

Role cetuximabu v dlouhodobém přežívání pacienta s metastatickým kolorektálním karcinomem

Ilona Kocáková

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Pacienti s metastatickým kolorektálním karcinomem (mK RK) by měli v průběhu své léčby obdržet všech pět látek účinných u tohoto onemocnění. Tyto látky se skládají ze tří chemoterapeutik: 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV), irinotecan, oxaliplatin a dvou monoklonálních protilátek: bevacizumab namířený proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru a inhibitor epidermálního růstového faktoru cetuximab nebo panitumumab. Léčebné možnosti třetí linie závisí na tom, jaké látky byly použity v předchozí terapii. U pacientů předléčených 5-FU, oxaliplatinou a irinotecanem představuje léčba kombinací cetuximab a irinotecan atraktivní možnost.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, chemoterapie, radioterapie, cílená léčba – cetuximab.

Role of cetuximab in long-term survival of patient with metastatic colorectal carcinoma

Patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) should receive all five drugs active in this disease during the overall course of their treatment. These drugs consist of three chemotherapeutic agents: 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV), irinotecan and oxaliplatin and two monoclonal antibody: bevacizumab directed against the vascular endothelial growth factor and the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab or panitumumab. Treatment options for third-line therapy depend on what agents have been used in previous therapy. In patients with prior treatment with 5-FU, oxaliplatin, and irinotecan, treatment with the combination of cetuximab and irinotecan is an attractive option.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy – cetuximab.

Onkologie 2011; 5(2): 102–104

Popis případu

V květnu 2005 byl do konziliární ambulance MOÚ odeslán 50letý muž s histologicky verifikovaným, nízce diferencovaným, tubulárním adenokarcinomem konečníku, podle transrektální endosonografie se jednalo o lokálně pokročilý, stenózující tumor distálního rekta začínající ve 2 cm od anodermální linie, cT3, cN2. Pacient byl přijat na Kliniku komplexní onkologické péče MOÚ k celkovému došetření před zvažovanou neoadjuvantní chemoradioterapií s kapecitabinem.

Stagingová vyšetření

CT vyšetření břicha a pánve prokázalo v retroperitoneu (RP) ojedinělé drobné uzliny velikosti do 10 mm, v pánvi vlevo podél cévního svazku byl patrný patologický uzlinový infiltrát velikosti cca 42 mm.

Sumační snímek hrudníku, rovněž tak **CT plic a mediastina** byly bez patologického nálezu.

PET (pozitronová emisní tomografie) trupu 18-FDG dokumentovala patologické ložisko v oblasti rekta aborálně, suv. 4,6. Drobná patologická ložiska byla patrná v RP v oblasti společných ilických cév vlevo, ve výši L1–3 a také v levém nadklíčku mediálně, suv. 3,4–3,8. Ostatní skeny byly bez další patologie. Míra kumulované aktivity odpovídala metabolismu maligních

buněk primárního karcinomu rekta s metastatickým postižením RP a nadklíčku vlevo.

CT vyšetření krku a cílené ultrazvukové vyšetření levého nadklíčku ukázalo v mediální části, těsně laterálně při vena jugularis interna vlevo a zcela kaudálně tři hypoechogenní uzliny 22, 9 a 13 mm patologické vizáže.

Za UZ kontroly byly provedeny dva odběry ze zvětšených nadklíčkových uzlin, histologicky byly ve vazivu zachyceny formace středně diferencovaného tubulárního intestinálního adenokarcinomu. Morfologický obraz koreloval s předpokládaným primárním ložiskem v rektu.

Průběh léčby

Výkonnostní stav pacienta byl dle Karnofského hodnocení 100%, dále byly zaznamenány normální hodnoty krevního obrazu a biochemického vyšetření včetně renálních funkcí, nádorové markery – CEA, CA19–9 byly negativní. Pacient byl váhově stabilizován, asymptomatický, jen intermitentně vykazoval přítomnost krve ve stolici.

Vzhledem ke generalizaci lokálně pokročilého, stenózujícího karcinomu rekta byla komisí digestivní onkologie MOÚ indikována operace primárního tumoru, tj. abdominoperineální amputace dle Milese s pooperační aplikací paliativní chemoterapie.

