

## BEVACIZUMAB V KOMBINACI S CHEMOTERAPIÍ FOLFOX4 V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍ KARCINOMU

## BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY FOLFOX4 IN THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

KOCÁKOVÁ I., DEMLOVÁ R., BLAŽKOVÁ S., KOCÁK I., ŠEFR R., PACAL M.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

**Souhrn:** VEGF je klíčový mediátor angiogeneze, která je nezbytná pro růst nádoru. U většiny lidských nádorů je pozorována zvýšená exprese VEGF, která je často spojena se špatnou prognózou. Účinnost VEGF je zajištěna vazbou na receptory buněk, zejména VEGFR-2. Bevacizumab je rekombinantní, humanizovaná monoklonální anti-VEGF protilátka, která brání interakci VEGF s jeho receptory. Normalizuje nádorovou vaskularizaci, usnadňuje průnik cytostatika, omezuje růst cév, inhibuje progresi primárního nádoru i metastáz. V následující kazuistice prezentujeme významnou protinádorovou účinnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií u pacientky s lokálně pokročilým metastatickým postižením jater.

**Klíčová slova:** bevacizumab, chemoterapie, kolorektální karcinom

**Summary:** VEGF is the key mediator of angiogenesis, which is essential for tumour growth. VEGF is upregulated in most human cancers and is often linked to poor prognosis. The activity of VEGF is induced through binding to cell surface receptors, principally VEGF receptor-2. Bevacizumab is a recombinant, humanized monoclonal anti-VEGF antibody which prevents the interaction of VEGF with its receptors. Bevacizumab normalizes tumour vasculature, increases chemotherapy delivery, reduces microvascular growth, inhibits progression of primary and metastatic disease. In the following case report we present the significant antitumour activity of bevacizumab in combination with chemotherapy in a patient with locally advanced metastatic liver involvement.

**Key words :** bevacizumab, chemotherapy, colorectal carcinoma

### Úvod:

Kolorektální karcinom (KRK) představuje skupinu nádorových subtypů s rozdílným chováním, které vyžadují i rozdílný terapeutický přístup. Je obecně známý fakt, že agresivita novotvaru jde ruku v ruce s neoangiogenezí zajišťující dostatečný přísun kyslíku a živin nádorovým buňkám. Klíčovým faktorem pro novotvorbu cév je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který po vazbě se specifickými receptory na endotelových buňkách (VEGFR-1, VEGFR-2) aktivuje receptorové tyrozinkinázy. Výsledkem je proliferace a migrace endotelových buněk a inhibice jejich apoptózy. Exprese VEGF je asociována s nádorovým růstem, angiogenezí, metastazováním a je spojena se zhoršenou prognózou u kolorektálního karcinomu. Tyto okolnosti vedly vědecký výzkum k snahám o cílenou inhibici VEGF jako prostředku protinádorové terapie. Bevacizumab je první klinicky zkoušená rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka proti VEGF, blokuje vazbu VEGF na jeho receptory. Neutralizace biologické aktivity VEGF snižuje vaskularizaci nádoru a tím inhibuje růst nádoru a snižuje riziko metastazování. Mimoto byl v experimentálních studiích prokázán synergní protinádorový účinek mezi bevacizumabem a chemoterapií, který lze vysvětlit snazším průnikem cytostatik do nádoru, v němž dochází vlivem bevacizumabu k poklesu nitronádorového tlaku (1).

Výsledky studií u kolorektálního karcinomu ukazují, že cílená léčba monoklonální protilátkou proti VEGF v kombinaci

