyt akneformní kožní vyrážky při podávání protilátek proti receptoru epidermálního růstového faktoru je příkladem asociace vedlejšího účinku a vyšší pravděpodobnosti odpovědi na léčbu. Korelaci mezi stupněm kožní toxicity a léčebnou odpovědí u 218 pacientů léčených ve studii BOND kombinací irinotecan a cetuximab demonstruje tabulka 1, ze které je patrná přímá závislost mezi tíží kožního postižení a účinností podávané léčby.

I výsledky dalších studií zveřejněné na mezinárodních kongresech potvrzují, že přirozený typ onkogenu KRAS a akneformní eflorescence v průběhu podání cetuximabu jsou známkou jeho účinnosti. Cetuximab a stav KRAS tak přispívají k významnému pokroku personalizované léčby metastatického CRC. Tento diferencovaný přístup k terapii onkologicky nemocných zlepšuje účinnost onkoterapie a prognózu pacientů (tabulky 2, 3).

Vyšší míra léčebných odpovědí v klinických studiích koreluje s vyšším procentem provedených (radikálních) resekcí. V souborech Van Cutsema (ESMO 2004), který používá kombinaci cetuximabu s režimem FOLFOX 4, a Folprechta (ASACO-GI 2004) používajícího režim AIO s irinotecanem a cetuximabem, je dosahováno resekability jaterních metastáz až v 21 %. Chirurgický výkon lze plánovat již za 14 dní po poslední aplikaci přípravku cetuximab, přičemž léčba touto protilátkou nevede ke zvýšení výskytu pooperačních komplikací.

V současnosti probíhají výzkumy dalších prediktivních biomarkerů, jako je například gen BRAF.

Na obrázku 3 dokumentuje výraznou regresí jaterního postižení u 52letého muže s chemorefrakterním EGFR pozitivním kolorektálním karcinomem léčeného v Masarykově onkologickém ústavu v roce 2006. Již po 2 měsících terapie kombinací irinotecan a cetuximab dochází k parciální remisi nemoci, medián času do progresu onemocnění činil 18 měsíců.

Nové poznatky o cituximabu, nové indikace

Na základě výsledků dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií, které zkoumaly cetuximab u chemonaivního metastatického CRC, se cetuximab jeví jako budoucí standard léčby první linie u pacientů s nemutovaným (wild-type) KRAS. Studie CRYSTAL (studie fáze III) a studie OPUS (studie fáze II) prokázaly, že u pacientů s wild-type KRAS byla léčba ce-

Tabulka 1. Korelace mezi stupněm kožní toxicity a léčebnou odpovědí u pacientů léčených ve studii BOND kombinací irinotecan a cetuximab

Stupeň kožní toxicity	Procento pacientů	Léčebné odpovědi	Medián TTP měsíce	Medián OS měsíce
0	14,7	6,3 %	1,4	3,0
1	26,6	8,6 %	1,5	6,5
2	45,4	27,3 %	4,2	10,3
3	13,3	55,2 %	8,2	13,7

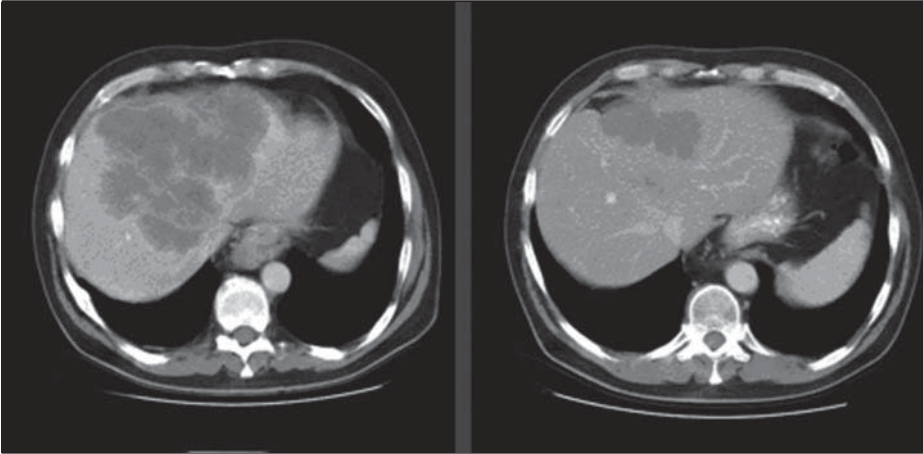
Tabulka 2. Korelace mezi vztahem KRAS a léčebnou odpovědí u pacientů s metastatickým CRC. NCIC CTG CO.17 Karapetis C, et al. WCGIC 2008; June 28, 10:45 Session XVII

