

152 Cetuximab a irinotekan v léčbě metastazujícího chemorezistentního kolorektálního karcinomu, zkušenosti z MOÚ.

Kocáková I., Kocák I., Nenutil R., Špelda S., Garajová I., Vyzula R.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Na metastatický kolorektální karcinom (MCRC) zemře ročně v České republice přibližně 5 000 osob. Léčba spočívá v kombinaci různých přístupů, k nimž patří chirurgie, radioterapie a především systémová chemoterapie. V současnosti za zlatý standard terapie metastatického onemocnění považujeme sekvenční kombinovanou chemoterapii s 5-fluorouracilem, irinotekanem a oxaliplatinou. Překážkou déletrvajícího úspěchu léčby je však neselektivita cytotoxických látek a postupný rozvoj rezistence nádorových buněk, a tak i při použití výše zmíněných cytostatik medián přežití nepřesahuje 22 měsíců. Jednu z dalších velkých nadějí v protinádorové léčbě tohoto onemocnění představuje objev biologické terapie založené na monoklonálních protilátkách.

Cetuximab (Erbix), inhibitor tyrosinkinázy receptoru pro růstový faktor (epithelial-growth-factor-receptor -EGFR), má selektivní protinádorovou aktivitu. Inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu nádorových buněk, inhibuje angiogenezi a snižuje nádorovou neovaskularizaci a metastatický potenciál. Synergistická protinádorová účinnost s irinotekanem v modelech in vitro a in vivo vedla k iniciování randomizované klinické studie – „BOND“ studie. Kombinace irinotekanu s cetuximabem vedla u 23% intenzivně předléčených nemocných k dosažení parciální odpovědi (PR), klinický benefit (CR+PR+SD) byl dokumentován u 55,5% pacientů. Čas do progresu onemocnění (TTP) dosáhl 4,1 měsíce.

Počet zařazených pacientů	19
Počet hodnotitelných pacientů	18
Muži/ženy	15/3
Medián věku	57 let
Věkové rozmezí	40-71 let
Performance status	
PS 0	11
PS 1	7
Lokalizace primárního tumoru	
Kolon	10
Rektum	8
Klinické stádium v době diagnózy	
Klinické st. II	2
Klinické stádium III	5
Klinické stádium IV	11
Počet metastatických lokalit	
Medián	2
Rozmezí	1-4
Jednoorgánové postižení	2 pac.
Víceorgánové postižení	16 pac.
Nejčastější metastatické lokality	
Játra	17 pac.
Plíce	7 pac.
Retroperitoneál. lymphadenopathie	7 pac.
Periferní lymphadenopathie	3 pac.
Peritoneální diseminace	2 pac.

Ovarium: 1 pac.,

Primární TU: 1 pac., Nadledvina: 1 pac.

Tab. č. 1: Charakteristika léčených pacientů

Počet hodnotitelných pacientů	18 pac.
Adjuvantní chemoterapie	
ANO	5
NE	13
Počet linií předchozí paliativní chemoterapie	
2 linie	12 pac.
3 linie	3
4 linie	3
Necytotoxická terapie, chirurgická a jiná	
Resekce primárního tumoru	17 pac.
Resekce jaterních MTS	3
Resekce plicních MTS	2
Resekce lokální recidivy	1
Vícečetné operace	1
Radiofrekvenční ablace jater. MTS	4
Biologická léčba	3 pac.
Bevacizumab	2
Panitumumab	1

Tab. č. 2: Předchozí léčba pacientů před zahájením kombinované chemoterapie cetuximabem a irinotekanem