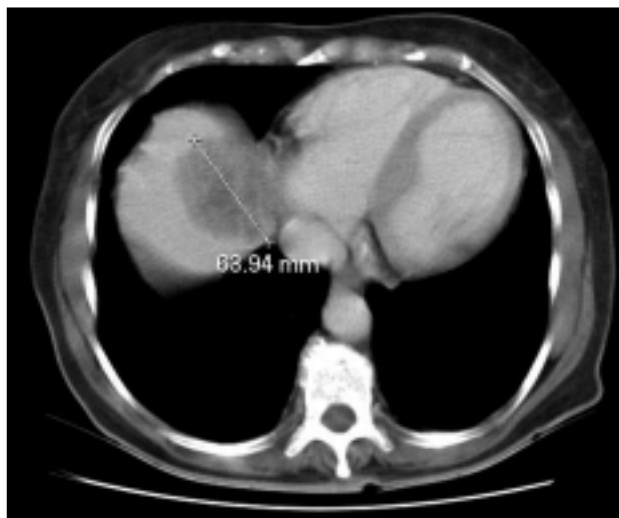
se standardní chemoterapií 5 - fluorouracil/kyselina folinová (studie AVF2192g) nebo 5-fluorouracil/kyselina folinová/irinotekan (studie AVF2107g) zvýšila počet léčebných odpovědí, prodloužila délku remise a přežití nemocných s relabujícím nebo metastatickým KRK, tab. 1 (2-4). Na základě těchto výsledků agentura FDA v USA schválila bevacizumab pro léčbu metastatického KRK v rámci 1. linie chemoterapie, od 1. července tohoto roku je podání této léčby možné i v ČR.

Jako součást komplexní léčby metastatického kolorektálního karcinomu se bevacizumab jeví slibným v kombinaci i s dalšími cytostatiky, například kapecitabinem, 5-fluorouracilem a oxaliplatinou (5). Na výsledky současně probíhajících klinických studií s bevacizumabem v adjuvantním podání (AVANT, NSABP C-08) si budeme muset ještě nějaký čas počkat.

### Popis případu

V prosinci 2004 byla do konziliární ambulance MOÚ odeslána 54-letá žena, která podstoupila na sektorovém chirurgickém pracovišti resekci rektosigmoidu pro karcinom rekta, histologicky se jednalo o adenokarcinom G2, pT3N2M1 (solitární inoperabilní metastáza jaterní). Pro dehiscenci anastomózy byla následně provedena dvouhlavňová transversostomie s evakuací presakrálního abscesu. Z interkurencí byla v dokumentaci uvedena hypertenzní nemoc III. stupně dle WHO kompenzována medikací, chronická ischemická choroba srdeční

bez syndromu anginy pectoris, stav po prodělaném netransmurálním infarktu myokardu před 5 lety, hypothyreosa na substituční terapii. Pacientka byla dispenzarizována v nefrologické ambulanci pro chronickou glomerulonefritidu, segmentárně fokální formu, nefrotický syndrom. Na našem pracovišti bylo provedeno celkové přešetření za účelem stanovení aktuálního rozsahu nemoci. Na sumačním snímku hrudníku je popsána hraniční šíře srdečního stínu, bez průkazných metastáz. CT vyšetření popisuje objemnou solitární metastázu na rozhraní pravého a levého jaterního laloku velikosti 64x55x49mm (obr. 1) a presakrálně infiltrát nejspíše jen jizevnatých změn s přitaženou dělohou a pooperačními změnami na rektu. Byla zaznamenána zvýšená hodnota nádorových markerů, CEA: 61,2 ug/l (norma do 4,6), CA 19-9: 585,0 kU/l (norma do 37,0). V době zahájení léčby byl výkonnostní stav pacientky dle Karnofského hodnocen jako 100%, byly přítomny normální hodnoty krevního obrazu a biochemického vyšetření včetně renálních funkcí s výjimkou proteinurie za 24 hodin (395 mg/den, norma 0-120mg). Tato však nebyla kontraindikací ke zvážení aplikace bevacizumabu v kombinaci se systémovou chemoterapií. Před zahájením terapie byl pacientce implantován podkožní port.



**Obr. 1:** CT jater před zahájením systémové chemobioterapie. Solitární metastatické ložisko vysoko v pravém laloku velikosti cca 64x55x49mm (segment S4a/S8), ostatní jaterní parenchym přiměřené denzity bez ložiskových změn.

