

ERBITUX A LÉČBA KARCINOMU REKTA

MUDr. Dagmar Brančíková

Komplexní onkologické centrum FN u sv Anny Brno

Popisujeme případ 48leté pacientky s primárně metastatickým a lokálně inoperabilním karcinomem rekta. Schéma: léčba byla zahájena kombinací capecitabin/irinotecan (podány 4 série chemoterapie režimem XELIRI), následně při regresi jaterních metastáz dle sonografie byla podána konkomitance radioterapie a souběžně 2 série chemoterapie režimem XELIRI. Následně pro progresi jaterních metastáz byla zahájena léčba II. linie režimem FOLFIRI/Erbitux modifikací podání Erbitux co 2 týdny (schéma dle studie EVEREST). Po 6 sériích bylo provedeno přešetření s nálezem regrese lokálně i na játrech dle CT, proto byl zvolen operační postup – paliativní resekce rekta sec. Dixon a v jedné době kombinace resekce jater a peroperační RFA (radiofrekvenční ablace). Zárok na játrech byl hodnocen jako R2 – ponecháno reziduum dle CT, dále došlo k poklesu markerů, ovšem nikoli k normálním hodnotám, proto bylo pokračováno kombinací Irinotecan/Cetuximab. Zatím je onemocnění stabilizováno a pacientka žije 23 měsíců bez závažných zdravotních omezení s Performance Status 1.

Klíčová slova: karcinom rekta, Erbitux, resekce jater, chemobioterapie.

Onkologie 2008; 2(2): 128–129

Charakteristika a symptomatologie

Pacientka (48letá žena) byla vyšetřena v březnu 2005 poprvé u praktického lékaře pro krvácení do stolice (jasně červená krev) a byla léčena praktickým lékařem konzervativně, rektoskopicky vyšetřena nebyla. Potíže pokračovaly celý rok a až v dubnu 2006 byla stanovena diagnóza: karcinom rekta v 6 cm lokálně inoperabilní disseminovaný do jater C 20 T3–4 N1 M1 stadium IV u pacientky bez závažných interkurentních onemocnění či rodinné zátěže.

Klinickou symptomatologií byla bolest v pánvi lokalizovaná do oblasti hráze, krvácení při stolici, potíže při močení charakteru bolestí a pálení, váhový úbytek byl za rok 8 kg. Nadále velká spavost, únavnost, ponáhlová dušnost, subfebrilie, stolice stužkovitá s krví.

Laboratorně byla zjištěna anémie Hb 72 g/l, CEA 133 Ca 19-9 277, ostatní hodnoty byly v normě. Vyšetření zobrazovacími metodami zjistilo dle UZV břicha mnohočetné (celkem 7) jaterní metastázy do velikosti 33 mm, s postižením difúzně obou laloků, dle transrektálního ultrazvuku nádor rekta v 5 cm, pravděpodobně prorůstající do vaginy, mnohočetné uzliny v okolí do 3 cm, rtg plic měl negativní nález. Z dalších vyšetření byl rektoskopicky potvrzen obturující krvácející tumor ve vzdálenosti 6–12 cm od svěrače, dle kolonoskopie byl nález v rektu v 7 cm, stenóza pro endoskop těsně průchodná, ostatní nálezy až po caecum byly bez významnějšího patologického nálezu. Histologie ověřila adenokarcinom střeva, středně diferencovaný G2 EGFR 3+. Při celkovém klinickém vyšetření se jedná o ženu 168 cm vysokou, hmotnosti 66 kg, anemického vzhledu, bez orientačně neurologicky stranového deficitu či patologie, PS 2 játra hmatná a citlivá 3 cm pod obloukem s náznakem ascitu.

Gynekologicky na zadní stěně vaginy se zdá fixovaná sliznice, intaktní, nekrvácí, dle p. r. ve špičce prstu krvácející tuhá rezistence začínající na zadní stěně asi 6 cm od svěrače, bolestivost, přední stěna nepohyblivá.

První zhodnocení a rozvaha

Vzhledem k rozsahu onemocnění je záměr léčby paliativní. Pacientka je lokální i systémové léčby schopna, v případě efektivní paliativní léčby je předpokládán možný medián přežití přibližně 24 měsíců. Při dobré odpovědi na léčbu a resekci jaterních metastáz, by byla pravděpodobnost 5letého přežití asi 30 %.