V resekátu rektosigmoidea popsal patolog adenokarcinom rekta G4, s infiltrací perirektální adventicie. Radiální resekční linie se jevila volná, byla ale přítomna velmi vystupňovaná endovaskulární i perineurální propagace nádoru. Ve všech 15 odebraných mizních uzlinách byla totální infiltrace tumorem, v jejich okolí endovaskulární lymfogenní propagace tumoru. Klasifikace: dg: C20, pTNM: T3 N2.

Po zhojení operační rány jsme u pacienta zahájili na základě předchozí kolektivní rozvahy vzhledem ke klinickému stadiu IV (MTS v RP, v levém nadklíčku, nově dle CT a UZ vyšetření i průkaz solitární jaterní MTS na rozhraní S7/8 velikosti 11 mm) paliativní systémovou chemoterapii kombinací kapecitabinu a irinotecanu s třítydenní aplikací bevacizumabu. Po 4 cyklech výše uvedených chemoterapií, kdy nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky léčby, došlo dle CT a UZ vyšetření k regresi jaterní MTS ad integrum, regresi patologických uzlin v levém nadklíčku ad normam, při levém zevním ilickém svazku byla popisována reziduální patologická uzlina velikosti 11 mm, nádorové markery zůstaly nadále negativní. Kontrolní FDG – PET nedetekovalo žádná ložiska hypermetabolismu glukózy svědčící pro přítomnost neoplazie. Celkově bylo podáno XII. cyklů léčby s efektem trvajícím kompletní remise. Z nežádoucích účinků léčby se v závěru objevil

jen hand foot syndrom stupně 1. Efektivní léčbu jsme ukončili na žádost pacienta vzhledem k plánovanému operačnímu výkonu pro velikostně progredující parastomální kýlu.

Za 13 měsíců od zahájení léčby došlo k relapsu onemocnění. Na CT a PET vyšetření byla konstatována opět metastatická diseminace v segmentu S8 jater, v retroperitoneu, v levém nadklíčku, nově byly detekovány bilaterálně bazálně miliární plicní metastázy. Ve 2. linii léčby jsme aplikovali sekvenční chemoterapii režimem kapecitabin a oxaliplatinu (XELOX). Nejlepší dosaženou léčebnou odpovědí byla stabilizace metastatického postižení po 3 cyklech, po 6. sérii však došlo k rychlé progresi onemocnění.

Kombinace irinotecan a cetuximab ve 3. linii léčby

Imunohistochemické vyšetření EGFR z nádorových bloků prokázalo oblasti se zřetelnou membránovou pozitivitou střední až výrazné intenzity, většinou souvislou (3+). Vzhledem k předlčení fluoropyrimidiny, irinotecanem a oxaliplatinou byla u pacienta s progredujícím kolorektálním karcinomem logickou volbou kombinace cetuximab a irinotecan (schéma 1).

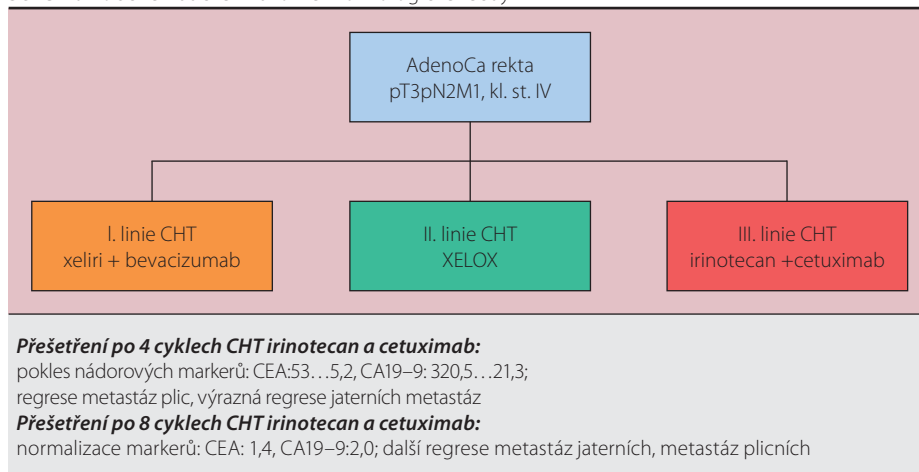
Rozsah nádorového onemocnění před zahájením léčby v únoru 2007.

