

Cetuximab a irinotekan v léčbě pokročilého metastatického kolorektálního karcinomu – zkušenosti z MOÚ.

Němeček R., Kocáková I., Kocák I., Lakomý R., Poprach A., Vyskočil J., Karásek P., Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Metastatický kolorektální karcinom (MCRC) je v České republice příčinou úmrtí přibližně 5 000 osob za rok. Léčba spočívá v kombinaci různých přístupů, k nimž patří chirurgie, radioterapie a především systémová chemoterapie. Za zlatý standard terapie metastatického onemocnění považujeme sekvenční kombinovanou chemoterapii s 5-fluorouracilem, irinotekanem a oxaliplatinou. Překážkou déletrvajícího úspěchu léčby je však postupný rozvoj rezistence nádorových buněk a tak i při použití výše zmíněných cytostatik medián přežití nepřesahuje 22 měsíců. Velkou nadějí v protinádorové léčbě tohoto onemocnění představuje objev biologické terapie založené na monoklonálních protilátkách a inhibitech tyrosinkinázy klíčových receptorů.

Cetuximab (Erbix), monoklonální protilátka proti receptoru pro epidermální 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. Již v r. 2004 prokázala randomizovaná klinická studie „BOND“ synergistickou protinádorovou účinnost cetuximabu v kombinaci s irinotekanem u intenzivně předléčených pacientů s MCRC – dosažení parciální remise (PR) u 23% pacientů, klinický benefit u 55% pacientů a čas do progresu onemocnění (TTP) 4,1 měsíce.

V Masarykově onkologickém ústavu používáme cetuximab v kombinaci s irinotekanem od července 2005 u pacientů s MCRC (exprimujícím EGFR) po selhání cytotoxické léčby fluoropyrimidiny, oxaliplatinou a irinotekanem. Do 31.12.2007 bylo k léčbě indikováno celkem 43 pacientů v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS: 0 a 1) a s uspokojivými hematologickými a biochemickými parametry. Ve 2,5-leté retrospektivní analýze vyhodnocujeme terapeutickou odpověď dle RECIST kritérií, počet aplikovaných cyklů, dobu terapie, zaměřujeme se na zhodnocení času do progresu onemocnění (TTP), přežití od zahájení terapie cetuximabem, přežití od zahájení 1. linie cytostatické terapie pro MCRC a celkové přežití (OS). Sekundárním cílem je vyhodnocení toxicity léčby a 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 po dobu 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.

BIOLOGICKÁ LÉČBA NÁDORŮ

- **Irinotekan** se podával za 1 hodinu po ukončení aplikace cetuximabu. Doporučená dávka byla 350 mg/m² tělesného povrchu jedenkrát za 3 týdny. Pokud předcházela v minulosti radioterapie na oblast pánve, dávka irinotekanu byla snížena na 300 mg/m².

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

Počet zařazených pacientů	43
Počet hodnotitelných pacientů	42
Muži/ženy	35/7
Medián věku	58,5 let
Věkové rozmezí	36-74 let
Performance status	
PS 0	25
PS 1	17
Lokalizace primárního tumoru	
Kolon	25
Rektum	17
Klinické stádium v době diagnózy	
Klinické st. II	3 (7%)
Klinické stádium III	10 (24%)
Klinické stádium IV	29 (69%)
Počet metastatických lokalit	
Medián / rozmezí	2 / 1-7
Jednoorgánové postižení	7 pac. (17%)
Víceorgánové postižení	35 pac. (83%)
Nejčastější metastatické lokality	
Játra	39 pac.
Plic	21 pac.
Retroperitoneální lymfadenopatie	16 pac.
Peritoneální a mezenterální meta	7 pac.
Lokální recidiva	7 pac.
Periferní patol. lymfatické uzliny	3 pac.

Tab. č. 1: Charakteristika léčených pacientů

Počet hodnotitelných pacientů	42 pac.
Adjuvantní chemoterapie	
ANO	11
NE	31
Počet linií předchozí paliativní chemoterapie	
1 linie	4
2 linie	29
3 linie	6
4 linie	3
Necytotoxická terapie, chirurgická a jiná	
Resekce primárního tumoru	41 pac.
Resekce jaterních MTS	14 pac.
Resekce plicních MTS	3 pac.
Radiofrekvenční ablace jater. MTS	11 pac.
Biologická léčba	9 pac.
Bevacizumab	9

Tabulka č. 2:

Předchozí léčba pacientů před zahájením kombinované bio-chemoterapie cetuximabem a irinotekanem.