Systémová léčba je indikována v první linii a jako vhodná kombinace se nabízí irinotecan nebo oxaliplatin + fluoropyrimidinový derivát v ověřených režimech a dávkách za plné podpůrné léčby. Antiangiogenní léčba v první linii je vzhledem k ponechanému krvácejícímu tumoru v místě s vysokým rizikem, vzhledem k EGFR pozitivitě bude vhodná výhledově léčba cetuximabem. V první linii jsme zvolili kombinaci XELIRI (Irinotecan 240 mg/m² i. v. den 1, Capecitabin 1000 mg/m² den 2–15 p. o. ve 2 denních dávkách interval 21 dní dle Bajetta E. et al. Cancer 100 (2004)).

Rozhodnutí o lokální léčbě je problematičtější. Resekce primárního nádoru v první době nebyla možná, paliativně je možné provedení stomie kdykoli, zatím toto ale není bezprostředně nutné. Radioterapie na oblast rekta a svodné lymfatické oblasti společně s chemoterapií by mohla vést ke zmenšení rozsáhlého primárního nádoru, a potom umožnit resekci bez stomie. Rizikem odkladu lokální léčby je vznik akutního ileózního stavu (lokální progresi s důsledkem ileu), progresi jaterních metastáz, neúnosná toxicita léčby. Dle první analýzy situace této konkrétní pacientky se jevil předpokládaný přínos léčby větší než její možné riziko.

Léčba 1. linie a další rozvaha

Léčba byla zahájena 4 cykly režimu XELIRI v plných neredukovaných dávkách a intervalech. V dalším bylo pokračováno konkomitantním podáním capecitabinu v dávkách 825 mg/m² ve dvou denních dávkách společně s radioterapií na oblast

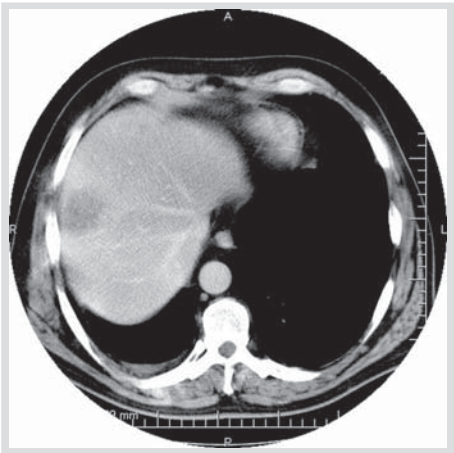
malé pánve do 46 Gy ve 23 frakcích. Dominujícím nežádoucím účinkem byl hand foot syndrom (HFS) G3 WHO.

Byl zaznamenán ústup pánevní symptomatologie a ústup anémie. Dle transrektální sonografie došlo k regresi uzlin, invaze tumoru mimo stěnu rekta trvá, naopak sonograficky přibyla 3 ložiska v játrech o velikosti do 2 cm. Účinek systémové léčby hodnotíme dle zobrazovacích metod jako nedostatečný, v játrech dochází evidentně k progresi. Dle intenzity nežádoucích účinků (HFS G3) je změna režimu vhodná i vzhledem ke kvalitě života pacientky.