Sumační snímek hrudníku popisuje vícečetné drobné MTS plicní.

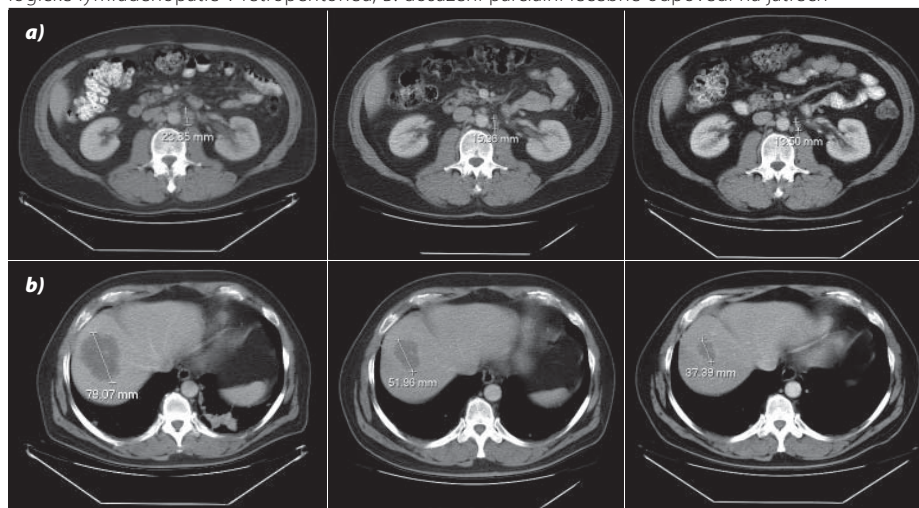
CT břicha, RP, celé pánce: Na bázi plicní bilaterálně byla patrná mnohočetná MTS ložiska do 30 mm, v játrech metastatické ložisko v S4/8 velikosti 70 × 60 mm, další tři MTS ložiska do maximální velikosti 27 mm. Levá ledvina byla hypofunkční s dilatací dutého systému, která pokračovala i na levý ureter. V RP byly zmnožené patologické uzliny do velikosti 28 mm, více vlevo. Patologické uzliny se vlevo šířily i do pánve podél zevního ilického svazku až do levého třísla, do maximální velikosti 32 mm. Incipientní drobné infiltráty byly zřejmě v mezenteriu. V úrovni stomie vlevo bylo vysloveno podezření na metastatickou infiltraci stěny břišní. V pánvi se vyskytl presakrální rozsáhlý infiltrát, velikosti 52 × 40 mm – nejspíše kombinace pooperačních jizevnatých změn a recidivy tumoru a incipientní infiltrace spodiny močového měchýře vlevo.

Výkonnostní stav pacienta byl i přes značný rozsah onemocnění stále 100%, laboratorní hematologické a biochemické parametry byly nadále bez abnormalit, nádorové markery vykazovaly vzestup: CEA: 53.0 ug/l (norma do 4.6), CA 19-9: 320.5 kU/l (norma do 37.0). V březnu 2007 jsme zahájili paliativní chemoterapii irinoteca-

Schéma 1. Schematické znázornění onkologické léčby



Obrázek 1. Hodnocení efektivity chemobioterapie na CT vyšetření A: postupná velikostní regrese patologické lymfadenopatie v retroperitoneu; B: dosažení parciální léčebné odpovědi na játrech



nem v třítydenním podání v dávce 350 mg/m² v kombinaci s cetuximabem v týdenním podání v úvodní nasycovací dávce 400 mg/m², další týden aplikace v dávce 250 mg/m².

Po 4 cyklech chemobioterapie, tedy po 3 měsících léčby byla na kontrolním CT vyšetření popsána výrazná regrese plicních MTS na bázích, dále přibližně 50% regrese velikosti jaterních MTS, kdy největší ložisko v S4/8 bylo asi 53 × 41 mm, došlo také k regresi patologických zvětšených uzlin v retroperitoneu i v pánvi. Na konvenčním snímku plic byla popsána v plicním parenchymu jen ojedinělá, velmi drobná ložiska. Byl zaznamenán výrazný pokles markerů: CEA: 5.2 ug/l, CA 19-9: 21.3 kU/l.

