

Dlouhodobá terapeutická účinnost cetuximabu v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu po selhání předchozí chemoterapie FOLFOX4 a FOLFIRI

Petr Beneš, Jana Strážnická

Onkologická klinika FN Olomouc

Nádory tlustého střeva a konečníku patří v České republice k nejčastějším zhoubným nádorům jak v populaci mužů, tak v populaci žen. Více než 50 % nově diagnostikovaných kolorektálních nádorů je zjištěno v pokročilém stadiu vývoje a zhruba 20 % má v době stanovení diagnózy založeny vzdálené metastázy. Játra jsou nejčastější orgánovou lokalizací metastáz kolorektálních karcinomů. Kurativní resekce metastáz je primárně možná pouze u malé části pacientů. Proto systémová léčba, chemoterapie a v posledních letech biologická léčba hrají významnou úlohu v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu. Cetuximab (Erbix) je monoklonální protilátka specificky namířená proti EGFR receptoru nádorových buněk, včetně buněk kolorektálního karcinomu. Inhibicí aktivity EGFR receptoru a jeho signální kaskády může Erbitux zastavit další růst nádorových ložisek a navodit jejich regresi. Přestože je cetuximab účinný i jako monoterapie, jeho účinek se zvyšuje v kombinaci s chemoterapií, opírající se jak o irinotekan, tak o oxaliplatinu. Přidání cetuximabu k chemoterapii navíc pomáhá zvrátit refrakternost nádorových buněk vůči chemoterapii samotné. V této kazuistice popisujeme případ staršího pacienta mužského pohlaví, u kterého byl cetuximab nasazen v době, kdy předcházející chemoterapie (režimy FOLFOX4 i FOLFIRI) nedokázala zabránit progresi onemocnění. Léčba cetuximabem v kombinaci s režimem FOLFIRI dosáhla významné regrese metastatického postižení a při pokračující udržovací léčbě cetuximabem samotným zůstává pacient v klinické remisi, která již trvá déle než 15 měsíců. Pacient dlouhodobou léčbu cetuximabem vcelku dobře toleruje, hlavním nežádoucím účinkem léčby je kožní akneiformní reakce, která však nebrání v pokračování terapie.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, PET-CT, chemoterapie, FOLFOX4, FOLFIRI, EGFR, KRAS, cetuximab.

Long-term therapeutic efficacy of cetuximab in treating metastatic colorectal cancer following failure of previous chemotherapy with FOLFOX4 and FOLFIRI

In the Czech Republic, colorectal cancer is one of the most common malignancies both among men and women. More than 50 % of newly diagnosed colorectal cancers are found in an advanced stage and about 20 % have distant metastases at diagnosis. The liver is the most common site of metastasis from colorectal cancer. Curative resection of metastases is primarily feasible only in a small proportion of patients. Thus, systemic therapy, chemotherapy and, more recently, biological therapy play a significant role in treating metastatic colorectal cancer. Cetuximab (Erbix) is a monoclonal antibody targeted specifically at the EGFR receptor of tumour cells, including those of colorectal cancer. By inhibiting the activity of the EGFR receptor and its signal cascade, Erbitux can stop further growth of tumour foci and induce their regression. Although cetuximab is also effective as monotherapy, its effect increases in combination with chemotherapy involving both irinotecan and oxaliplatin. Moreover, adding cetuximab to chemotherapy helps to reverse the refractoriness of tumour cells to chemotherapy alone. The present case report describes an elderly male patient who was started on cetuximab after previous chemotherapy regimens (FOLFOX4 and FOLFIRI) had failed to prevent the progression of disease. Treatment with cetuximab in combination with the FOLFIRI regimen resulted in a significant regression of metastatic disease and, while being continued on maintenance therapy with cetuximab alone, the patient has remained in clinical remission for more than 15 months now. The patient tolerates long-term treatment with cetuximab quite well; the main adverse effect experienced is acneiform skin reaction which, however, does not prevent the treatment from being continued.

Key words: colorectal cancer, PET-CT, chemotherapy, FOLFOX4, FOLFIRI, EGFR, KRAS, cetuximab.

Onkologie 2011; 5(1): 58–60

Pacient

Čtyřiašedesátiletý muž s karcinomem rektosigmoidea.

Rodinná anamnéza

Jediné nádorové onemocnění u dědečka, který zemřel na karcinom plic ve věku 77 let. Bez zjevné genetické zátěže.

Osobní anamnéza

Až do věku 56 let vážněji nestonal.

Současné onemocnění

V roce 2002 pacient pozoroval opakovaně změny v charakteru stolice, občas s příměsí krve. Navštívil praktického lékaře, který pacienta odeslal k provedení kolonoskopie. Při vyšetření byl zjištěn patologický nález v oblasti rektosigmoidea, zhruba 25 cm proximálně od análního ústí. Byl odebrán vzorek tkáně na histologické vyšetření. Histologické vyšetření potvrdilo adenokarcinom. Následně byla provedena doplňující vyšetření, včetně CT vyšetření břicha a malé

pánve. Šíření nádoru nebylo zjištěno. Pacient byl indikován k chirurgickému výkonu. Byla provedena resekce rektosigmoidea a spádových uzlin. Histologické vyšetření potvrdilo, že se jedná o adenokarcinom G2. V celkem 15 vyšetřených uzlinách nebyl nádor prokázán. Nádorové onemocnění bylo klasifikováno jako adenokarcinom rektosigmoidea pT1pN0M0. Pacient byl v dalším období pouze dispenzarizován, adjuvantní chemoterapie nebyla s ohledem na stadium onemocnění indikována.