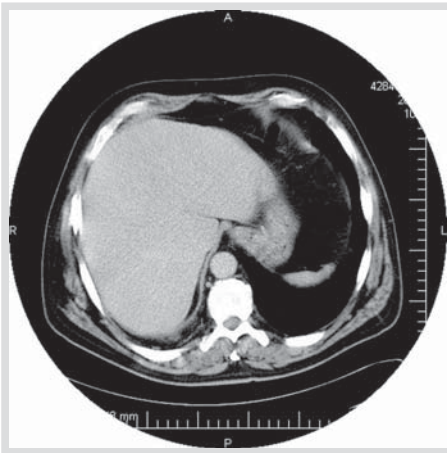
Léčba II. linie a zhodnocení

Vzhledem k insuficienci žilního systému byl zaveden port via vena subclavia a započato s chemobioterapií FOLFIRI/Erbitux. Erbitux byl podán dle standardního doporučení, tj. 500 mg/m² den 1 (modifikace dle studie EVEREST, režim biweekly), Campto 180 mg/m² i. v. podáván 90 minut den 1 + Leucovorin 200 mg/m² den 1 + Fluorouracil bolus na 2 h 400 mg/m² den 1 + Fluorouracil 2 400 mg/m² na 44 hodin co 14 dní. Léčba probíhala ambulantně, po celou dobu podávání chemoterapie nebyla hospitalizace nutná. Bylo podáno celkem 6 cyklů s dobrou compliance pacientky a jediným nežádoucím účinkem byl akneformní exantém na obličeji, trupu a ve vlasaté části hlavy. Účinek léčby byl zhodnocen dle zobrazovacích metod: PET ukázal 2 ložiska viabilní tkáně na játrech a jedno drobné v malé pánvi, ultrazvuk na játrech 2 ložiska do 3 cm, ostatní regredovala, dle NMR malé pánve není průkazu prorůstání tumoru ani uzliny v okolí a na NMR jater: 4 metastatická ložiska vhodná k resekci a jedno peroperačně RFA. Jedná se tedy o regresi jaterních metastáz i lokálně nálezu primárního tumoru v malé pánvi a byla naplánována operace. V lednu 2007 byla provedena paliativní resekce rekta (sec. Dixon) a dle definitivní histologie byl nalezen tubulární adenokarcinom, středně diferencovaný s regresivními změnami

Obrázek 1. Největší ložisko na CT jater před zahájením systémové léčby 1. linie



Obrázek 2. Regrese ložiska na CT jater po šesti cyklech chemoterapie 2. linie FOLFIRI/Erbitux



v okřescích s nekrotizací MKN-O C209 M-8140/3 2 ypT3 ypN0 (6 uzlin) a v jedné době paliativní resekce jater + pokus o peroperační RFA (histologie potvrdila 3 částečně nekrotická ložiska tubulárního adenokarcinomu v jaterní tkáni). Dle pooperační magnetické rezonance v místě po RFA zůstal zbytek pravděpodobně viabilní tkáně a doporučena kontrola za 2 měsíce.

Od operace je pokračováno v léčbě II. linie režimem Irinotecan/Erbitux.

Účinek léčby je hodnocen v intervalech 3–4 měsíce zobrazovacími metodami včetně CT jater, (tam nadále trvá předpoklad rezidua, nicméně nález se nemění ani po 12 měsících od operace a nová ložiska nepřibyla). Hladiny markerů kolísají (viz tabulka 1). Pacientka je nyní v klinicky dobrém stavu, ECOG 1 bez závažnějších projevů toxicity.

Diskuze

Jelikož se stále jedná o stadium IV, bude vhodné i po operaci pokračovat v systémové léčbě stejného složení. Navíc předchozí léčbu lze hodnotit jako efektivní a je pravděpodobné, že i léze na játrech bude mít tendenci regredovat, účinek dosavadní léčby tedy doposud nepovažujeme za maximální. Pacientka léčbu snáší při dobré kvalitě života (hodnoceno jen v rámci klinického vyšetření, ne dotazníkem). Bylo by vhodné dovyšetřit např. K-ras mutaci, která by měla být předpokladem dobré odpovědi na léčbu cetuximabem.

Rizikem při pokračování v systémové léčbě jsou hematologická a orgánová toxicita a riziko infekce i.v. portu. Při pravidelných kontrolách a dostatečných režimových opatřeních lze možnost toxicity snížit a kontrolovat.

Tabulka 1. Vývoj nádorových markerů

	CEA µg/l	Ca 19-9 kU/l
Před započítím	113	96
Po 4x XELIRI	58	76
Po konkomitaci	39	51
Po 6x FOLFIRI/Erbitux	33	12
Po operaci a RFA	22	24
Po 3 měsících Irinotecan/Erbitux	16	29
Po 12 měsících Iri/Erbitux	8	26

Léčbu dle plánu vysadíme v případě evidentní progresy choroby, závažné toxicity nebo na přání pacientky. V poslední době se ukazuje, že někteří pacienti mohou mít profit z přerušení léčby na 3 měsíce, nicméně většina studií prokazuje u pokročilého metastatického onemocnění léčeného bioterapií profit z dlouhodobého podání, tedy do progresu.

Cetuximab u této pacientky přinesl v léčbě jednoznačně přínos, otázkou je, zda by lepší efekt nebyl dosažen chemobioterapií již od první linie. Rozhodně zajímavé bude stanovení K-ras mutace v nádorovém vzorku. Dle výsledků studií CRYSTAL nebo OPUS by měla pacientka patřit ke skupině s wild type K-ras.

MUDr. Dagmar Brancíková

KOC FN u sv. Anny Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: dagmar.brancikova@fnusa.cz