V Masarykově onkologickém ústavu používáme cetuximab v kombinaci s irinotekanem od července 2005 u pacientů s MCRC exprimujícím EGFR po selhání cytotoxické léčby zahrnující fluoropyrimidiny, oxaliplatinu a irinotekan. K léčbě byli indikováni pacienti s uspokojivými hematologickými a biochemickými parametry, v dobrém výkonnostním stavu (PS: 0, 1). Do 31. 12. 2006 byla léčba zahájena u 19 pacientů. V retrospektivní analýze vyhodnocujeme terapeutickou odpověď dle RECIST kritérií, počet aplikovaných cyklů, dobu terapie, zaměřujeme se na zhodnocení času do progresu onemocnění, přežití od zahájení terapie

KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

cetuximabem a přežití od zahájení 1. linie cytostatické terapie pro MCRC. Cílem je i zjištění, zda existuje vztah mezi stupněm exprese EGFR a léčebnou odpovědí (RR) a zda předchozí odpověď na irinotekan ovlivňuje RR na režim cetuximab a irinotekan.

Léčebné schéma

- Cetuximab* se podával v úvodní dávce 400 mg/m² tělesného povrchu intravenózně pomocí infuzní pumpy. Doporučená doba první aplikace byla 120 minut. Před zahájením první infuze byli pacienti premedikováni antihistaminikem pro nebezpečí reakce z přecitlivělosti, tuto premedikaci jsme na našem pracovišti používali i při všech následných týdenních aplikacích, kdy byla dávka cetuximabu snížena na 250 mg/m² a doba aplikace zkrácena na 60 minut. V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení byly pečlivě monitorovány vitální funkce.
- Irinotekan* se podával za 1 hodinu po ukončení aplikace cetuximabu. Doporučená dávka byla 350 mg/m² tělesného povrchu jedenkrát za 3 týdny. Předcházela-li v minulosti radioterapie na oblast pánve, dávka irinotekanu byla snížena na 300mg/ m².

Cykly byly opakovány každé 3 týdny. Léčebná odpověď dle RECIST kritérií byla hodnocena po 3-4 cyklech chemoterapie. Léčba probíhala do progresu onemocnění, závažné toxicity, nebo byla ukončena z rozhodnutí nemocného.

<i>Počet hodnotitelných pacientů</i>	18 pac.
<i>Počet podaných cyklů</i>	117
<i>rozmezí/medián</i>	6/1-17
<i>Léčba ukončena</i>	11 pac.
<i>počet podaných cyklů: rozmezí/medián</i>	1-11/6
<i>Léčba pokračuje</i>	7 pac.
<i>počet podaných cyklů: rozmezí/medián</i>	1-6/4

Léčebná odpověď dle RECIST

<i>Kompletní remise</i>	1 pac.
<i>Parciální remise</i>	9 pac.
<i>Stabilizace onemocnění</i>	2 pac.
<i>Progrese onemocnění</i>	3 pac.
<i>Nehodnoceno</i>	3 pac.

Léčebná odpověď dle TM

<i>CEA před léčbou: rozmezí/ medián</i>	23,1-3594/202,6
<i>CEA v průběhu terapie: rozmezí/ medián</i>	1,9-1245/28,2
<i>CA 19-9 před léčbou: rozmezí/ medián</i>	79,8-2688/538,5
<i>CA19-9 v průběhu terapie: rozmezí/ medián</i>	7,1-1056/23,5

Léčebná odpověď ve vztahu k expresi EGFR

<i>EGFR+1: 3 pacienti</i>	2xRR, 1xPD
<i>EGFR+2: 2 pacienti</i>	1xRR, 1x nehodnoceno
<i>EGFR+2-3: 2 pacienti</i>	1xSD, 1x nehodnoceno
<i>EGFR+3: 7 pacientů</i>	6xRR, 1xPD
<i>EGFR vyšetřeno v zahraničí v rámci klinické stud.</i>	4 pac.

Léčebná odpověď ve vztahu k předchozí senzitivitě na irinotekan

<i>senzitivita na irinotekan: 6 pac. > senzitivita na cetuximab + irinotekan: 4 pac.</i>
<i>rezistence na irinotekan: 12 pac. > senzitivita na cetuximab + irinotekan: 9 pac.!!!</i>

Tab. č. 3: Vyhodnocení léčebné odpovědi dle RECIST kritérií, dynamiky nádorových markerů, vztah mezi expresí EGFR a citlivostí MCRC na předchozí terapii irinotekanem a léčebnou odpovědí kombinací cetuximab a irinotekan.