Počet hodnotitelných pacientů	42 pac.
Celkový počet podaných cyklů	323
rozmezí/medián	1-29 / 6,5
Léčba ukončena	28 pac.
počet podaných cyklů: rozmezí/medián	3-29 / 6,5
čas do progresu (měsíce): rozmezí/medián	2-25m / 6,1m
Léčba pokračuje	14 pac.
počet podaných cyklů: rozmezí/medián	Více než 1-20 / 6,5
čas do progresu (měsíce): rozmezí/medián	Více než 1-15,5m / 4,25m
Léčebná odpověď dle RECIST	
Kompletní remise (CR)	1 pac.(2,8%)
Parciální remise (PR)	13 pac.(36%)
Stabilizace onemocnění (SD)	12 pac.(33,3%)
Progrese onemocnění (PD)	10 pac.(27,7%)
Dosud nezhodnoceno	6 pac. (u 4 z nich pokles TM)
Léčebná odpověď dle TM	
CEA před léčbou: rozmezí/ medián	1,3-3594 / 124,45
CEA v průběhu terapie: rozmezí/ medián	0,8-1256 / 25,45
CA 19-9 před léčbou: rozmezí/ medián	0,4-2083,3 / 175,1
CA19-9 v průběhu terapie: rozmezí/ medián	0-1648,4 / 21,9
Léčebná odpověď ve vztahu k expresi EGFR	
EGFR+1: 7 pac.	3x PR, 2x SD, 1x PD, 1x nehodn.
EGFR +1-2: 5 pac.	2x SD, 3x PD
EGFR+2: 10 pac.	3x PR, 4x SD, 2x PD
EGFR+2-3: 6 pac.	5x SD, 1x PD
EGFR+3: 12 pac.	1x CR, 6x PR, 2x SD, 3xPD
EGFR vyšetřeno v zahraničí v rámci klinické stud.	2 pac.
Léčebná odpověď ve vztahu k předchozí senzitivitě na irinotekan	
senzitivita na irinotekan : 26 pac. ? senzitivita na cetuximab + irinotekan: 22 pac.	
rezistence na irinotekan: 13 pac. ? senzitivita na cetuximab + irinotekan: 7 pac.!!!	

Tabulka č. 3: Vyhodnocení léčebné odpovědi dle RECIST kritérií, času do progresu a trvání odpovědi, dynamiky nádorových markerů, vztahu mezi léčebnou odpovědí a expresí EGFR a vztahu mezi citlivostí MCRC na předchozí terapii irinotekanem a léčebnou odpovědí na kombinaci cetuximab + irinotekan.

Přežití od zahájení léčby Erbituxem	Zemřelí (12)	Žijící (30 pac.)
Rozmezí / medián	2-21m / 10m	více než 1-26m / 7,5m
Přežití od zahájení léčby MTS onem.		
Rozmezí / medián	12-40m / 32,5m	více než 9-72m / 28,5m
Přežití od diagnózy nádorového onem.		
Rozmezí / medián	12-69m / 33,5m	více než 12-113m / 34,5m

Tabulka č. 4: Vyhodnocení parametrů přežití.

Grade	neutropenie	leukopenie	trombopenie	nauzea	vomitus	průjem	afty	exantém
0	57%	57%	88%	33,5%	62%	33,5%	90,5%	0
I	14%	24%	12%	47,5%	19%	28,5%	9,5%	19%
II	21,5%	19%	0	17%	14%	19%	0	57%
III	7%	0	0	0	5%	19%	0	21,5%
IV	0	0	0	0	0	0	0	2,5%

Tabulka č. 5:

Vyhodnocení maximální dosažené toxicity léčby dle NCI-CTC kritérií.

Výsledky

K 31.12.2007 byla léčba výše uvedenou kombinací indikována u 43 pacientů. U jednoho z nich došlo i přes premedikaci anti-histaminikem k anafylaktické reakci již při první aplikaci cetuximabu a proto byl z další léčby vyřazen. V souboru 42 léčených pacientů dominovali muži (35/7), medián věku byl 58,5 let, rozmezí 36-74 let. U 29 pacientů (69%) šlo již iniciálně o metastatický kolorektální karcinom. Při zahájení léčby se v 83% případů (35 pac.) jednalo o vícečetné orgánové postižení, medián postižených lokalit 2, nejčastějším místem orgánové diseminace byla játra (39 pac.) – viz tabulka č.1. Všichni pacienti byli předléčeni fluoropyrimidiny (5-fluorouracil, kapecitabin), naprostá většina pak irinotekanem (97,5%) a oxaliplatinou (88%). Léčba probíhala většinou v rámci 3. linie paliativní chemoterapie (29 pac./69%), u 9 pac. (21,5%) se jednalo o léčbu 4. či 5. linie. U 9 pac. předcházela i aplikace biologické léčby (bevacizumab). Prakticky u všech nemocných byl chirurgicky řešen primární nádor, v léčebném algoritmu metastatického onemocnění byla u některých pacientů indikována i radiofrekvenční ablace (11 pac.) nebo resekce jaterních (14 pac.) či plicních metastáz (3 pac.) – viz tabulka č.2.

