

151**Bevacizumab, irinotekan a kapecitabin – léčebná odpověď, čas do progresu a jednoleté přežití u pacientů s nepředléčeným metastatickým kolorektálním karcinomem, retrospektivní analýza.**

Kocáková I, Kocák I, Špelda S, Holánek M., Poprach A., Vyzula R.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Bevacizumab (Avastin™) představuje monoklonální protilátku zacílenou na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Na základě výsledků randomizovaných klinických studií (studie AVF2192 a studie AVF2107g) je první zaregistrovanou antiangiogenní látkou pro pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem (MCRC). Tyto studie prokázaly, že přidání bevacizu-

KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

mabu k chemoterapii vedlo k signifikantnímu prodloužení mediánu přežití, zlepšení doby přežití bez progresu onemocnění, zvýšení četnosti léčebných odpovědí a prodloužení trvání odpovědi při dobré toleranci.

Od dubna do prosince 2005 byl v MOÚ podáván v rámci specifického léčebného programu (SLP) firmy Roche bevacizumab pacientům s kolorektálním karcinomem klinického stadia IV v kombinaci s irinotekanem a kapecitabinem (režim XELIRI). Tato kombinace byla zvolena na základě prokazatelné protinádorové účinnosti kapecitabinu a irinotekanu v léčbě MCRC, synergistické protinádorové účinnosti kombinace kapecitabinu s bevacizumabem a irinotekanu s bevacizumabem v preklinických studiích a na základě srovnatelné účinnosti kombinace XELIRI v porovnání s režimem FOLFIRI, kdy procento léčebných odpovědí dosahuje 50%. Režim XELIRI navíc v publikovaných studiích měl lepší bezpečnostní profil než kombinace FOLFIRI a umožňuje plně ambulantní léčbu bez nutnosti zavádění centrálního žilního katetru.

Léčebné schéma

- **Irinotekan** 250 mg/m² den 1.
- **Bevacizumab** 7,5 mg/kg den 1. (první podání v infuzi na 90 min., následně byla doba podání při dobré toleranci zkrácena na 60 min. a od třetí aplikace na 30 min.)
- **Kapecitabin** 1000 mg/m² 2 x denně, den 2.-15.

Cykly byly opakovány každé 3 týdny. Léčebná odpověď dle RECIST kritérií byla hodnocena po 2-3 cyklech chemoterapie. Léčba trvala do progresu onemocnění, neakceptovatelné toxicity, nebo byla ukončena z rozhodnutí nemocného.

Počet pacientů	14
Muži/ženy	9/5
Medián věku	53 let
Věkové rozmezí	39-67 let
Performance status	
PS 0	7
PS 1	8
Lokalizace primárního tumoru	
Kolon	6
Rektum	8
Předchozí léčba	
Adjuvantní radioterapie	3
Adjuvantní chemoterapie	4
Počet metastatických lokalit	
Medián	2
Rozmezí	1-4
Jednoorgánové postižení	3 pacienti
Víceorgánové postižení	11 pacientů
Nejčastější metastatické lokality	
Játra	12 pacientů
Plíce	7 pacientů
Retroperitoneální uzliny	3 pacienti
Lokální recidiva	3 pacienti

Tab. č. 1: Charakteristika léčených pacientů

Počet hodnotitelných pacientů	13
Počet podaných cyklů	158
Rozmezí	8-18
Medián	12
Léčebná odpověď dle RECIST kritérií	
Kompletní remise	1
Parciální remise	11
Kompletní resekce reziduálního nádoru	2*
Stabilizace nemoci	1
Progrese nemoci	0
Doba sledování od zahájení terapie/měsíce	
Rozmezí	14-21
Medián	17
Čas do progresu onemocnění/měsíce	
Rozmezí	6-17
Medián	12
Jednoleté přežití: n (%)	13/100%
Další terapie nemocných při progresi nemoci	
XELOX	7 pac.
FOLFOX	44 pac.
Campto a Erbitux	1 pac.
Opakovaná reoperace recidivy	1 pac.

Tab. č. 2: Hodnocení léčebné odpovědi podle RECIST kritérií, počet podaných cyklů, doba sledování a čas do progresu onemocnění

Výsledky

Do tohoto léčebného programu bylo v MOÚ od 3.5. 2005 do 29.11. 2005 zařazeno 14 pacientů, 9 mužů, 5 žen s mediánem věku 53 let. U všech nemocných se jednalo o histologicky ověřený metastatický nebo lokálně pokročilý, inoperabilní kolorektální karcinom minimálně s jednou měřitelnou lézí. Bližší charakteristika pacientů a nádorů je uvedena v tabulce č. 1.