#### Léčebné schéma - FOLFOX4 a bevacizumab:

Kyselina folinová 200 mg/m<sup>2</sup> v 2 hodinové infuzi, 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus a následně 22 hodinová infuze 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, den 1., 2., interval 2 týdny. Bevacizumab v dávce 5 mg/kg byl podáván i.v. jednou za 2 týdny (první aplikace na 90 minut, následně 60 minut, třetí a další aplikace na 30 minut).

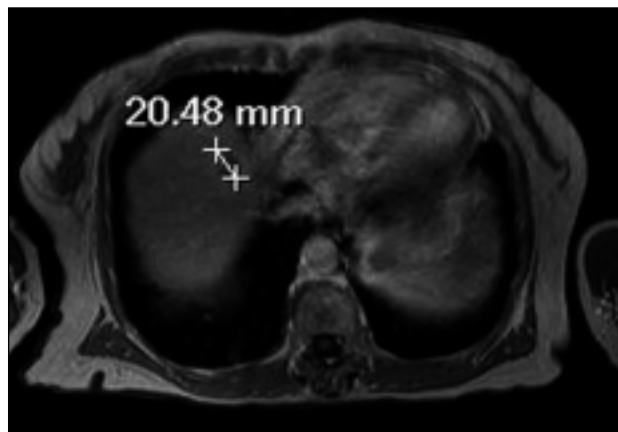
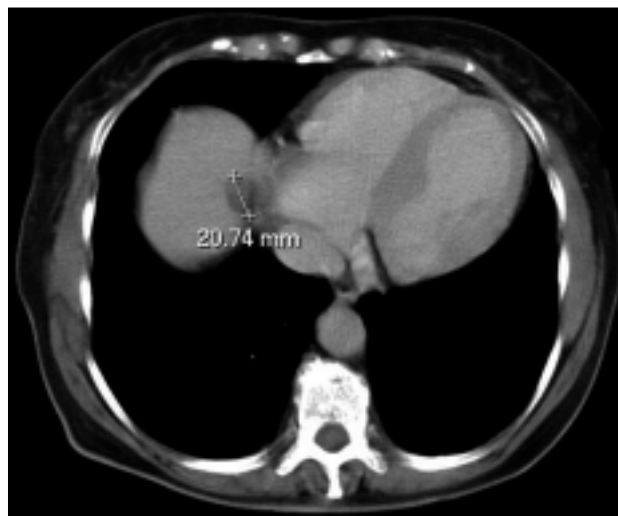
#### Nežádoucí účinky léčby:

Vzhledem k dobré toleranci a výrazné protinádorové účinnosti bylo podáno XVII. cyklů chemobioterapie. V průběhu léčby byla zaznamenána trombocytopenie stupně 1, anémie stupně 1 a asymptomatická lymfopenie stupně 3. Pro proteinurii > 1 g/24 hodin nebyla protilátka aplikována při 7., 13. a 16. sérii chemoterapie. Neurotoxicita nepřesahovala stupeň 1.

#### Účinnost režimu:

V průběhu léčby došlo k normalizaci nádorových markerů a výrazné regresi jaterního nálezu dle zobrazovacích metod (obr. 2, 3). CT vyšetření opakovaně prokazuje v pánvi výrazný, velikostně stacionární presakrální infiltrát. Nukleární magnetická rezonance pánve vylučuje lokální recidivu či rezidu

dum původně lokálně pokročilého karcinomu rekta. V říjnu pacientka podstupuje laparotomii. Peroperačně je viditelná solitární metastáza, působící nekrotickým dojmem po předchozí chemoterapii, těsně naléhající na průběh pravé jaterní žíly. Je indikována resekce s resekční linií 1 cm od ložiska (obr. 4).



**Obr. 2, 3:** CT a MR jater po XVII. cyklech chemobioterapie. Výrazná regrese solitární jaterní metastázy.



**Obr. 4:** Pooperační CT jater. Játro neuvětšena, stav po resekci solitární metastázy na rozhraní obou laloků, svorky v operačním poli, bez zjevného ložiskového postižení v jaterní tkáni.