Vzhledem k tomu, že hodnocení léčebné odpovědi je indikováno po 3-4 cyklech bio-chemoterapie (2-3 měsíce léčby), bylo možné léčebnou odpověď k výše uvedenému datu hodnotit u 36 nemocných. Dle zobrazovacích metod (CT, MR) a hodnot nádorových markerů byla zaznamenána kompletní remise (CR) u 1 pac. (2,8%), partiální remise (PR) u 13 pac. (36%) a stabilizace onemocnění (SD) u 12 pac. (33,3%) – tedy celková četnost odpovědi (RR) 38,8% a kontrola onemocnění u 72% pacientů! Vysokou protinádorovou účinností režimu vystihuje i dramatický pokles nádorových markerů v průběhu terapie, tabulka č. 3. Léčba výše uvedenou kombinací byla efektivní i u 8 léčených pacientů ze 14 (57%), u kterých na dřívější podání irinotekanu nebyla zaznamenána žádná léčebná odpověď. Zdá se, že stupeň exprese EGFR nekoreloval s léčebnou odpovědí.

Počet podaných cyklů byl ve sledovaném souboru v rozmezí 1-29, medián 6,5. Léčba byla ukončena u 28 pacientů (26 pro progresi onem., 1 pac. pro kožní a GIT-toxicitu léčby, u 1 pac. léčba ukončena z důvodu dosažení CR!), dalších 14 pacientů v léčbě pokračuje. Doba léčby byla u pacientů, kteří léčbu ukončili, v rozmezí 1,5-25 měsíců (medián 6 m), u pokračujících 14 pacientů pak v rozmezí 0,5-15 m (medián 4 měsíce). Čas do progresu onemocnění (TTP) lze dosud hodnotit u 26 pacientů – pohybuje se v rozmezí 2-25 měsíců, medián 6,1 m (medián TTP u ostatních, převážně pokračujících 16 pacientů, je vyšší než 4,25 m, rozmezí 1-15,5 m).

Medián přežití od zahájení léčby cetuximabem u 12 zemřelých byl 10 měsíců (rozmezí 2-21 m), medián přežití od zahájení terapie pro metastatické onemocnění 32,5 měsíců (rozmezí 12-40 m), medián celkového přežití od stanovení diagnózy byl 33,5 měsíců (rozmezí 12-69 m) – viz tabulka č. 4. Při mediánu sledování 7,5 měsíců od zahájení terapie cetuximabem (rozmezí 1-26 m) žije 30 pacientů (71,5 %). U těchto nemocných je medián od zahájení terapie pro metastatické onemocnění 28,5 měsíců (rozmezí 9-72 m).

Maximální dosažená toxicita léčby je shrnuta v tabulce č. 5 – dominoval průjem, nevolnost a akneiformní exantém (G2 v 57% případů), všeobecně však lze říci, že se jednalo především o mírnější stupně toxicity grade 0-2 (dle NCI-CTC) a že léčba byla pacienty veskrze velmi dobře tolerována (ukončení léčby z důvodu toxicity bylo nutné pouze u 1 pacienta).

Závěr

Výše uvedené léčebné výsledky korelují se závěry studie „BOND“ a podporují využití kombinace irinotekan + cetuximab ve druhé a další linii léčby pacientů s MCRC (exprimujícím EGFR) po selhání cytotoxické léčby irinotekanem. Z 36 hodnotitelných pacientů byla v našem souboru zaznamenána léčebná odpověď u 14 pac. (38,8%), kontrola onemocnění u 72% pacientů. U 26 pacientů, kteří zprogrezovali, byl medián TTP 6,1 měsíců, u 12 zemřelých pacientů byl medián přežití od zahájení terapie pro metastatické onemocnění 32,5 měsíců! Vzhledem k pokročilosti onemocnění a předléčenosti zařazených pacientů jsou tyto výsledky více než povzbuzující. I přes relativní úspěch bio-chemoterapie bychom však rádi zdůraznili nutnost úzké mezioborové spolupráce chirurga, radioterapeuta, patologa a klinického onkologa v dnes již dlouhodobé léčbě těchto pacientů.

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.
3. Saltz LB, Lenz HJ, Hochster H, et al: Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):248a.
4. Kocakova I, Kocak I, Spelda S, Vyzula R: Cetuximab and irinotecan in chemoresistant metastatic colorectal cancer: retrospective analysis., P-0188, 2007 World Congress on Gastrointestinal Cancer Barcelona, Spain
5. Dušek L., Mužík J., Kubásek M., et al: Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online], Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2008-2-02], dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.