Výsledky

K 31.12. 2006 byla léčba výše uvedenou kombinací indikována u 19 nemocných. U jednoho pacienta i přes premedikaci antihistaminikem došlo k anafylaktické reakci již při první aplikaci cetuximabu. Bližší charakteristika 18 léčených pacientů a nádorů je uvedena v tabulce č. 1. V souboru dominovali muži, medián věku léčených byl 57 let, rozmezí 40-71 roků. U 11 pacientů (63%) šlo již iniciálně o metastatický kolorektální karcinom. V 89% (16 pac.) se jednalo o vícečetné orgánové postižení, medián postižených lokalit 2. Nejčastějším místem orgánové diseminace byla játra (17 pac.). Všichni pacienti byli předlčeni fluoropyrimidiny (5-fluorouracil, kapecitabin), irinotekanem a oxaliplatinou. U 6 pac. (33%) byly podány > 2 linie paliativní chemo-

KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

terapie, u 3 pac. předcházela i aplikace biologická léčby. Prakticky u všech nemocných byl chirurgicky řešen primární nádor, v léčebném algoritmu metastatického onemocnění byla u některých pacientů indikována i, radiofrekvenční ablace nebo resekce jaterních MTS, plicních metastáz...

Vzhledem k tomu, že hodnocení léčebné odpovědi je indikováno po 3-4 cyklech chemioterapie (2-3 měsíce terapie), bylo možné léčebnou odpověď k výše uvedenému datu hodnotit u 15 nemocných. Dle zobrazovacích metod a hodnot nádorových markerů byla zaznamenána CR: 1 pac., PR: 9 pac. a SD: 2 pac. Vysokou protinádorovou účinnost režimu vystihuje i dramatický pokles nádorových markerů v průběhu terapie, tabulka č. 2. Počet podaných cyklů byl ve sledovaném souboru v rozmezí 1-17, medián 6. Léčba pokračuje u 7 nemocných. Léčba výše uvedenou kombinací byla efektivní i u 9 léčených pacientů z 12 (75%), u kterých na dřívější podání irinotekanu nebyla zaznamenána žádná léčebná odpověď. Zdá se, že stupeň exprese EGFR nekoreloval s léčebnou odpovědí. Čas do progresu onemocnění lze dosud hodnotit u 10 pacientů, pohybuje se v rozmezí 1-11 měsíce, medián 7,5. Přežití od zahájení léčby cetuximabem u 3 zemřelých bylo: 2, 6 a 12 měsíců a přežití od zahájení terapie pro metastatické onemocnění 21, 25 a 39 měsíců. Při mediánu sledování 6 měsíců od zahájení terapie cetuximabem (rozmezí 1-20) žije 14 pacientů (77%). U těchto nemocných je medián od zahájení terapie pro metastatického onemocnění 28 měsíců (rozmezí 11-60m).

Závěr

Výsledky „BOND“ studie podporují využití cetuximabu s irinotekanem k léčbě pacientů s metastatickým karcinomem exprimujícím EGFR po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan. Z 15 hodnotitelných pacientů byla v našem souboru zaznamenána léčebná odpověď u 12 léčených (66%), 7 pacientů v efektivní terapii pokračuje. U 14 žijících je medián sledování od zahájení terapie metastatického onemocnění 28 měsíců. Tyto výsledky jsou zřejmě dány kombinací různých přístupů léčby, chirurgie, lokoregionální terapie a především intermitentně aplikované systémové chemoterapie a bioterapie.

Literatura

1. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al: Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR) (abstract 7). *Proc Am Soc Clin Onc* 20:3a, 2001.
2. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337-345, 2004.