Tab. č. 1: Terapeutické schéma a účinnost v klinických studiích

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                           |                          |                            |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------|
| <b>Studie II. fáze AVF2192g</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                           |                          |                            |                     |
| Randomizovaná, dvojitě zaslepená, klinická studie II. fáze hodnotící účinnost a bezpečnost léčby bevacizumabem v kombinaci s 5-FU/FA v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu, kteří nebyli vhodnými kandidáty pro léčbu irinotekanem.                                                                                            |                           |                          |                            |                     |
| <i>Léčebné schéma: 5-FU/FA +/- bevacizumab</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                           |                          |                            |                     |
| 5-Fluorouracil: 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. jednou týdně podobu 6 týdnů během 8-týdenního období<br>Kyselina folinová: 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. jednou týdně podobu 6 týdnů během 8-týdenního období<br>Bevacizumab: 5 mg/kg i.v. jednou za 2 týdny                                                                                                  |                           |                          |                            |                     |
| <b>Studie III. fáze AVF2107g</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                           |                          |                            |                     |
| Randomizovaná, dvojitě zaslepená, klinická studie III. fáze hodnotící účinnost a bezpečnost léčby bevacizumabem v kombinaci s 5-FU/FA/irinotekan v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu.                                                                                                                                        |                           |                          |                            |                     |
| <i>Léčebné schéma: IFL +/- bevacizumab</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                           |                          |                            |                     |
| Irinotekan: 125 mg/m <sup>2</sup> i.v. jednou týdně po dobu 4 týdnů během 6-týdenního období<br>5-Fluorouracil: 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. jednou týdně po dobu 4 týdnů během 6-týdenního období<br>Kyselina folinová: 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. jednou týdně po dobu 4 týdnů během 6-týdenního období<br>Bevacizumab: 5 mg/kg i.v. jednou za 2 týdny |                           |                          |                            |                     |
| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Studie II. fáze: AVF2192g |                          | Studie III. fáze: AVF2107g |                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5-FU/FA<br>+ placebo      | 5-FU/FA<br>+ bevacizumab | IFL<br>+placebo            | IFL<br>+bevacizumab |
| Počet pacientů                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 105                       | 104                      | 411                        | 402                 |
| Celková doba přežívání (OS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                           |                          |                            |                     |
| Medián (měsíců)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 12,9                      | 16,6                     | 15,6                       | 20,3                |
| Přežití bez známek progresu (PFS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |                          |                            |                     |
| Medián (měsíců)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5,5                       | 9,2                      | 6,2                        | 10,6                |
| Celková léčebná odpověď (ORR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |                          |                            |                     |
| Četnost (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 15,2                      | 26                       | 34,8                       | 44,8                |
| Trvání odpovědi na léčbu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                           |                          |                            |                     |
| Medián (měsíců)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6,8                       | 9,2                      | 7,1                        | 10,4                |

*Histopatologický nález:*  
Patologem je popsáno pouze ložisko resorptivně reparativních změn, bez známek předchozího neoproduktu - kompletní histopatologická remise metastázy po chemoterapii.

**Závěr:**  
Bevacizumab je první registrovanou antiangiogenní léčbou s prokázaným významným prodloužením přežití pacientů

s metastatickým kolorektálním karcinomem. Lze očekávat, že vzhledem k vzájemné potenciaci účinku bevacizumabu s chemoterapií při současné nesynergní toxicitě, se tato anti-VEGF protilátka stane v blízké budoucnosti neodmyslitelnou součástí adjuvantní a neoadjuvantní léčby s kurativním záměrem.

Došlo: 2. 12. 2005  
Přijato: 12. 12. 2005

Literatura

1. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.

2. 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.

3. Kabbinnar F, Hurwitz H, 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

4. Kabbinnar 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.

5. Hochster H, Welles L, Hart L et al. Bevacizumab (B) with oxaliplatin (O)-based chemotherapy in the first-line therapy of metastatic colorectal cancer (mCRC): preliminary results of the randomized „TREE-2“ trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Symposium, Hollywood, Florida, January 27-29 2005.