Předběžné výsledky hodnotící efektivitu a toleranci této pilotní studie byly velice povzbudivé a byly prezentovány na kongresu BOD 2006, ASCO 2006 a v Barceloně 2006. Klinický benefit (CR, PR a SD) provázený dramatickým poklesem nádorových markerů byl dokumentován u všech léčených pacientů.

KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Dobrá snášenlivost této kombinované terapie při absenci kumulativní toxicity irinotekanu umožňovala podávat toto schéma po řadu měsíců, aniž by vedla ke zhoršení kvality života léčených. Očekávali jsme, že přidání bioterapie povede k prodloužení času do progresu nemoci (TTP) a prodloužení celkového přežití nemocných (OS).

Cílem tohoto sdělení je retrospektivní analýza souboru nemocných léčených v rámci SLP k datu 30.1. 2007 se zaměřením se na čas do progresu onemocnění a jednoleté přežití pacientů a srovnání těchto výsledků s výsledky publikovaných studií.

Léčebnou odpověď a počet podaných cyklů vystihuje tabulka č. 2. Kompletní remise onemocnění (CR) byla zaznamenána u 1 pacienta, parciální remise (PR) u 11 léčených. Kompletní resekce reziduálního nádoru byla indikována u 2 pacientů. V jednom případě šlo o resekci jaterních metastáz, ve druhém případě o odstranění reziduálního nádorového infiltrátu v retroperitoneu. Pouze u 1 pacientky s lokální pánevní recidivou byla terapie na žádost nemocné ukončena s efektem stabilizace onemocnění (SD) dle CT vyšetření a s dokumentovaným poklesem nádorových markerů.

Z tabulky vyplývá, že při mediánu 12 cyklů aplikované chemobioterapie, byla střední doba léčby pacientů 36 týdnů. Ačkoliv se jednalo o soubor pacientů s poměrně značným rozsahem onemocnění (11 pacientů z 13 hodnotitelných mělo víceorgánové postižení), byl dokumentován medián času do progresu onemocnění 12 měsíců. Jeden rok od zahájení terapie pro MCRC žili všichni nemocní. Při dokumentované progresi onemocnění byl v 2. linii léčby nejčastěji podáván režim XELOX. Ze 7 takto léčených pacientů byla u 1 nemocné pro hyperbilirubinémii následkem rychlé progresu jaterních metastáz chemoterapie po 3 cyklech ukončena. Při mediánu sledování 17 měsíců žije 12 nemocných (92%).

Režim	TTP/měsíce	OS/měsíce
FU/FA Mayo	6,2	12,6
IFL	7	15-16
FOLFIRI	8,5	16-17
FOLFOX	8,7	16-17
FOLFIRI>FOLFOX	–	20-22
FOLFOX>FOLFIRI		
IFL+Bevacizumab	10,6	20,3
XELIRI + Bevacizumab	12	nestanoven >17 měsíců žije 96% pac.

Ref: Scheithauer 1993; Saltz 2000, Douillard 2000, de Gramont 2000; Goldberg 2004, Tournigand 2004; Hurwitz 2004).

Tab. č. 3: Srovnání času do progresu onemocnění (TTP) a mediánu přežití (OS) u různých chemoterapeutických režimů.

Závěr

V léčbě MCRC paliativní chemoterapie zmírňuje symptomy nemoci, prodlužuje čas do progresu onemocnění a medián přežití nemocných v porovnání s nejlepší podpůrnou léčbou.

Kombinace irinotekan/5-fluorouracil/kyselina folinová (studie AVF2107g) jako první ukázala, že anti-angiogenní léčba může prodloužit přežití pacientů. Přidání bevacizumabu k IFL prodloužilo medián přežití z 15,6 na 20,3 měsíců ($p < 0,001$). Režim signifikantně zlepšil dobu přežití bez progresu onemocnění (6,2 vs 10,6 měsíců; $p < 0,001$) a četnost léčebných odpovědí (35 vs 45%, $p=0,004$).

Tabulka č. 3 srovnává TTP a OS různých chemoterapeutických schémat používaných v léčbě MCRC. Jsme si vědomi omezeného počtu pacientů v prezentovaném souboru, nicméně výsledky této pilotní studie (TTP 12 měsíců a 92% žijících nemocných při mediánu sledování 17 měsíců) jsou excelentní a měly by vést k ověření těchto výsledků na větším souboru nemocných.

Literatura

- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
- Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65
- Kabbinavar F, Schultz J, McCleod M et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) to prolong progression-free survival in first line colorectal cancer (CRC) in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Symposium, San Francisco, California, January 22-24, 2004.