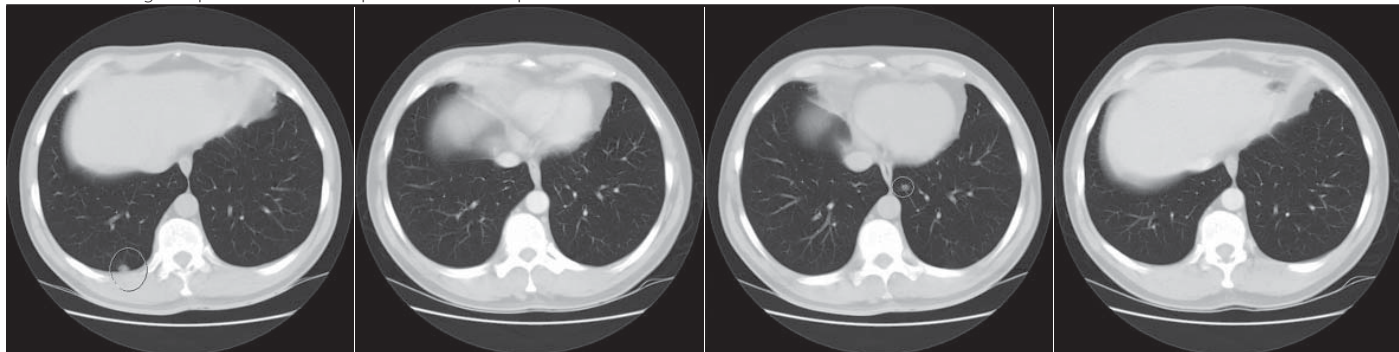
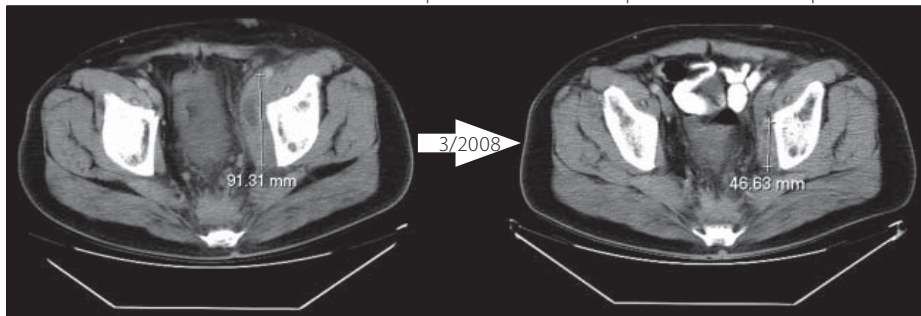
Po 8 cyklech irinotecanu s cetuximabem byla na CT vyšetření popsána další velikostní regrese jaterních MTS asi o 30% – největší MTS v S8 dosahovala velikosti 39 × 28 mm, ostatní ložiska byla drobná. V retroperitoneu se nacházely stacionární MTS uzliny velikosti do 18 mm. Drobné plicní MTS byly rovněž stacionární (obrázky 1 a 2).

Po 12 cyklech léčby v lednu 2008 došlo k další mírné regresi plicních metastáz, jaterní a retroperitoneální MTS byly již stacionární, došlo však k progresi v pánvi, kde byl zaznamenán souvislý MTS infiltrát šíře 34 mm táhnoucí se podél celého levého společného a zevního ilického svazku až do dolní části třísla, infiltrující svaly laterální stěny pánve.

Vzhledem k otoku levé dolní končetiny a progredujícímu pánevnímu algickému syndromu jsme po konzultaci s radioterapeuty indikovali paliativní radioterapii (RT).

Na lineárním urychlovači se od 24. 1. 2008 aplikovala dávka 16 × 2,5 Gy na oblast pánevních uzlin vlevo a oblast levého třísla. Konkomitantně bylo pokračováno v aplikaci irinotecanu a cetuximabu se záměrem potencovat cetuximabem efekt RT a s cílem udržet chemobioterapii stabilizaci meta procesu v dalších lokalitách.