V březnu 2004 však bylo zjištěno ložiskové postižení levého jaterního laloku. Nález byl zhodnocen jako primárně resekovatelný, poté byla v březnu 2004 provedena resekce postiženého laloku. Histologicky se potvrdil metastatický adenokarcinom. V pooperačním období byl pacient odeslán na onkologické oddělení, kde byla zahájena zajišťovací chemoterapie 1. linie, kombinovaným režimem FOLFOX4. Celkem bylo podáno 8 cyklů. Po ukončení chemoterapie pacient docházel na pravidelné kontroly na onkologii.

Při kontrolních vyšetřeních v dubnu 2008 byl zjištěn vzestup hodnot nádorových markerů: CEA: (136,6 µg/l) a CA 19–9 (118,4 kIU/l). Proto bylo v květnu 2008 provedeno vyšetření PET CT s nálezem mnohočetné zvýšené akumulace FDG v uzlinách zadního mediastina, v paraaortálních uzlinách v úrovni L1–L4 a v oblasti hilu levé ledviny. Velikost suspektních uzlinových metastáz se pohybovala od 2 do 6 cm. Vzhledem k tomuto nálezu byla indikována opakovaná chemoterapie. V léčbě 2. linie byl indikován režim FOLFIRI, celkem 5 cyklů v období od května do července 2008. Poté bylo provedeno kontrolní vyšetření markerů, jejichž aktivita zůstala bez větších změn (CEA: 141,1 µg/l, CA 19–9: 108,3 kIU/l).

Kontrolní PET CT, provedené v srpnu 2008, zjistilo přetrvávající zvýšenou akumulaci 18F-FDG ve stejných lokalizacích s tím, že v oblasti zadního mediastina došlo k mírné regresi velikosti postižených uzlin, avšak v oblasti hilu levé ledviny byla patrná progresie postižení, vedoucí k útlaku levého ureteru s jeho rozšířením. Dále se objevila nová uzlina vpravo paraaortálně v oblasti Th12–L1. Závěr: přetrvávající metastatické postižení uzlin, obraz odpovídá spíše progresi metastatického postižení.

Bylo provedeno imunohistochemické vyšetření positivity EGFR a vyšetření stavu K-ras genu ve tkáni primárního nádoru (z formolem fixovaného a v parafínu zalitého bioptického vzorku odebraného při první operaci). Pozitivita EGFR byla zjištěna zhruba na 10 % nádorových buněk. Současně byla potvrzena i exprese nemutované formy K-ras genu (wtK-ras). Na základě těchto výsledků byla zahájena kombinovaná systémová léčba cetuximabem + FOLFIRI, ve standardním dávkování. V období od září

Obrázky 1 a 2. Akneiformní vyrážka po anti-EGFR léčbě



2008 do března 2009 bylo pacientovi podáno celkem 12 cyklů léčby, poté byla chemoterapie ukončena a pacient pokračoval v monoterapii cetuximabem.

Kontrolní vyšetření nádorových markerů v září 2009 ukázalo významný pokles aktivity CEA (6,4 µg/l) i CA 19–9 (27,1 kIU/l). V listopadu 2009 bylo provedeno kontrolní PET-CT vyšetření. Nález prokázal výraznou regresi metastatického postižení uzlin, včetně kalcifikace v některých uzlinových paketech. Celková metabolická aktivita v postižených oblastech byla jen lehce zvýšená. Pacient dále pokračoval v léčbě cetuximabem v týdenním podání.

Kontrolní vyšetření PET-CT, provedené v dubnu 2010, vykazovalo nález shodný s vyšetřením z listopadu 2009. Hodnoty nádorových markerů, CEA a CA 19–9 se při opakovaných vyšetřeních pohybují v rozmezí normálních hodnot. Nejsou žádné známky nové progresie onemocnění. Vzhledem k dobrému efektu léčby pacient dále pokračuje v terapii cetuximabem v týdenním podání.

Specifickým nežádoucím účinkem při léčbě cetuximabem byl makulopapulózní exantém kůže. Lokální aplikace kortikosteroidů a antibiotik přinesla dobrý klinický efekt. K přechodnému zhoršení docházelo při expozici přímému slunečnímu záření nebo při mechanickém dráždění při holení. Při pokračující léčbě kožní reakce

přetrvává, nicméně nebyla důvodem k oddálení nebo přerušení léčby.

Závěr

V kazuistice byl pacient s metastazujícím adenokarcinomem rektosigmoidea léčen od května 2008 chemoterapií FOLFIRI. Po 3 měsících chemoterapie FOLFIRI dochází k progresi onemocnění, proto k dané chemoterapii přidáváme cetuximab s následnou velmi pěknou léčebnou odpovědí. Po přidání cetuximabu dochází k parciální remisi onemocnění.

Z nežádoucích účinků léčby se u pacienta objevil pouze makulopapulózní exantém kůže, který je však při správném ošetřování dobře zvládnutelný. U pacienta nebyly zaznamenány žádné jiné nežádoucí účinky léčby.

Celková doba podání cetuximabu u pacienta při poslední kontrole činila 56 týdnů.

Pro srovnání ve studii CRYSTAL (1) byl medián podávání léčby 25 týdnů s rozpětím 12–40 týdnů.

Literatura

1. Van Cutsem E, et al. N Engl J Med 2009; 360: 1408–1417.

MUDr. Petr Beneš, Ph.D.

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
petr.benes@fnol.cz