Reference	Léčba	Počet pacientů KRAS: WT/mutace	Objektivní odpověď n (%)	
			WT KRAS	Mutace KRAS
Lièvre A, et al. J Clin Oncol 2008	ERBITUX ± CHT	114 (78:36)	34 (44)	0 (0)
Benvenuti S, et al. Cancer Res 2007	Panitumumab nebo ERBITUX nebo ERBITUX + CHT	48 (32:16)	10 (31)	1 (6)
DeRoock W, et al. Ann Oncol 2008	ERBITUX nebo ERBITUX + irinotecan	113 (67:46)	27 (41)	0 (0)
Capuzzo F, et al. Br J Cancer 2008	ERBITUX ± CHT	81 (49:32)	13 (26)	2 (6)
Di Fiore F, et al. Br J Cancer 2007	ERBITUX ± CHT	59 (43:16)	12 (28)	0 (0)
Khambata-Ford S, et al. J Clin Oncol 2007	ERBITUX	80 (50:30)	5 (10)	0 (0)
Amado RG, et al. J Clin Oncol 2008	Panitumumab	208 (124:84)	21 (17)	0 (0)
Karapetis C, et al. WCGIC 2008	ERBITUX + BSC nebo BSC	394 (230:164)	13 (13)	1 (1.2)

Tabulka 3. Korelace mezi vztahem KRAS, léčebnou odpovědí, PFS a OS u pacientů s metastatickým CRC. ¹Di Fiore F, et al. Br J Cancer 2007; 96: 1166–1169; ²De Roock W, et al. Ann Oncol 2008; 19: 508–515; ³Lièvre A, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 374–379; ⁴Karapetis C, et al. WCGIC 2008

	n	KRAS mutace (%)	ORR (všichni pac.) (%)	ORR (mt) %	KRAS: divoký typ vs mutace	
					PFS (týdny)	OS (měsíce)
Di Fiore et al. ¹	59	27	20	0	23.9 vs 13.0 (p < 0.015)	–
De Roock et al. ²	113	41	25	0	24.0 vs 12.0 (p = 0.074)	9.9 vs 6.3 (p = 0.020)
Lièvre et al. ³	89	27	29	0	31.4 vs 10.1 (p = 0.0001)	14.3 vs 10.1 (p = 0.026)
Karapetis et al. ⁴	394	42	14	1.2	16.5 vs 7.8 (p = 0.96)	9.5 vs 4.5 (p = 0.89)

Obrázek 3. Výrazná regrese jaterního postižení po 2 měsících terapie kombinací irinotecan a cetuximab u chemorezistentního metastatického CRC



tuximabem a standardní chemoterapií výrazně účinnější než u pacientů s mutovaným KRAS. Zvýšená účinnost se projevila především ve vyšším počtu terapeutických odpovědí a snížení rizika progresu onemocnění v porovnání s nositeli mutovaného KRAS v nádorových buňkách.

Ve studii CRYSTAL bylo léčeno 1 198 pacientů. Přidáním cetuximabu do kombinace s režimem FOLFIRI (5-fluorouracil, kyselina listová, irinotecan) u pacientů s wild type (wt) formou genu KRAS se zvýšil počet dosažených léčebných odpovědí ze 43 % na 59 %, tj. zvýšení o 37 % ($p = 0,0025$) a došlo ke snížení rizika progresu onemocnění o 32 % (poměr rizik 0,68; $p = 0,017$). Kombinace režimu FOLFIRI s cetuximabem posunula u pacientů s wt KRAS střední délku přežití (medián OS) za hranici 24 měsíců. Studie CRYSTAL se tak stala klíčovou studií, která umožnila, aby společnost Merck Serono mohla podat žádost Evropské lékařské agentuře (European Medicines Agency, EMA) o rozšíření licence pro produkt cetuximab na léčbu první linie u pacientů s metastazujícím CRC.

Studie OPUS hodnotila účinnost a bezpečnost kombinace FOLFOX (5-fluorouracil, kyselina listová, oxaliplatin) +/- cetuximab u 337 nemocných. Tato studie rovněž zkoumala prediktivní význam onkogenu KRAS, který byl stanoven u 233 pacientů, z toho mutace byla prokázána u 99 z nich (42 %). U pacientů s wild type formou genu KRAS se zvýšil počet dosažených léčebných odpovědí ze 37 % na 61 %, tj. zvýšení o 65 % ($p = 0,01$) a došlo ke snížení rizika progresu onemocnění o 43 %.

Jde o data prvního biomarkeru z velkých klinických studií v první linii léčby, která jasně demonstrují zvýšenou účinnost cetuximabu v kombinaci se standardní chemoterapií u pacientů s nádory s wild-type KRAS.