S odstupem dvou měsíců od ukončené radioterapie jsme provedli kontrolní CT vyšetření břicha a pánve, které konstatovalo stacionární nález drobných plicních metastáz na bázích,

Obrázek 2. Regrese plicních metastáz při chemobioterapii**Obrázek 3.** Efekt kombinované chemobioterapie s konkomitantně aplikovanou radioterapií**Obrázek 4.** Trichomegalie při léčbě cetuximabem

stacionární nález jaterních metastáz a MTS v retroperitoneu. Výrazně však regredoval MTS infiltrát v pánvi vlevo, kde bylo patrné jen menší residuum 44×21 mm navazující na musculus obturatorius internus a zevní ilický svazek (obrázek 3). Současně s regresí pánevního infiltrátu došlo i k ústupu algického syndromu a zmenšení otoku levé dolní končetiny. V efektivní chemobioterapii bylo tedy dále pokračováno. Týdně monitorované laboratorní parametry vykazovaly stav v normě, z nežádoucích účinků cetuximabu se projevila kožní toxicita stupně 2 a trichomegalie (obrázek 4).

K progresi na játrech a plicích podle CT vyšetření došlo po 20 cyklech léčby, tj. po 60 týdnech od zahájení této „záchranné“ terapie.

Diskuze

Publikované studie s cetuximabem například BOND (*Bowel Oncology with erbitux antipody*), CRYSTAL (*Cetuximab combined with iRinotecan in first line therapy for metaStatic colorectal cancer*), EPIC (*European Prospective Investigation of Cancer*), MABEL (*Monoclonal Antibody Erbitux in a European Pre-License Study*) LABEL (*Latin American ErBitux prE-License study*), EVEREST (*Evaluation of Various Erbitux REgimens by means of Skin and Tumour biopsies*) u pacientů s mKRK nám přinesly množství nových a povzbudivých dat týkajících se jak zlepšení objektivních parametrů léčebné úspěšnosti (navýšení procenta léčebných odpovědí, prodloužení času do progresu onemocnění, prodloužení celkového pře-

žití), tak zlepšení celkového výkonnostního stavu nemocných s metastatickou chorobou.

Námi prezentovaný pacient měl od počátku lokálně značně pokročilý tumor rekta s řadou nepříznivých patologických determinant: adenokarcinom intestinálního typu G4, vysoký počet postižených mizních uzlin (15/30) totálně infiltrovaných nádorem a v jejich okolí s přítomnou endovaskulární lymfogenní propagací tumoru. Od počátku šlo o IV. klinické stadium onemocnění s postižením minimálně tří metastatických lokalit (hepar, retroperitoneum, nadklíček). Přes všechny tyto nepříznivé skutečnosti aplikovaná kombinovaná a sekvenční chemoterapie s cílenou léčbou monoklonálními protilátkami umožnila našemu pacientovi prožít od stanovení onkologické diagnózy 41 měsíců kvalitního plnohodnotného života.

Závěr

Výhodou cetuximabu je jednoduché použití, pohodlné dávkování, účinná stabilní plazmatická hladina, ověřený bezpečnostní profil a šetrnost. Vzhledem k prokazatelné protinádorové účinnosti v první, druhé i třetí linii léčby metastatického onemocnění představuje jednu z průlomových látek a pilířů léčby kolorektálního karcinomu.

Literatura

1. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1803–1810.

2. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [abstract no. 1012]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 252 plus oral presentation.

3. Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Single agent IM-C-C225 (Erbitux) has activity in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR) [abstract no. 504]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21(1): 127.

4. Tabernero JM, Van Cutsem E, Saestre J, et al. An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23(Abstr. 3512).

5. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and FUFA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *Journal of Clinical Oncology* 2007(Suppl 18) Abstract 4000.

6. Kocakova I, Kocak I, Spelda S, Vyzula R. Cetuximab and irinotecan in chemoresistant metastatic colorectal cancer: retrospective analysis. *Annals of Oncology* 2007; 18(Suppl 7): P-0188. World Congress on Gastrointestinal Cancer Barcelona, Spain.

MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

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