Závěr

K charakteristickým rysům CRC patří poměrně špatná odpovídatost na chemoterapii. Nejdůležitějším léčebným přístupem je proto včasný chirurgický zákrok. Kolorektální karcinom se ale může zpočátku rozvíjet nenápadně, takže diagnóza bývá u řady pacientů učiněna ve fázi detekce vzdálených metastáz, kdy je na účinný chirurgický zákrok pozdě.

Vzhledem k tomu, že chemoterapie a bioterapie zasahují do přežívání nádorových buněk odlišnými metodami, je kombinovaný účinek obou přístupů vysoce žádoucí. Příkladem může být indukční chemobioterapie s následnou ra-

dikální resekci iniciálně inoperabilních metastáz kolorektálního karcinomu, kdy je možné dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění.

Ve vývoji individualizované terapie je vyšetření stavu KRAS dnes již standardním postupem, lze tak predikovat efektivitu cetuximabu u konkrétního pacienta. Studie CRYSTAL a OPUS prokazují zcela konzistentní data, až o 60 % zvýšení počtu léčebných odpovědí a téměř 43 % snížení rizika progresu onemocnění u pacientů s mCRC s wild-type KRAS léčených kromě standardní chemoterapie též cetuximabem.

Ačkoliv lze v současnosti cetuximab v České republice podávat v 2. a další linii léčby metastatického CRC u pacientů s nemutovaným KRAS po selhání irinotecanu, na základě analýzy dvou výše zmíněných studií se cetuximab v kombinaci s režimem FOLFIRI nebo FOLFOX staví do pozice nového standardu v léčbě první linie. Nejlepších výsledků je dosahováno u pacientů s neresekovatelnými metastázami nádoru omezenými pouze na játra, kde dosahuje cetuximab v kombinaci s chemoterapií téměř 80 % léčebných odpovědí a zvyšuje tak šanci na kompletní resekci jaterních metastáz.

Cetuximab je dobře tolerovaný lék se snadno zvládnutelnými nežádoucími účinky. Bezpečnost cetuximabu a možnost používat lék v kombinaci s ostatními léky jsou dva nezbytné předpoklady pro další rozvoj cílené léčby, která výrazně zlepšuje léčebné výsledky a která přináší naději na další prodloužení života našich pacientů a zlepšení jeho kvality.

Literatura

1. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. *Drugs* 2000; 60(Suppl. 1): 15–23; discussion 41–42.
2. Ciardiello F, Tortora G. Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 755–768.
3. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol* 2001; 13(6): 506–513.
4. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 1935–1940.
5. Ciardiello F, Damiano V, Bianco R, et al. Antitumour of combined blockade of epidermal growth factor receptor and protein kinase A. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1770–1776.
6. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3739–3747.
7. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 257–264.
8. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.

fractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.

9. Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan: mechanism of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Ann Oncol* 2002; 13: 1841–1851.
10. Scialas GM, Fujioka S, Schmidt C, et al. Restoring apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting the nuclear factor-kappaB signaling pathway with the anti-epidermal growth factor antibody IMC-C225. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 37–43.
11. Saltz L, Lenz H-J, Hochster H, et al. Randomised phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan refractory colorectal cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2005; 23 Suppl: 3508.
12. Wilke H, Siena S, Thaler J, et al. Impact of pre-medication on the frequency of infusion-related reactions (IRRs) and efficacy in patients (pts) treated with cetuximab plus irinotecan for metastatic colorectal cancer (mCRC): the MABEL study. *Eur J Cancer* 2007 Suppl 5(4): Abstract 3025.
13. de Cerqueira Mathias C, Perrazo F, Simon S, et al. Cetuximab plus irinotecan in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) progressing on or after prior irinotecan therapy: final results of the LABEL study. *Eur J Cancer* 2007; Suppl 5(4): Abstract 3055.
14. Ciardiello F, Cervantes A, Vega-Villegas M, et al. Optimal dose for an every 2 week (q2w) cetuximab (C) regimen in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase I safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) study of weekly (q1w) and q2w schedules. *Eur J Cancer* 2007; Suppl 5(4): Abstract 3040.
15. Humblet Y, Peeters M, Geldetblom H, et al. Cetuximab dose-escalation in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on standard treatment: pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD) and efficacy data from the EVEREST study. *Eur J Cancer* 2007; Suppl 5(4): Abstract 3017.
16. Eng C, Maurel J, Scheithauer W, et al. Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2007; 25 (June 20 Suppl): 4003.
17. Au H, Karapetis C, Jonker D, et al. Quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: Results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 trial. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2007; 25 (June 20 Suppl): 4002.
18. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. K-ras mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer: A cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 279–286.
19. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. K-ras mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374–379.

MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

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